Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 03-21895

54. **TÍTULO** COMPUESTOS PIRAZOLES UTILES COMO INHIBIDORES DE PROTEIN QUINASAS.

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** C07D403/12, A61K 31/506

71. **SOLICITANTE** VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED

DOMICILIO CAMBRIDGE, MA, USA.

74. **APODERADO** ERNESTO CAVELIER FRANCO

22. **BOGOTÁ, D. C.,** 14 DE MARZO DE 2003

(FORMA P-10)

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

03 021895 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03021895 00000000 Folios: 486
Fecha (AMD): 2003-03-14 17:28:27
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 0020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

① **SOLICITUD DE :**

[X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[ ] Capítulo I. [X] Capítulo II.

② **SOLICITANTE (71)**

Nombre: Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Dirección: 130 Waverly Street
Cambridge, MA, U.S.A.

Nacionalidad o Domicilio: U.S.A.

Lugar de Constitución: U.S.A.

Teléfono: Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. [ ] NIT [ ]

C.E. [ ] Otro [ ]

Cual _____

Número _____

③ **REPRESENTANTE O APODERADO**

Nombre: Ernesto Cavelier Franco

Dirección: Carrera 9 No. 74-08 Of. 504

Teléfono: 3764200 Fax: 3761707

E-mail: Ernesto.Cavelier@prc-laws.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. [X] NIT [ ]

C.E. [ ] Otro [ ]

Cual _____

Número 19.081.620 TP 1519

④ **INVENTOR (ES) (72)**

Nombre: Ver Anexo

Dirección:

Nacionalidad o Domicilio

⑤ **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/US01/29940 Fecha 14/09/2001

Publicación Internacional No. WO 02/22607 A1 Fecha 21/03/2002

⑥ **Título (54)** COMPUESTOS PIRAZOLES UTILES COMO INHIBIDORES DE PROTEIN QUINASAS

⑦ **Clasificación Internacional (51)** C07D403/12 , A61K 31/1506

⑧ **Prioridad.** SI [X] NO [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
Ver Anexo		Hoja Anexa

⑨ **Comprobante de pago No.** 18868 **Fecha** 14/03/03

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

3020 F06 (12-04-01)

2

(10) **ANEXOS**

- [X] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [ ] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [ ] Poderes, si fuere el caso.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones
- [X] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [X] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [X] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [X] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] Arte Final 12X12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [ ] Otros

(11) **FIGURA CARACTERISTICA:**

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: Ernesto Cavelier Franco

FIRMA: Ernesto Cavelier

C.C.19.091.620 Bogotá T.P. 11519

ANEXO INVENTORES

Robert Davies, un ciudadano inglés domiciliado en 65 Orient Avenue, Arlington, MA 02474, Estados Unidos de América; **David Bebbington**, un ciudadano americano domiciliado en 6 Linden Close, Newbury, Berkshire, Reino Unido de la Gran Bretaña, R6141QA; **Ronald Knegtel**, un ciudadano americano domiciliado en 3 Bath Court, Bath Street, Abingdorn, Bath and South East Somerset, Reino Unido de la Gran Bretaña; **Marion Wannamaker**, una ciudadana americana domiciliada en 375 Harvard Road, Stow, MA 01775, Estados Unidos de América; **Pan Lin**, un ciudadano chino, domiciliado en 15 Mystic View Terrace, Arlington, MA 02474, Estados Unidos de América; **Cornelia Forester**, una ciudadana americana domiciliada en 8 Nancy Avenue, Pelham, NH 03076, Estados Unidos de América; **Albert Pierce**, un ciudadano americano domiciliado en 123 Orchard Street, Apt No. 36, Somerville, MA 02144, Estados Unidos de América; y **David Kay**, un ciudadano inglés domiciliado en 4 Church Path, Purton Wiltshire, Reino Unido de la Gran Bretaña SN5 9DR.

ANEXO PRIORIDADES

1.	**Fecha de Radicación:**	**15 de Septiembre de 2000**
	Número:	**60/232,795**
	País:	**Estados Unidos de América**
2.	**Fecha de Radicación:**	**21 de Diciembre de 2000**
	Número:	**60/257,887**
	País:	**Estados Unidos de América**
3.	**Fecha de Radicación:**	**27 de Abril de 2001**
	Número:	**60/286,949**
	País:	**Estados Unidos de América**

COMPUESTOS PIRAZOLES UTILES COMO INHIBIDORES DE PROTEIN QUINASAS

RESUMEN

Esta invención describe novedosos compuestos pirazoles de fórmula II; en donde el Anillo C se selecciona de un anillo fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, o 1,2,3-triazinilo, y R^2, $R^{2'}$, R^X y R^Y son como se describieron en la descripción. El Anillo C tiene un substituyente orto y es opcionalmente substituido en las posiciones no-orto. R^2 y $R^{2'}$ son opcionalmente tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un sistema de anillo fusionado, tal como un anillo quinazolina. Los compuestos son útiles como inhibidores de protein quinasas, especialmente como inhibidores de GSK-3, para tratar enfermedades tales como diabetes y la enfermedad de Alzheimer.

COMPUESTOS PIRAZOLES UTILES COMO INHIBIDORES DE PROTEIN QUINASAS

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica prioridad de la Solicitud de Patente Provisional US 60/232,795 presentada el 15 de Septiembre de 2000, la Solicitud de Patente Provisional US 60/257,887 presentada el 21 de Diciembre de 2000 y la Solicitud de Patente Provisional US 60/286,949 presentada el 27 de Abril de 2001. Los contenidos de dichas solicitudes son incorporados aquí como referencia.

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención es en el campo de la química medicinal y se relaciona con compuestos que son inhibidores de protein quinasa, composiciones que contienen tales compuestos y métodos de uso. De manera más particular, esta invención se relaciona con compuestos que son inhibidores de las protein quinasas GSK-3 y Aurora-2. La invención también se relaciona con métodos para tratar enfermedades asociadas con estas protein quinasas, tales como diabetes, cáncer y la enfermedad de Alzheimer.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La búsqueda de nuevos agentes terapéuticos ha sido enormemente ayudada en años recientes por un mejor entendimiento de la estructura de las enzimas y otras biomoléculas asociadas con enfermedades objetivo. Una clase importante de enzimas que ha sido el objeto de estudio extensivo es las protein quinasas.

Las protein quinasas median la transducción de señales intracelulares. Ellas hacen esto ocasionando una fosforil transferencia desde un nucleósido trifosfato a un aceptor de proteína que está involucrado en una ruta de señales. Existe un número de quinasas y rutas a través de las cuales estímulos extracelulares y otros estímulos ocasionan una variedad de respuestas celulares que ocurre dentro de la célula. Ejemplos de tales estímulos incluyen señales de tensión (stress) ambiental y química (por ejemplo, choque osmótico, choque de calor, radicación ultravioleta, endotoxina bacterial, H_2O_2), citoquinas (por ejemplo, interleuquina-1 (IL-1) y factor α de necrosis de tumor (TNF-α)), y factores de crecimiento (por ejemplo, factor estimulante de colonias de granulocitos macrofagos (GM-CSF), y factor de crecimiento de fibroblastos (FGF). Un estímulo extracelular puede ocasionar una o más respuestas celulares relacionadas con el crecimiento celular, la migración, la diferenciación, la secreción de hormonas, la activación de factores de transcripción, la

contracción muscular, el metabolismo de la glucosa, el control de la síntesis de proteína y la regulación del ciclo celular.

Muchas enfermedades son asociadas con respuestas celulares anormales desencadenadas por eventos mediados por protein quinasa. Estas enfermedades incluyen enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, cáncer, enfermedades cardiovasculares, alergías y asma, enfermedad de Alzheimer o enfermedades relacionadas con hormonas. De conformidad con lo anterior, ha habido un esfuerzo substancial en la química medicinal para encontrar inhibidores de protein quinasa que sean efectivos como agentes terapéuticos.

La Aurora-2 es una protein quinasa serin/treonina que ha esta implicada en el cáncer humano, tal como los tumores de colon, seno y otros tumores sólidos. Se cree que esta quinasa esta involucrada en los eventos de fosforilación de proteínas que regulan el ciclo celular. Específicamente, la Aurora-2 puede jugar un papel en el control de la segregación exacta de los cromosomas durante la mitosis. La regulación equivocada del ciclo celular puede conducir a la proliferación celular y a otras anormalidades. En el tejido de cáncer de colon humano, se ha encontrado que la proteína Aurora-2 estaba sobreexpresada. Ver Bischoff et al., *EMBO J.*, 1998, 17, 3052; Schumacher et al., *J. Cell Biol.*, 1998, 143, 1635-

1646; Kimura et al., *J. Biol. Chem.*, 1997, 272, 13766-13771.

La Glicogen Sintasa Quinasa-3 (GSK-3) es una protein quinasa serina/treonina compuesta por isoformas α y β, cada una de las cuales son codificadas por distintos genes [Coghlan et al., *Chemistry & Biology*, 7, 793-803 (2000); Kin y Kimmel, *Curr. Opinion Genetics Dev.*, 10, 508-514 (2000)]. La GSK-3 ha estado implicada en varias enfermedades que incluyen la diabetes, la enfermedad de Alzheimer, los desordenes del SNC tales como el desorden maníaco depresivo y las enfermedades neurodegenerativas, y la hipertrofia cardiomiocete [WO 99/65897; WO 00/38675; y Haq et al., *J. Cell Biol.* (2000) 151, 117]. Estas enfermedades pueden ser causadas por, o resultar en, la operación anormal de ciertas rutas de señales celulares en las cuales la GSK-3 juega un papel. Se ha encontrado que la GSK-3 fosforila y modula la actividad de un número de proteínas regulatorias. Estas proteínas incluyen la glicógeno sintasa, la cual es la enzima limitante de la velocidad necesaria para la síntesis de glicogeno, la proteína Tau asociada al microtubulo, el factor β-catenina de transcripción de genes, el factor e1F2B de iniciación de la traducción, al igual que la ATP citrato liasa, la axina, el factor-1 de choque de calor, la C-Jun, la C-Myc, la C-Myb, la CREB, y la CEPBα. Estas diversas proteínas objetivo implican a la GSK-3 en muchos

aspectos del metabolismo celular, la proliferación, la diferenciación y el desarrollo.

En una ruta mediada por la GSK-3 que es relevante para el tratamiento de la diabetes tipo II, la señal inducida por insulina conduce a la absorción de glucosa celular y a la síntesis del glicógeno. A lo largo de esta ruta, la GSK-3 es un regulador negativo de la señal inducida por la insulina. Normalmente, la presencia de insulina ocasiona la inhibición de la fosforilación mediada por la GSK-3 y la desactivación de la glicógeno sintasa. La inhibición de la GSK-3 conduce a la síntesis incrementada de glicógeno y la 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 donde la respuesta a la insulina está deteriorada, la síntesis del glicógeno y la absorción de la glucosa fallan en incrementarse a pesar de la presencia de niveles sanguíneos de insulina relativamente altos. Esto conduce a niveles sanguíneos anormalmente altos de glucosa con efectos agudos y a largo término que pueden resultar a la larga en enfermedad cardiovascular, falla renal y ceguera. En tales pacientes, la inhibición normal inducida por la insulina de la GSK-3 falla en ocurrir. También se ha reportado que en pacientes con diabetes tipo II, la GSK-3 se encuentra sobreexpresada (WO 00/38675). Los inhibidores terapéuticos de GSK-3 son, por lo tant ,

p tencialmente útiles para el tratamiento de los pacientes diabéticos que sufren de una respuesta deteriorada a la insulina.

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

Otro substrato de la GSK-3 es la β-catenina que es degradada después de la fosforilación con la GSK-3. Niveles reducidos de β-catenina han sido reportados en pacientes esquizofrénicos y también han sido asociados con otras enfermedades relacionadas con el incremento en 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)].

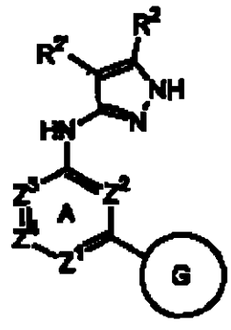
Como un resultado de la importancia biológica de la GSK-3, hay un interés actual en los inhibidores de GSK-3 terapéuticamente efectivos. Recientemente se han reportado pequeñas moléculas que inhiben la GSK-3 [WO 99/65897 (Chiron) y WO 00/38675 (SmithKline Beecham)].

Para muchas de las enfermedades anteriormente mencionadas, asociadas con la actividad anormal de la GSK-3, también se han colocado como objetivos otras protein quinasas para el tratamiento de las mismas enfermedades. Sin embargo, las diversas protein quinasas a menudo actuan a través de diferentes rutas biológicas. Por ejemplo, ciertos derivados quinazolina han sido reportados recientemente como inhibidores de la quinasa p38 (WO 00/12497 a Scios). Los compuestos se reportaron como útiles para el tratamiento de condiciones caracterizadas por la actividad incrementada de p38-α y/o la actividad incrementada de TGF-β. Mientras que la actividad de la p38 ha sido implicada en una amplia variedad de enfermedades, incluyendo diabetes, la quinasa p38 no está reportada como un constituyente de la ruta de señales de la insulina que regula la síntesis de glicógeno o la absorción de la glucosa. Por lo tanto, a diferencia de la GSK-3, no se esperaría que la inhibición de la p38 incrementara la síntesis del glicógeno y/o la absorción de la glucosa.

Hay una necesidad continua de encontrar nuevos agentes terapéuticos para el tratamiento de enfermedades humanas. Las protein quinasas aurora-2 y GSK-3 son objetivos especialmente atractivos para el hallazgo de nuevos terapéuticos debido a su importante papel en el cáncer, la diabetes, la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades.

DESCRIPCION DE LA INVENCIÓN

Se ha encontrado ahora que los compuestos de esta invención y las composiciones farmacéuticas de los mismos son efectivos como inhibidores de protein quinasa, particularmente como inhibidores de la aurora-2 y la GSK-3. Estos compuestos tienen la fórmula general I:

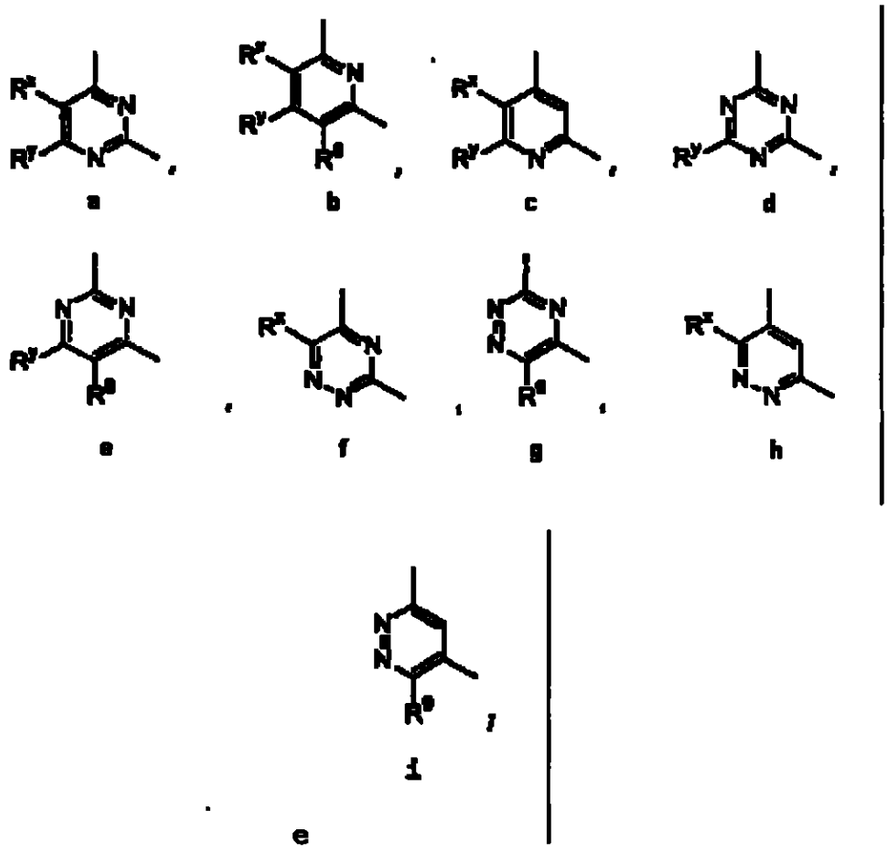


I

o un derivado farmacéuticamente aceptable o profármaco de los mismos, en donde:

Z^1 a Z^4 son como se describen más adelante;

El anillo A se selecci na del grupo que consiste de:



G es el Anillo C o el Anillo D;

El anillo C se selecciona de un fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, o un anillo 1,2,4-triazinilo, en donde dicho Anillo C tiene uno o dos orto substituyentes independientemente seleccionados de $-R^1$, cualquier posición carbono no-orto substituible en el Anillo C es independientemente substituida por $-R^5$, y dos substituyentes adyacentes sobre el Anillo son opcionalmente tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo de 5-6 miembros fusionado, insaturado o parcialmente insaturado, que

tiene 0-3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno, estando dicho anillo fusionado opcionalmente substituido por halógeno, oxo, o $-R^8$;

El Anillo D es un anillo monocíclico de 5-7 miembros o un anillo bicíclico de 8-10 mimebros seleccionados de arilo, heteroarilo, heterociclilo o carbociclilo, teniendo dicho anillo heteroarilo o heterociclilo 1-4 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde el Anillo D es substituido en cualquier carbono del anillo substituible por oxo o $-R^5$, y en cualquier nitrógeno del anillo substituible por $-R^4$, con la condición de que cuando el Anillo D es un anillo arilo o heteroarilo de seis miembros, $-R^5$ es hidrógeno en cada uno de las posiciones orto de carbonos del Anillo D;

R^1 se selecciona de -halógeno, -CN, $-NO_2$, T-V-R^6, fenilo, anillo heteroarilo de 5-6 miembros, anillo heterociclilo de 5-6 miembros, o grupo alifático C_{1-6}, cada uno de dichos anillos fenilo, heteroarilo y heterociclilo opcionalmente substituidos por hasta tres grupos independientemente seleccionados de halógeno, oxo, o $-R^8$, dicho grupo alifático C_{1-6} opcionalmente substituidos con halógeno, ciano, nitro, u oxígeno, o R^1 y un substituyente adyacente tomados junto con sus átomos intervinientes forman dicho anillo fusionado al Anillo C;

R^x y R^y son independientemente seleccionados de T-R^3, o R^x y R^y son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo de 5-8 miembros fusionado,

insaturado o parcialmente insaturado, que tiene 0-3 heteroátomos del anillo seleccionados de oxígeno, azufre, o nitrógeno, en donde cualquier carbono substituible sobre dicho anillo fusionado formado por R^x y R^y es substituido por oxo o $T-R^3$, y cualquier nitrógeno substituible sobre dicho anillo formado por R^x y R^y es substituido por R^4;

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

R^2 y $R^{2'}$ son independientemente seleccionados de -R, -T-W-R^6, o R^2 y $R^{2'}$ son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo fusionado de 5-8 miembros, insaturado o parcialmente insaturado, que tiene 0-3 heteroátomos del anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, en donde cada carbono substituible en dicho anillo fusionado formado por R^2 y $R^{2'}$ es substituido por halógeno, oxo, -CN, $-NO_2$, $-R^7$, o $-V-R^6$, y cualquier nitrógeno substituible en dicho anillo formado por R^2 y $R^{2'}$ es substituido por R^4;

R^3 es seleccionado de -R, halógeno, -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 C_{1-6} opcionalmente substituido), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, -C=N-OR, $-N(R^7)CON(R^7)_2$, $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, o $-OC(=O)N(R^7)_2$;

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

cada R^4 es independientemente seleccionado de $-R^7$, $-COR^7$, $-CO_2$(alifático C_{1-6}), $-CON(R^7)_2$,, o $-SO_2R^7$, o dos R^4 en el mismo nitrógeno son tomados juntos para formar un anillo heterociclico o heteroarilo de 5-8 miembros;

cada R^5 es independientemente seleccionado de -R, halógeno, -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 C_{1-6} opcionalmente substituido), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, -C=N-OR, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, o $-OC(=O)N(R^4)_2$, o R^5 y un substituyente adyacente tomados junto con sus átomos intervinientes forman dicho anillo fusionado al Anillo C;

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 es independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente substituido, o

dos grupos R^6 en el mismo átomo de nitrógeno son tomados junto con el átomo de nitrógeno para formar un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5-6 miembros;

cada R^7 es independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente substituido, o dos R^7 en el mismo nitrógeno son tomados junto con el nitrógeno para formar un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5-8 miembros;

cada R^8 es independientemente seleccionado de un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente substituido, $-OR^6$, $-SR^6$, $-COR^6$, $-SO_2R^6$, $-N(R^6)_2$, $-N(R^6)N(R^6)_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-CON(R^6)_2$, o $-CO_2R^6$; y

R^9 se selecciona de -R, halógeno, -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 C_{1-6} opcionalmente substituido), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, -C=N-OR, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, o $-OC(=O)N(R^4)_2$.

Tal como se usan aquí, aplicarán las siguientes definiciones a menos que se indique otra cosa. La frase "opcionalmente substituido" se usa de manera intercambiable con la frase "substituido o no substituido" o con el término "(no)substituido". A menos que se indique otra cosa, un grupo opcionalmente substituido puede tener un substituyente en cada posición substituible del grupo, y cada sustitución es independiente de la otra.

El término "alifático", tal como se usa aquí, significa hidrocarburos C_{1-12} de cadena recta, ramificados o cíclicos, 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 lineales, ramificados o cíclicos, substituidos o no substituidos, e híbridos de los mismos tales como (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo o (cicloalquil)alquenilo. Los términos "alquilo", "alcoxi", "hidroxialquilo", "alcoxialquilo", y "alcoxicarbonilo", empleados solos o como parte de un radical más grande, incluyen tanto las cadenas rectas como las ramificadas que contienen de uno a doce átomos de carbono. Los términos "alquenilo" y "alquinilo" empleados solos o como parte de un radical más grande incluirán tanto las cadenas rectas como las ramificadas que contienen de dos a doce átomos de carbono. El término "cicloalquilo" empleado solo o como parte de un radical más grande incluirán hidrocarburos cíclicos C_3-C_{12} 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, de acuerdo con cada caso, substituidos 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 cuaternaria de cualquier nitrógeno básico. El término "nitrógeno" también incluye un nitrógeno substituible de un anillo heterocíclico. Por 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 el 3,4-dihidro-2*H*-pirrolilo), NH (como en el pirrolidinilo) o NR^+ (como en el pirrolidinilo N-substituido).

Los términos "carbociclo", "carbociclilo", "carbociclo", o "carbocíclico", tal como se usan aquí, significan un sistema de anillo alifático que tiene de tres a catorce miembros. Los términos "carbociclo", "carbociclilo", "carbociclo" o "carbocíclico", ya sea saturados o parcialmente insaturados, también hacen referencia anillos que están opcionalmente substituidos. Los términos "carbociclo", "carbociclilo", "carbociclo" o "carbocíclico" también incluyen anillos alifáticos que están fusionados a uno o más anillos aromáticos o no aromáticos, tal como en un decahidronaftilo o tetrahidronaftilo, en donde el radical o punto de unión esta en el anillo alifático.

El término "arilo" empleado solo o como parte de un radical más grande como en el "aralquilo", "aralcoxi", o "ariloxialquilo", hace referencia a los grupos de anillo

aromático que tienen de cinco a catorce miembros, tales como fenilo, bencilo, fenetilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 1-antracilo y 2-antracilo. El término "arilo" también hace referencia a anillos que están opcionalmente substituidos. El término "arilo" puede ser empleado de manera intercambiable con el término "anillo arilo". "Arilo" también incluye sistemas de anillos aromáticos policíclicos fusionados en los cuales un anillo aromático está fusionado a 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 emplea aquí, un grupo en el cual un anillo aromático está fusionado a uno o más anillos no aromáticos, tales como indanilo, fenantridinilo, o tetrahidronaftilo, en donde el radical o punto de unión está en el anillo aromático.

El término "heterociclo", "heterociclilo", o "heterociclico" como se usa aquí, incluye sistemas de anillos no aromáticos que tienen de cinco a catorce miembros, preferiblemente de cinco a diez, en los cuales uno o más carbonos del anillo, preferiblemente de uno a cuatro, son reemplazados cada uno de ellos por un heteroátomo tal como N, O, o S. Ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen 3-1H-benzimidazol-2-ona, (1-substituido)-2-oxo-benzimidazol-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, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, 4-tiazolidinilo, diazolonilo, diazolonilo N-substituido, 1-ftalimidinilo, benzoxanilo, benzopirrolidinilo, benzopiperidinilo, benzoxolanilo, benzotiolanilo, y benzotianilo. También está incluido dentro del alcance del término "heterocíclilo" o "heterociclico", tal como se emplea aquí, un grupo en el cual un anillo no aromático que contiene heteroátomos está fusionado a uno o más anillos aromáticos o no aromáticos, tal como en un indolinilo, cromanilo, fenantridinilo, o tetrahidroquinolinilo, en donde el radical o punto de unión está en el anillo no aromático que contienen heteroátomos. El término "heterociclo", "heterociclilo", o "heterocíclico", ya sea saturado o parcialmente insaturado, también hace referencia a los anillos que están opcionalmente substituidos.

El término "heteroarilo", empleado solo o como parte de un radical más grande como en "heteroaralquilo" o "heteroarilalcoxi", hace referencia a grupos de anillos heteroaromáticos que tienen de cinco a catorce miembros. Ejemplos de anillos heteroarilo incluyen 2-furanilo, 3-furanilo, N-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo,

2-oxadiazolilo, 5-oxadiazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-pirimidilo, 3-piridazinilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 5-tetrazolilo, 2-triazolilo, 5-triazolilo, 2-tienilo, 3-tienilo, carbazolilo, benzimidazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, indolilo, quinolinilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, benzooxazolilo, benzimidazolilo, isoquinolinilo, indolilo, isoindolilo, acridinilo, o benzoisoxazolilo. También está incluido dentro del alcance del término "heteroarilo", tal como se emplea aquí, un grupo en el cual un anillo heteroátomico está fusionado a uno o más anillos aromáticos o no aromáticos en donde el radical o punto de unión esta en el anillo heteroaromático. Ejemplos incluyen tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, y pirido[3,4-d]pirimidinilo. El término "heteroarilo" también hace referencia a los anillos que están opcionalmente substituidos. El término heteroarilo puede ser empleado de manera intercambiable con el término "anillo heteroarilo" o el término "heteroaromático".

Un grupo arilo (incluyendo aralquilo, aralcoxi, ariloxialquilo y similares) o heteroarilo (incluyendo heteroaralquilo y heteroarilalcoxi y similares) puede contener uno o más substituyentes. Ejemplos de substituyentes adecuados en el átomo de carbono insaturado de un grupo arilo, heteroarilo, aralquilo, o

heteroaralquilo incluyen un halógeno, $-R^o$, $-OR^o$, $-SR^o$, 1,2- metileno-dioxi, 1,2-etilenodioxi, OH protegido (tal como aciloxi), fenilo (Ph), Ph substituido, -O(Ph), -O(Ph) substituido, $-CH_2(Ph)$, $-CH_2(Ph)$ substituido, $-CH_2CH_2(Ph)$, $-CH_2CH_2(Ph)$ substituido, $-NO_2$, -CN, $-N(R^o)_2$, $-NR^oC(O)R^o$, $-NR^oC(O)N(R^o)_2$, $-NR^oCO_2R^o$, $-NR^oNR^oC(O)R^o$, $-NR^oNR^oC(O)N(R^o)_2$, $-NR^oNR^oCO_2R^o$, $-C(O)C(O)R^o$, $-C(O)CH_2C(O)R^o$, $-CO_2R^o$, $-C(O)R^o$, $-C(O)N(R^o)_2$, $-OC(O)N(R^o)_2$, $-S(O)_2R^o$, $-S(O)_2N(R^o)_2$, $-S(O)R^o$, $-NR^oSO_2N(R^o)_2$, $-NR^oSO_2R^o$, $-C(=S)N(R^o)_2$, $-C(=NH)-N(R^o)_2$, $-(CH_2)_yNHC(O)R^o$, $-(CH_2)_yNHC(O)R^o$, $-(CH_2)_yNHC(O)CH(V-R^o)(R^o)$; en donde R^o es hidrógeno, un grupo alifático substituido o no substituido, un anillo heteroarilo o heterocíclico no substituido, fenilo (Ph), Ph substituido, -O(Ph), -O(Ph) substituido, $-CH_2(Ph)$, o $-CH_2(Ph)$ substituido; y es 0-6; y V es un grupo ligante. Ejemplos de substituyentes en el grupo alifático del anillo fenilo de R^o incluyen amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, halógeno, alquilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquilaminocarboniloxi, dialquilaminocarboniloxi, alcoxi, nitro, ciano, carboxi, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, hidroxi, haloalcoxi, o haloalquilo.

Un grupo alifático o un anillo heterocíclico no aromático puede contener uno o más substituyentes. Ejemplos de substituyentes adecuados en el carbono saturado de un grupo alifático o de un anillo heterocíclico no aromático incluyen aquellos listados anteriormente para el carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo y los

siguientes: =O, =S, $=NNHR^*$, $=NN(R^*)_2$, =N-, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHCO_2$(alquilo), $=NNHSO_2$(alquilo), o $=NR^*$, en donde cada R^* es independientemente seleccionado de hidrógeno, un grupo alifático no substituido o un grupo alifático substituido. Ejemplos de substituyentes en el grupo alifático incluyen amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, halógeno, alquilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquilaminocarboniloxi, dialquilaminocarboniloxi, alcoxi, nitro, ciano, carboxi, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, hidroxi, haloalcoxi, o haloalquilo.

Substituyentes adecuados en el nitrógeno de un anillo heterocíclico no aromático incluyen $-R^+$, $-N(R^+)_2$, $-C(O)R^+$, $-CO_2R^+$, $-C(O)C(O)R^+$, $-C(O)CH_2C(O)R^+$, $-S(O)_2R^+$, $-S(O)_2N(R^+)_2$, $-C(=S)N(R^+)_2$, $-C(=NH)-N(R^+)_2$, y $-NR^+SO_2R^+$; en donde R^+ es hidrógeno, un grupo alifático, un grupo alifático substituido, fenilo (Ph), Ph substituido, -O(Ph), -O(Ph) substituido, $-CH_2$(Ph), $-CH_2$(Ph) substituido, o un anillo heteroarilo o heterocíclico no substituido. Ejemplos de substituyentes en el grupo alifático o el anillo fenilo incluyen amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, halógeno, alquilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquilaminocarboniloxi, dialquilaminocarboniloxi, alcoxi, nitro, ciano, carboxi, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, hidroxi, haloalcoxi, o haloalquilo.

El término "grupo ligante" o "ligante" significa un radical orgánico que conecta dos partes de un compuesto. Los ligantes típicamente están comprendidos por 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 alquilideno. La masa molecular de un ligante está típicamente en el rango de aproximadamente 14 a 200, preferiblemente en el rango de 14 a 96 con una longitud de hasta aproximadamente seis átomos. Ejemplos de ligantes incluyen una cadena de alquilideno C_{1-6} saturada o insaturada, la cual está opcionalmente sustituida, y en donde uno o dos carbonos saturados de la cadena son 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 -$NHSO_2$-.

El término "cadena alquilideno" hace referencia a una cadena de carbono recta o ramificada, opcionalmente sustituida, que puede estar completamente saturada o tener una o más unidades de insaturación. Los substituyentes opcionales son como se describieron anteriormente para un grupo alifático.

Una combinación de substituyentes o variables es permisible solo si tal combinación resulta en un compuesto estable o químicamente factible. Un compuesto estable o un compuesto químicamente factible es aquel en el cual la estructura química no es sustancialmente

alterada cuando se mantiene a una temperatura de 40 °C o menor, en la ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, por al menos una semana.

A menos que se indique de otra forma, las estructuras aquí descritas están también para querer decir que se incluyen todas las formas estereoquímicas de la estructura; esto es, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico. Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos sencillos al igual que las mezclas enantioméricas y diastereoméricas de los compuestos de la presente solicitud están dentro del alcance de la invención. A menos que se establezca de otra forma, las estructuras aquí descritas están también para querer decir que se incluyen compuestos que solo difieren en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen las estructuras de la presente solicitud excepto por el reemplazo de un hidrógeno por un deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por un carbono enriquecido ^{13}C- o ^{14}C- están dentro del alcance de esta invención.

Los compuestos de fórmula I o las sales de los mismos pueden estar fórmulados en composiciones. En una realización preferida, la composición es una composición farmacéutica. En una realización, la composición comprende una cantidad del inhibidor de protein quinasa efectiva para inhibir una protein quinasa, particularmente la GSK-3, en una muestra biológica o en

un paciente. En otra realización, los compuestos de esta invención y las composiciones farmacéuticas de los mismos, que comprenden una cantidad del inhibidor de protein quinasa efectiva para tratar o prevenir una condición mediada por la GSK-3 y un portador, coadyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptables, pueden estar fórmulados para la administración a un paciente.

El término "enfermedad" o "condición mediada por la GSK-3", tal como se usa aquí, significa cualquier enfermedad u otra condición o estado nocivos en los cuales se sabe que la GSK-3 juega un papel. Tales enfermedades o condiciones incluyen, sin limitación, diabetes, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, demencia asociada con SIDA, esclerosis lateral amiotrofica (AML), esclerosis múltiple (MS), esquizofrenia, hipertrofia del cardiomicete, reperfusión/isquemia, y calvicie.

Un aspecto de esta invención se relaciona con un método para incrementar la síntesis de glicógeno y/o disminuir los niveles sanguíneos de glucosa en un paciente con necesidad del mismo, cuyo método comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I o una composición farmacéutica del mismo. Este método es especialmente útil para los pacientes diabéticos. Otro método se relaciona con la inhibición de la producción de la proteína Tau hiperfosforilada, la cual es útil para

detener o disminuir la velocidad de avance de la enfermedad de Alzheimer. Otro método se relaciona con la inhibición de la fosforilación de la β-catenina, la cual es útil para tratar la esquizofrenia.

Otro aspecto de la invención se relaciona con la inhibición de la actividad de la GSK-3 en una muestra biológica, cuyo método comprende contactar la muestra biológica con un inhibidor de la GSK-3 de fórmula I.

Otro aspecto de esta invención se relaciona con un método de inhibir la actividad de la Aurora-2 en un paciente, cuyo método comprende la administración a un paciente de un compuesto de fórmula I o una composición que comprende dicho compuesto.

Otro aspecto de esta invención se relaciona con un método para tratar o prevenir una enfermedad mediada por la Aurora-2 con un inhibidor de la Aurora-2, cuyo método comprende la administración a un paciente con necesidad de tal tratamiento de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I o una composición farmacéutica del mismo.

El término "enfermedad" o "condición mediada por la Aurora-2", tal como se usa aquí, significa cualquier enfermedad o condición nociva en los cuales se sabe que la Aurora juega un papel. El término "enfermedad" o "condición mediada por la Aurora-2" también significa

aquellas enfermedades o condiciones que son aliviadas por el tratamiento con un inhibidor de la Aurora-2. Tales condiciones incluyen, sin limitación, cáncer. El término "cáncer" incluye, pero no se limita a los siguientes cánceres: de colon y de ovario.

Otro aspecto de la invención se relaciona con la inhibición de la actividad de la Aurora-2 en una muestra biológica, cuyo método comprende contactar la muestra biológica con el inhibidor de Aurora-2 de fórmula I, o una composición del mismo.

Otro aspecto de esta invención se relaciona con un método para el tratamiento o prevención de enfermedades mediadas por una CDK-2 con un inhibidor de la CDK-2, cuyo método comprende administrar a un paciente con necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I o una composición farmacéutica del mismo.

El término "enfermedad" o "condición mediada por la CDK-2", tal como se usa aquí, significa cualquier enfermedad u otra condición nociva en la cual se sabe que la CDK-2 juega un papel. El término "enfermedad" o "condición mediada por la CDK-2" también significa aquellas enfermedades o condiciones que son aliviadas por el tratamiento con un inhibidor de la CDK-2. Tales condiciones incluyen, sin limitación, el cáncer, la enfermedad de Alzheimer, la restenosis, la angiogenesis,

la glomerulonefritis, el citomegalovirus, el VIH, el herpes, la psoriasis, la aterosclerosis, la alopecia, y las enfermedades autoinmunes tales como la artritis reumatoide. Ver Fischer, P.M. y Lane, D.P., *Current Medicinal Chemistry*, 7, 1213-1245 (2000); Mani, S., Wang, C., Wu, K., Francis, R. y Pestell, R., *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 9, 1849 (2000); Fry, D.W. y Garrett, M.D., *Current Opinion in Oncologic, Endocrine & Metabolic Investigational Drugs*, 2, 40-59 (2000).

Otro aspecto de la invención se relaciona con la inhibición de la actividad de la CDK-2 en una muestra biológica o un paciente, cuyo método comprende administrar al paciente un compuesto de fórmula I o una composición que comprende dicho compuesto.

Otro aspecto de esta invención se relaciona con un método para el tratamiento o prevención de enfermedades mediadas por una ERK-2 con un inhibidor de la ERK-2, cuyo método comprende administrar a un paciente con necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I o una composición farmacéutica del mismo.

El término "condición mediada por la ERK", tal como se usa aquí, significa cualquier enfermedad, estado u otra condición nociva en la cual se sabe que la ERK juega un papel. El término "enfermedad" o "condición mediada por la ERK-2" también significa aquellas enfermedades o

condiciones que son aliviadas por el tratamiento con un inhibidor de la ERK-2. Tales condiciones incluyen, sin limitación, el cáncer, el ataque, la diabetes, la hepatomegalia, la enfermedad cardiovascular incluyendo cardiomegalia, la enfermedad de Alzheimer, la fibrosis cística, la enfermedad viral, las enfermedades autoinmunes, la aterosclerosis, la restenosis, la psoriasis, los desordenes alérgicos que incluyen el asma, la inflamación, los desordenes neurológicos y enfermedades relacionadas con las hormonas. El término "cáncer" incluye, pero no se limita a los siguientes cánceres: de pecho, de ovario, cervical, de prostata, de testículo, del tracto genitourinario, de esófago, de laringe, glioblastoma, neuroblastoma, de estomago, de piel, queratoacantoma, de pulmón, carcinoma epidermoide, carcinoma de grandes células, carcinoma de pequeñas células, adenocarcinoma de pulmón, de hueso, de colon, adenoma, de páncreas, adenocarcinoma, de tiroides, carcinoma folicular, carcinoma no diferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de vejiga, carcinoma de hígado y pasajes biliares, carcinoma de riñón, desordenes mieloides, desordenes linfoides, células peludas de Hodgkin, de cavidad bucal y faringe (oral), de labios, de lengua, de boca, de faringe, de intestino delgado, de colon-recto, de intestino grueso, de recto, de cerebro y sistema nervioso central, y leucemia. La protein quinasa ERK-2 y su implicación en varias enfermedades ha sido descrito [Bokemeyer et al. 1996, *Kidney Int.* 49, 1187; Anderson et al., 1990, *Nature*

343, 651; Crews et al., 1992, *Science* 258, 478; Bjorbaek et al., 1995, *J. Biol. Chem.* 270, 18848; Rouse et al., 1994, *Cell* 78, 1027; Raingeaud et al., 1996, *Mol. Cell Biol.* 16, 1247; Raingeaud et al. 1996; Chen et al., 1993 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90, 10952; Oliver et al., 1995, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 210, 162; Moodie et al., 1993, *Science* 260, 1658; Frey y Mulder, 1997, *Cancer Res.* 57, 628; Sivaraman et al., 1997, *J. Clin. Invest.* 99, 1478; Whelchel et al., 1997, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 16, 589].

Otro aspecto de la invención se relaciona con la inhibición de la actividad de la ERK-2 en una muestra biológica o un paciente, cuyo método comprende administrar al paciente un compuesto de fórmula I o una composición que comprende dicho compuesto.

Otro aspecto de esta invención se relaciona con un método para el tratamiento o prevención de enfermedades mediadas por una AKT con un inhibidor de la AKT, cuyo método comprende administrar a un paciente con necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I o una composición farmacéutica del mismo.

El término "condición mediada por la AKT", tal como se usa aquí, significa cualquier enfermedad, estado u otra condición nociva en la cual se sabe que la AKT juega un papel. El término "enfermedad" o "condición mediada por

la AKT" también significa aquellas enfermedades o condiciones que son aliviadas por el tratamiento con un inhibidor de la AKT. Las condiciones o enfermedades mediadas por la AKT incluyen, pero no se limitan a, los desordenes proliferativos, el cáncer, y los desordenes neurodegenerativos. La asociación de la AKT, también conocida como protein quinasa B, con varias enfermedades ha sido descrita [Khwaja, A., *Nature*, pp. 33-34, 1990; Zang, Q. Y., et al, *Oncogene*, 19 2000; Kazuhiko, N., et al, *The Journal of Neuroscience*, 20 2000].

Otro aspecto de la invención se relaciona con la inhibición de la actividad de la AKT en una muestra biológica o un paciente, cuyo método comprende administrar al paciente un compuesto de fórmula I o una composición que comprende dicho compuesto.

Otro aspecto de esta invención se relaciona con un método para el tratamiento o prevención de una enfermedad mediada por Src con un inhibidor de la Src, cuyo método comprende administrar a un paciente con necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I o una composición farmacéutica del mismo.

El término "condición mediada por la Src", tal como se usa aquí, significa cualquier enfermedad, estado u otra condición nociva en la cual se sabe que la Src juega un papel. El término "enfermedad" o "condición mediada por

la Src" también significa aquellas enfermedades o condiciones que son aliviadas por el tratamiento con un inhibidor de la Src. Tales condiciones incluyen, sin limitación, la hipercalcemia, la osteoporosis, la osteoartritis, el cáncer, el tratamiento sintomático de metastasis del hueso, y la enfermedad de Paget. La protein quinasa Src y su implicación en varias enfermedades ha sido descrita [Soriano, *Cell*, 69, 551 (1992); Soriano et al., *Cell*, 64, 693 (1991); Takayanagi, *J. Clin. Invest.*, 104, 137 (1999); Boschelli, *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)].

Otro aspecto de la invención se relaciona con la inhibición de la actividad de la Src en una muestra biológica o un paciente, cuyo método comprende administrar al paciente un compuesto de fórmula I o una composición que comprende dicho compuesto.

El término "portador, coadyuvante, o vehículo farmacéuticamente aceptables" hace referencia a un portador, coadyuvante, o vehículo no tóxicos que pueden ser administrados a un paciente, junto con un compuesto

de esta invención, y que no destruye la actividad farmacológica del mismo.

El término "paciente" incluye sujetos humanos y veterinarios.

El término "muestra biológica", tal como se usa aquí, incluye, sin limitación, cultivos de células o extractos de los mismos; preparaciones de una enzima adecuada para ensayos *in vitro*; material de biopsia obtenido de un mamífero o extractos del mismo; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas, u otros fluidos corporales o extractos de los mismos.

La cantidad efectiva para inhibir la protein quinasa, por ejemplo, la GSK-3 y la Aurora-2, es aquella que inhibe sensiblemente la actividad de la quinasa cuando se compara con la actividad de la enzima en ausencia de un inhibidor. Cualquier método puede ser empleado para determinar la inhibición, tal como, por ejemplo, los Ejemplos de Ensayos Biológicos descritos más adelante.

Los portadores farmacéuticamente aceptables que pueden ser empleados en estas composiciones farmacéuticas incluye, pero no están limitados a, intercambiadores iónicos, alumina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas de suero, tales como la albumina sérica humana, las sustancias tampón tales como los fosfatos, la glicina, el ácido sórbico, el sorbato de potasio, las

mezclas de gliceridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, fosfato ácido disódico, fosfato ácido de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, silica coloidal, trisilicato de magnesio, polivinil pirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilen glicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilen glicol y grasa de lana.

Las composiciones de la presente invención pueden ser administradas oralmente, parenteralmente, mediante spray de inhalación, tópicamente, rectalmente, nasalmente, bucalmente, vaginalmente o mediante un reservorio implantado. El término "parenteral" tal como se emplea aquí, incluye inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intra-articular, intra-sinovial, intrasternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal o técnicas de infusión. Preferiblemente, las composiciones son administradas oralmente, intraperitonealmente o intravenosamente.

Las formas inyectables estériles de las composiciones de esta invención pueden ser suspensiones acuosas u oleaginosas. Estas suspensiones puede ser fórmuladas de acuerdo con las técnicas conocidas en el arte empleando agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril puede también ser una solución o suspensión inyectables

estériles en un diluyente o solvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden ser empleados están el agua, la solución de Ringer y la solución de cloruro de sodio isotónico. Además, los aceites fijados estériles son convencionalmente empleados como un solvente o medio de suspensión. Para este propósito, cualquier aceite fijado suave puede ser empleado incluyendo mono- o di-glicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como el ácido oleico y sus derivados glicérido son útiles en la preparación de inyectables, dado que son aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como el aceite de oliva o el aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones aceitosas pueden también contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, tal como la carboximetil celulosa o agentes dispersantes similares que son normalmente empleados en la fórmulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables que incluyen las emulsiones y las suspensiones. Otros surfactantes normalmente empleados, tales como los Tweens, Spans y otros agentes emulsificantes o mejoradores de biodisponibilidad que son normalmente empleados en la fabricación de sólidos, líquidos u otras formas de dosificación farmacéuticamente aceptables, pueden también ser empleados para los propósitos de fórmulación.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden ser oralmente administradas en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable incluyendo, pero no limitándose a, cápsulas, tabletas, suspensiones o soluciones acuosas. En el caso de las tabletas para uso oral, los portadores normalmente empleados incluyen lactosa y almidón de maíz. Los agentes lubricantes, tales como el estearato de magnesio, son también típicamente adicionados. Para la administración oral en una forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen la lactosa y el almidón de maíz secado. Cuando las suspensiones acuosas son requeridas para uso oral, el ingrediente activo es combinado con agentes emulsificantes y de suspensión. Si se desea, también pueden ser adicionados ciertos agentes endulzantes, saborizantes o colorantes.

Alternativamente, las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden ser administradas en la forma de supositorios para administración rectal. Estos pueden ser preparados mezclando el agente con un excipiente no irritante adecuado, el cual es sólido a temperatura ambiente pero líquido a la temperatura rectal y, por lo tanto, se fundirá en el recto para liberar el medicamento. Tales materiales incluyen mantequilla de cacao, cera de abejas y polietilen glicoles.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención también pueden ser administradas tópicamente, especialmente

cuando el objetivo del tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles por aplicación tópica, incluyendo enfermedades del ojo, la piel, o el tracto intestinal inferior. Las fórmulaciones tópicas adecuadas son fácilmente preparadas para cada una de estas áreas u órganos.

La aplicación tópica para el tracto intestinal inferior puede ser efectuada en una fórmulación de supositorio rectal (ver anteriormente) o en una fórmulación de enema adecuada. Los parches tópicamente transdérmicos pueden ser también empleados.

Para aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticas pueden ser fórmuladas en un ungüento adecuado que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más portadores. Los portadores para administración tópica de los compuestos de esta invención incluyen, pero no están limitados a, aceite mineral, petrolato líquido, petrolato blanco, propilen glicol, polioxietileno, compuesto de polioxipropileno, cera emulsificante y agua. Alternativamente, las composiciones farmacéuticas pueden ser fórmuladas en una loción o crema adecuadas que contienen los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Tales portadores adecuados incluyen, pero no están limitados a, aceite mineral, monoestearato de sorbitan, polisorbato 60, ceras de cetil

ésteres, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

Para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticas pueden ser fórmuladas como suspensiones micronizadas en salina estéril de pH ajustado, isotónica, o preferiblemente, como soluciones en salina estéril de pH ajustado, isotónica, ya sea con o sin un preservativo tal como cloruro de bencilalconio. Alternativamente, para usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticas pueden ser fórmuladas en un ungüento tal como petrolato.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención también pueden ser administradas mediante aerosol nasal o inhalación. Tales composiciones son preparadas de acuerdo con técnicas bien conocidas en el arte de fórmulación farmacéutica y pueden ser preparadas como soluciones en salina, empleando alcohol bencílico u otros preservativos adecuados, promotores de absorción para incrementar la biodisponibilidad, fluorocarbonos, y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales.

Además de los compuestos de esta invención, los derivados o profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención también pueden ser empleados en las composiciones para tratar o prevenir las enfermedades o desordenes anteriormente identificados.

Un "derivado o profármaco farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal, éster, sal de un éster u otro derivado farmacéuticamente aceptable de un compuesto de esta invención que, con la administración a un receptor, es capaz de proveer, ya sea directamente o indirectamente, un compuesto de esta invención o un metabolito inhibidoramente activo o residuo del mismo. Los derivados o profármacos particularmente favorecidos son aquellos que incrementan la biodisponibilidad de los compuestos de esta invención cuando tales compuestos son administrados a un paciente (por ejemplo, permitiendo que un compuesto oralmente administrado sea más fácilmente absorbido en la sangre) o que incrementan el envío del compuesto progenitor a un compartimento biológico (por ejemplo, el cerebro o el sistema linfático) relativo a las especies progenitoras.

Los profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen, sin limitación, ésteres, ésteres de aminoácidos, ésteres fosfato, sales metálicas y ésteres sulfonato.

Sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen aquellas derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de sales ácidas adecuadas incluyen acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, benzensulfonato, bisulfato, butirato, citrato, camforato, camforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato,

dodecilsulfato, etanosulfonato, formato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidrocloruro, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, salicilato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, tosilato y undecanoato. Otros ácidos, tales como oxálico, aunque no son por sí mismos farmacéuticamente aceptables, pueden ser empleados en la preparación de sales útiles como intermediarios en la obtención de los compuestos de la invención y sus sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables.

Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos (por ejemplo, sodio y potasio), de metales alcalinotérreos (por ejemplo, magnesio), de amonio y de N^+(alquilo C_{1-4})$_4$. Esta invención también comprende la quaternización de cualesquiera grupos básicos que contienen nitrógeno de los compuestos aquí revelados. Los productos solubles o dispersables en agua o aceite pueden ser obtenidos mediante tal quaternización.

La cantidad de inhibidor de protein quinasa que puede ser combinada con los materiales portadores para producir una forma de dosificación sencilla variará dependiendo del paciente tratado y el modo particular de administración.

Preferiblemente, las composiciones deben ser fórmuladas de manera que una dosificación de entre 0.01 - 100 mg/kg de peso corporal/día del inhibidor pueda ser administrada a un paciente que recibe estas composiciones.

También debe entenderse que una dosificación y régimen de tratamiento específicos 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 velocidad de excreción, la combinación de medicamentos, y el juicio del médico tratante y la severidad de la enfermedad particular a ser tratada. La cantidad del inhibidor dependerá también de el compuesto particular en la composición.

Dependiendo de la condición particular mediada por la protein quinasa a ser tratada o prevenida, agentes terapéuticos adicionales, que son normalmente administrados para tratar o prevenir esa condición, pueden ser administrados junto con los inhibidores de esta invención. Por ejemplo, en el tratamiento de la diabetes, otros agentes anti-diabéticos pueden combinarse con los inhibidores de la GSK-3 de esta invención para tratar la diabetes. Estos agentes incluyen, sin limitación, insulina o análogos de insulina, en forma inyectable o de inhalación, glitazonas, inhibidores alfa

glucosidasa, biguanidas, sensibilizadores de la insulina, y sulfonil ureas.

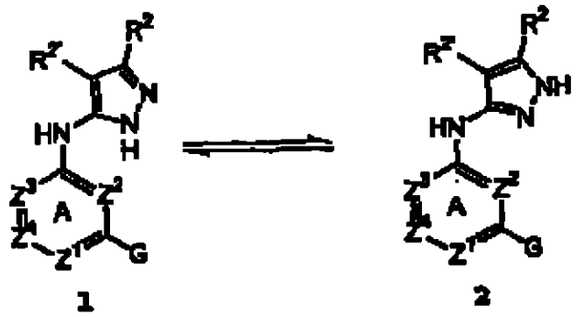
Otros ejemplos de agentes que pueden ser también combinados con los inhibidores de esta invención incluyen, sin limitación, agentes quimoterapéuticos u otros agentes anti-proliferativos tales como adriamicina, dexametasona, vincristina, ciclofosfamida, fluorouracilo, topotecan, taxol, interferones, y derivados de platino; agentes anti-inflamatorios tales como corticosteroides, bloqueadores del TNF, IL-1 RA, azatioprina, ciclofosfamida, y sulfasalazina; agentes inmunomoduladores e inmunosupresores tales como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, micofenolato mofetil, interferones, corticosteroides, ciclofosfamida, azatioprina, y sulfasalazina; factores neurotróficos tales como inhibidores de la acetilcolinesterasa, inhibidores de la MAO, interferones, interferones, anti-convulsivos, bloqueadores de canales iónicos, riluzol, y agentes anti-Parkinson; agentes para tratar enfermedad cardiovascular tales como los bloqueadores beta, los inhibidores de ACE, diuréticos, nitratos, bloqueadores del canal de calcio, y estatinas; agentes para el tratamiento de la enfermedad del hígado tales como corticosteroides, colestiramina, interferones, y agentes anti-virales; agentes para el tratamiento de desordenes sanguíneos tales como corticosteroides, agentes anti-leucémicos, y factores de crecimiento; y agentes para el

tratamiento de desordenes de inmunodeficiencia tales como la gama globulina.

Esos agentes adicionales pueden ser administrados de manera separada de la composición que contiene el inhibidor de la protein quinasa, como parte de un régimen de dosis múltiple.

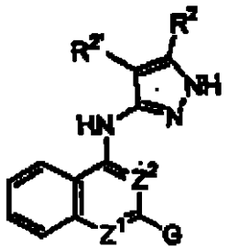
Alternativamente, esos agentes pueden ser parte de una forma de dosificación sencilla, mezclados junto con el inhibidor de protein quinasa de esta invención en una composición sencilla.

Los compuestos de esta invención pueden existir en formas tautoméricas alternativas, tales como en los tautómeros 1 y 2 mostrados más adelante. A menos que se indique otra cosa, la representación de cualquier tautómero quiere decir que incluye el otro.

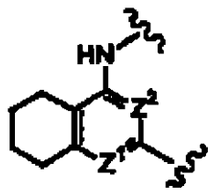


R^x y R^y (en las posiciones Z^3 y Z^4, respectivamente) pueden ser tomados juntos para formar un anillo

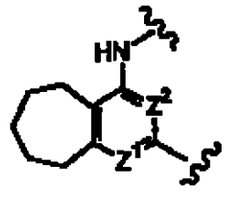
fusionado, suministrando un sistema de anillo bicíclico que contiene el Anillo A. Los anillos preferidos R^x/R^y incluyen un anillo insaturado o parcialmente insaturado de 5-, 6-, 7-, u 8- miembros que tiene 0-2 heteroátomos, en donde dicho anillo R^x/R^y esta opcionalmente substituido. Ejemplos de sistemas de Anillo A son mostrados más adelante por los compuestos I-A a I-DD, en donde Z^1 es nitrógeno o $C(R^9)$ y Z^2 es nitrógeno o C(H).



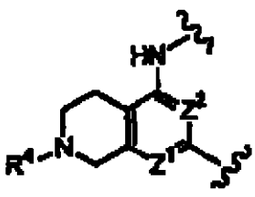
I-A



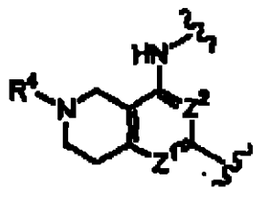
I-B



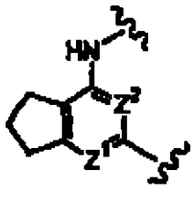
I-C



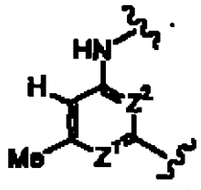
I-D



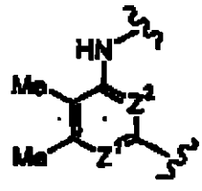
I-E



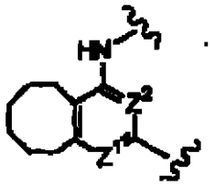
I-F



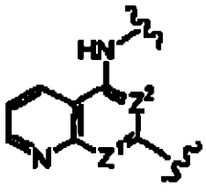
I-G



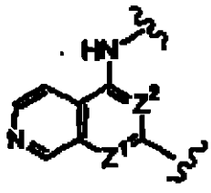
I-H



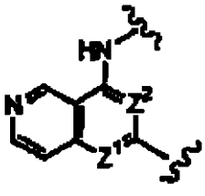
I-I



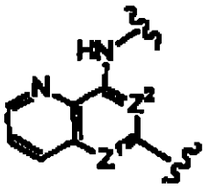
I-J



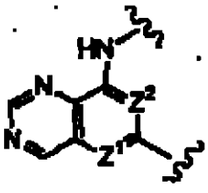
I-K



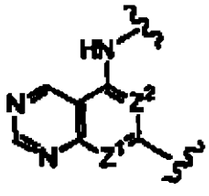
I-L



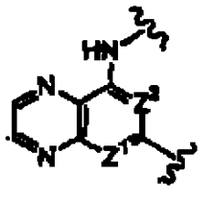
I-M



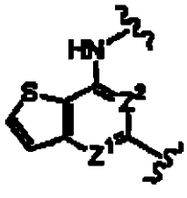
I-N



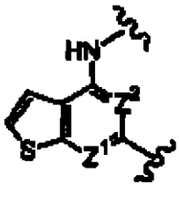
I-O



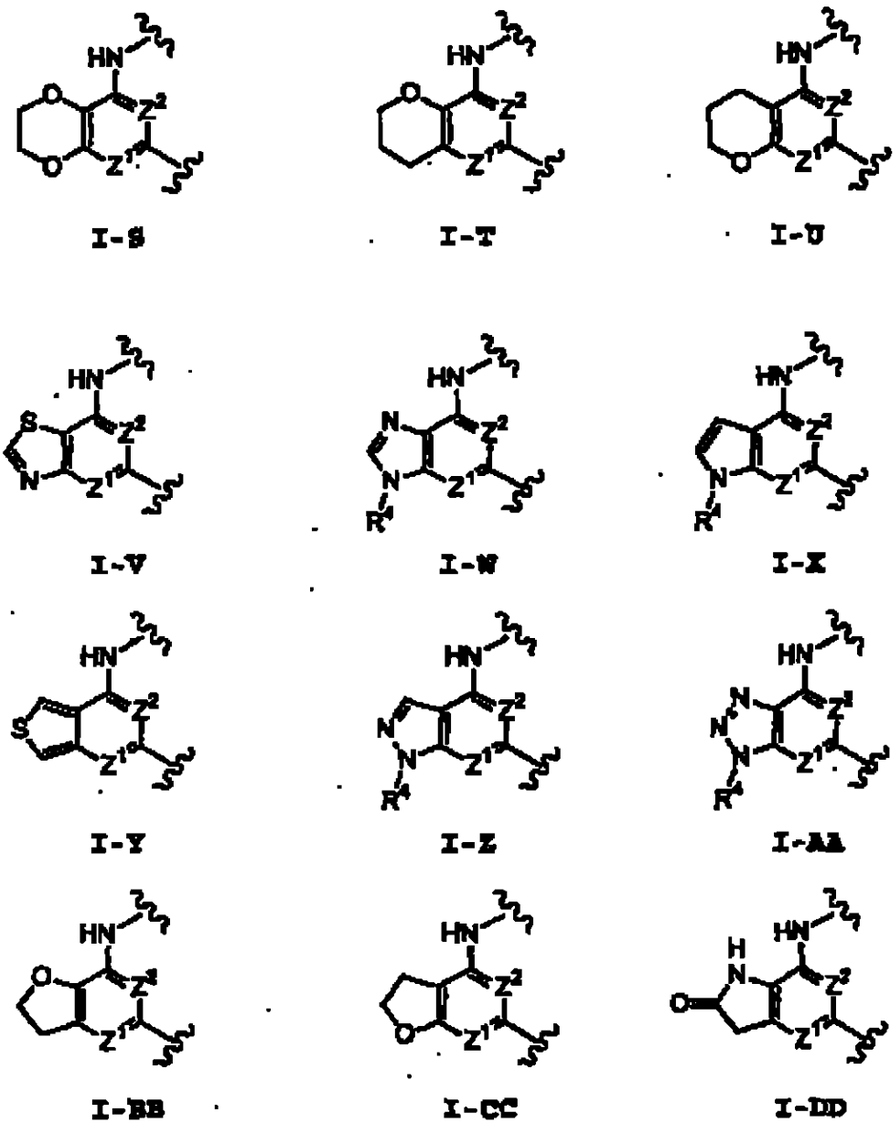
I-P



I-Q



I-R



Los sistemas de Anillo A bicíclico preferidos incluyen I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, I-G, I-H, I-I, I-J, I-K, I-L, y I-M, más preferiblemente I-A, I-B, I-C, I-F, y I-H, y aún más preferiblemente I-A, I-B, y I-H.

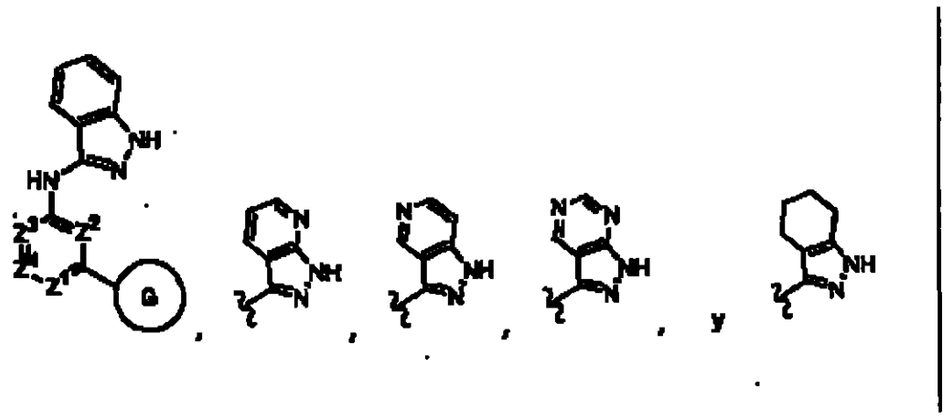
En el sistema de Anillo A monocíclico, los grupos R^x preferidos, cuando están presentes, incluyen hidrógeno, alquilo, o dialquilamino, acetamido, o un grupo alifático C_{1-4} tal como metilo, etilo, ciclopropilo, isopropilo o t-

butilo. Grupos R^Y preferidos, cuando están presentes, incluyen T-R^3 en donde T es un enlace de valencia o un metileno, y R^3 es -R, $-N(R^4)_2$, o -OR. Ejemplos de R^Y preferidos incluyen 2-piridilo, 4-piridilo, piperidinilo, metilo, etilo, ciclopropilo, isopropilo, t-butilo, alquilo- o dialquilamino, acetamido, fenilo opcionalmente substituido tal como fenilo o fenilo substituido con halógeno, y metoximetilo.

En los sistemas de Anillo A bíciclicos, el anillo formado cuando R^X y R^Y son tomados juntos puede ser substituido o no substituido. Los substituyentes adecuados incluyen -R, halógeno, -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 C_{1-6} opcionalmente substituido), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, -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 donde R y R^4 son como se definieron anteriormente. Los substituyentes preferidos del anillo R^X/R^Y incluyen -R, -OR, -COR, $-CO_2R$, $-CON(R^4)_2$, -CN, o $-N(R^4)_2$, en donde R es hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente substituido.

R^2 y $R^{2'}$ pueden ser tomados juntos para formar un anillo fusionado, proporcionando así un sistema de anillo bicíclico que contiene un anillo pirazol. Los anillos fusionados preferidos incluyen, benzo, pirido, pirimido, y un anillo carbociclo parcialmente insaturado de 6 miembros, en donde dicho anillo fusionado es

opcionalmente substituido. Estos son ejemplificados en los siguientes compuestos de fórmula I que tienen un sistema de anillo bicíclico que contiene pirazol:

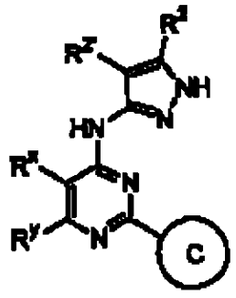


Los substituyentes preferidos en el anillo fusionado $R^2/R^{2'}$ incluyen uno o más de los siguientes: -halógeno, -$N(R^4)_2$, -alquilo C_{1-3}, -haloalquilo C_{1-3}, -NO_2, -O(alquilo C_{1-3}), -CO_2(alquilo C_{1-3}), -CN, -SO_2(alquiloC_{1-3}), -SO_2NH_2, -$OC(O)NH_2$; -NH_2SO_2(alquilo C_{1-3}), -NHC(O)(alquilo C_{1-3}), -$C(O)NH_2$, y -CO(alquilo C_{1-3}), en donde el (alquilo C_{1-3}) es más preferiblemente metilo.

Cuando el sistema de anillo pirazol es monocíclico, los grupos R^2 preferidos incluyen hidrógeno, alifático C_{1-4}, alcoxicarbonil, fenilo (no)substituido, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminocarbonilo, mono- o dialquilaminocarbonilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, fenilaminocarbonilo, y (N-heterociclilo)carbonilo. Ejemplos de tales substituyentes preferidos R^2 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), $CON(Et)_2$, $CON(CH_3)CH_2Ph$, $CONH(n\text{-}C_3H_7)$, $CON(Et)CH_2CH_2CH_3$, $CONHCH_2CH(CH_3)_2$, $CON(n\text{-}C_3H_7)_2$, CO(3-metoximetilpirrolidin-1-ilo), CONH(3-tolilo), CONH(4-tolilo), $CONHCH_3$, CO(morfolin-1-ilo), CO(4-metilpiperazin-1-ilo), $CONHCH_2CH_2OH$, $CONH_2$, y CO(piperidin-1-ilo). Un grupo preferido $R^{2'}$ es hidrógeno.

Una realización que es particularmente útil para el tratamiento de las enfermedades mediadas por la GSK-3 se relaciona con los compuestos de fórmula II:



II

o un derivado o profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptables, en donde;

El Anillo C se selecciona de un fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, o un anillo 1,2,4-triazinilo, en donde dicho Anillo C tiene uno o dos substituyentes orto independientemente

seleccionados de $-R^1$, cualquier posición de carbono no-orto substituible en el Anillo C es independientemente sustituida por $-R^5$, y dos substituyentes adyacentes en el Anillo C son opcionalmente tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo fusionado, insaturado o parcialmente insaturado, de 5-6 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno, estando dicho anillo fusionado opcionalmente substituido por halógeno, oxo, o $-R^8$;

R^1 es seleccionado de -halógeno, -CN, $-NO_2$, $T-V-R^6$, fenilo, anillo heteroarilo de 5-6 miembros, anillo heterociclilo de 5-6 miembros, o grupo alifático C_{1-6}, cada uno de dichos anillos fenilo, heteroarilo, y heterociclilo opcionalmente substituidos por hasta tres grupos independientemente seleccionados de halógeno, oxo, o $-R^8$, dicho grupo alifático C_{1-6} opcionalmente substituido con halógeno, ciano, nitro, u oxígeno, o R^1 y un substituyente adyacente tomados junto con sus átomos intervinientes forman dicho anillo fusionado al Anillo C;

R^x y R^y son independientemente seleccionados de $T-R^3$, o R^x y R^y son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo fusionado, insaturado o parcialmente insaturado, de 5-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionados de oxígeno, azufre, o nitrógeno, en donde cualquier carbono substituible en dicho anillo fusionado formado por R^x y R^y es substituido por oxo o $T-R^3$, y cualquier

nitrógeno substituible en dicho anillo formado por R^x y R^y es substituido por R^4;

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

R^2 y $R^{2'}$ son independientemente seleccionados de -R, -T-W-R^6, o R^2 y $R^{2'}$ son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo fusionado de 5-8 miembros, insaturado o parcialmente insaturado, anillo que tiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, en donde cada carbono substituible en dicho anillo fusionado formado por R^2 y $R^{2'}$ es substituido por halógeno, oxo, -CN, $-NO_2$, $-R^7$, o $-V-R^6$, y cualquier nitrógeno substituible en dicho anillo formado por R^2 y $R^{2'}$ es substituido por R^4;

R^3 es seleccionado de -R, halógeno, -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, $-N(R^7)COR$, $-N(R^7)CO_2$ (C_{1-6} alifático opcionalmente substituido), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, -C=N-OR, $-N(R^7)CON(R^7)_2$, $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, o $-OC(=O)N(R^7)_2$;

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

cada R^4 es independientemente seleccionado de $-R^7$, $-COR^7$, $-CO_2$(alifático C_{1-6} opcionalmente substituido), $-CON(R^7)_2$,, o $-SO_2R^7$, o dos R^4 en el mismo nitrógeno son

tomados juntos para formar un anillo heterociclico o heteroarilo de 5-8 miembros;

cada R^5 es independientemente seleccionado de -R, halógeno, -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 C_{1-6} opcionalmente substituido), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, -C=N-OR, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, o $-OC(=O)N(R^4)_2$, o R^5 y un substituyente adyacente tomados junto con sus átomos intervinientes forman dicho anillo fusionado al Anillo C;

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

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

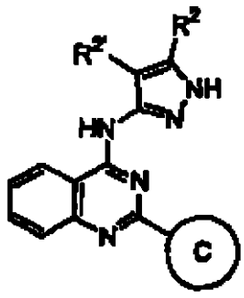
cada R^6 es independientemente seleccionado de hidrógeno, un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente substituido, o dos grupos R^6 en el mismo átomo de nitrógeno son tomados junto con el átomo de nitrógeno para formar

un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5-6 miembros;

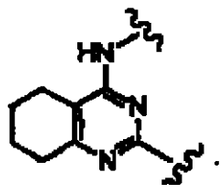
cada R^7 es independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente substituido, o dos R^7 en el mismo nitrógeno son tomados junto con el nitrógeno para formar un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5-8 miembros; y

cada R^8 es independientemente seleccionado de un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente substituido, $-OR^6$, $-SR^6$, $-COR^6$, $-SO_2R^6$, $-N(R^6)_2$, $-N(R^6)N(R^6)_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-CON(R^6)_2$, o $-CO_2R^6$.

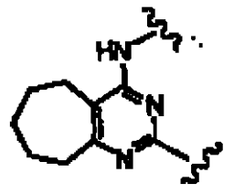
Cuando los grupos R^x y R^y de fórmula II son tomados juntos para formar un anillo fusionado, los anillos preferidos R^x/R^y incluyen un anillo insaturado o parcialmente insaturado de 5-, 6-, 7-, u 8- miembros que tiene 0-2 heteroátomos, en donde dicho anillo R^x/R^y es opcionalmente substituido. Esto proporciona un sistema de anillo bicíclico que contiene un anillo pirimidine. Ejemplos de sistemas de anillo pirimidina preferidos de fórmula II son los sistemas mono- y bicíclicos que se muestran adelante.



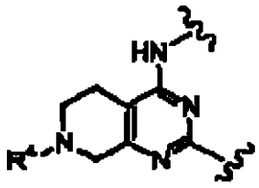
II-A



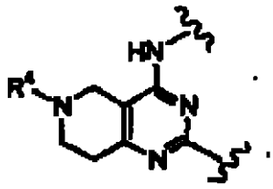
II-B



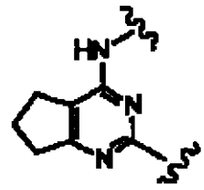
II-C



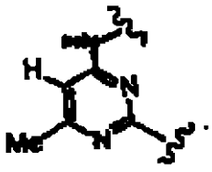
II-D



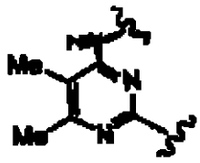
II-E



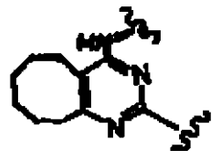
II-F



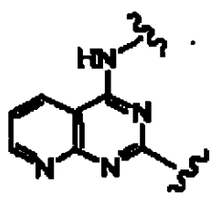
II-G



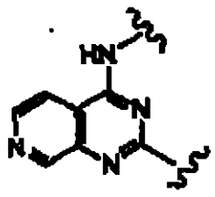
II-H



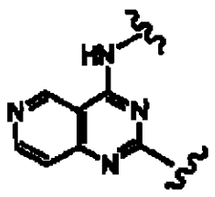
II-I



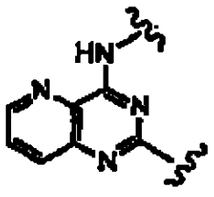
II-J



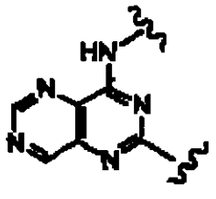
II-K



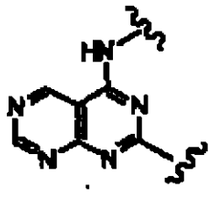
II-L



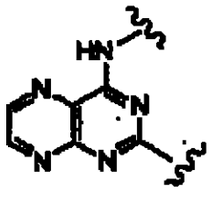
II-M



II-N



II-O



II-P

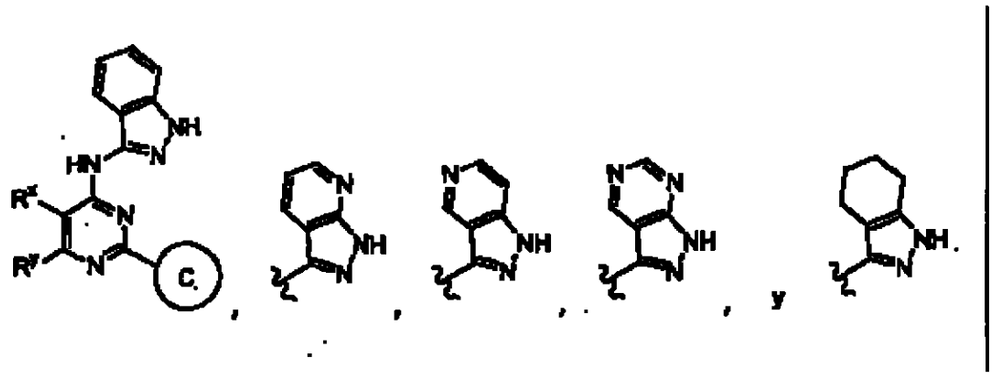
Los sistemas de anillo pirimidina más preferidos de fórmula II incluyen II-A, II-B, II-C, II-F, y II-H, aún más preferiblemente II-A, II-B, y II-H.

En el sistema de anillo pirimidina monocíclico de fórmula II, los grupos R^x preferidos incluyen hidrógeno, alquil- o dialquilamino, acetamido, o un grupo alifático C_{1-4} tal como metilo, etilo, ciclopropilo, isopropilo o t-butilo. Grupos R^y preferidos incluyen $T-R^3$ en donde T es un enlace de valencia o un metileno, y R^3 es -R, $-N(R^4)_2$, o -OR. Cuando R^3 es -R o -OR, un R preferido es un grupo opcionalmente substituido seleccionado de alifático C_{1-6}, fenilo, o un anillo heteroarilo o heterociclilo de 5-6

miembros. Ejemplos de R^y preferidos incluyen 2-piridilo, 4-piridilo, piperidinilo, metilo, etilo, ciclopropilo, isopropilo, t-butilo, alquilo- o dialquilamino, acetamido, fenilo opcionalmente substituido tal como fenilo o fenilo substituido con halógeno, y metoximetilo.

En el sistema de anillo pirimidina bicíclico de fórmula II, el anillo formado cuando R^x y R^y son tomados juntos puede ser substituido o no substituido. Los substituyentes adecuados incluyen -R, halógeno, -OR, -C(=O)R, $-CO_2R$, -COCOR, $-NO_2$, -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 C_{1-6} opcionalmente substituido), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, -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 donde R y R^4 son como se definieron anteriormente. Los substituyentes preferidos del anillo R^x/R^y incluyen -halógeno, -R, -OR, -COR, $-CO_2R$, $-CON(R^4)_2$, -CN, o $-N(R^4)_2$, en donde R es un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente substituido.

Los grupos R^2 y $R^{2'}$ de fórmula II pueden ser tomados juntos para formar un anillo fusionado, proporcionando así un sistema de anillo bicíclico que contiene un anillo pirazol. Los anillos fusionados preferidos incluyen benzo, pirido, pirimido, y un anillo carbociclo de 6 miembros parcialmente insaturado. Estos son ejemplificados en los siguientes compuestos de fórmula II que tienen un sistema de anillo bicíclico que contiene pirazol:

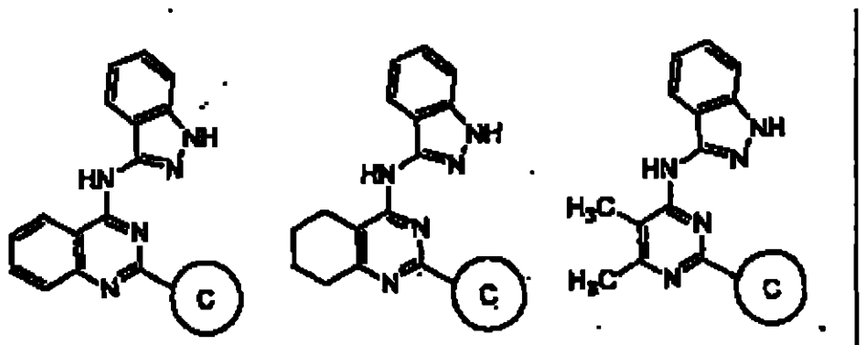


Los substituyentes preferidos sobre el anillo fusionado $R^2/R^{2'}$ de fórmula II incluyen uno o más de los siguientes: -halógeno, $-N(R^4)_2$, -alquilo C_{1-4}, -haloalquilo C_{1-4}, $-NO_2$, -O(alquilo C_{1-4}), $-CO_2$(alquilo C_{1-4}), -CN, $-SO_2$(alquiloC_{1-4}), $-SO_2NH_2$, $-OC(O)NH_2$; $-NH_2SO_2$(alquilo C_{1-4}), -NHC(O)(alquilo C_{1-4}), $-C(O)NH_2$, y -CO(alquilo C_{1-4}), en donde el (alquilo C_{1-4}) es un grupo alquilo recto, ramificado, o cíclico. Preferiblemente, el (alquilo C_{1-4}) es metilo.

Cuando el sistema de anillo pirazol de fórmula II es monocíclico, los grupos R^2 preferidos incluyen hidrógeno, un grupo substituido o sin substituir seleccionado de aril, heteroaril, o un grupo alifático C_{1-6}. Ejemplos de tales grupos R^2 preferidos incluyen metilo, t-butilo, $-CH_2OCH_3$, ciclopropilo, furanilo, tienilo, y fenilo. Un grupo preferido $R^{2'}$ es hidrógeno.

Los sistemas de anillo más preferidos de fórmula II son los siguientes, los cuales pueden ser substituidos como se describió anteriormente, en donde R^2 y $R^{2'}$ son tomados junto con el anillo pirazol para formar un anillo

indazol; y R^x y R^y son cada uno de ellos metilo; o R^x y R^y son tomados juntos con el anillo pirimidina para formar un anillo quinazolina o tetrahidroquinazolina:



II-Aa II-Ba II-Ha

Particularmente preferidos son aquellos compuestos de fórmula II-Aa, II-Ba, o II-Ha en donde el anillo C es un anillo fenilo y R^1 es halógeno, metilo, o trifluorometilo.

Los grupos preferidos del Anillo C de la Fórmula II son fenilo y piridinilo. Cuando dos substituyentes en el Anillo C son tomados juntos para formar un anillo fusionado, el Anillo C es contenido en un sistema de anillo bicíclico. Los anillos fusionados preferidos incluyen un anillo benzo o pirido. Tales anillos son preferiblemente fusionados en las posiciones orto y meta del Anillo C. Ejemplos de sistemas del Anillo C bicíclicos preferidos incluyen naftilo, quinolinilo e isoquinolinilo.

Una característica importante de los compuestos de fórmula II es el substituyente orto R^1 en el Anillo C. Una posición orto en el Anillo C o en el Anillo D se define de manera relativa a la posición en donde se une el Anillo A. Los grupos preferidos R^1 incluyen -halógeno, un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente substituido, fenilo, $-COR^6$, $-OR^6$, -CN, $-SO_2R^6$, $-SO_2NH_2$, $-N(R^6)_2$, $-CO_2R^6$, $-CONH_2$, $-NHCOR^6$, $-OC(O)NH_2$, o $-NHSO_2R^6$. Cuando R^1 es un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente substituido, la mayoría de los substituyentes opcionales preferidos son halógeno. Ejemplos de grupos R^1 preferidos incluyen $-CF_3$, -Cl, -F, -CN, $-COCH_3$, $-OCH_3$, -OH, $-CH_2CH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_3$, $-CF_2CH_3$, ciclohexilo, t-butilo, isopropilo, ciclopropilo, $-C\equiv CH$, $-C\equiv C-CH_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-CO_2CH_3$, $-CONH_2$, $-NHCOCH_3$, $-OC(O)NH_2$, $-NHSO_2CH_3$, y $-OCF_3$.

En el Anillo C de fórmula II, los substituyentes R^5 preferidos, cuando están presentes, incluyen -halógeno, -CN, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, grupo alifático C_{1-6} opcionalmente substituido, -OR, -C(O)R, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-SO_2N(R^4)_2$, y $-N(R^4)SO_2R$. Los substituyentes R^5 más preferidos incluyen -Cl, -F, -CN, $-CF_3$, $-NH_2$, $-NH$(alifático C_{1-4}), $-N$(alifático $C_{1-4})_2$, -O(alifático C_{1-4}), alifático C_{1-4}, y $-CO_2$(alifático C_{1-4}). Ejemplos de tales substituyentes R^5 más preferidos incluyen -Cl, -F, -CN, $-CF_3$, $-NH_2$, -NHMe, $-NMe_2$, -OEt, metilo, etilo, ciclopropilo, isopropilo, t-butilo, y $-CO_2Et$.

Los compuestos preferidos de fórmula II tienen una o más, y más preferiblemente todas, las características seleccionadas del grupo consistente de:

(a) El anillo C es un anillo fenilo o piridinilo, opcionalmente substituido por $-R^5$, en donde cuando el Anillo C y dos substituyente adyacentes en el mismo forman un sistema de anillo bicíclico, el sistema de anillo bicíclico se selecciona de un anillo naftilo, quinolinilo o isoquinolinilo;

(b) R^x es hidrógeno o alifático C_{1-4} y R^y es $T-R^3$, o R^x y R^y son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo insaturado o parcialmente insaturado, de 5-7 miembros, opcionalmente substituido, que tiene 0-2 nitrógenos en el anillo;

(c) R^1 es -halógeno, un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente substituido, fenilo, $-COR^6$, $-OR^6$, -CN, $-SO_2R^6$, $-SO_2NH_2$, $-N(R^6)_2$, $-CO_2R^6$, $-CONH_2$, $-NHCOR^6$, $-OC(O)NH_2$, o $-NHSO_2R^6$; y

(d) $R^{2'}$ es hidrógeno y R^2 es hidrógeno o un grupo substituido o no substituido seleccionado de arilo, heteroarilo, o un grupo alifático C_{1-6}, o R^2 y $R^{2'}$ son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo benzo, pirido, pirimido, o un anillo carbociclo parcialmente insaturado de 6 miembros, substituidos o no substituidos.

Los compuestos más preferidos de fórmula II tienen una o más, y más preferiblemente todas, las características seleccionadas del grupo consistente de:

(a) El anillo C es un anillo fenilo o piridinilo, opcionalmente substituido por $-R^5$, en donde cuando el Anillo C y dos substituyente adyacentes en el mismo forman un sistema de anillo bicíclico, el sistema de anillo bicíclico es un anillo naftilo;

(b) R^x es hidrógeno o metilo y R^y es -R, $-N(R^4)_2$, o -OR, o R^x y R^y son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo carbociclo insaturado o parcialmente insaturado, de 5-7 miembros, opcionalmente substituido con -R, -halógeno, -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 C_{1-6} opcionalmente substituido), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, -C=N-OR, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, o $-OC(=O)N(R^4)_2$;

(c) R^1 es -halógeno, un grupo haloalifático C_{1-6}, un grupo alifático C_{1-6}, fenilo, o -CN;

(d) $R^{2'}$ es hidrógeno y R^2 es hidrógeno o un grupo substituido o no substituido seleccionado de arilo, o un grupo alifático C_{1-6}, o R^2 y $R^{2'}$ son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo benzo, pirido, pirimido, o un anillo carbociclo parcialmente insaturado de 6 miembros, substituidos o no substituidos; y

(e) cada R^5 es independientemente seleccionado de -halógeno, -CN, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, grupo alifático C_{1-6} opcionalmente substituido, -OR, -C(O)R, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-SO_2N(R^4)_2$, y $-N(R^4)SO_2R$.

Los compuestos aún más preferidos de fórmula II tienen una o más, y más preferiblemente todas, las características seleccionadas del grupo consistente de:

(a) El anillo C es un anillo fenilo opcionalmente substituido por $-R^5$;

(b) R^x es hidrógeno o metilo y R^y es metilo, metoximetilo, etilo, ciclopropilo, isopropilo, t-butilo, alquilo- o un grupo opcionalmente substituido seleccionado de 2-piridilo, 4-piridilo, piperidinilo, o fenilo, o R^x y R^y son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo benzo, o un anillo carbociclo de 6 miembros parcialmente insaturado, opcionalmente substituidos;

(c) R^1 es -halógeno, un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente substituido con halógeno, o -CN;

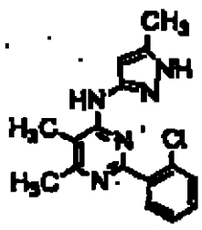
(d) R^2 y $R^{2'}$ son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo benzo, pirido, pirimido, o un anillo carbociclo parcialmente insaturado de 6 miembros, opcionalmente substituidos con -halógeno, $-N(R^4)_2$, -alquilo C_{1-4}, -haloalquilo C_{1-4}, $-NO_2$, -O(alquilo C_{1-4}), $-CO_2$(alquilo C_{1-4}), -CN, $-SO_2$(alquiloC_{1-4}), $-SO_2NH_2$, $-OC(O)NH_2$; $-NH_2SO_2$(alquilo C_{1-4}), -NHC(O)(alquilo C_{1-4}), $-C(O)NH_2$, o -CO(alquilo C_{1-4}),

en donde el (alquilo C_{1-4}) es un grupo alquilo recto, ramificado, o cíclico; y

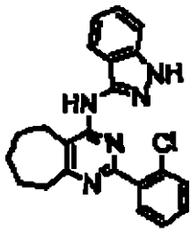
(e) cada R^5 es independientemente seleccionado de -Cl, -F, -CN, $-CF_3$, $-NH_2$, -NH(alifático C_{1-4}), -N(alifático C_{1-4})$_2$, -O(alifático C_{1-4}), alifático C_{1-4}, y $-CO_2$(alifático C_{1-4}).

Los compuestos representativos de Fórmula II son mostrados a continuación en la Tabla 1.

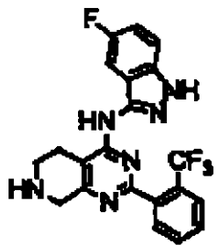
Tabla 1.



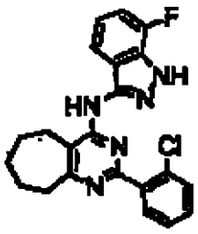
II-1



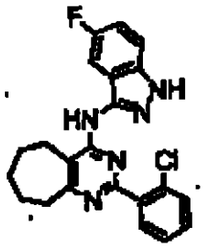
II-2



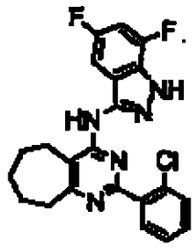
II-3



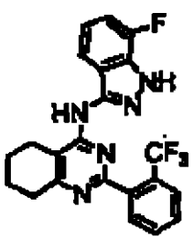
II-4

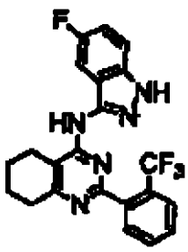


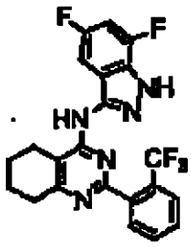
II-5



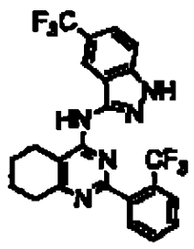
II-6



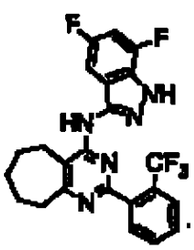




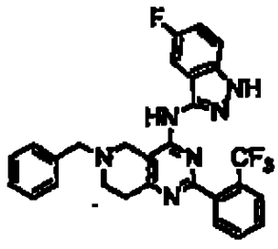
II-7



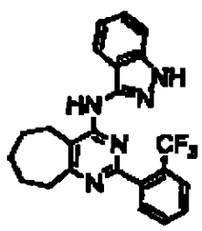
II-8



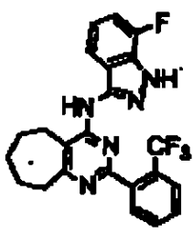
II-9



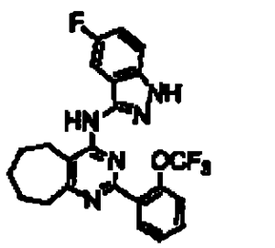
II-10



II-11



II-12

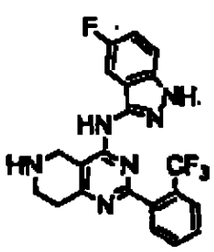


II-13

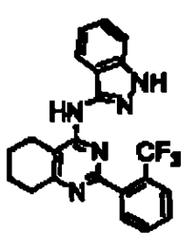
II-14

II-15

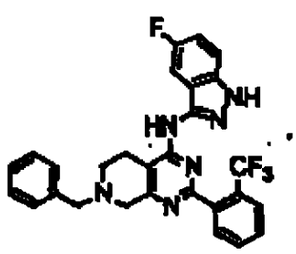
II-16



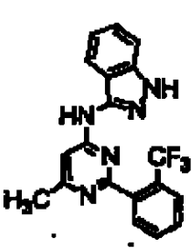
II-17



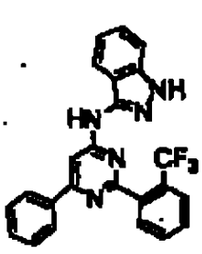
II-18



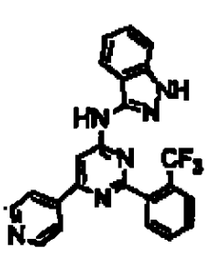
II-19

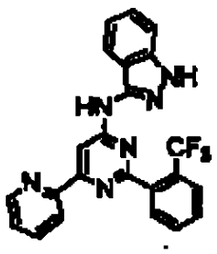


II-20

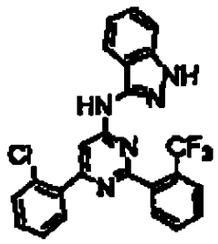


II-21

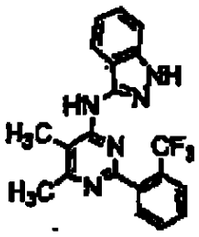




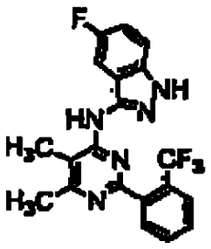
II-22



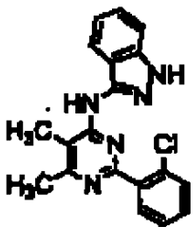
II-23



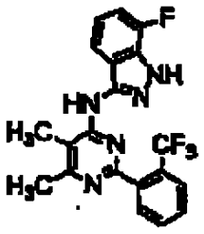
II-24



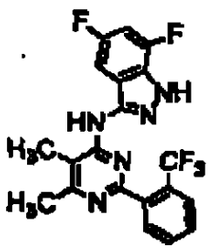
II-25



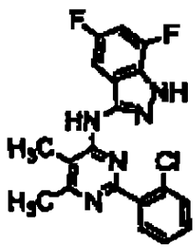
II-26



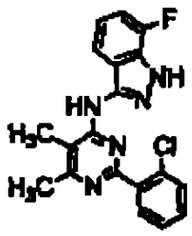
II-27



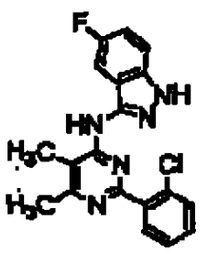
II-28



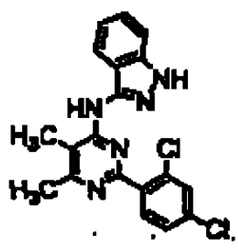
II-29



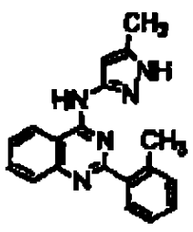
II-30



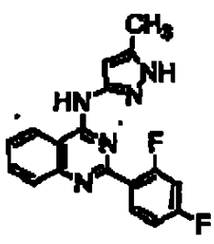
II-31

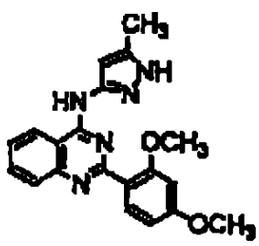


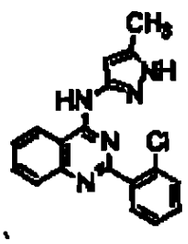
II-32



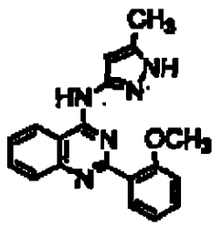
II-33



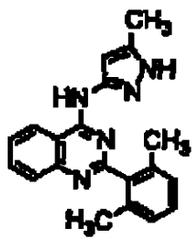




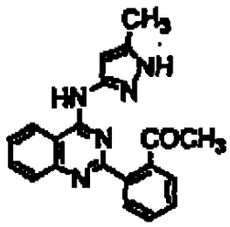
II-34



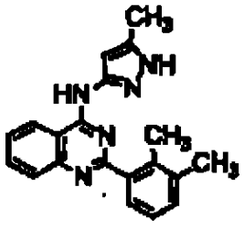
II-35



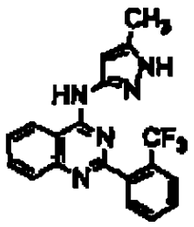
II-36



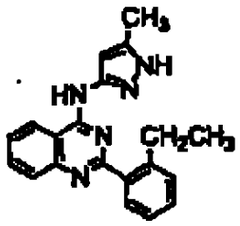
II-37



II-38



II-39

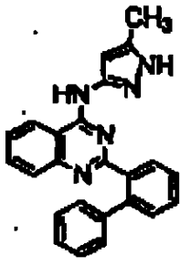


II-40

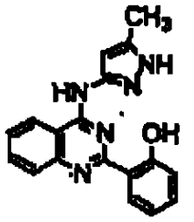
II-41

II-42

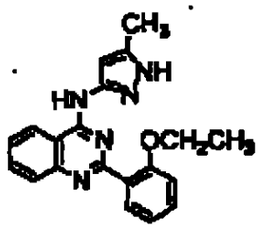
II-43



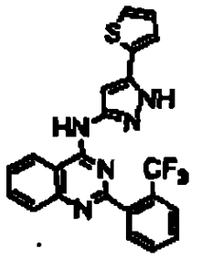
II-44



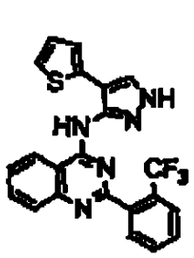
II-45



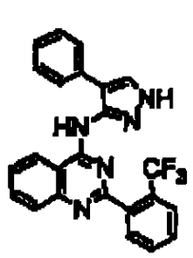
II-46

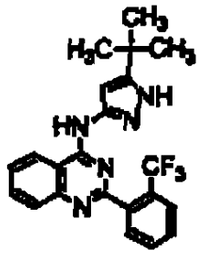


II-47

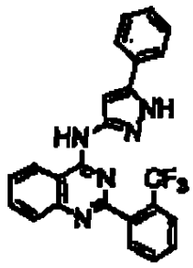


II-48

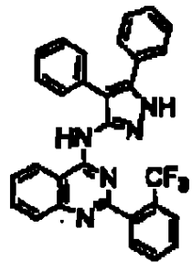




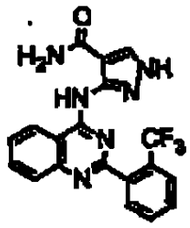
II-49



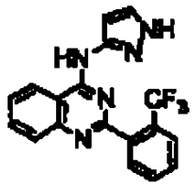
II-50



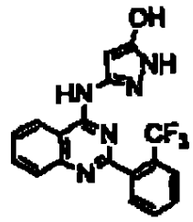
II-51



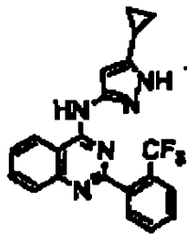
II-52



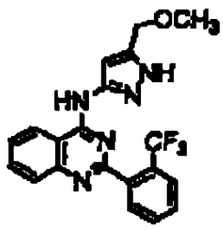
II-53



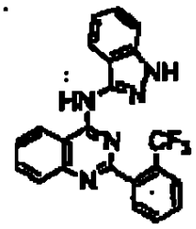
II-54



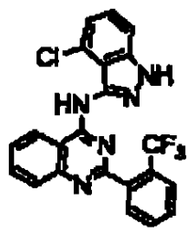
II-55



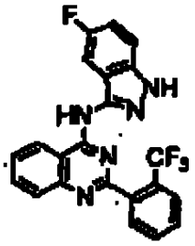
II-56



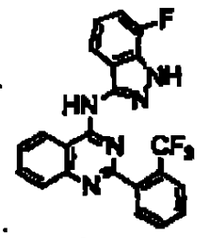
II-57



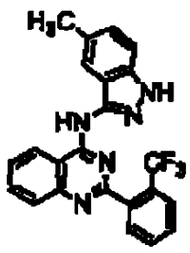
II-58



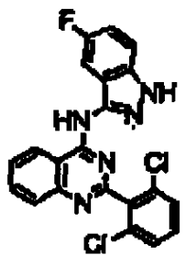
II-59



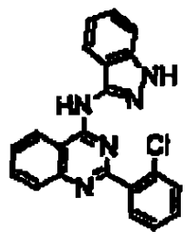
II-60



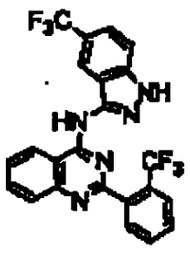
II-61



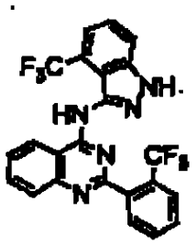
II-62



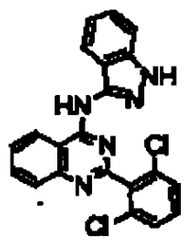
II-63



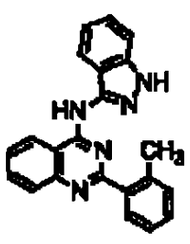
II-64



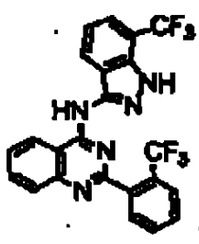
II-65



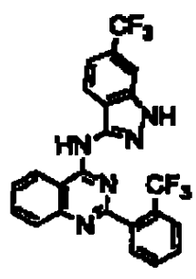
II-66



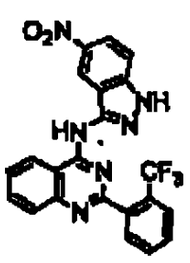
II-67



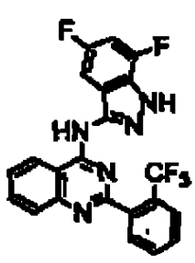
II-68



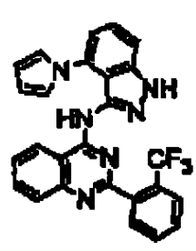
II-69



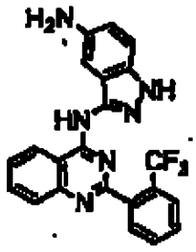
II-70



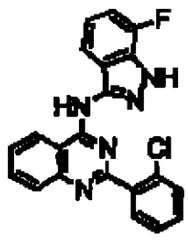
II-71



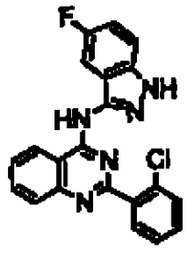
II-72



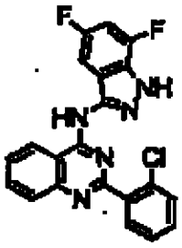
II-73



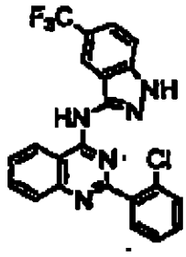
II-74



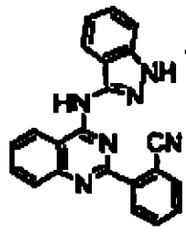
II-75



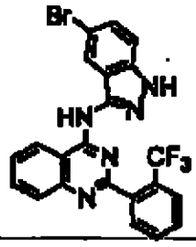
II-76



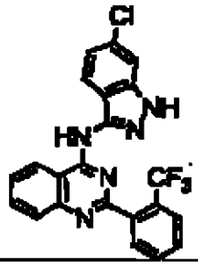
II-77



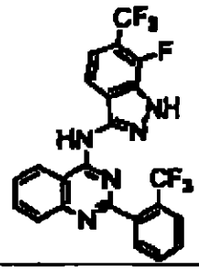
II-78



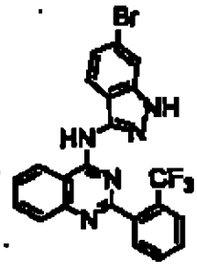
II-79



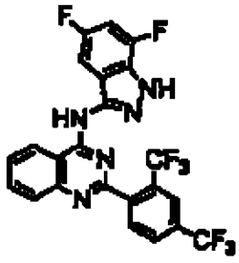
II-80



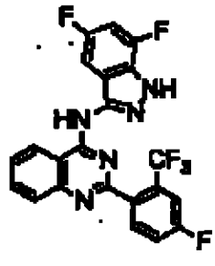
II-81



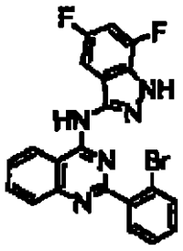
II-82



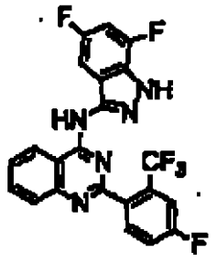
II-83



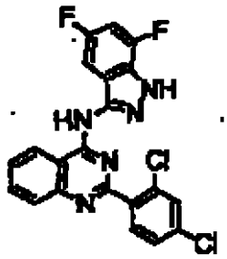
II-84



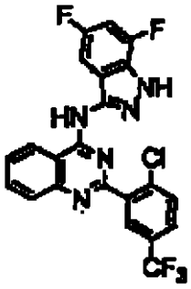
II-85



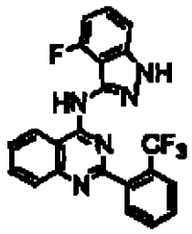
II-86



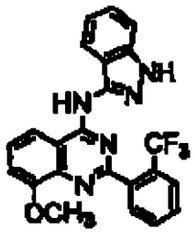
II-87



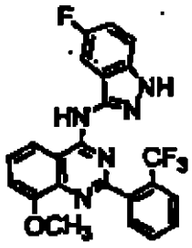
II-88



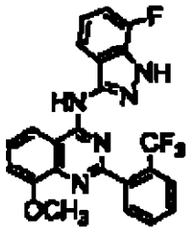
II-89



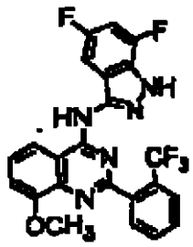
II-90



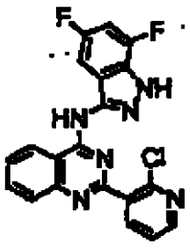
II-91



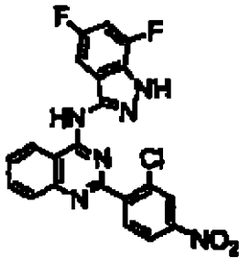
II-92



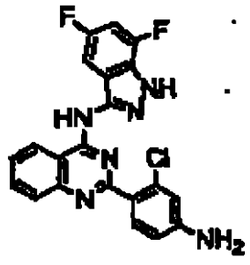
II-93



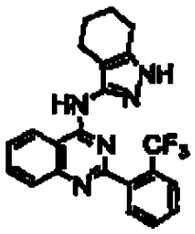
II-94



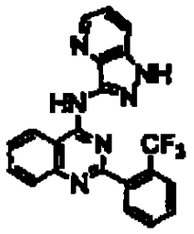
II-95



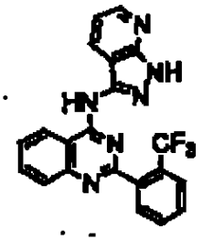
II-96



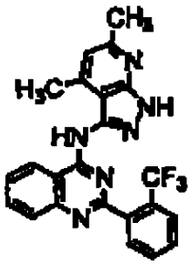
II-97



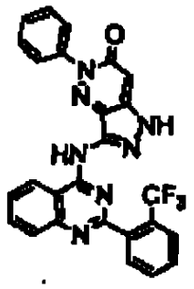
II-98



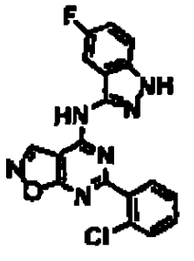
II-99



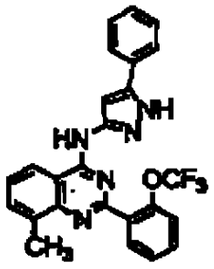
II-100



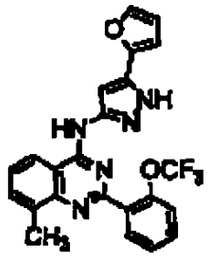
II-101



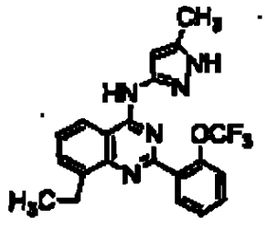
II-102



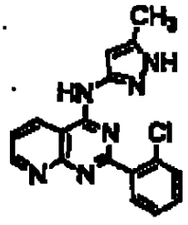
II-103



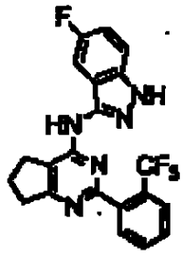
II-104



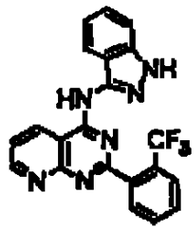
II-105



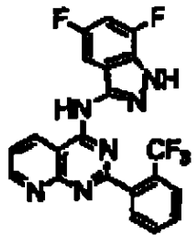
II-106



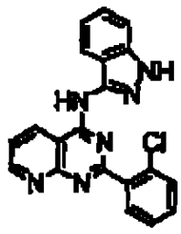
II-107



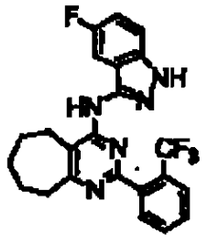
II-108



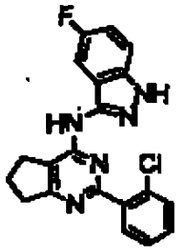
II-109



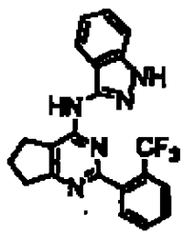
II-110



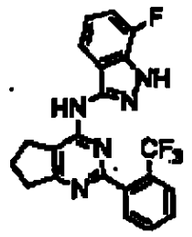
II-111



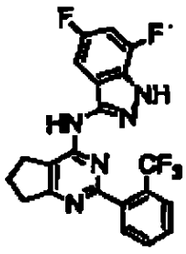
II-112



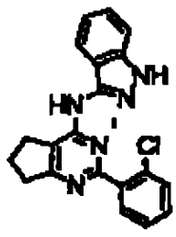
II-113



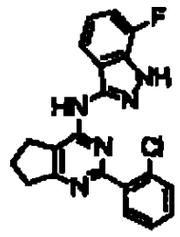
II-114



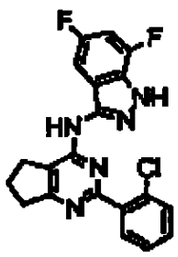
II-115



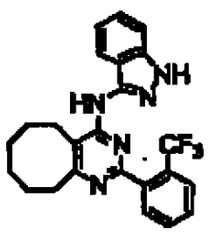
II-116



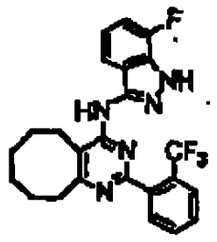
II-117



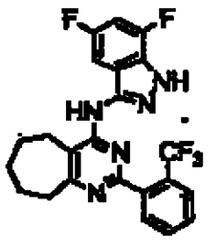
II-118



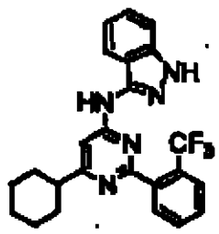
II-119



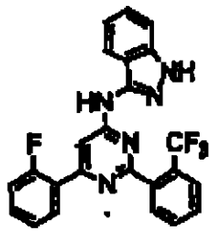
II-120



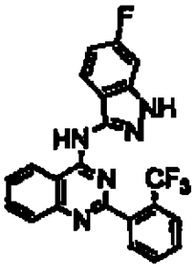
II-121



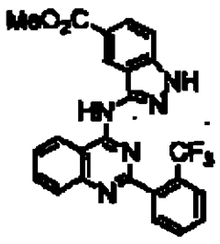
II-122



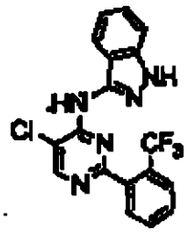
II-123



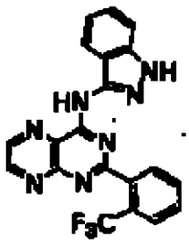
II-124



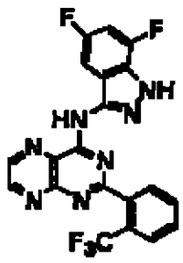
II-125



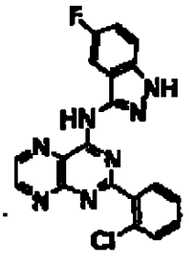
II-126



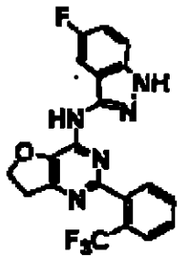
II-127



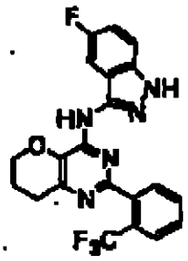
II-128



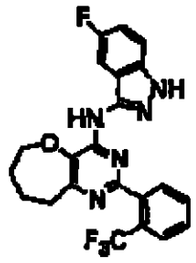
II-129



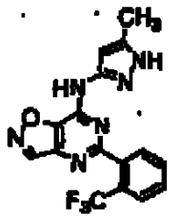
II-130



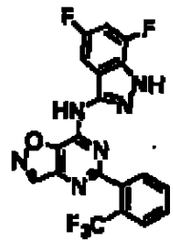
II-131



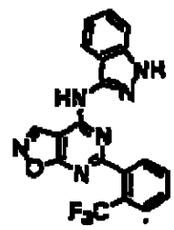
II-132



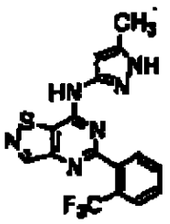
II-133



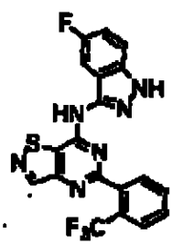
II-134



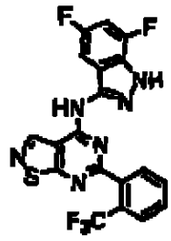
II-135



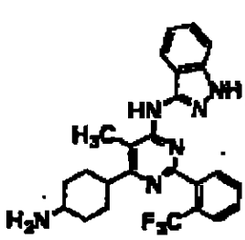
II-136



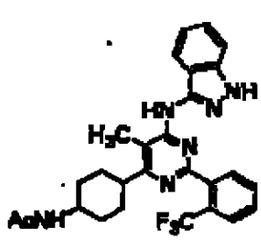
II-137



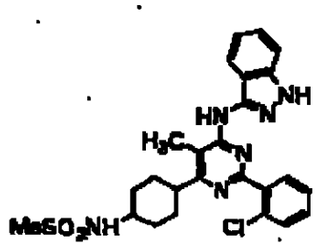
II-138



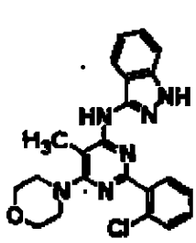
II-139



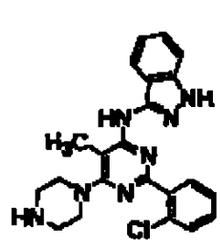
II-140



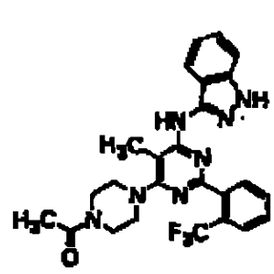
II-141



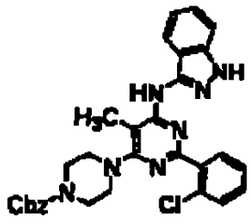
II-142



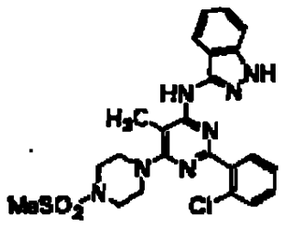
II-143



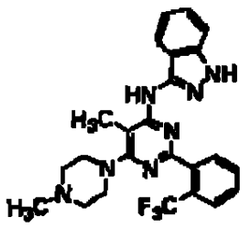
II-144



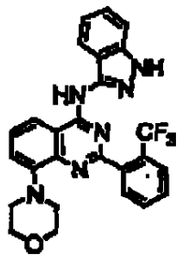
II-145



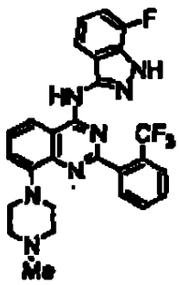
II-146



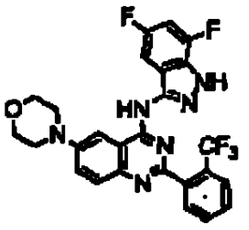
II-147



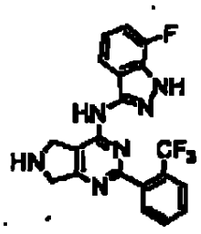
II-148



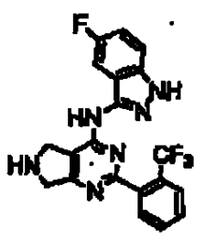
II-149



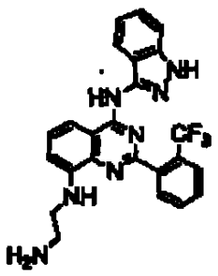
II-150



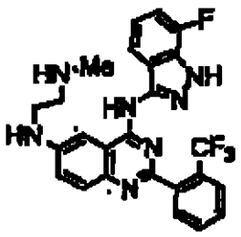
II-151



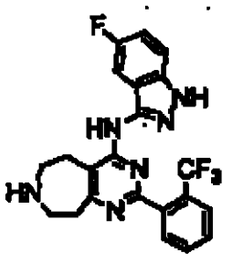
II-152



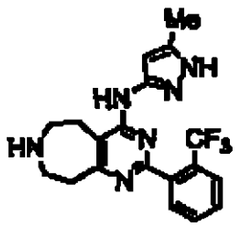
II-153



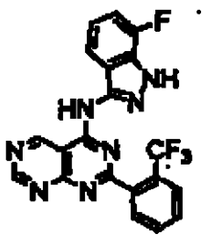
II-154



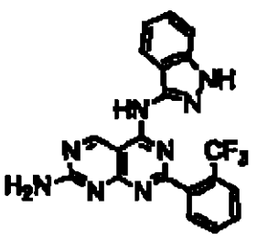
II-155



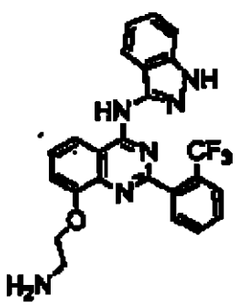
II-156



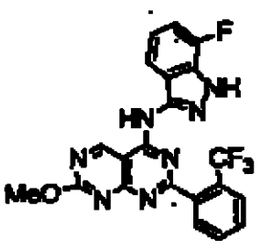
II-157



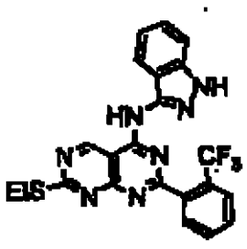
II-158



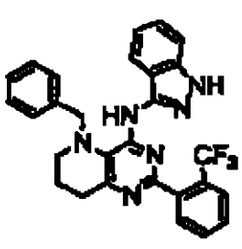
II-159



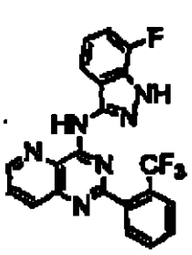
II-160



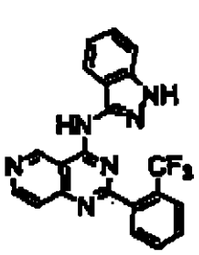
II-161



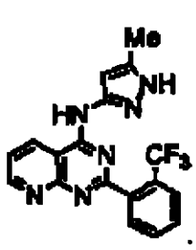
II-162



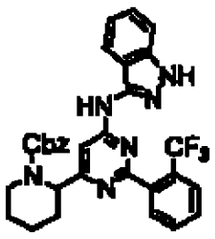
II-163



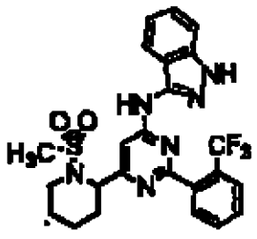
II-164



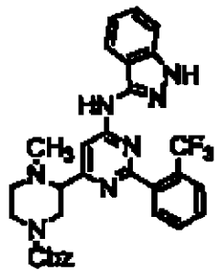
II-165



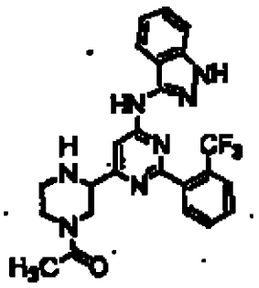
II-166



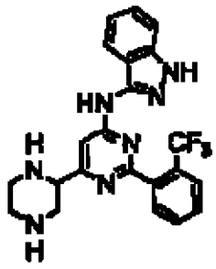
II-167



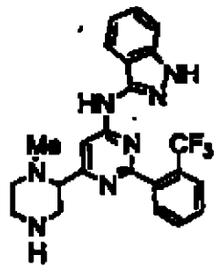
II-168



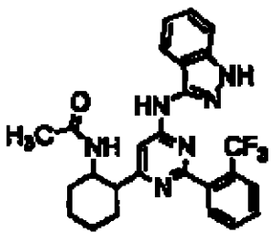
II-169



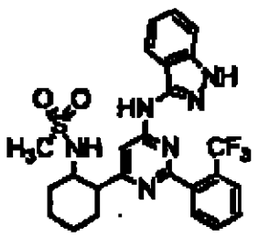
II-170



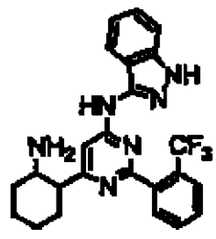
II-171



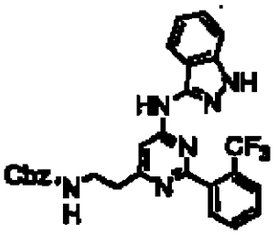
II-172



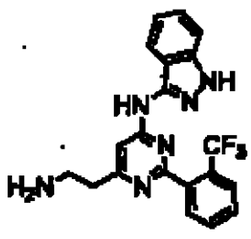
II-173



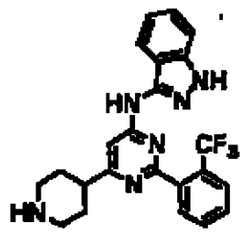
II-174



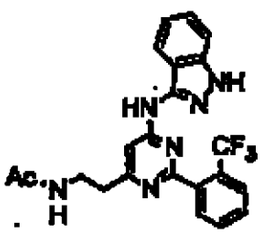
II-175

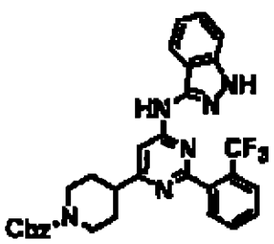


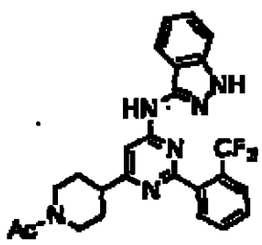
II-176



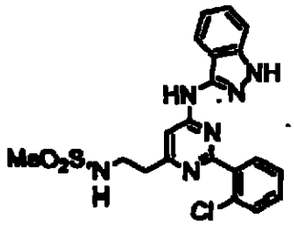
II-177



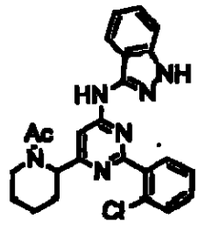




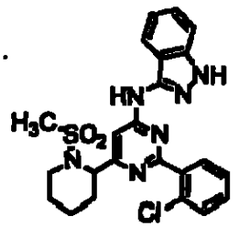
II-178 II-179 II-180



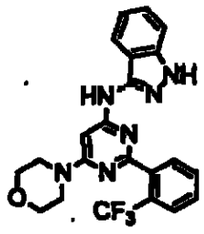
II-181



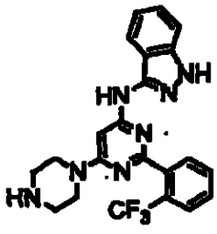
II-182



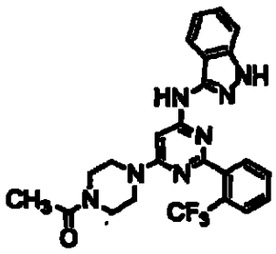
II-183



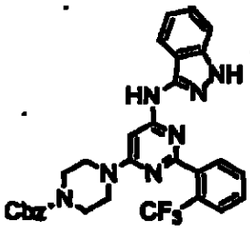
II-184



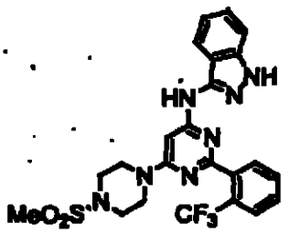
II-185



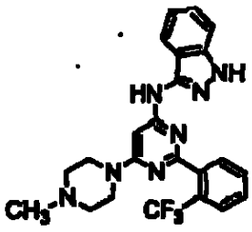
II-186



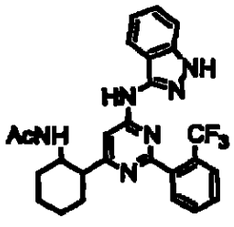
II-187



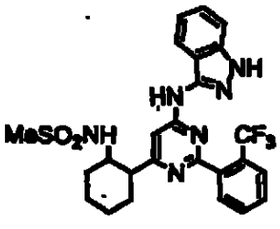
II-188



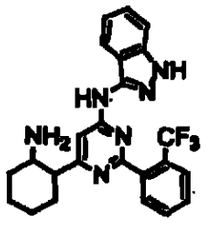
II-189



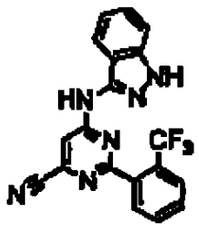
II-190



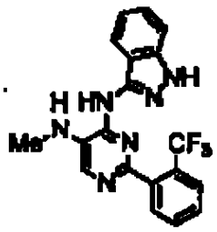
II-191



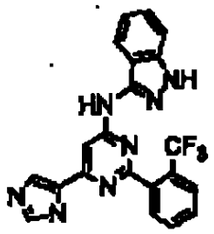
II-192



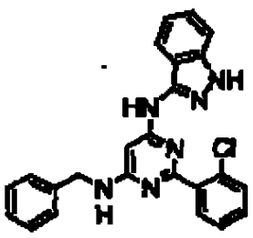
II-193



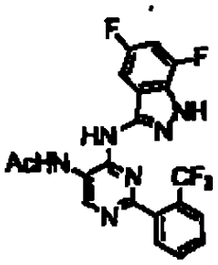
II-194



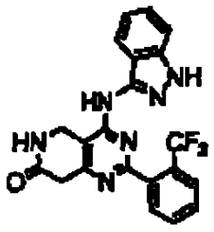
II-195



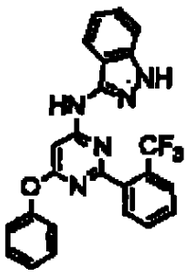
II-196



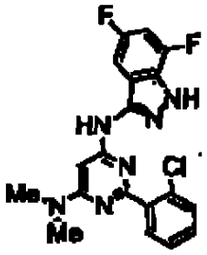
II-197



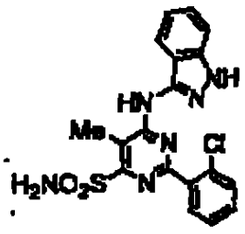
II-198



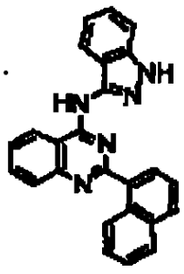
II-199



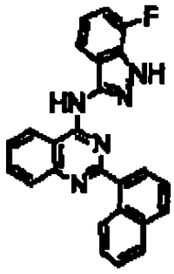
II-200



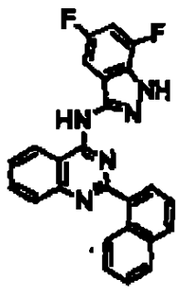
II-201



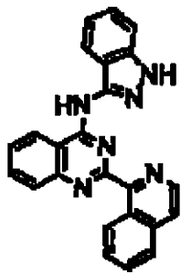
II-202



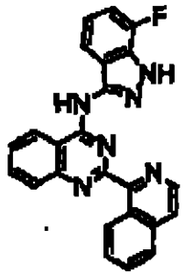
II-203



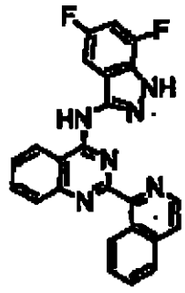
II-204



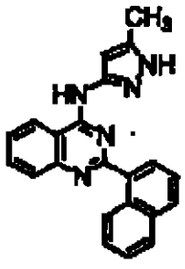
II-205



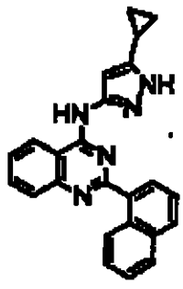
II-206



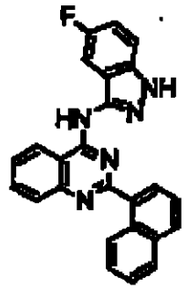
II-207



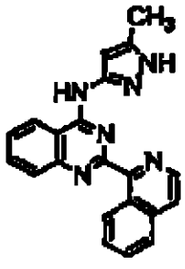
II-208



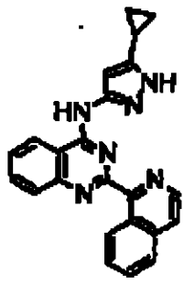
II-209



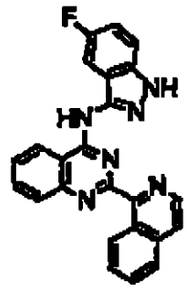
II-210



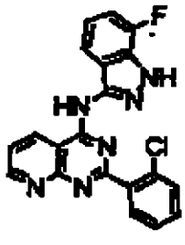
II-211



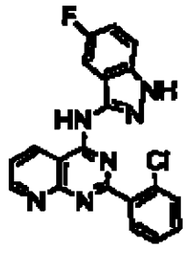
II-212



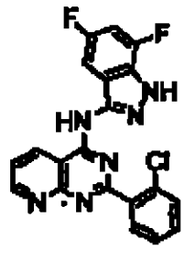
II-213



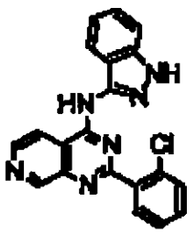
II-214



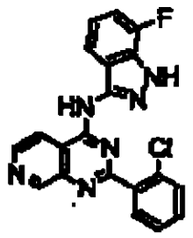
II-215



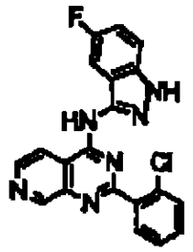
II-216



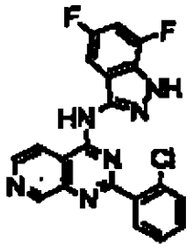
II-217



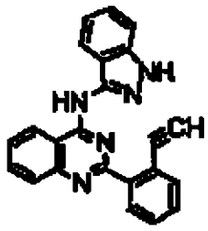
II-218



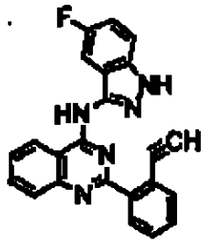
II-219



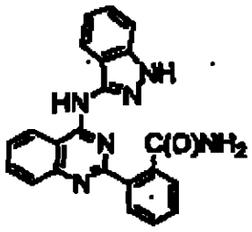
II-220



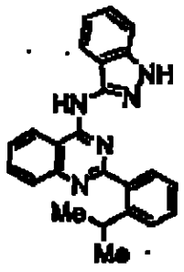
II-221



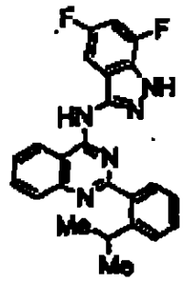
II-222



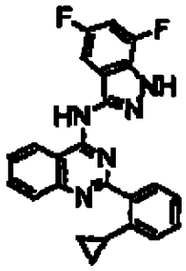
II-223



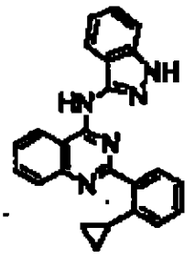
II-224



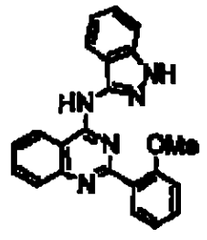
II-225



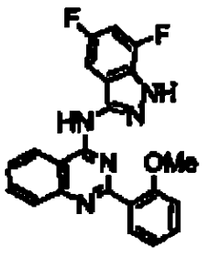
II-226



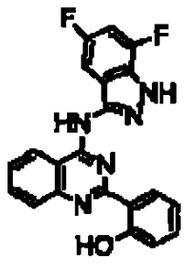
II-227



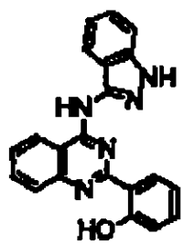
II-228



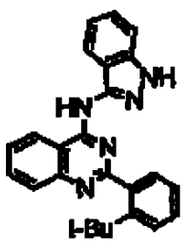
II-229



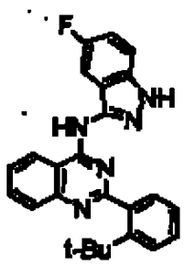
II-230



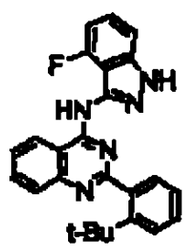
II-231



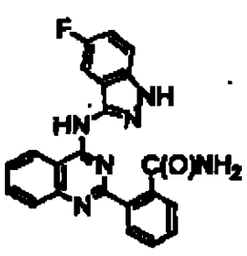
II-232



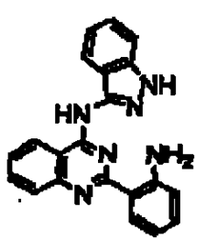
II-233



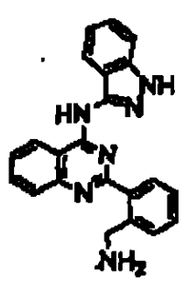
II-234



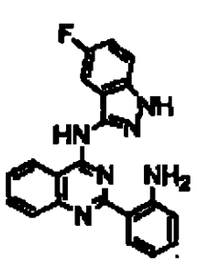
II-235



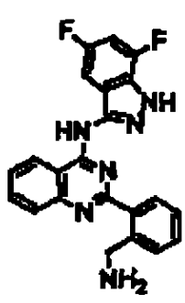
II-236



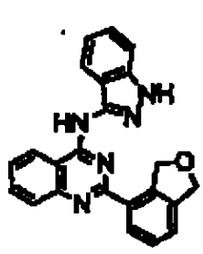
II-237



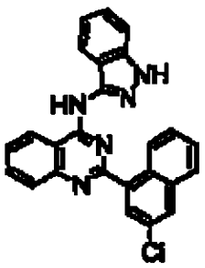
II-238



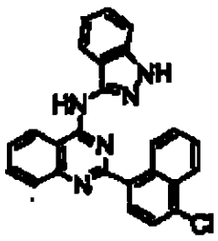
II-239



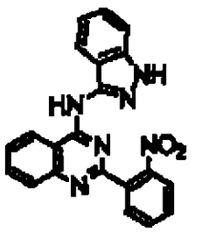
II-240



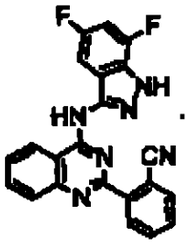
II-241



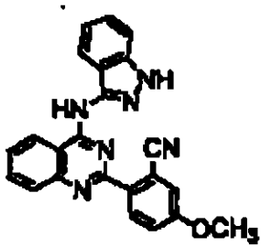
II-242



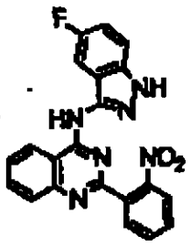
II-243



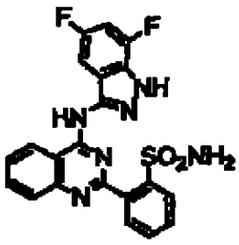
II-244



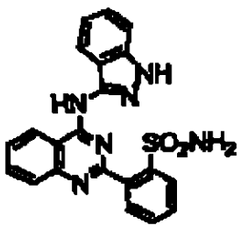
II-245



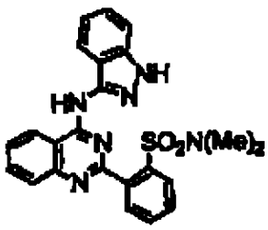
II-246



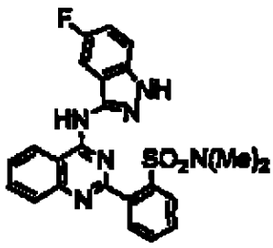
II-247



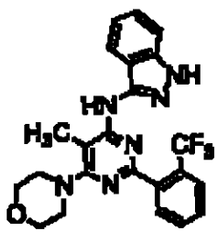
II-248



II-249



II-250



II-251

En otra realización, esta invención proporciona una composición que comprende un compuesto de fórmula II y un portador farmacéuticamente aceptable.

Un aspecto de esta invención se relaciona con un método para inhibir la actividad GSK-3 en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula II.

Otro aspecto se relaciona con un método para tratar una enfermedad que es aliviada por el tratamiento con un inhibidor GSK-3, comprendiendo dicho método la etapa de administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula II.

Otro aspecto se relaciona con un método para incrementar la síntesis de glicógeno y/o disminuir los niveles sanguíneos de glucosa en un paciente en necesidad del mismo, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula II. Este método es especialmente útil para pacientes diabéticos.

Otro aspecto se relaciona con un método de inhibir la producción de proteína Tau hiperfosforilada en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula II. Este método es

especialmente útil en detener o hacer más lento el progreso de la enfermedad de Alzheimer.

Otro aspecto se relaciona con un método para inhibir la fosforilación de β-catenina en un paciente en necesidad del mismo, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula II. Este método es especialmente útil para el tratamiento de la esquizofrenia.

Un aspecto de esta invención se relaciona con un método para inhibir la actividad de la Aurora en un paciente, que comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula II.

Otro aspecto se relaciona con un método para tratar una enfermedad que es aliviada por el tratamiento con un inhibidor de Aurora, comprendiendo dicho método la etapa de administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula II. Este método es especialmente útil para tratar el cáncer, tal como el cáncer de colon, de ovario, y de pecho.

Un aspecto de esta invención se relaciona con un método para inhibir la actividad CDK-2 en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad

terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula II.

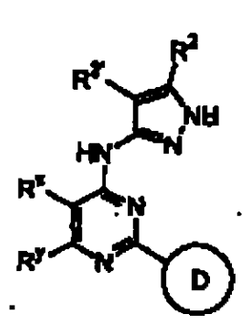
Otro aspecto se relaciona con un método para tratar una enfermedad que es aliviada por el tratamiento con un inhibidor de CDK-2, comprendiendo dicho método la etapa de administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula II. Este método es especialmente útil para tratar el cáncer, la enfermedad de Alzheimer, la restenosis, la angiogenesis, la glomerulonefritis, el citomegalovirus, el VIH, el herpes, la psoriaris, la aterosclerosis, la alopecia, y las enfermedades autoinmunes tales como la artritis reumatoide.

Otro método se relaciona con la inhibición de la actividad de la GSK-3, de la Aurora, o de la CDK-2 en una muestra biológica, cuyo método comprende contactar la muestra biológica con el inhibidor de GSK-3 o de Aurora de fórmula II, o una composición farmacéutica del mismo, en una cantidad efectiva para inhibir la GSK-3, la Aurora o la CDK-2.

Cada uno de los métodos anteriormente mencionados dirigidos a la inhibición de la GSK-3, Aurora o CDK-2, o al tratamiento de una enfermedad aliviada debido a esta inhibición, son preferiblemente llevados a cabo con un

compuesto preferido de fórmula II, tal como se describió con anterioridad.

Otra realización de esta invención se relaciona con los compuestos de fórmula III:



III

o un derivado o profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptables, en donde;

El Anillo D es un anillo monocíclico de 5-7 miembros o un anillo bicíclico de 8-10 miembros seleccionado de arilo, heteroarilo, heterociclilo o carbociclilo, teniendo dicho anillo heteroarilo o heterociclilo 1-4 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde el anillo D es substituido en cualquier carbono substituible del anillo por oxo o $-R^5$, y en cualquier nitrógeno sustituible del anillo por $-R^4$, con la condición de que cuando el Anillo D es un arilo o un heteroarilo de seis miembros, $-R^5$ es hidrógeno en cada posición de carbono orto del Anillo D;

R^x y R^y son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo benzo o un anillo carbociclo de 5-8 miembros, fusionados, en donde cualquier carbono substituible en dicho anillo fusionado formado por R^x y R^y es substituido por oxo o $T-R^3$;

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

R^2 y $R^{2'}$ son independientemente seleccionados de -R, $-T-W-R^6$, o R^2 y $R^{2'}$ son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo fusionado de 5-8 miembros, insaturado o parcialmente insaturado, anillo que tiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, en donde cada carbono substituible en dicho anillo fusionado formado por R^2 y $R^{2'}$ es substituido por halógeno, oxo, -CN, $-NO_2$, $-R^7$, o $-V-R^6$, y cualquier nitrógeno substituible en dicho anillo formado por R^2 y $R^{2'}$ es substituido por R^4;

R^3 es seleccionado de -R, halógeno, =O, -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 C_{1-6} opcionalmente substituido), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, -C=N-OR, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, o $-OC(=O)N(R^4)_2$;

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

cada R^4 es independientemente seleccionado de $-R^7$, $-COR^7$, $-CO_2$(alifático C_{1-6} opcionalmente substituido), $-CON(R^7)_2$,, o $-SO_2R^7$, o dos R^4 en el mismo nitrógeno son tomados juntos para formar un anillo heterociclico o heteroarilo de 5-8 miembros;

cada R^5 es independientemente seleccionado de -R, halógeno, -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 C_{1-6} opcionalmente substituido), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, 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-, $-CO_2-$, $-N(R^6)CO-$, $-N(R^6)C(O)O-$, $-N(R^6)CON(R^6)-$, $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)N(R^6)-$, $-C(O)N(R^6)-$, $-OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2S-$, $-C(R^6)_2SO-$, $-C(R^6)_2SO_2-$, $-C(R^6)_2SO_2N(R^5)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $-C(R^6)=NN(R^6)-$, $-C(R^6)=N-O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$, 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-, $-CO_2-$, $-C(R^6)OC(O)-$, $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^5)_2N(R^6)CO-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $-C(R^6)=NN(R^6)-$, $-C(R^6)=N-O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$, $-C(R^5)_2N(R^6)CON(R^6)-$, o $-CON(R^6)-$;

cada R^6 es independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente substituido, o dos grupos R^6 en el mismo átomo de nitrógeno son

tomados junto con el átomo de nitrógeno para formar un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5-6 miembros; y

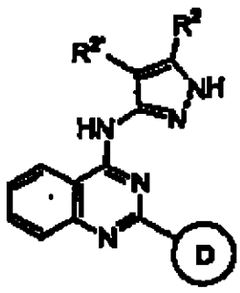
cada R^7 es independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente substituido, o dos R^7 en el mismo nitrógeno son tomados junto con el nitrógeno para formar un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5-8 miembros.

Los anillos monocíclicos preferidos del Anillo D de la fórmula III incluyen anillos fenilo, piridinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tienilo, azepanilo, y morfolinilo, substituidos o no substituidos. Cuando dos substituyentes adyacentes en el Anillo D son tomados juntos para formar un anillo fusionado, el sistema del Anillo D es bicíclico. Los anillos bicíclicos preferidos del Anillo D de la fórmula III incluyen 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 2,3-dihidro-1*H*-isoindolilo, 2,3-dihidro-1*H*-indolilo, isoquinolinilo, quinolinilo, y naftilo. Ejemplos de sistemas más preferidos del Anillo D bicíclicos incluyen naftilo e isoquinolinilo.

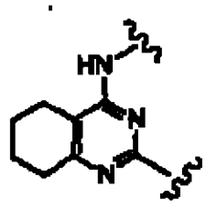
Los substituyentes R^5 preferidos en el Anillo D de la fórmula III incluyen halógeno, oxo, -CN, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, -SR, -OR, -C(O)R, o un grupo substituido o no substituido seleccionado de heterociclilo de 5-6 miembros, arilo C_{6-10}, o alifático C_{1-6}. Los substituyentes R^5 más preferidos

incluyen -halógeno, -CN, -oxo, -SR, -OR, $-N(R^4)_2$, -C(O)R, o un grupo substituido o no substituido seleccionado de heterociclilo de 5-6 miembros, arilo C_{6-10}, o alifático C_{1-6}. Ejemplos de substituyentes del Anillo D incluyen -OH, fenilo, metilo, CH_2OH, CH_2CH_2OH, pirrolidinilo, OPh, CF_3, C≡CH, Cl, Br, F, I, NH_2, $C(O)CH_3$, i-propilo, tert-butilo, SEt, OMe, $N(Me)_2$, metileno dioxi, y etileno dioxi.

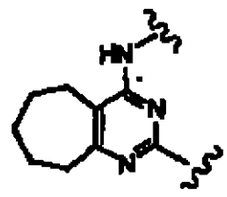
Los anillos preferidos cuando los grupos R^x y R^y de fórmula III son tomados juntos para formar un anillo fusionado, incluyen un anillo carbociclo insaturado o parcialmente insaturado de 5-, 6-, o 7-,- miembros, en donde cualquier carbono substituible en dicho anillo fusionado es substituido por oxo o $T-R^3$. Ejemplos de sistemas de anillo bicíclicos preferidos son mostrados a continuación.



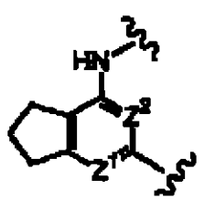
III-A



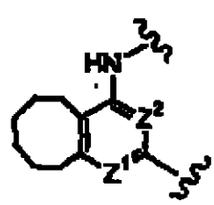
III-B



III-C



III-F



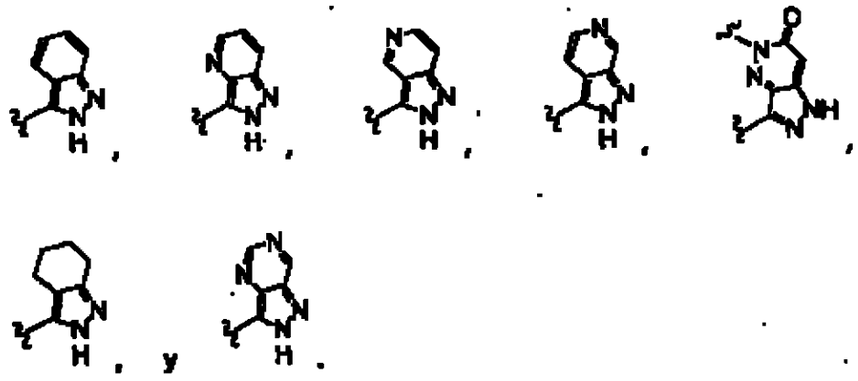
III-I

Los substituyentes adecuados en el anillo fusionado R^x/R^y de la fórmula III incluyen -R, oxo, halógeno, -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 C_{1-6} opcionalmente substituido), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, -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 donde R y R^4 son como se definieron anteriormente. Los substituyentes más preferidos en el anillo fusionado R^x/R^y incluyen - halógeno, CN, oxo, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, (alquilo C_{1-6})carbonilo, (alquilo C_{1-6})sulfonilo, mono- o dialquilamino, mono- o dialquilaminocarbonilo, mono- o dialquilaminocarboniloxi, o heteroarilo de 5-6 miembros. Ejemplos de tales substituyentes preferidos incluyen metoxi, metilo, isopropilo, metilsulfonilo, ciano, cloro, pirrolilo, metoxi, etoxi, etilamino, acetilo, y acetamido.

Los substituyentes R^2 preferidos de la fórmula III incluyen hidrógeno, alifático C_{1-4}, alcoxicarbonilo, fenilo (no)substituido, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminocarbonilo, mono- o dialquilaminocarbonilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, fenilaminocarbonilo, y (N-heterociclil)carbonilo. Ejemplos de tales substituyentes 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(ciclohexilo), $CON(Et)_2$, $CON(CH_3)CH_2Ph$, $CONH(n\text{-}C_3H_7)$, $CON(Et)CH_2CH_2CH_3$, $CONHCH_2CH(CH_3)_2$, $CON(n\text{-}C_3H_7)_2$, CO(3-metoximetilpirrolidin-1-ilo), CONH(3-tolilo), CONH(4-tolilo), $CONHCH_3$, CO(morfolin-1-ilo), CO(4-metilpiperazin-1-ilo), $CONHCH_2CH_2OH$, $CONH_2$, y CO(piperidin-1-ilo).

Cuando los grupos R^2 y $R^{2'}$ de la fórmula III son tomados juntos para formar un anillo, los sistemas preferidos de anillo $R^2/R^{2'}$ que contienen el anillo pirazol, incluyen benzo, pirido, pirimido, 3-oxo-2*H*-piridazino, y un anillo carbociclo de 6 miembros parcialmente insaturado. Ejemplos de tales sistemas preferidos de anillo $R^2/R^{2'}$ que contienen el anillo pirazol incluyen los siguientes:



Los substituyentes preferidos en el anillo fusionado $R^2/R^{2'}$ de fórmula III incluyen uno o más de los siguientes: -halógeno, $-N(R^4)_2$, -alquilo C_{1-4}, -haloalquilo C_{1-4}, $-NO_2$, -O(alquilo C_{1-4}), $-CO_2$(alquilo C_{1-4}), -CN, $-SO_2$(alquiloC_{1-4}), $-SO_2NH_2$, $-OC(O)NH_2$; $-NH_2SO_2$(alquilo C_{1-4}),

-NHC(O)(alquilo C_{1-4}), -C(O)NH_2, y -CO(alquilo C_{1-4}), en donde el (alquilo C_{1-4}) es un grupo alquilo recto, ramificado, o cíclico. Preferiblemente, el (alquilo C_{1-4}) es metilo.

Los compuestos preferidos de fórmula III tienen una o más, y más preferiblemente todas, las características seleccionadas del grupo consistente de:

(a) El anillo D es un anillo opcionalmente substituido seleccionado de un anillo fenilo, piridinilo, piperidinilo, piperazinilo , pirrolidinilo, tienilo, azepanilo, morfolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 2,3-dihidro-1*H*-isoindolilo, 2,3-dihidro-1*H*-indolilo, isoquinolinilo, quinolinilo, o naftilo;

(b) R^x y R^y son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo benzo o un anillo carbociclo de 5-7 miembros, opcionalmente substituidos; y

(c) $R^{2'}$ es hidrógeno o metilo y R^2 es -T-W-R^6, o R, en donde W es -C(R^6)$_2$O-, -C(R^6)$_2$N(R^6)-, -CO-, -CO_2-, -C(R^6)OC(O)-, -C(R^6)$_2$N(R^6)CO-, -C(R^6)$_2$N(R^6)C(O)O-, o -CON(R^6)-; y R es un grupo opcionalmente substituido seleccionado de alifático C_{1-6} o fenilo, o R^2 y $R^{2'}$ son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo benzo, pirido, pirimido, o un anillo

carbociclo parcialmente insaturado de 6 miembros, substituidos o no substituidos.

Los compuestos más preferidos de fórmula III tienen una o más, y más preferiblemente todas, las características seleccionadas del grupo consistente de:

(a) El anillo D es un anillo opcionalmente substituido seleccionado de fenilo, piridinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 2,3-dihidro-1*H*-isoindolilo, 2,3-dihidro-1*H*-indolilo, isoquinolinilo, quinolinilo, o naftilo;

(b) R^x y R^y son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo benzo o un anillo carbociclo de 5-7 miembros, opcionalmente substituidos con -R, oxo, halógeno, -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 C_{1-6} opcionalmente substituido), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, o $-OC(=O)N(R^4)_2$; y

(c) cada R^5 es independientemente seleccionado de -halógeno, oxo, CN, NO_2, $-N(R^4)_2$, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, -SR, -OR, $-C(O)R$, o un grupo substituido o no substituido seleccionado de heterociclilo de 5-6 miembros, arilo C_{6-10}, o alifático C_{1-6}.

Los compuestos aún más preferidos de fórmula III tienen una o más, y más preferiblemente todas, las características seleccionadas del grupo consistente de:

(a) R^x y R^y son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo benzo o un anillo carbociclo de 6 miembros, parcialmente insaturado, opcionalmente substituidos con halógeno, CN, oxo, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, (alquilo C_{1-6})carbonilo, (alquilo C_{1-6})sulfonilo, mono- o dialquilamino, mono- o dialquilaminocarbonilo, mono- o dialquilaminocarboniloxi, o heteroarilo de 5-6 miembros;

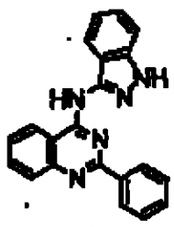
(b) cada R^5 es independientemente seleccionado de -halógeno, -CN, -oxo, -SR, -OR, $-N(R^4)_2$, -C(O)R, o un grupo substituido o no substituido seleccionado de heterociclilo de 5-6 miembros, arilo C_{6-10}, o alifático C_{1-6}; y

(c) $R^{2'}$ es hidrógeno y R^2 es seleccionado de $R^{2'}$ es hidrógeno o metilo y R^2 es $-T-W-R^6$, o R, en donde W es $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, -CO-, $-CO_2-$, $-C(R^6)OC(O)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$, o $-CON(R^6)-$; y R es un grupo opcionalmente substituido seleccionado de alifático C_{1-6} o fenilo, o R^2 y $R^{2'}$ son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo benzo, pirido, o un anillo carbociclo parcialmente insaturado de 6 miembros, opcionalmente substituidos con -halógeno, $-N(R^4)_2$, -alquilo C_{1-4}, -haloalquilo C_{1-4}, $-NO_2$, -

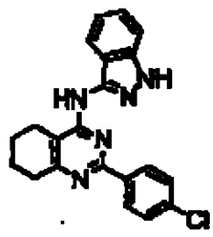
O(alquilo C_{1-4}), $-CO_2$(alquilo C_{1-4}), -CN, $-SO_2$(alquiloC_{1-4}), $-SO_2NH_2$, $-OC(O)NH_2$; $-NH_2SO_2$(alquilo C_{1-4}), -NHC(O)(alquilo C_{1-4}), $-C(O)NH_2$, o -CO(alquilo C_{1-4}), en donde el (alquilo C_{1-4}) es un grupo alquilo recto, ramificado, o cíclico.

Los compuestos representativos de Fórmula III son mostrados a continuación en la Tabla 2.

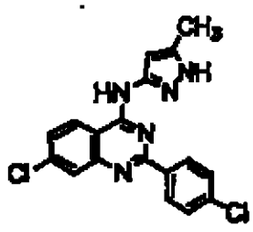
Tabla 2.



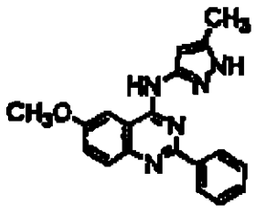
III-1



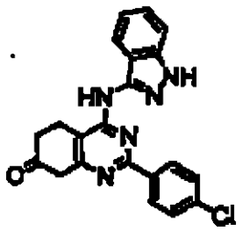
III-2



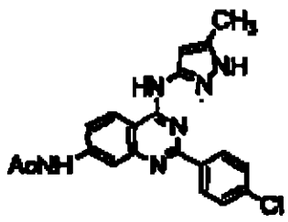
III-3



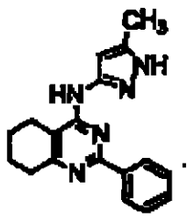
III-4



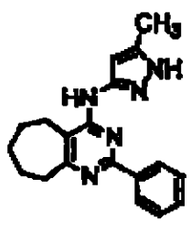
III-5



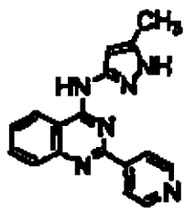
III-6



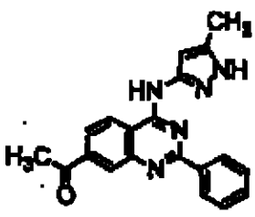
III-7



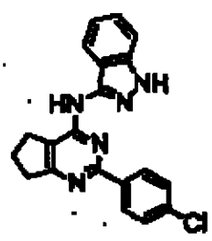
III-8



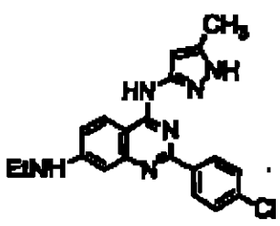
III-9



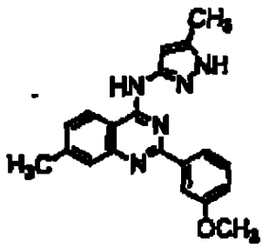
III-10



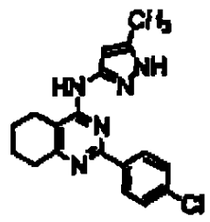
III-11



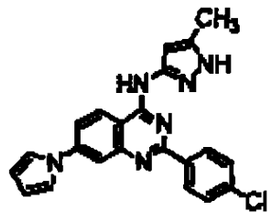
III-12



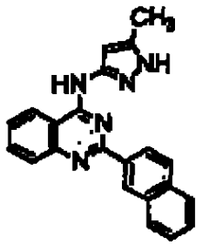
III-13



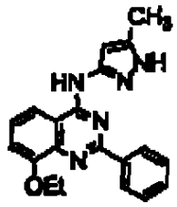
III-14



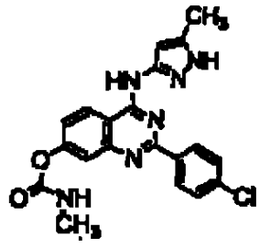
III-15



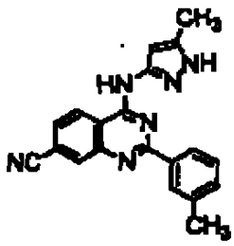
III-16



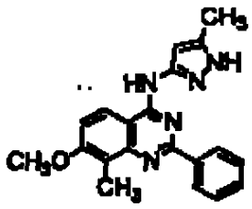
III-17



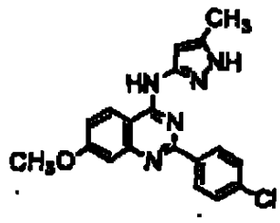
III-18



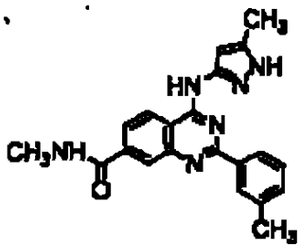
III-19



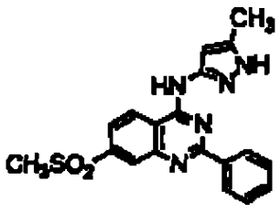
III-20



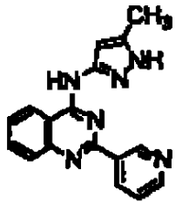
III-21



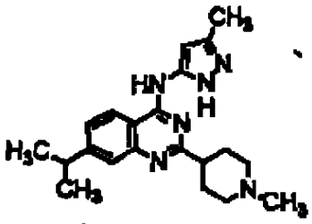
III-22

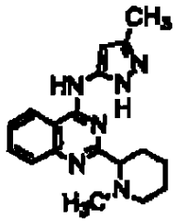


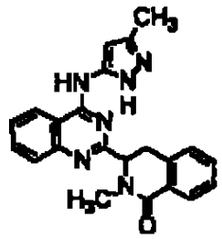
III-23



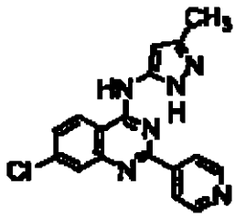
III-24



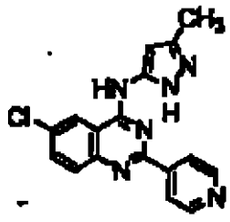




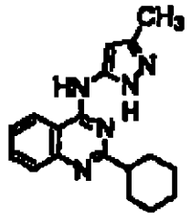
III-25



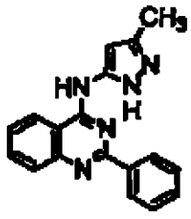
III-26



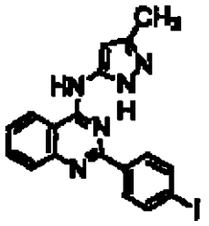
III-27



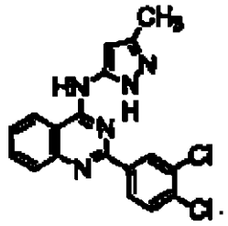
III-28



III-29



III-30

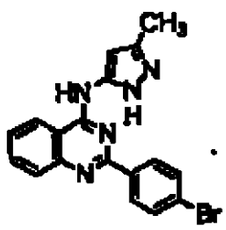


III-31

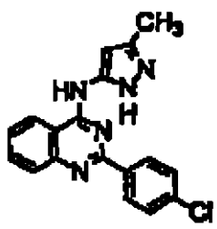
III-32

III-33

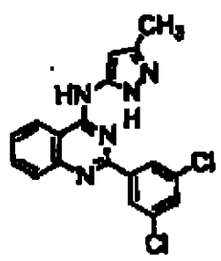
III-34



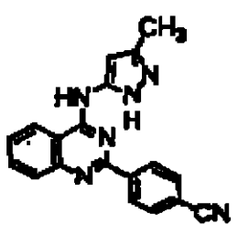
III-35



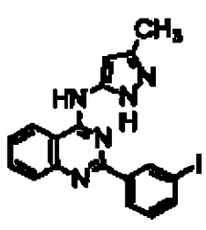
III-36



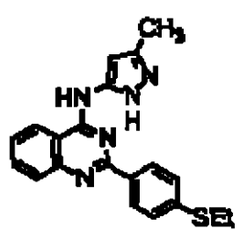
III-37

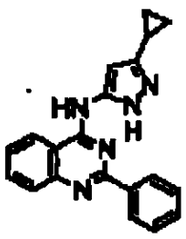


III-38

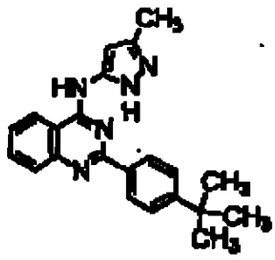


III-39

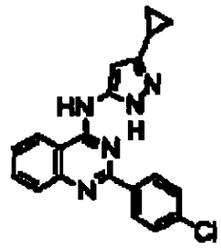




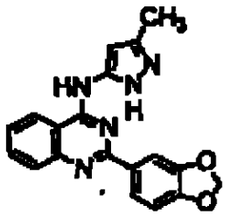
III-40



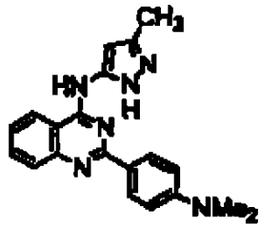
III-41



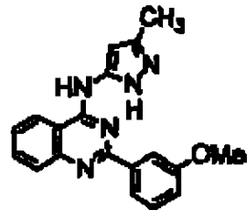
III-42



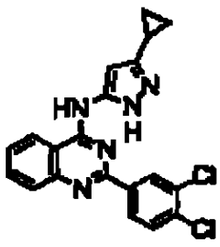
III-43



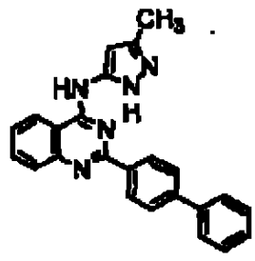
III-44



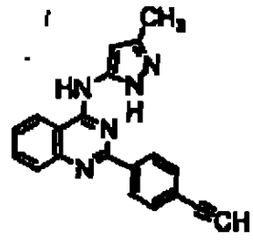
III-45



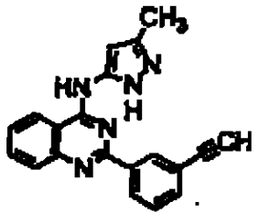
III-46



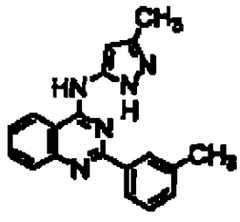
III-47



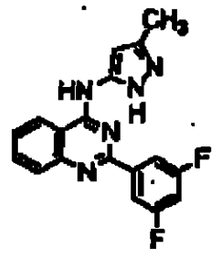
III-48



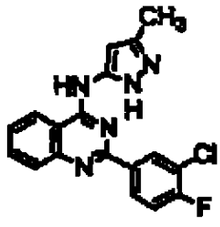
III-49



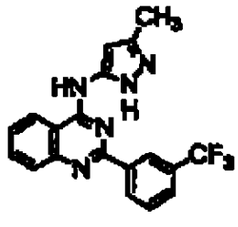
III-50



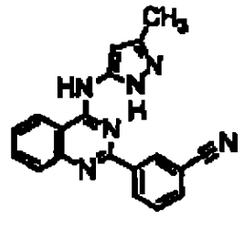
III-51



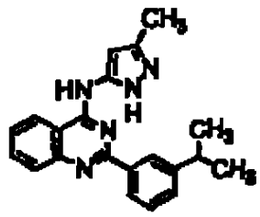
III-52



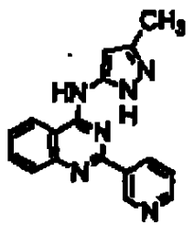
III-53



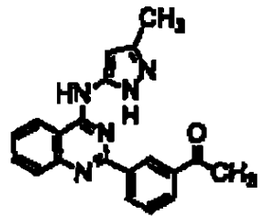
III-54



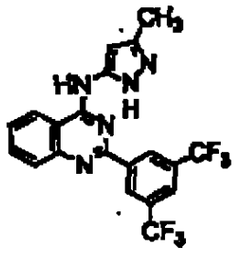
III-55



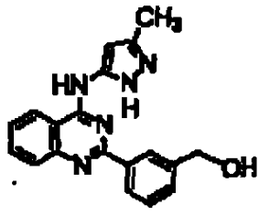
III-56



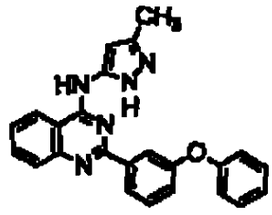
III-57



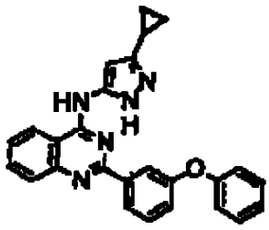
III-58



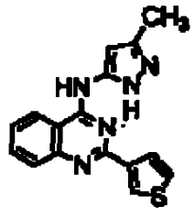
III-59



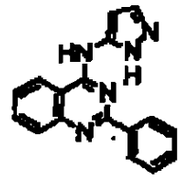
III-60



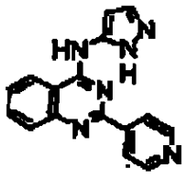
III-61



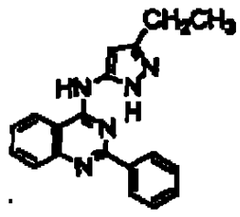
III-62



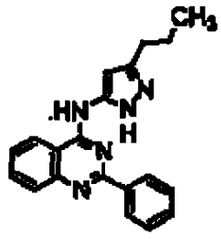
III-63



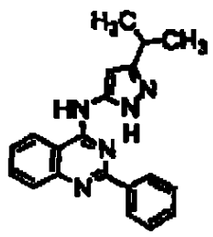
III-64

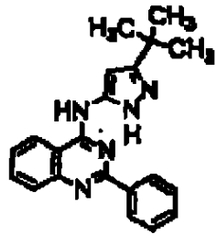


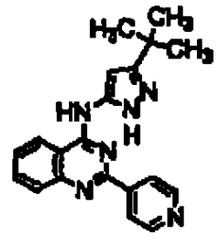
III-65



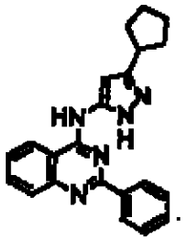
III-66



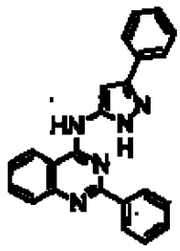




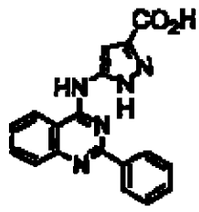
III-67



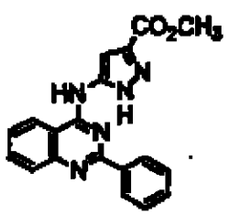
III-68



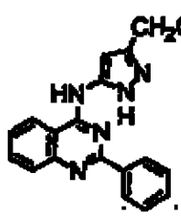
III-69



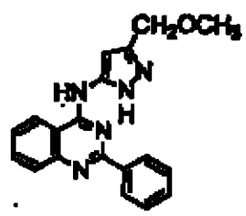
III-70



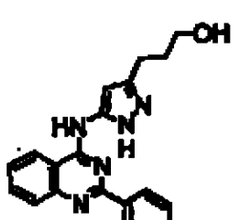
III-71



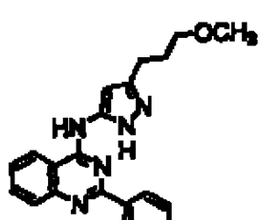
III-72



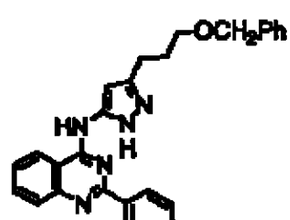
III-73



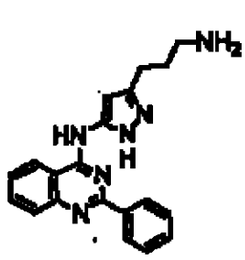
III-74



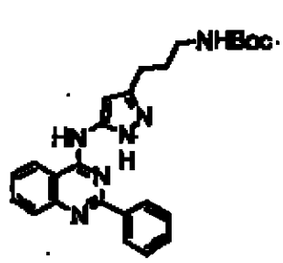
III-75



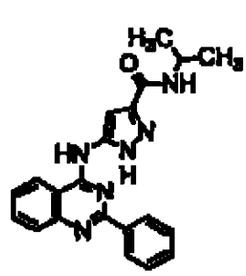
III-76



III-77



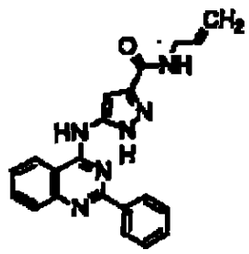
III-78



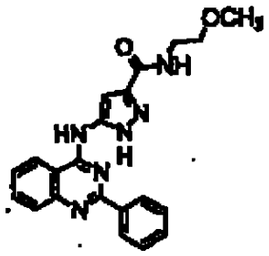
III-79

III-80

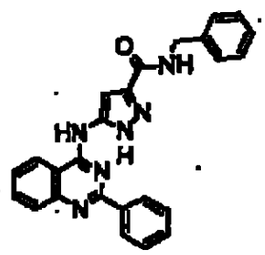
III-81



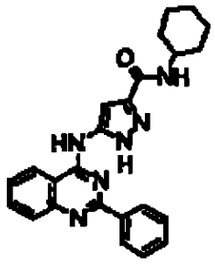
III-82



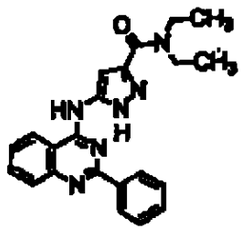
III-83



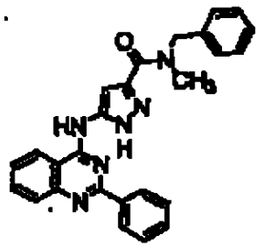
III-84



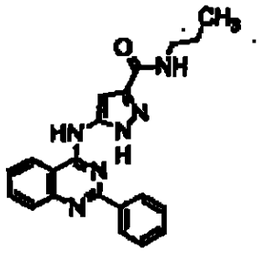
III-85



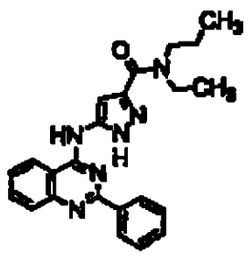
III-86



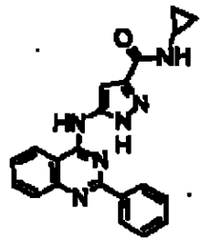
III-87



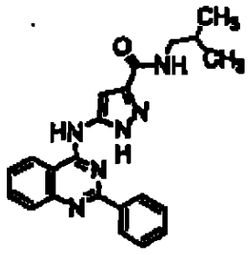
III-88



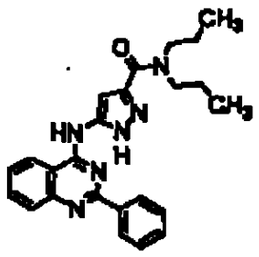
III-89



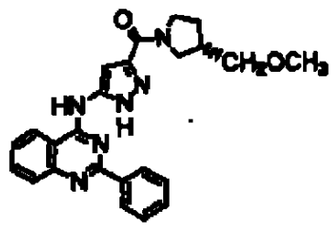
III-90



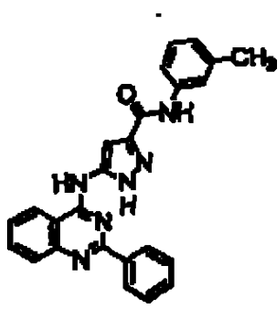
III-91



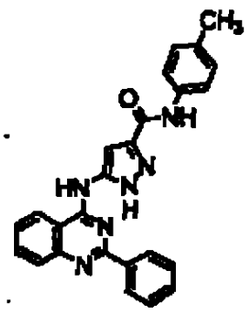
III-92



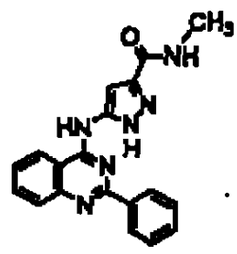
III-93



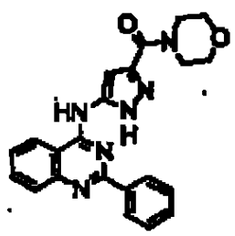
III-94



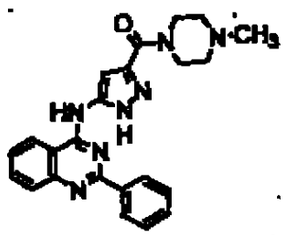
III-95



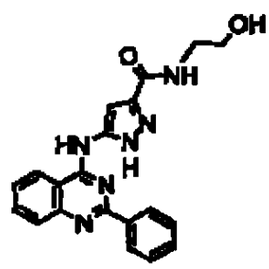
III-96



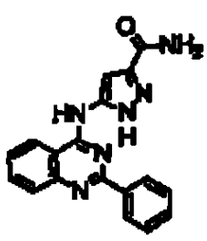
III-97



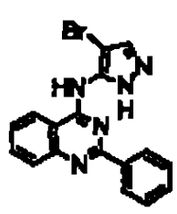
III-98



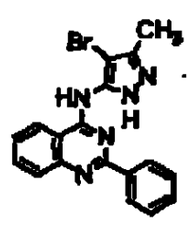
III-99



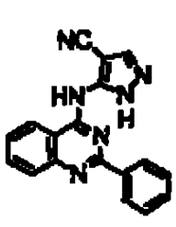
III-100



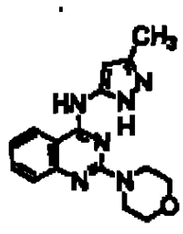
III-101



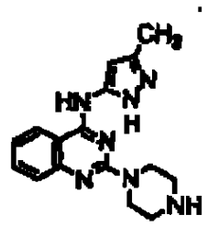
III-102



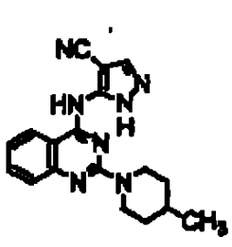
III-103

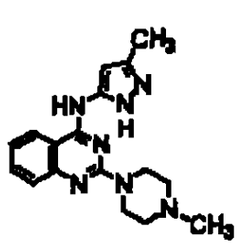


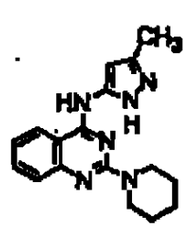
III-104



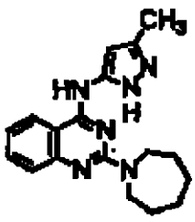
III-105



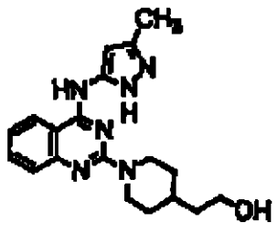




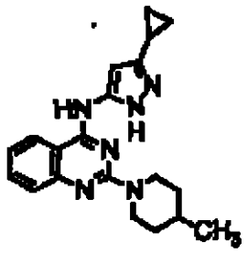
III-106



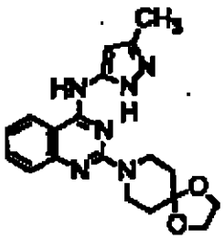
III-107



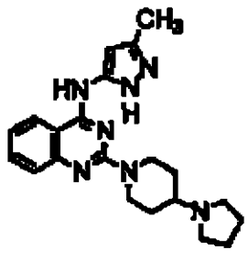
III-108



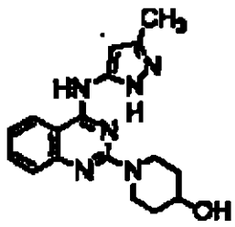
III-109



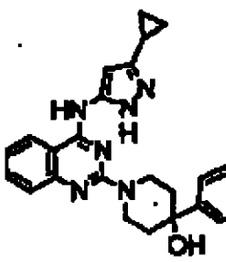
III-110



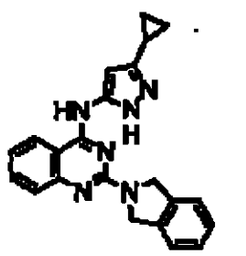
III-111



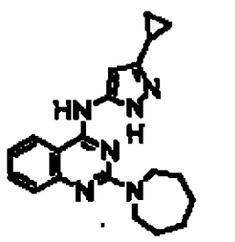
III-112



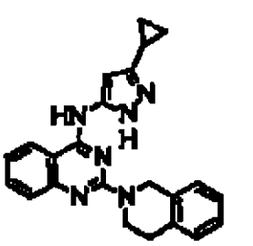
III-113



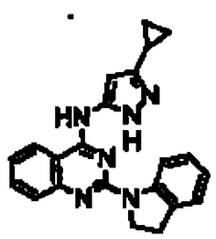
III-114



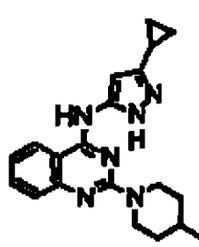
III-115



III-116



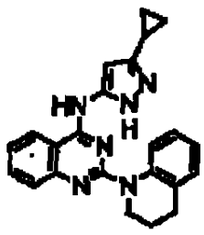
III-117



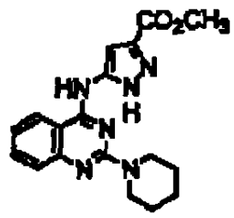
III-118

III-119

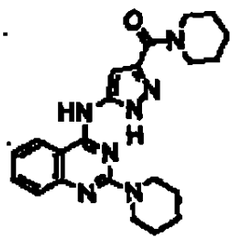
III-120



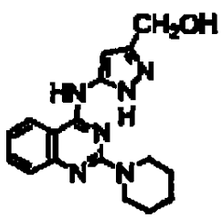
III-121



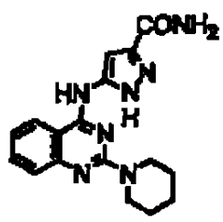
III-122



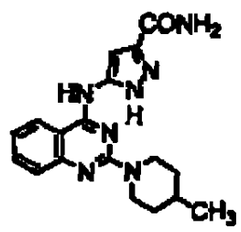
III-123



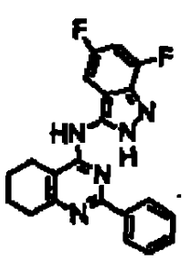
III-124



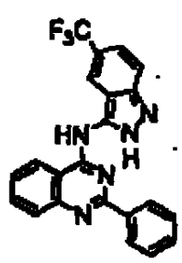
III-125



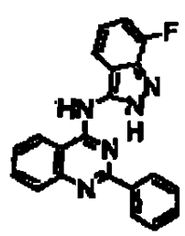
III-126



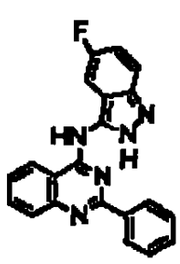
III-127



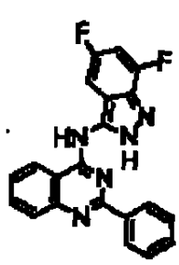
III-128



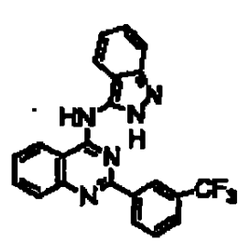
III-129



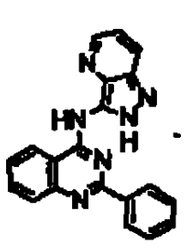
III-130



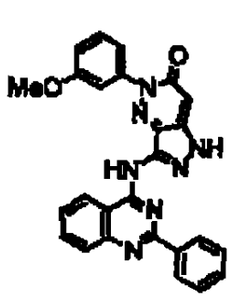
III-131



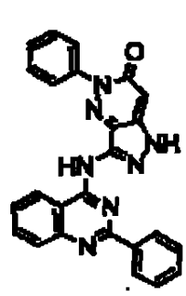
III-132



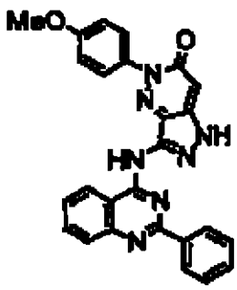
III-133



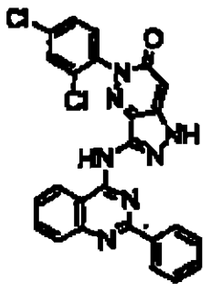
III-134



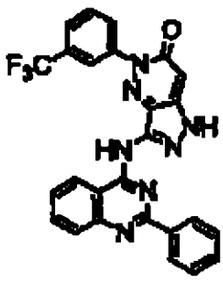
III-135



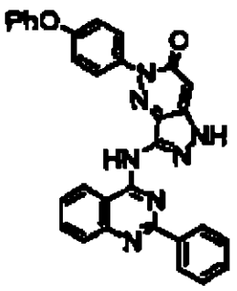
III-136



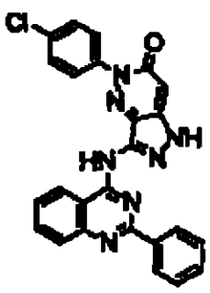
III-137



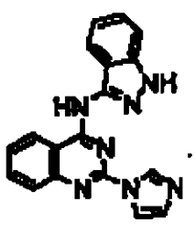
III-138



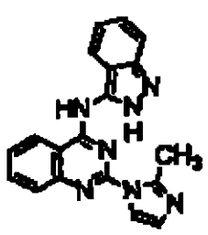
III-139



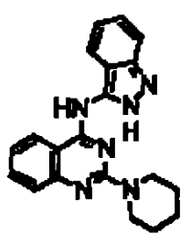
III-140



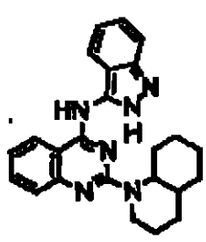
III-141



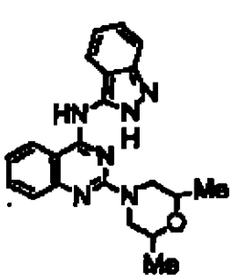
III-142



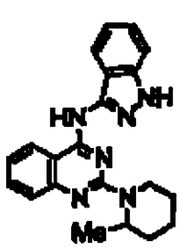
III-143



III-144



III-145



III-146

En otra realización, esta invención proporciona una composición que comprende un compuesto de fórmula III y un portador farmacéuticamente aceptable.

Un aspecto de esta invención se relaciona con un método para inhibir la actividad GSK-3 en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula III.

Otro aspecto se relaciona con un método para tratar una enfermedad que es aliviada por el tratamiento con un inhibidor GSK-3, comprendiendo dicho método la etapa de administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula III.

Otro aspecto se relaciona con un método para incrementar la síntesis de glicógeno y/o disminuir los niveles sanguíneos de glucosa en un paciente en necesidad del mismo, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula III. Este método es especialmente útil para pacientes diabéticos.

Otro aspecto se relaciona con un método de inhibir la producción de proteína Tau hiperfosforilada en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula III. Este método es

especialmente útil en detener o hacer más lento el progreso de la enfermedad de Alzheimer.

Otro aspecto se relaciona con un método para inhibir la fosforilación de β-catenina en un paciente en necesidad del mismo, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula III. Este método es especialmente útil para el tratamiento de la esquizofrenia.

Un aspecto de esta invención se relaciona con un método para inhibir la actividad de la Aurora en un paciente, que comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula III.

Otro aspecto se relaciona con un método para tratar una enfermedad que es aliviada por el tratamiento con un inhibidor de Aurora, comprendiendo dicho método la etapa de administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula III. Este método es especialmente útil para tratar el cáncer, tal como el cáncer de colon, de ovario, y de pecho.

Un aspecto de esta invención se relaciona con un método para inhibir la actividad CDK-2 en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad

terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula III.

Otro aspecto se relaciona con un método para tratar una enfermedad que es aliviada por el tratamiento con un inhibidor de CDK-2, comprendiendo dicho método la etapa de administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula III. Este método es especialmente útil para tratar el cáncer, la enfermedad de Alzheimer, la restenosis, la angiogenesis, la glomerulonefritis, el citomegalovirus, el VIH, el herpes, la psoriaris, la aterosclerosis, la alopecia, y las enfermedades autoinmunes tales como la artritis reumatoide.

Otro aspecto de esta invención se relaciona con un método para inhibir la actividad de la Src en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula III.

Otro aspecto se relaciona con un método para tratar una enfermedad que es aliviada por el tratamiento con un inhibidor de la Src, comprendiendo dicho método la etapa de administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula III. Este método es especialmente útil para tratar la

hipercalcemia, la osteoporosis, la osteoartritis, el cáncer, el tratamiento sintomático de la metastasis del hueso, y la enfermedad de Paget.

Otro método se relaciona con la inhibición de la actividad de la GSK-3, de la Aurora, de la CDK-2, o de la Src en una muestra biológica, cuyo método comprende contactar la muestra biológica con el inhibidor de GSK-3, de Aurora, de CDK-2, o de Src de fórmula III, o una composición farmacéutica del mismo, en una cantidad efectiva para inhibir la GSK-3, la Aurora, la CDK-2, o la Src.

Cada uno de los métodos anteriormente mencionados dirigidos a la inhibición de la GSK-3, la Aurora, la CDK-2, o la Src, o al tratamiento de una enfermedad aliviada debido a esta inhibición, son preferiblemente llevados a cabo con un compuesto preferido de fórmula III, tal como se describió con anterioridad.

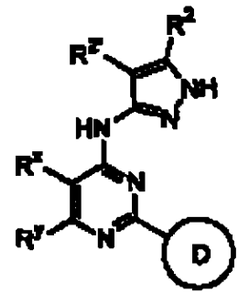
Los compuestos de fórmula III, en donde $R^{2'}$ es hidrógeno y R^x y R^y son tomados junto con el anillo pirimidina para formar un sistema de anillo quinazolina opcionalmente substituido, son también inhibidores de las protein quinasas ERK-2 y AKT.

En consecuencia, otro método de esta invención se relaciona con un método para inhibir la actividad de ERK-2 o AKT en un paciente, que comprende administrar al

paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula III, en donde $R^{2'}$ es hidrógeno y R^x y R^y son tomados junto con el anillo pirimidina para formar un sistema de anillo quinazolina opcionalmente substituido.

Otro aspecto se relaciona con un método para tratar una enfermedad que es aliviada por el tratamiento con un inhibidor de de ERK-2 o AKT, comprendiendo dicho método la etapa de administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula III, en donde $R^{2'}$ es hidrógeno y R^x y R^y son tomados junto con el anillo pirimidina para formar un sistema de anillo quinazolina opcionalmente substituido. Este método es especialmente útil para tratar el cáncer, el ataque, la diabetes, la hepatomegalia, la enfermedad cardiovascular, la enfermedad de Alzheimer, la fibrosis cística, la enfermedad viral, las enfermedades autoinmunes, la restenosis, la psoriasis, los desordenes alérgicos incluyendo el asma, inflamación y desordenes neurológicos.

Otra realización de esta invención se relaciona con los compuestos de fórmula IV:



IV

o un derivado o profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptables, en donde;

El Anillo D es un anillo monocíclico de 5-7 miembros o un anillo bicíclico de 8-10 miembros seleccionado de arilo, heteroarilo, heterociclilo o carbociclilo, teniendo dicho anillo heteroarilo o heterociclilo 1-4 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde el anillo D es substituido en cualquier carbono substituible del anillo por oxo o $-R^5$, y en cualquier nitrógeno sustituible del anillo por $-R^4$, con la condición de que cuando el Anillo D es un arilo o un heteroarilo de seis miembros, $-R^5$ es hidrógeno en cada posición de carbono orto del Anillo D;

R^X y R^Y son independientemente seleccionados de $T-R^3$, o R^X y R^Y son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo de 5-8 miembros, fusionado, insaturado o parcialmente insaturado, teniendo 1-3 heteroátomos en el anillo seleccionados de oxígeno, azufre, o nitrógeno, en donde cualquier carbono substituible en dicho anillo fusionado es

opcionalmente e independientemente substituido por T-R^3, y cualquier nitrógeno sustituible en dicho anillo es substituido por R^4;

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

R^2 y $R^{2'}$ son independientemente seleccionados de -R, -T-W-R^6, o R^2 y $R^{2'}$ son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo fusionado de 5-8 miembros, insaturado o parcialmente insaturado, anillo que contiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, en donde dicho anillo fusionado esta opcionalmente substituido por hasta tres grupos independientemente seleccionados de halógeno, oxo, -CN, $-NO_2$, $-R^7$, o -V-R^6;

R^3 es seleccionado de -R, halógeno, =O, -OR, -C(=O)R, -CO_2R, -COCOR, -$COCH_2$COR, $-NO_2$, -CN, -S(O)R, $-S(O)_2$R, -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 C_{1-6} opcionalmente substituido), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, -C=N-OR, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, o $-OC(=O)N(R^4)_2$;

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

cada R^4 es independientemente seleccionado de $-R^7$, $-COR^7$, $-CO_2$(alifático C_{1-6} opcionalmente substituido), $-CON(R^7)_2$,, o $-SO_2R^7$, o dos R^4 en el mismo nitrógeno son

tomados juntos para formar un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5-8 miembros;

cada R^5 es independientemente seleccionado de -R, halógeno, -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 C_{1-6} opcionalmente substituido), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, -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-, $-SO_2-$, $-N(R^5)SO_2-$, $-SO_2N(R^5)-$, $-N(R^5)-$, -CO-, $-CO_2-$, $-N(R^5)CO-$, $-N(R^5)C(O)O-$, $-N(R^5)CON(R^5)-$, $-N(R^5)SO_2N(R^5)-$, $-N(R^5)N(R^5)-$, $-C(O)N(R^5)-$, $-OC(O)N(R^5)-$, $-C(R^5)_2O-$, $-C(R^5)_2S-$, $-C(R^5)_2SO-$, $-C(R^5)_2SO_2-$, $-C(R^5)_2SO_2N(R^5)-$, $-C(R^5)_2N(R^5)-$, $-C(R^5)_2N(R^5)C(O)-$, $-C(R^5)_2N(R^5)C(O)O-$, $-C(R^5)=NN(R^5)-$, $-C(R^5)=N-O-$, $-C(R^5)_2N(R^5)N(R^5)-$, $-C(R^5)_2N(R^5)SO_2N(R^5)-$, o $-C(R^5)_2N(R^5)CON(R^5)-$;

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

cada R^6 es independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente substituido, o dos grupos R^6 en el mismo átomo de nitrógeno son tomados junto con el átomo de nitrógeno para formar un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5-6 miembros; y

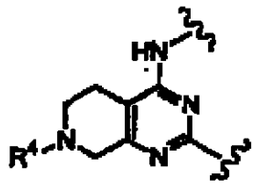
cada R^7 es independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente substituido, o dos R^7 en el mismo nitrógeno son tomados junto con el nitrógeno para formar un anillo heterociclilo de 5-8 miembros o heteroarilo.

Los anillos monocíclicos preferidos del Anillo D de la fórmula IV incluyen anillos fenilo, piridinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tienilo, azepanilo, y morfolinilo, substituidos o no substituidos. Los anillos bicíclicos preferidos del Anillo D de la fórmula IV incluyen 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 2,3-dihidro-1*H*-isoindolilo, 2,3-dihidro-1*H*-indolilo, isoquinolinilo, quinolinilo, y naftilo. Ejemplos de anillos bicíclicos del Anillo D más preferidos del Anillo D bicíclicos incluyen naftilo e isoquinolinilo.

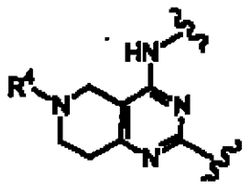
Los substituyentes preferidos en el Anillo D de la fórmula IV incluyen halógeno, oxo, -CN, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, -SR, -OR, -C(O)R, o un grupo substituido o no substituido seleccionado de heterociclilo de 5-6 miembros, arilo C_{6-10}, o alifático C_{1-6}. Los substituyentes R^5 más preferidos incluyen -halógeno, -CN, -oxo, -SR, -OR, $-N(R^4)_2$, -C(O)R, o un grupo substituido o no substituido seleccionado de heterociclilo de 5-6 miembros, arilo C_{6-10}, o alifático C_{1-6}. Ejemplos de substituyentes del Anillo D incluyen -OH, fenilo, metilo, CH_2OH, CH_2CH_2OH, pirrolidinilo, OPh, CF_3,

C≡CH, Cl, Br, F, I, NH_2, $C(O)CH_3$, i-propilo, *tert*-butilo, SEt, OMe, $N(Me)_2$, metileno dioxi, y etileno dioxi.

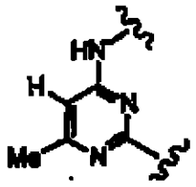
Cuando los grupos R^x y R^y de la fórmula IV son tomados juntos para formar un anillo fusionado, los anillos R^x/R^y preferidos incluyen un anillo insaturado o parcialmente insaturado de 5-, 6-, 7-, u 8-miembros que tiene 1-2 heteroátomos. Esto proporciona un sistema de anillo bicíclico que contiene el anillo pirimidina. Ejemplos de sistemas de anillo pirimidina preferidos de fórmula IV son los sistemas mono- y bicíclicos mostrados a continuación.



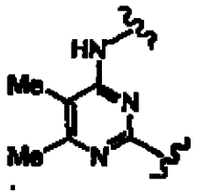
IV-D



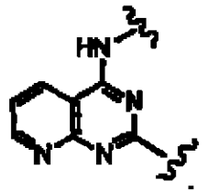
IV-E



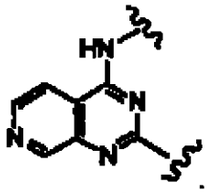
IV-G



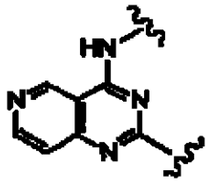
IV-H



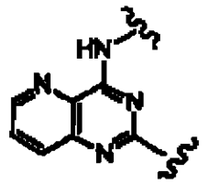
IV-J



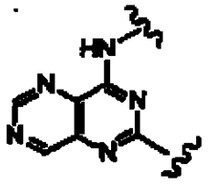
IV-K



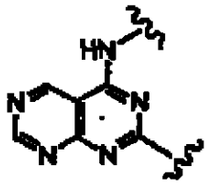
IV-L



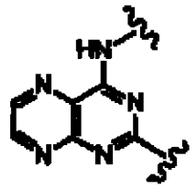
IV-M



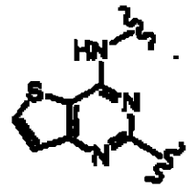
IV-N



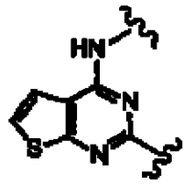
IV-O



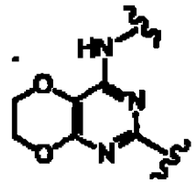
IV-P



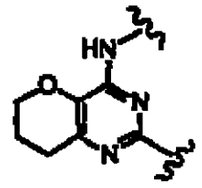
IV-Q



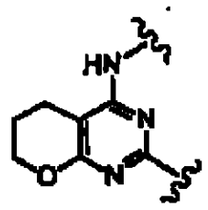
IV-R



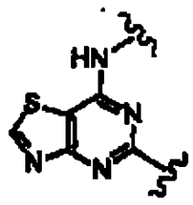
IV-S



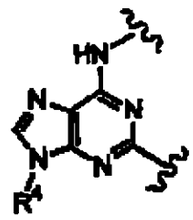
IV-T



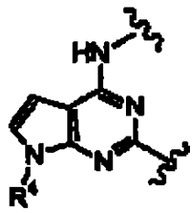
IV-U



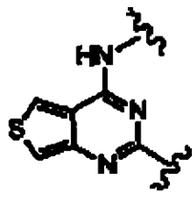
IV-V



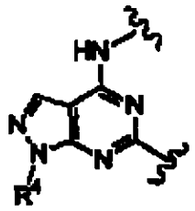
IV-W



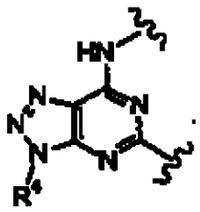
IV-X



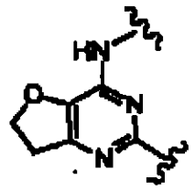
IV-Y



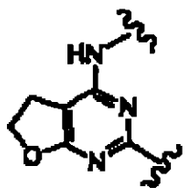
IV-Z



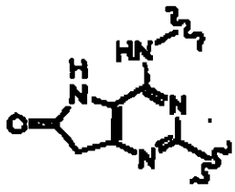
IV-AA



IV-BB



IV-CC



IV-DD

Los sistemas de anillo pirimidina más preferidos de fórmula IV incluyen IV-E, IV-G, IV-H, IV-J, IV-K, IV-L, IV-M, IV-T, y IV-U.

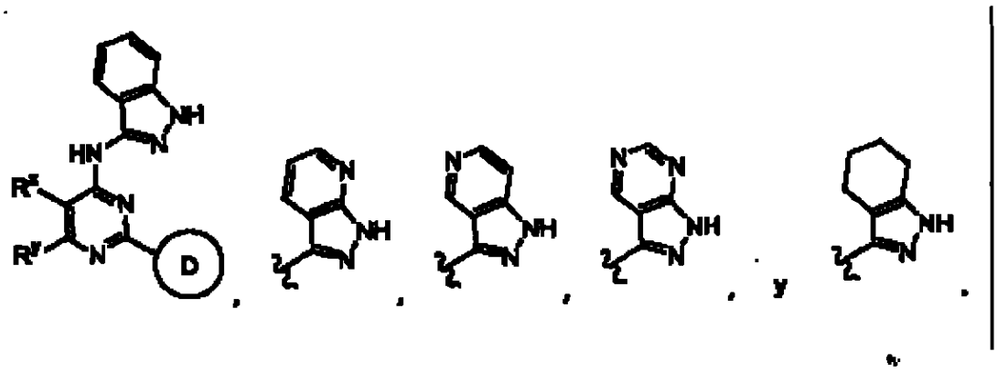
En el sistema de anillo pirimidina monocíclico de fórmula IV, los grupos R^x preferidos incluyen hidrógeno, amino, nitro, alquil- o dialquilamino, acetamido, o un grupo alifático C_{1-4} tal como metilo, etilo, ciclopropilo,

isopropilo o t-butilo. Grupos R^y preferidos incluyen T-R^3 en donde T es un enlace de valencia o un metileno, y R^3 es -R, $-N(R^4)_2$, o -OR. Cuando R^3 es -R o -OR, un R preferido es un grupo opcionalmente substituido seleccionado de alifático C_{1-6}, fenilo, o un anillo heteroarilo o heterociclilo de 5-6 miembros. Ejemplos de grupos R^y preferidos incluyen 2-piridilo, 4-piridilo, piperidinilo, metilo, etilo, ciclopropilo, isopropilo, t-butilo, alquilo- o dialquilamino, acetamido, fenilo opcionalmente substituido tal como fenilo, metoxifenilo, trimetoxifenilo, o fenilo substituido con halógeno, y metoximetilo.

En el sistema de anillo pirimidina bicíclico de la fórmula IV, el anillo formado cuando R^x y R^y son tomados juntos puede ser substituido o no substituido. Los substituyentes adecuados incluyen -R, halógeno, -OR, -C(=O)R, $-CO_2R$, -COCOR, $-NO_2$, -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 C_{1-6} opcionalmente substituido), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, -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 donde R y R^4 son como se definieron anteriormente. Los substituyentes preferidos del anillo R^x/R^y incluyen -halógeno, -R, -OR, -COR, $-CO_2R$, $-CON(R^4)_2$, -CN, o $-N(R^4)_2$, en donde R es un grupo alifático C_{1-6} substituido o no substituido.

Los grupos R^2 y $R^{2'}$ de fórmula IV pueden ser tomados juntos para formar un anillo fusionado, proporcionando

así un sistema de anillo bicíclico que contiene un anillo pirazol. Los anillos fusionados preferidos incluyen benzo, pirido, pirimido, y un anillo carbociclo de 6 miembros parcialmente insaturado. Estos son ejemplificados en los siguientes compuestos de fórmula IV que tienen un sistema de anillo bicíclico que contiene pirazol:



Los substituyentes preferidos en el anillo fusionado $R^2/R^{2'}$ de la fórmula IV incluyen uno o más de los siguientes: -halógeno, $-N(R^4)_2$, -alquilo C_{1-4}, -haloalquilo C_{1-4}, $-NO_2$, -O(alquilo C_{1-4}), $-CO_2$(alquilo C_{1-4}), -CN, $-SO_2$(alquiloC_{1-4}), $-SO_2NH_2$, $-OC(O)NH_2$; $-NH_2SO_2$(alquilo C_{1-4}), -NHC(O)(alquilo C_{1-4}), $-C(O)NH_2$, y -CO(alquilo C_{1-4}), en donde el (alquilo C_{1-4}) es un grupo alquilo recto, ramificado, o cíclico. Preferiblemente, el (alquilo C_{1-4}) es metilo.

Cuando el sistema de anillo pirazol de la fórmula IV es monocíclico, los grupos R^2 preferidos incluyen hidrógeno, un grupo substituido o sin substituir seleccionado de arilo, heteroarilo, o un grupo alifático C_{1-6}. Ejemplos

de tales grupos R^2 preferidos incluyen metilo, t-butilo, $-CH_2OCH_3$, ciclopropilo, furanilo, tienilo, y fenilo. Un grupo preferido $R^{2'}$ es hidrógeno.

Los compuestos preferidos de fórmula IV tienen una o más, y más preferiblemente todas, las características seleccionadas del grupo consistente de:

(a) El anillo D es un anillo opcionalmente substituido seleccionado de un anillo fenilo, piridinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tienilo, azepanilo, morfolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 2,3-dihidro-1*H*-isoindolilo, 2,3-dihidro-1*H*-indolilo, isoquinolinilo, quinolinilo, o naftilo;

(b) R^x es hidrógeno o alifático C_{1-4} y R^y es $T-R^3$, o R^x y R^y son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo insaturado o parcialmente insaturado, de 5-7 miembros, opcionalmente substituido, que tiene de 1-2 heteroátomos en el anillo; y

(c) $R^{2'}$ es hidrógeno o metilo y R^2 es $-T-W-R^6$ o R, en donde W es $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-C(R^6)OC(O)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, o $-CON(R^6)-$, y R es un grupo opcionalmente substituido seleccionado de alifático C_{1-6} o fenilo, o R^2 y $R^{2'}$ son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo benzo, pirido, pirimido, o un anillo

carbociclo parcialmente insaturado de 6 miembros, substituidos o no substituidos.

Los compuestos más preferidos de fórmula IV tienen una o más, y más preferiblemente todas, las características seleccionadas del grupo consistente de:

(a) El anillo D es un anillo opcionalmente substituido seleccionado de fenilo, piridinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 2,3-dihidro-1*H*-isoindolilo, 2,3-dihidro-1*H*-indolilo, isoquinolinilo, quinolinilo, o naftilo;

(b) R^x es hidrógeno o metilo y R^y es -R, $N(R^4)_2$, o -OR, o R^x y R^y son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo de 5-7 miembros, insaturado o parcialmente insaturado, que tiene 1-2 nitrógenos en el anillo, en donde dicho anillo esta opcionalmente substituidos con -R, halógeno, oxo, -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 C_{1-6} opcionalmente substituido), -$N(R^4)N(R^4)_2$, -$C{=}NN(R^4)_2$, -C=N-OR, -$N(R^4)CON(R^4)_2$, -$N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, -$N(R^4)SO_2$R, o -$OC(=O)N(R^4)_2$; y

(c) cada R^5 es independientemente seleccionado de halógeno, oxo, CN, NO_2, -$N(R^4)_2$, -CO_2R, -$CONH(R^4)$, -$N(R^4)COR$, -$SO_2N(R^4)_2$, -$N(R^4)SO_2$R, -SR, -OR, -C(O)R, o un grupo substituido o no substituido seleccionado de

heterociclilo de 5-6 miembros, arilo C_{6-10}, o alifático C_{1-6}.

Los compuestos aún más preferidos de fórmula IV tienen una o más, y más preferiblemente todas, las características seleccionadas del grupo consistente de:

(a) R^x y R^y son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo de 6 miembros, insaturado o parcialmente insaturado, que tiene 1-2 nitrógenos en el anillo, opcionalmente substituido con halógeno, CN, oxo, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, (alquilo C_{1-6})carbonilo, (alquilo C_{1-6})sulfonilo, mono- o dialquilamino, mono- o dialquilaminocarbonilo, mono- o dialquilaminocarboniloxi, o heteroarilo de 5-6 miembros;

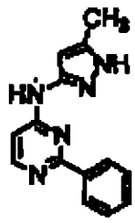
(b) cada R^5 es independientemente seleccionado de -halógeno, -CN, -oxo, -SR, -OR, $-N(R^4)_2$, -C(O)R, o un grupo substituido o no substituido seleccionado de heterociclilo de 5-6 miembros, arilo C_{6-10}, o alifático C_{1-6}; y

(c) $R^{2'}$ es hidrógeno y R^2 es $-T-W-R^6$ o R, en donde W es $-C(R^5)_2O-$, $-C(R^5)_2N(R^6)-$, -CO-, $-CO_2-$, $-C(R^6)OC(O)-$, $-C(R^6)_2N(R^5)CO-$, o $-CON(R^6)-$, y R es un grupo opcionalmente substituido seleccionado de alifático C_{1-6} o fenilo, o R^2 y $R^{2'}$ son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo benzo, pirido, o un anillo carbociclo parcialmente insaturado de 6 miembros, opcionalmente substituidos con -halógeno,

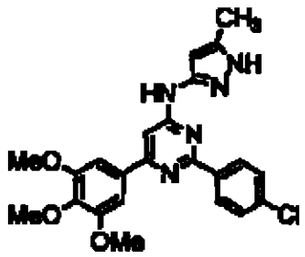
oxo, $-N(R^4)_2$, -alquilo C_{1-4}, -haloalquilo C_{1-4}, $-NO_2$, -O(alquilo C_{1-4}), $-CO_2$(alquilo C_{1-4}), -CN, $-SO_2$(alquiloC_{1-4}), $-SO_2NH_2$, $-OC(O)NH_2$; $-NH_2SO_2$(alquilo C_{1-4}), -NHC(O)(alquilo C_{1-4}), $-C(O)NH_2$, o -CO(alquilo C_{1-4}), en donde el (alquilo C_{1-4}) es un grupo alquilo recto, ramificado, o cíclico.

Los compuestos representativos de Fórmula IV son mostrados a continuación en la Tabla 3.

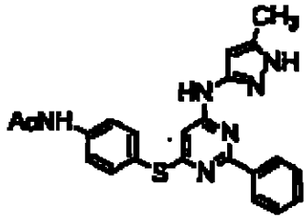
Tabla 3.



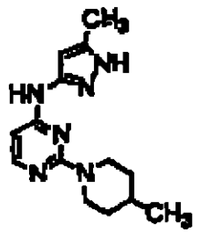
IV-1



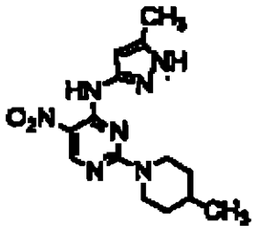
IV-2



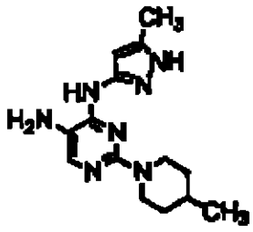
IV-3



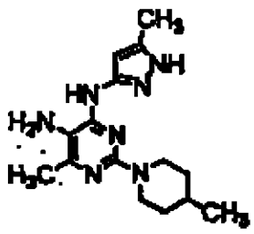
IV-4



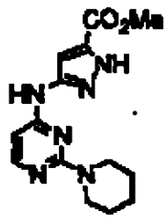
IV-5



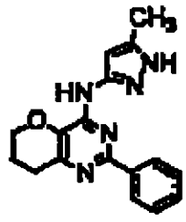
IV-6



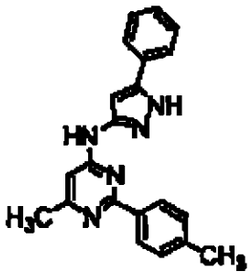
IV-7



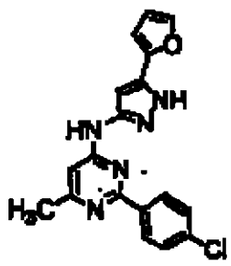
IV-8



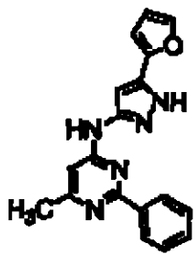
IV-9



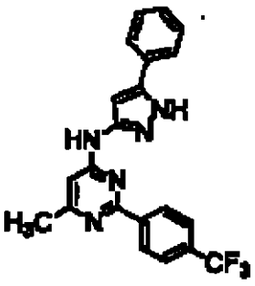
IV-10



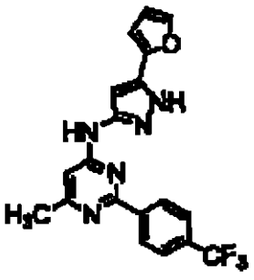
IV-11



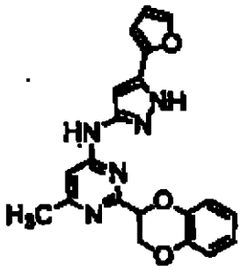
IV-12



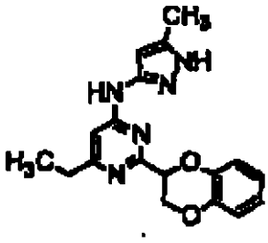
IV-13



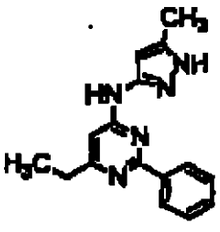
IV-14



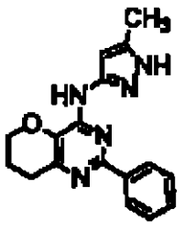
IV-15



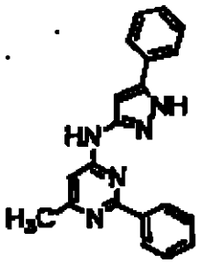
IV-16



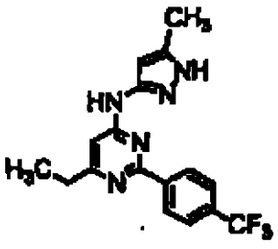
IV-17



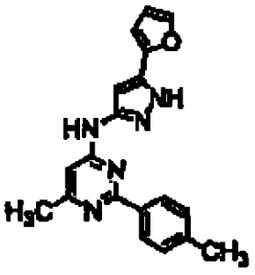
IV-18



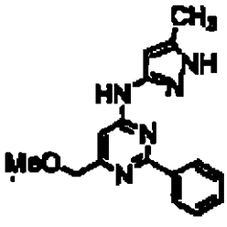
IV-19



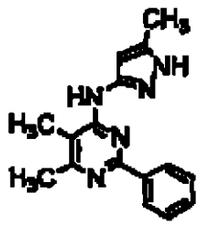
IV-20



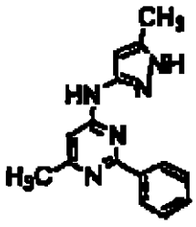
IV-21



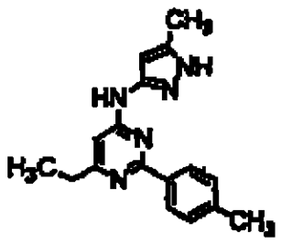
IV-22



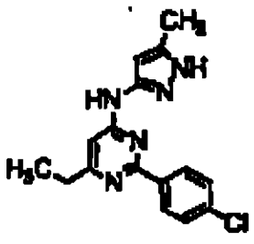
IV-23



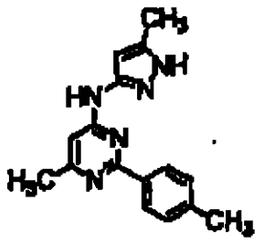
IV-24



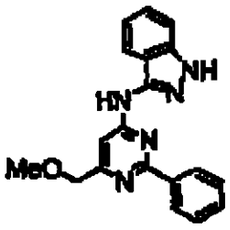
IV-25



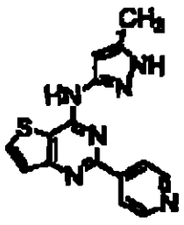
IV-26



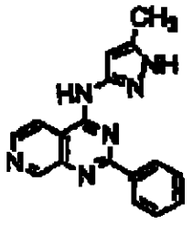
IV-27



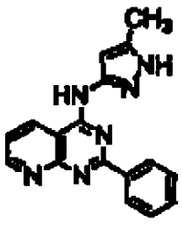
IV-28



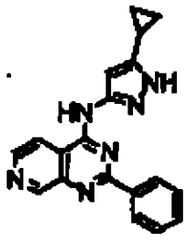
IV-29



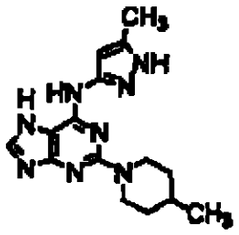
IV-30



IV-31



IV-32



IV-33

En otra realización, esta invención proporciona una composición que comprende un compuesto de fórmula IV y un portador farmacéuticamente aceptable.

Un aspecto de esta invención se relaciona con un método para inhibir la actividad de la GSK-3 en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula IV.

Otro aspecto se relaciona con un método para tratar una enfermedad que es aliviada por el tratamiento con un inhibidor de la GSK-3, comprendiendo dicho método la etapa de administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula IV.

Otro aspecto se relaciona con un método para incrementar la síntesis de glicógeno y/o disminuir los niveles sanguíneos de glucosa en un paciente en necesidad del mismo, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula IV. Este método es especialmente útil para pacientes diabéticos.

Otro aspecto se relaciona con un método de inhibir la producción de proteína Tau hiperfosforilada en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula IV. Este método es especialmente útil en detener o hacer más lento el progreso de la enfermedad de Alzheimer.

Otro aspecto se relaciona con un método para inhibir la fosforilación de β-catenina en un paciente en necesidad del mismo, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de una

composición que comprende un compuesto de fórmula IV. Este método es especialmente útil para el tratamiento de la esquizofrenia.

Un aspecto de esta invención se relaciona con un método para inhibir la actividad de la Aurora en un paciente, que comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula IV.

Otro aspecto se relaciona con un método para tratar una enfermedad que es aliviada por el tratamiento con un inhibidor de Aurora, comprendiendo dicho método la etapa de administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula IV. Este método es especialmente útil para tratar el cáncer, tal como el cáncer de colon, de ovario, y de pecho.

Un aspecto de esta invención se relaciona con un método para inhibir la actividad de la CDK-2 en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula IV.

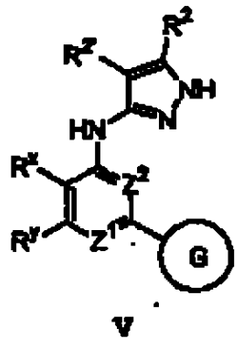
Otro aspecto se relaciona con un método para tratar una enfermedad que es aliviada por el tratamiento con un inhibidor de la CDK-2, comprendiendo dicho método la etapa de administrar a un paciente en necesidad de tal

tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula IV. Este método es especialmente útil para tratar el cáncer, la enfermedad de Alzheimer, la restenosis, la angiogenesis, la glomerulonefritis, el citomegalovirus, el VIH, el herpes, la psoriaris, la aterosclerosis, la alopecia, y las enfermedades autoinmunes tales como la artritis reumatoide.

Otro método se relaciona con la inhibición de la actividad de la GSK-3, de la Aurora, o de la CDK-2, en una muestra biológica, cuyo método comprende contactar la muestra biológica con el inhibidor de GSK-3, o de Aurora de fórmula IV, o una composición farmacéutica del mismo, en una cantidad efectiva para inhibir la GSK-3, la Aurora, o la CDK-2.

Cada uno de los métodos anteriormente mencionados dirigidos a la inhibición de la GSK-3, la Aurora, o la CDK-2, o al tratamiento de una enfermedad aliviada debido a esta inhibición, son preferiblemente llevados a cabo con un compuesto preferido de fórmula IV, tal como se describió con anterioridad.

Otra realización de esta invención se relaciona con los compuestos de fórmula V:



V

o un derivado o profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptables, en donde;

Z^1 es N, CR^a, o CH y Z^2 es N o CH, con la condición de que uno de Z^1 y Z^2 es nitrógeno;

G es el Anillo C o el Anillo D;

El Anillo C se selecciona de un fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, o un anillo 1,2,4-triazinilo, en donde dicho Anillo C tiene uno o dos substituyentes orto independientemente seleccionados de $-R^1$, cualquier posición de carbono no-orto substituible en el Anillo C es independientemente sustituida por $-R^5$, y dos substituyentes adyacentes en el Anillo C son opcionalmente tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo fusionado, insaturado o parcialmente insaturado, de 5-6 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno, estando dicho anillo fusionado opcionalmente substituido por halógeno, oxo, o $-R^8$;

El Anillo D es un anillo monocíclico de 5-7 miembros o un anillo bicíclico de 8-10 miembros seleccionado de

arilo, heteroarilo, heterociclilo o carbociclilo, teniendo dicho anillo heteroarilo o heterociclilo 1-4 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde el anillo D es substituido en cualquier carbono substituible del anillo por oxo o $-R^5$, y en cualquier nitrógeno sustituible del anillo por $-R^4$, con la condición de que cuando el Anillo D es un arilo o un heteroarilo de seis miembros, $-R^5$ es hidrógeno en cada posición de carbono orto del Anillo D;

R^1 es seleccionado de -halógeno, -CN, $-NO_2$, T-V-R^6, fenilo, anillo heteroarilo de 5-6 miembros, anillo heterociclilo de 5-6 miembros, o grupo alifático C_{1-6}, cada uno de dichos anillos fenilo, heteroarilo, y heterociclilo opcionalmente substituidos por hasta tres grupos independientemente seleccionados de halógeno, oxo, o $-R^8$, dicho grupo alifático C_{1-6} opcionalmente substituido con halógeno, ciano, nitro, u oxígeno, o R^1 y un substituyente adyacente tomados junto con sus átomos intervinientes forman dicho anillo fusionado al Anillo C;

R^x y R^y son independientemente seleccionados de T-R^3, o R^x y R^y son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo de 5-8 miembros, fusionado, insaturado o parcialmente insaturado, teniendo 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionados de oxígeno, azufre, o nitrógeno, en donde cualquier carbono substituible en dicho anillo fusionado formado por R^x y R^y es substituido por oxo o T-R^3, y cualquier

nitrógeno sustituible en dicho anillo formado por R^x y R^y es substituido por R^4;

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

R^2 y $R^{2'}$ son independientemente seleccionados de -R, -T-W-R^6, o R^2 y $R^{2'}$ son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo fusionado de 5-8 miembros, insaturado o parcialmente insaturado, anillo que tiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, en donde cada carbono substituible en dicho anillo fusionado formado por R^2 y $R^{2'}$ es substituido por halógeno, oxo, -CN, $-NO_2$, $-R^7$, o $-V-R^6$, y cualquier nitrógeno sustituible en dicho anillo formado por R^2 y $R^{2'}$ es substituido por R^4;

R^3 es seleccionado de -R, halógeno, -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 C_{1-6} opcionalmente substituido), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, -C=N-OR, $-N(R^7)CON(R^7)_2$, $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, o $-OC(=O)N(R^7)_2$;

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

cada R^4 es independientemente seleccionado de $-R^7$, $-COR^7$, $-CO_2$(alifático C_{1-6} opcionalmente substituido), $-CON(R^7)_2$, o $-SO_2R^7$, o dos R^4 en el mismo nitrógeno son

tomados juntos para formar un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5-8 miembros;

cada R^5 es independientemente seleccionado de -R, halógeno, -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 C_{1-6} opcionalmente substituido), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, -C=N-OR, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, o $-OC(=O)N(R^4)_2$, o R^5 y un substituyente adyacente tomados junto con sus átomos intervinientes forman dicho anillo fusionado al Anillo C;

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-, $-CO_2-$, $-C(R^6)OC(O)-$, $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $-C(R^6)=NN(R^5)-$, $-C(R^6)=N-O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^5)-$, o $-CON(R^6)-$;

cada R^6 es independientemente seleccionado de hidrógeno, un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente substituido, o dos grupos R^6 en el mismo átomo de nitrógeno son tomados junto con el átomo de nitrógeno para formar

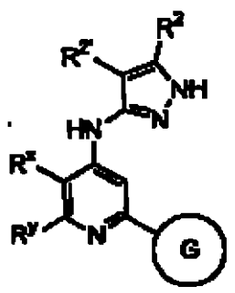
un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5-6 miembros;

cada R^7 es independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente substituido, o dos R^7 en el mismo nitrógeno son tomados junto con el nitrógeno para formar un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5-8 miembros.

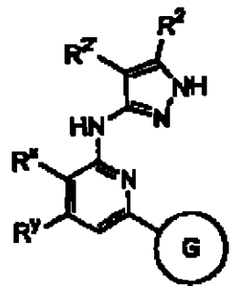
cada R^8 es independientemente seleccionado de un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente substituido, $-OR^6$, $-SR^6$, $-COR^6$, $-SO_2R^6$, $-N(R^6)_2$, $-N(R^6)N(R^6)_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-CON(R^6)_2$, o $-CO_2R^6$; y

R^a se selecciona de halógeno, $-OR$, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, $-COCOR$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)R$, $-SO_2R$, $-SR$, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2$(alifático C_{1-6} opcionalmente substituido), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, o $-OC(=O)N(R^4)_2$, o un grupo opcionalmente substituido seleccionado de alifático C_{1-6}, arilo C_{6-10}, un anillo heteroarilo que tiene 5-10 átomos en el anillo, o un anillo heterociclilo que tiene 5-10 átomos en el anillo;

Los compuestos de fórmula V pueden ser representados especificando Z^1 y Z^2 como se muestra a continuación:

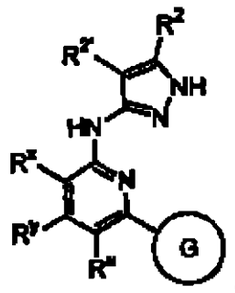


Va



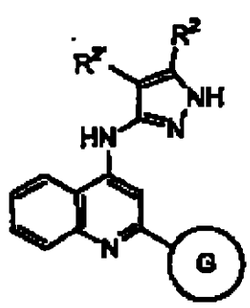
Vb

, y

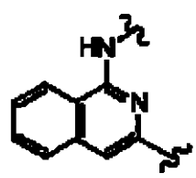


Vc

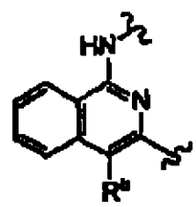
Cuando los grupos R^x y R^y de la fórmula V son tomados juntos para formar un anillo fusionado, los anillos R^x/R^y preferidos incluyen un anillo insaturado o parcialmente insaturado de 5-, 6-, 7-, u 8-miembros que tiene 0-2 heteroátomos, en donde dicho anillo R^x/R^y es opcionalmente substituido. Esto proporciona un sistema de anillo bicíclico que contiene un anillo piridina. Ejemplos de sistemas de anillo bicíclicos preferidos de fórmula V son mostrados a continuación.



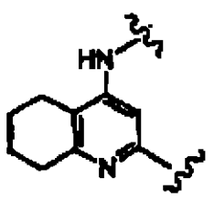
Va-A



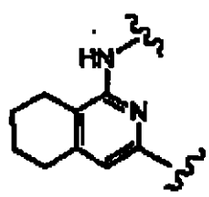
Vb-A



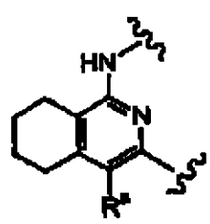
Vc-A



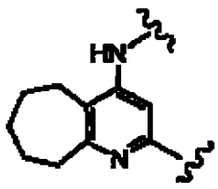
Va-B



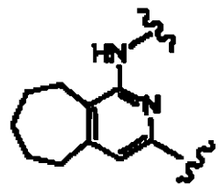
Vb-B



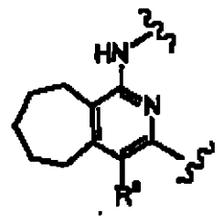
Vc-B



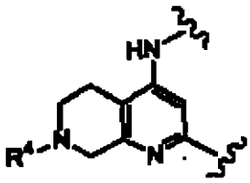
Va-C



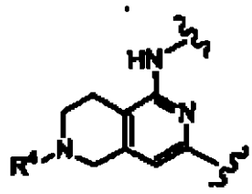
Vb-C



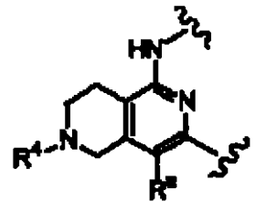
Vc-C



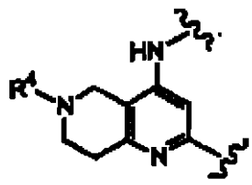
Va-D



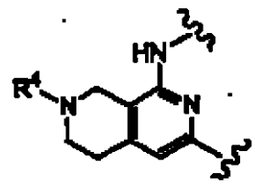
Vb-D



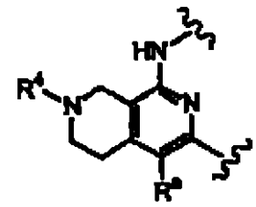
Vc-D



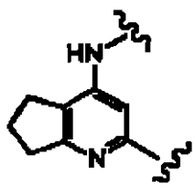
Va-E



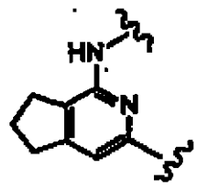
Vb-E



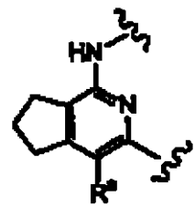
Vc-E



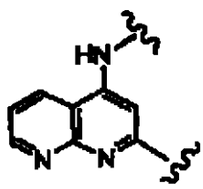
Va-F



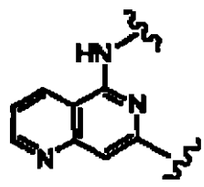
Vb-F



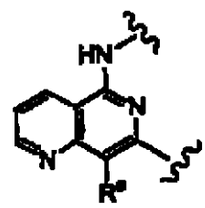
Vc-F



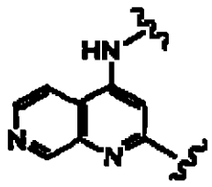
Va-J



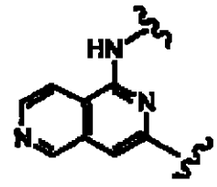
Vb-J



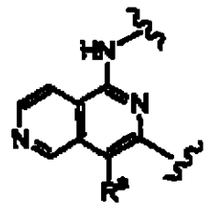
Vc-J



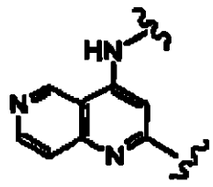
Va-K



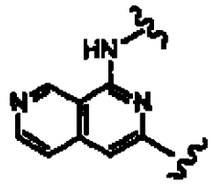
Vb-K



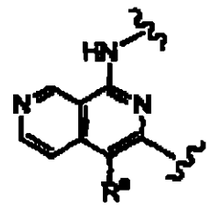
Vc-K



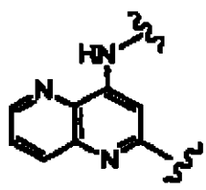
Va-L



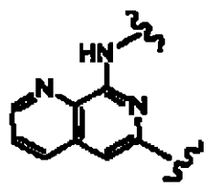
Vb-L



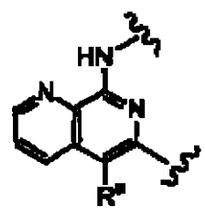
Vc-L



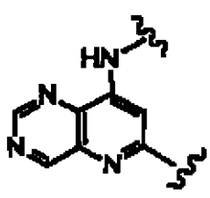
Va-M



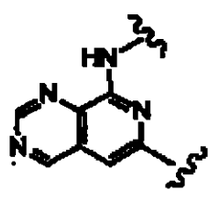
Vb-M



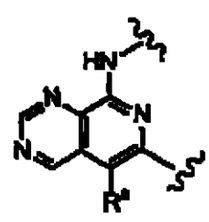
Vc-M



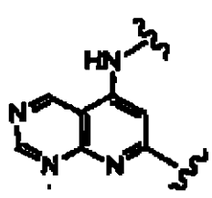
Va-N



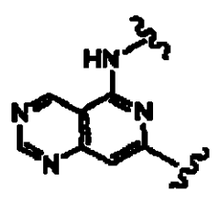
Vb-N



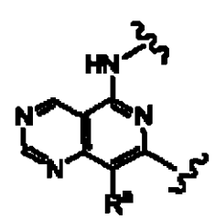
Vc-N



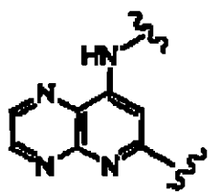
Va-O



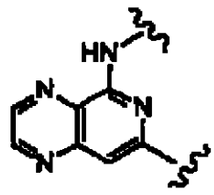
Vb-O



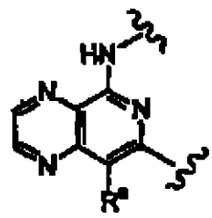
Vc-O



Va-P



Vb-P



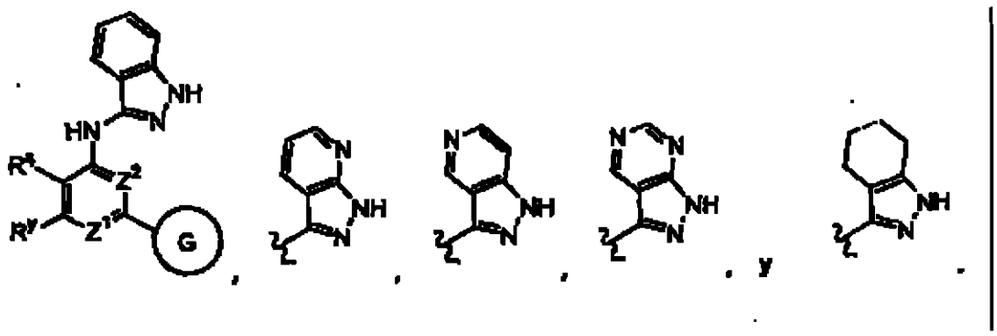
Vc-P

Los sistemas de anillo bicíclicos más preferidos de fórmula V incluyen Va-A, Vb-A, Vc-A, Va-B, Vb-B, Vc-B, Va-D, Vb-D, Vc-D, Va-E, Vb-E, Vc-E, Va-J, Vb-J, Vc-J, Va-K, Vb-K, Vc-K, Va-L, Vb-L, Vc-L, Va-M, Vb-M, y Vc-M, más preferiblemente Va-A, Vb-A, Vc-A, Va-B, Vb-B, y Vc-B.

En el sistema de anillo piridina monocíclico de fórmula V, los grupos R^x preferidos incluyen hidrógeno, alquil- o dialquilamino, acetamido, o un grupo alifático C_{1-4} tal como metilo, etilo, ciclopropilo, isopropilo o t-butilo. Grupos R^y preferidos incluyen $T-R^3$ en donde T es un enlace de valencia o un metileno, y R^3 es -R, $-N(R^4)_2$, o -OR. Cuando R^3 es -R o -OR, un R preferido es un grupo opcionalmente substituido seleccionado de alifático C_{1-6}, fenilo, o un anillo heteroarilo o heterociclilo de 5-6 miembros. Ejemplos de grupos R^y preferidos incluyen 2-piridilo, 4-piridilo, piperidinilo, metilo, etilo, ciclopropilo, isopropilo, t-butilo, alquilo- o dialquilamino, acetamido, fenilo opcionalmente substituido tal como fenilo o fenilo substituido con halógeno, y metoximetilo.

En el sistema de anillo bicíclico de la fórmula V, el anillo formado cuando R^x y R^y son tomados juntos puede ser substituido o no substituido. Los substituyentes adecuados incluyen -R, halógeno, -OR, -C(=O)R, $-CO_2R$, -COCOR, $-NO_2$, -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 C_{1-6} opcionalmente substituido), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, -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 donde R y R^4 son como se definieron anteriormente. Los substituyentes preferidos del anillo R^x/R^y incluyen -halógeno, -R, -OR, -COR, $-CO_2R$, $-CON(R^4)_2$, -CN, o $-N(R^4)_2$, en donde R es un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente substituido.

Los grupos R^2 y $R^{2'}$ de fórmula V pueden ser tomados juntos para formar un anillo fusionado, proporcionando así un sistema de anillo bicíclico que contiene un anillo pirazol. Los anillos fusionados preferidos incluyen benzo, pirido, pirimido, y un anillo carbociclo de 6 miembros parcialmente insaturado. Estos son ejemplificados en los siguientes compuestos de fórmula V que tienen un sistema de anillo bicíclico que contiene pirazol:

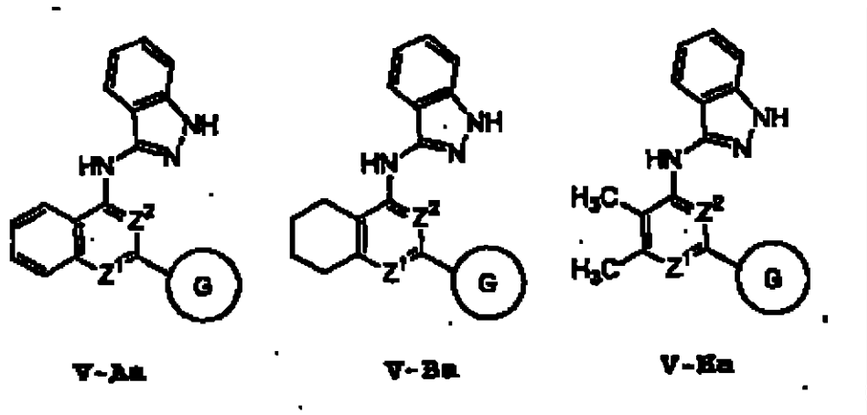


Los substituyentes preferidos en el anillo fusionado $R^2/R^{2'}$ de la fórmula V incluyen uno o más de los siguientes: -halógeno, $-N(R^4)_2$, -alquilo C_{1-4}, -haloalquilo C_{1-4}, $-NO_2$, -O(alquilo C_{1-4}), $-CO_2$(alquilo C_{1-4}), -CN, $-SO_2$(alquiloC_{1-4}), $-SO_2NH_2$, $-OC(O)NH_2$; $-NH_2SO_2$(alquilo C_{1-4}), -NHC(O)(alquilo C_{1-4}), $-C(O)NH_2$, y -CO(alquilo C_{1-4}), en donde el (alquilo C_{1-4}) es un grupo alquilo recto, ramificado, o cíclico. Preferiblemente, el (alquilo C_{1-4}) es metilo.

Cuando el sistema de anillo pirazol es monocíclico, los grupos R^2 preferidos incluyen hidrógeno, alifático C_{1-4}, alcoxicarbonilo, fenilo (no)substituido, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminocarbonilo, mono- o dialquilaminocarbonilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, fenilaminocarbonilo, y (N-heterociclil)carbonilo. Ejemplos de tales substituyentes 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(ciclohexilo), $CON(Et)_2$, $CON(CH_3)CH_2Ph$, $CONH(n\text{-}C_3H_7)$, $CON(Et)CH_2CH_2CH_3$, $CONHCH_2CH(CH_3)_2$, $CON(n\text{-}C_3H_7)_2$, CO(3-metoximetilpirrolidin-1-ilo), CONH(3-tolilo), CONH(4-tolilo), $CONHCH_3$, CO(morfolin-1-ilo), CO(4-metilpiperazin-1-ilo), $CONHCH_2CH_2OH$, $CONH_2$, y CO(piperidin-1-ilo). Un grupo $R^{2'}$ preferido es hidrógeno.

Los sistemas de anillo más preferidos de fórmula V son los siguientes, los cuales pueden ser substituidos como se describió anteriormente, en donde R^2 y $R^{2'}$ son tomados junto con el anillo pirazol para formar un anillo indazol opcionalmente substituido; y R^x y R^y son cada uno de ellos metilo, o R^x y R^y son tomados juntos con el anillo piridina para formar un anillo quinolina, isoquinolina, tetrahidroquinolina o tetrahidroisoquinolina:



V-Aa V-Ba V-Ca

Cuando G es el Anillo C, los grupos preferidos del Anillo C de la fórmula V son fenilo y piridinilo. Cuando dos substituyentes adyacentes en el Anillo C son tomados juntos para formar un anillo fusionado, el Anillo C es contenido en un sistema de anillo bicíclico. Los anillos

fusionados preferidos incluyen un anillo benzo o pirido. Tales anillos son preferiblemente fusionados en las posiciones orto y meta del Anillo C. Ejemplos de sistemas del Anillo C bicíclicos preferidos incluyen naftilo e isoquinolinilo. Los grupos preferidos R^1 incluyen -halógeno, un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente substituido, fenilo, $-COR^6$, $-OR^6$, -CN, $-SO_2R^6$, $-SO_2NH_2$, $-N(R^6)_2$, $-CO_2R^6$, $-CONH_2$, $-NHCOR^6$, $-OC(O)NH_2$, o $-NHSO_2R^6$. Cuando R^1 es un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente substituido, la mayoría de los substituyentes opcionales preferidos son halógeno. Ejemplos de grupos R^1 preferidos incluyen $-CF_3$, -Cl, -F, -CN, $-COCH_3$, $-OCH_3$, -OH, $-CH_2CH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_3$, $-CF_2CH_3$, ciclohexilo, t-butilo, isopropilo, ciclopropilo, $-C\equiv CH$, $-C\equiv C-CH_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-CO_2CH_3$, $-CONH_2$, $-NHCOCH_3$, $-OC(O)NH_2$, $-NHSO_2CH_3$, y $-OCF_3$.

En el Anillo C, los substituyentes R^5 preferidos, cuando están presentes, incluyen -halógeno, -CN, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, grupo alifático C_{1-6} opcionalmente substituido, -OR, $-C(O)R$, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-SO_2N(R^4)_2$, y $-N(R^4)SO_2R$. Los substituyentes R^5 más preferidos incluyen -Cl, -F, -CN, $-CF_3$, $-NH_2$, -NH(alifático C_{1-4}), -N(alifático C_{1-4})$_2$, -O(alifático C_{1-4}), alifático C_{1-4}, y $-CO_2$(alifático C_{1-4}). Ejemplos de tales substituyentes R^5 preferidos incluyen -Cl, -F, -CN, $-CF_3$, $-NH_2$, -NHMe, $-NMe_2$, -OEt, metilo, etilo, ciclopropilo, isopropilo, t-butilo, y $-CO_2Et$.

Cuando G es el Anillo D, los anillos monocíclicos preferidos del Anillo D de la fórmula V incluyen anillos fenilo, piridinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tienilo, azepanilo, y morfolinilo, substituidos o no substituidos. Cuando dos substituyentes adyacentes en el Anillo D son tomados juntos para formar un anillo fusionado, el sistema del Anillo D es bicíclico. Los anillos bicíclicos preferidos del Anillo D de la fórmula V incluyen 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 2,3-dihidro-1*H*-isoindolilo, 2,3-dihidro-1*H*-indolilo, isoquinolinilo, quinolinilo, y naftilo. Ejemplos de sistemas más preferidos del Anillo D bicíclicos incluyen naftilo e isoquinolinilo.

Los substituyentes R^5 preferidos en el Anillo D de la fórmula V incluyen uno o más de los siguientes: halógeno, oxo, -CN, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, -SR, -OR, -C(O)R, o un grupo substituido o no substituido seleccionado de heterociclilo de 5-6 miembros, arilo C_{6-10}, o alifático C_{1-6}. Los substituyentes más preferidos del Anillo D incluyen -halógeno, -CN, -oxo, -SR, -OR, $-N(R^4)_2$, -C(O)R, o un grupo substituido o no substituido seleccionado de heterociclilo de 5-6 miembros, arilo C_{6-10}, o alifático C_{1-6}. Ejemplos de substituyentes del Anillo D incluyen -OH, fenilo, metilo, CH_2OH, CH_2CH_2OH, pirrolidinilo, OPh, CF_3, C≡CH, Cl, Br, F, I, NH_2, $C(O)CH_3$, i-propilo, *tert*-butilo, SEt, OMe, $N(Me)_2$, metileno dioxi, y etileno dioxi.

Los compuestos preferidos de fórmula V tienen una o más, y más preferiblemente todas, las características seleccionadas del grupo consistente de:

(a) El anillo C es un anillo fenilo o piridinilo, opcionalmente substituido por $-R^5$, en donde cuando el Anillo C y dos substituyentes adyacentes en el mismo forman un sistema de anillo bicíclico, el sistema de anillo bicíclico se selecciona de un anillo naftilo, quinolinilo o isoquinolinilo, y R^1 es -halógeno, un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente substituido, fenilo, $-COR^6$, $-OR^6$, -CN, $-SO_2R^6$, $-SO_2NH_2$, $-N(R^6)_2$, $-CO_2R^6$, $-CONH_2$, $-NHCOR^6$, $-OC(O)NH_2$, o $-NHSO_2R^6$; o el anillo D es un anillo opcionalmente substituido seleccionado de un anillo fenilo, piridinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tienilo, azepanilo, morfolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 2,3-dihidro-1*H*-isoindolilo, 2,3-dihidro-1*H*-indolilo, isoquinolinilo, quinolinilo, o naftilo;

(b) R^x es hidrógeno o alifático C_{1-4} y R^y es $T-R^3$, o R^x y R^y son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo insaturado o parcialmente insaturado, de 5-7 miembros, opcionalmente substituido, que tiene de 0-2 nitrógenos en el anillo; y

(c) $R^{2'}$ es hidrógeno y R^2 es hidrógeno o un grupo substituido o no substituido seleccionado de arilo, heteroarilo, o un grupo alifático C_{1-6}, o R^2 y $R^{2'}$ son

tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo benzo, pirido, pirimido, o un anillo carbociclo parcialmente insaturado de 6 miembros, substituidos o no substituidos.

Los compuestos más preferidos de fórmula V tienen una o más, y más preferiblemente todas, las características seleccionadas del grupo consistente de:

(a) El anillo C es un anillo fenilo o piridinilo, opcionalmente substituido por $-R^5$, en donde cuando el Anillo C y dos substituyentes adyacentes en el mismo forman un sistema de anillo bicíclico, el sistema de anillo bicíclico es un anillo naftilo, y R^1 es -halógeno, un grupo haloalifático C_{1-6}, un grupo alifático C_{1-6}, fenilo, o -CN; el anillo D es un anillo opcionalmente substituido seleccionado de fenilo, piridinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 2,3-dihidro-1*H*-isoindolilo, 2,3-dihidro-1*H*-indolilo, isoquinolinilo, quinolinilo, o naftilo;

(b) R^x es hidrógeno o metilo y R^y es -R, $N(R^4)_2$, o -OR, o R^x y R^y son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo benzo o un anillo carbociclo de 5-7 miembros, parcialmente insaturado, dicho anillo benzo o carbociclo opcionalmente substituidos con -R, halógeno, oxo, -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 C_{1-6} opcionalmente substituido), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, o $-OC(=O)N(R^4)_2$;

(c) $R^{2'}$ es hidrógeno y R^2 es hidrógeno o un grupo substituido o no substituido seleccionado de arilo, o un grupo alifático C_{1-6}, o R^2 y $R^{2'}$ son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo benzo, pirido, pirimido, o un anillo carbociclo parcialmente insaturado de 6 miembros., substituidos o no substituidos; y

(d) El Anillo D es substituido por oxo o R^5, en donde cada R^5 es independientemente seleccionado de halógeno, CN, NO_2, $-N(R^4)_2$, grupo alifático C_{1-6} opcionalmente substituido, $-OR$, $-C(O)R$, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-SO_2N(R^4)_2$, o $-N(R^4)SO_2R$.

Los compuestos aún más preferidos de fórmula V tienen una o más, y más preferiblemente todas, las características seleccionadas del grupo consistente de:

(a) El anillo C es un anillo fenilo o piridinilo, opcionalmente substituido por $-R^5$, en donde cuando el Anillo C y dos substituyentes adyacentes en el mismo forman un sistema de anillo bicíclico, el sistema de anillo bicíclico es un anillo naftilo, y R^1 es -halógeno, un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente substituido con halógeno, o -CN; el anillo D es un anillo opcionalmente substituido seleccionado de

fenilo, piridinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, quinolinilo, o naftilo;

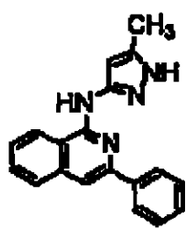
(b) R^x es hidrógeno o metilo y R^y es metilo, metoximetilo, etilo, ciclopropilo, isopropilo, t-butilo, alquilo- on un grupo opcionalmente substituido seleccionado de 2-piridilo, 4-piridilo, piperidinilo o fenilo, o R^x y R^y son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo benzo o un anillo carbociclo de 6 miembros, parcialmente insaturado, opcionalmente substituidos con halógeno, CN, oxo, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, (alquilo C_{1-6})carbonilo, (alquilo C_{1-6})sulfonilo, mono- o dialquilamino, mono- o dialquilaminocarbonilo, mono- o dialquilaminocarboniloxi, o heteroarilo de 5-6 miembros;

(c) R^2 y $R^{2'}$ son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo benzo, pirido, pirimido, o un anillo carbociclo parcialmente insaturado de 6 miembros, opcionalmente substituidos con -halógeno, $-N(R^4)_2$, -alquilo C_{1-4}, -haloalquilo C_{1-4}, $-NO_2$, -O(alquilo C_{1-4}), $-CO_2$(alquilo C_{1-4}), -CN, $-SO_2$(alquiloC_{1-4}), $-SO_2NH_2$, $-OC(O)NH_2$; $-NH_2SO_2$(alquilo C_{1-4}), -NHC(O)(alquilo C_{1-4}), $-C(O)NH_2$, o -CO(alquilo C_{1-4}), en donde el (alquilo C_{1-4}) es un grupo alquilo recto, ramificado, o cíclico; y

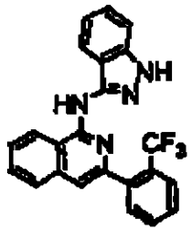
(d) El Anillo D es substituido por oxo o R^5, en donde cada R^5 es independientemente seleccionado de -Cl, -F, -CN, $-CF_3$, $-NH_2$, -NH(alifático C_{1-4}), -N(alifático C_{1-4})$_2$, -O(alifático C_{1-4}), alifático C_{1-4}, y $-CO_2$(alifático C_{1-4}).

Los compuestos representativos de Fórmula V son mostrados a continuación en la Tabla 4.

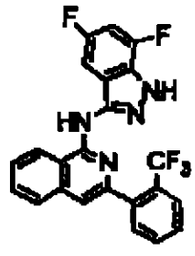
Tabla 4.



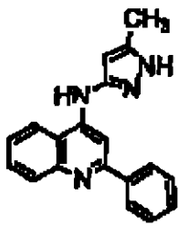
V-1



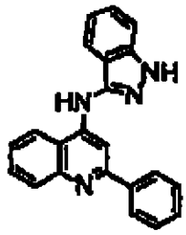
V-2



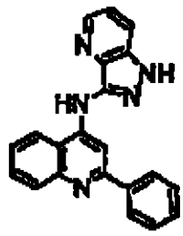
V-3



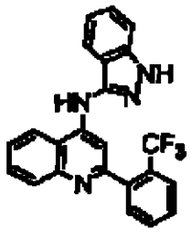
V-4



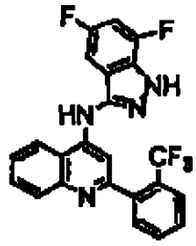
V-5



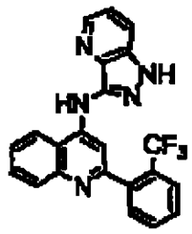
V-6



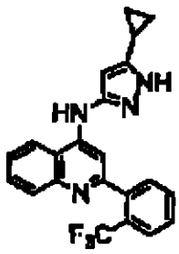
V-7



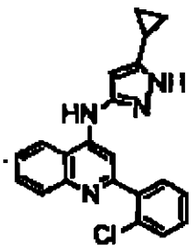
V-8



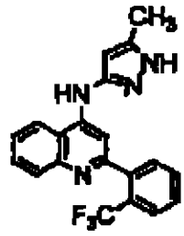
V-9



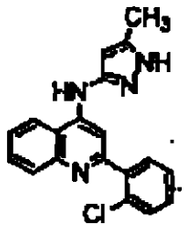
V-10



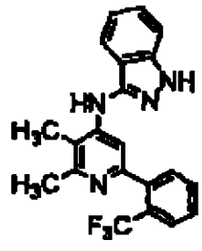
V-11



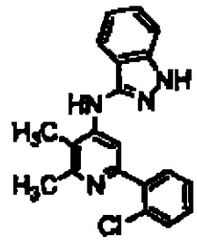
V-12



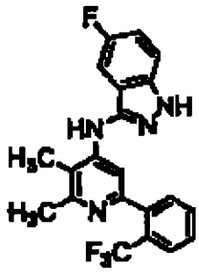
V-13



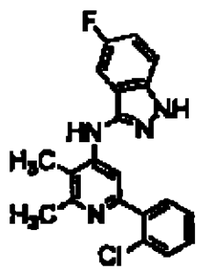
V-14



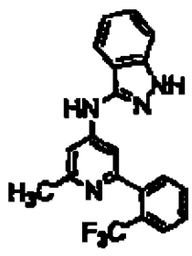
V-15



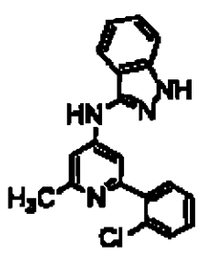
V-16



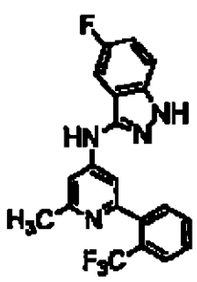
V-17



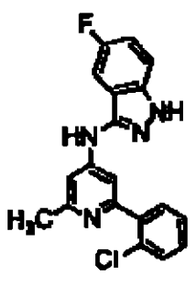
V-18



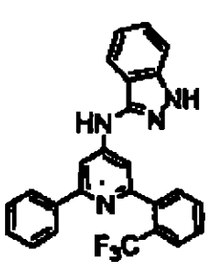
V-19



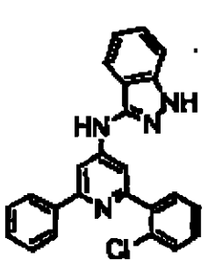
V 20



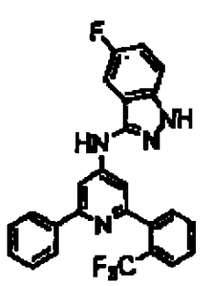
V-21



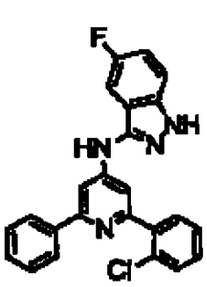
V-22



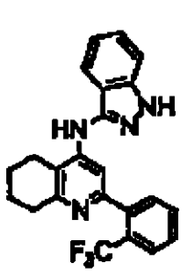
V-23



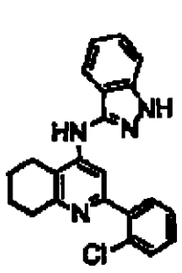
V-24



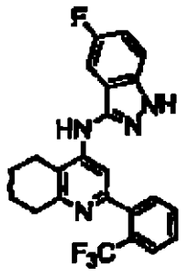
V-25



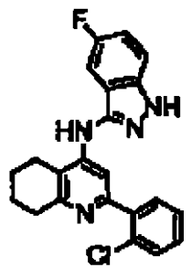
V-26



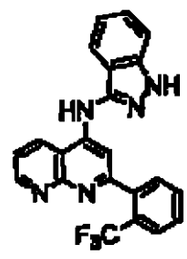
V-27



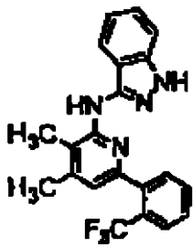
V-28



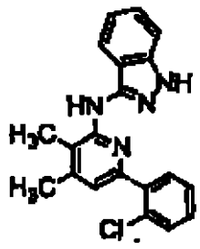
V-29



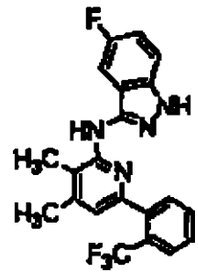
V-30



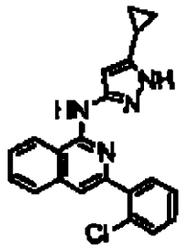
V-31



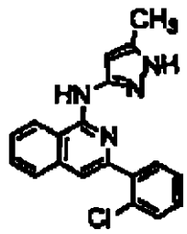
V-32



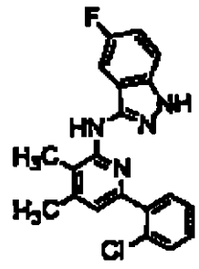
V-33



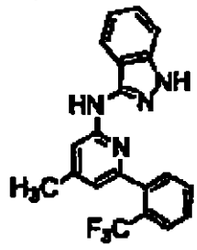
V-34



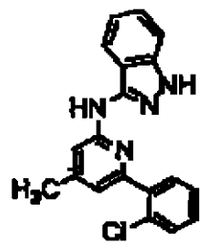
V-35



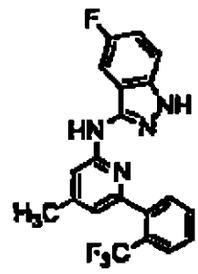
V-36



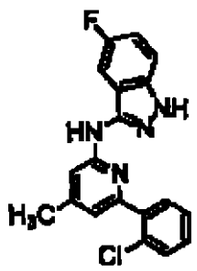
V-37



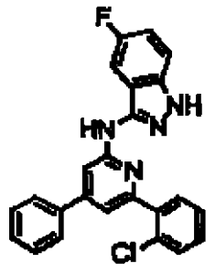
V-38



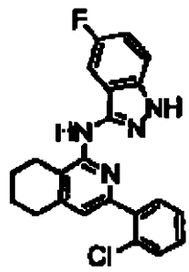
V-39



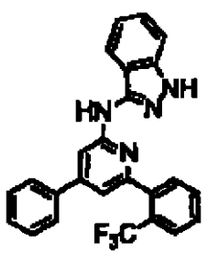
V-40



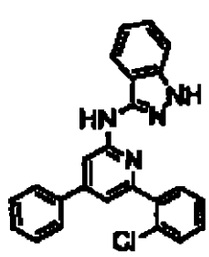
V-41



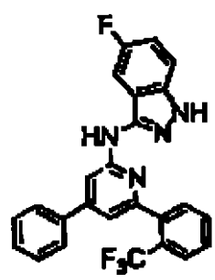
V-42



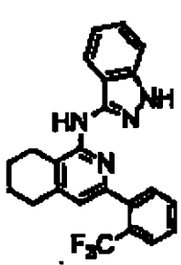
V-43



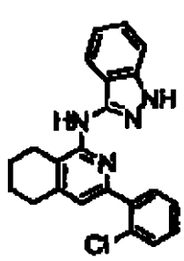
V-44



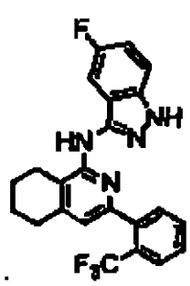
V-45



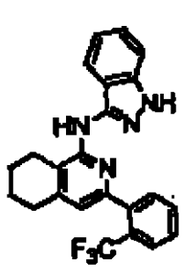
V-46



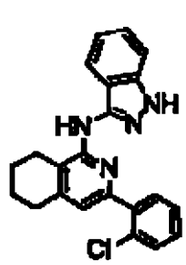
V-47



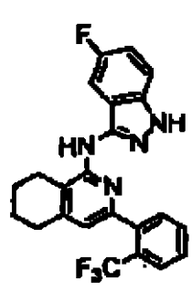
V-48



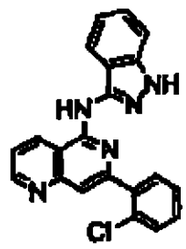
V-49



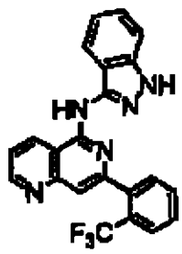
V-50



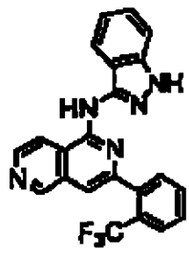
V-51



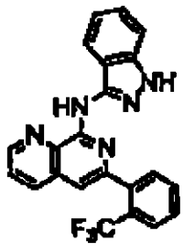
V-52



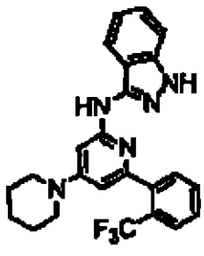
V-53



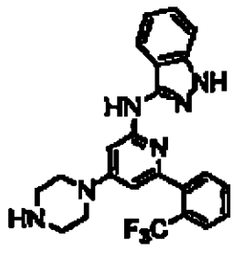
V-54



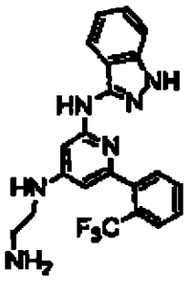
V-55



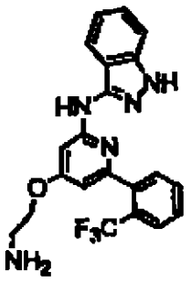
V-56



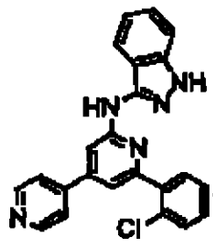
V-57



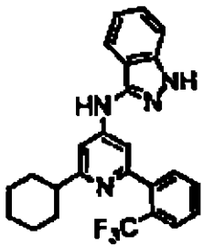
V-58



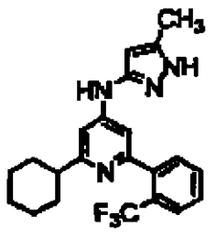
V-59



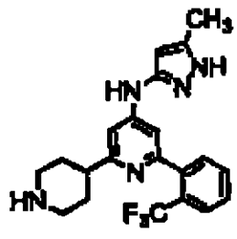
V-60



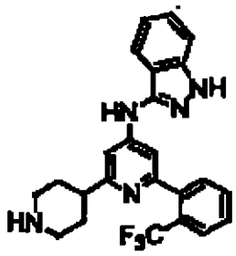
V-61



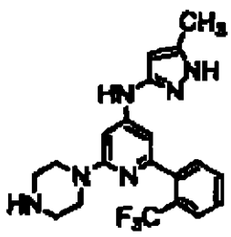
V-62



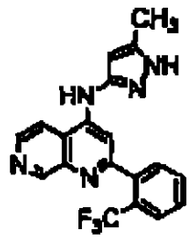
V-63



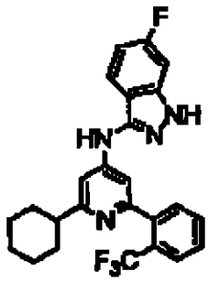
V-64



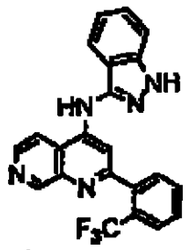
V-65



V-66



V-67



V-68

En otra realización, esta invención proporciona una composición que comprende un compuesto de fórmula V y un portador farmacéuticamente aceptable.

Un aspecto de esta invención se relaciona con un método para inhibir la actividad de la GSK-3 en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula V.

Otro aspecto se relaciona con un método para tratar una enfermedad que es aliviada por el tratamiento con un inhibidor de la GSK-3, comprendiendo dicho método la etapa de administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula V.

Otro aspecto se relaciona con un método para incrementar la síntesis de glicógeno y/o disminuir los niveles sanguíneos de glucosa en un paciente en necesidad del mismo, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula V. Este método es especialmente útil para pacientes diabéticos.

Otro aspecto se relaciona con un método de inhibir la producción de proteína Tau hiperfosforilada en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula V. Este método es especialmente útil en detener o hacer más lento el progreso de la enfermedad de Alzheimer.

Otro aspecto se relaciona con un método para inhibir la fosforilación de β-catenina en un paciente en necesidad del mismo, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula V. Este método es especialmente útil para el tratamiento de la esquizofrenia.

Un aspecto de esta invención se relaciona con un método para inhibir la actividad de la Aurora en un paciente,

que comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula V.

Otro aspecto se relaciona con un método para tratar una enfermedad que es aliviada por el tratamiento con un inhibidor de Aurora, comprendiendo dicho método la etapa de administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula V. Este método es especialmente útil para tratar el cáncer, tal como el cáncer de colon, de ovario, y de pecho.

Un aspecto de esta invención se relaciona con un método para inhibir la actividad de la CDK-2 en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula V.

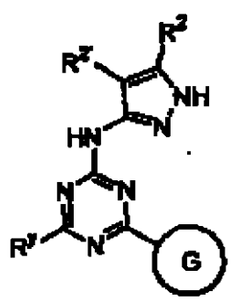
Otro aspecto se relaciona con un método para tratar una enfermedad que es aliviada por el tratamiento con un inhibidor de la CDK-2, comprendiendo dicho método la etapa de administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula V. Este método es especialmente útil para tratar el cáncer, la enfermedad de Alzheimer, la restenosis, la angiogenesis, la glomerulonefritis, el citomegalovirus, el VIH, el herpes, la psoriaris, la aterosclerosis, la

alopecia, y las enfermedades autoinmunes tales como la artritis reumatoide.

Otro método se relaciona con la inhibición de la actividad de la GSK-3, de la Aurora, o de la CDK-2, en una muestra biológica, cuyo método comprende contactar la muestra biológica con el inhibidor de GSK-3, o de Aurora de fórmula V, o una composición farmacéutica del mismo, en una cantidad efectiva para inhibir la GSK-3, la Aurora, o la CDK-2.

Cada uno de los métodos anteriormente mencionados dirigidos a la inhibición de la GSK-3, la Aurora, o la CDK-2, o al tratamiento de una enfermedad aliviada debido a esta inhibición, son preferiblemente llevados a cabo con un compuesto preferido de fórmula V, tal como se describió con anterioridad.

Otra realización de esta invención se relaciona con los compuestos de fórmula VI:



VI

o un derivado o profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptables, en donde;

G es el Anillo C o el Anillo D;

El Anillo C se selecciona de un anillo fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, o 1,2,4-triazinilo, en donde dicho Anillo C tiene uno o dos substituyentes orto independientemente seleccionados de $-R^1$, cualquier posición de carbono no-orto substituible en el Anillo C es independientemente sustituida por $-R^5$, y dos substituyentes adyacentes en el Anillo C son opcionalmente tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo fusionado, insaturado o parcialmente insaturado, de 5-6 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno, estando dicho anillo fusionado opcionalmente substituido por halógeno, oxo, o $-R^8$;

El Anillo D es un anillo monocíclico de 5-7 miembros o un anillo bicíclico de 8-10 miembros seleccionado de arilo, heteroarilo, heterociclilo o carbociclilo, teniendo dicho anillo heteroarilo o heterociclilo 1-4 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde el anillo D es substituido en cualquier carbono substituible del anillo por oxo o $-R^5$, y en cualquier nitrógeno sustituible del anillo por $-R^4$, con la condición de que cuando el Anillo D es un anillo arilo o un heteroarilo de seis miembros, $-R^5$ es hidrógeno en cada posición de carbono orto del Anillo D;

R^1 es seleccionado de -halógeno, -CN, $-NO_2$, $T-V-R^6$, fenilo, anillo heteroarilo de 5-6 miembros, anillo heterociclilo de 5-6 miembros, o grupo alifático C_{1-6}, cada uno de dichos anillos fenilo, heteroarilo, y heterociclilo opcionalmente substituidos por hasta tres grupos independientemente seleccionados de halógeno, oxo, o $-R^8$, dicho grupo alifático C_{1-6} opcionalmente substituido con halógeno, ciano, nitro, u oxígeno, o R^1 y un substituyente adyacente tomados junto con sus átomos intervinientes forman dicho anillo fusionado al Anillo C;

R^Y es $T-R^{3'}$;

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

R^2 y $R^{2'}$ son independientemente seleccionados de -R, $-T-W-R^6$, o R^2 y $R^{2'}$ son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo fusionado de 5-8 miembros, insaturado o parcialmente insaturado, anillo que tiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, en donde cada carbono substituible en dicho anillo fusionado formado por R^2 y $R^{2'}$ es substituido por halógeno, oxo, -CN, $-NO_2$, $-R^7$, o $-V-R^6$, y cualquier nitrógeno sustituible en dicho anillo formado por R^2 y $R^{2'}$ es substituido por R^4;

$R^{3'}$ es un grupo opcionalmente substituido seleccionado de alifático C_{1-6}, carbocíclilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, un anillo heteroarilo que tiene 5-10 átomos en el anillo, o un anillo heterocíclilo que tiene 5-10 átomos en el anillo;

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

cada R^4 es independientemente seleccionado de $-R^7$, $-COR^7$, $-CO_2$(alifático C_{1-6} opcionalmente substituido), $-CON(R^7)_2$, o $-SO_2R^7$, o dos R^4 en el mismo nitrógeno son tomados juntos para formar un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5-8 miembros;

cada R^5 es independientemente seleccionado de -R, halógeno, -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 C_{1-6} opcionalmente substituido), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, o $-OC(=O)N(R^4)_2$, o R^5 y un substituyente adyacente tomados junto con sus átomos intervinientes forman dicho anillo fusionado al Anillo C;

V es -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$, $-N(R^6)SO_2-$, $-SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)-$, -CO-, $-CO_2-$, $-N(R^6)CO-$, $-N(R^6)C(O)O-$, $-N(R^6)CON(R^6)-$, $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)N(R^6)-$, $-C(O)N(R^6)-$, $-OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2S-$, $-C(R^6)_2SO-$, $-C(R^6)_2SO_2-$, $-C(R^6)_2SO_2N(R^5)-$, $-C(R^5)_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $-C(R^6)=NN(R^6)-$, $-C(R^6)=N-O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$, 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 es independientemente seleccionado de hidrógeno, un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente substituido, o dos grupos R^6 en el mismo átomo de nitrógeno son tomados junto con el átomo de nitrógeno para formar un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5-6 miembros;

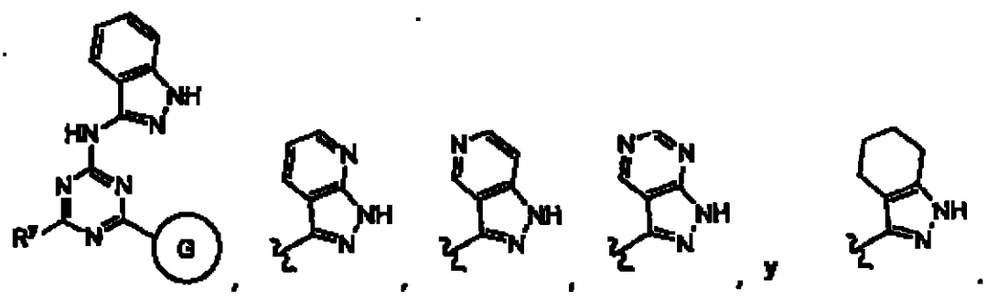
cada R^7 es independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente substituido, o dos R^7 en el mismo nitrógeno son tomados junto con el nitrógeno para formar un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5-8 miembros; y

cada R^8 es independientemente seleccionado de un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente substituido, $-OR^6$, $-SR^6$, $-COR^6$, $-SO_2R^6$, $-N(R^6)_2$, $-N(R^6)N(R^6)_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-CON(R^6)_2$, o $-CO_2R^6$.

Los grupos R^Y preferidos de la fórmula VI incluyen $T-R^{3'}$ en donde T es un enlace de valencia o un metileno, y $R^{3'}$ es un grupo opcionalmente substituido seleccionado de alifático C_{1-6}, carbocíclilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, un anillo heteroarilo que tiene 5-10 átomos en el anillo, o un anillo heterocíclilo que tiene 5-10 átomos en el anillo. Un grupo $R^{3'}$ preferido es un grupo opcionalmente substituido seleccionado de carbocíclilo C_{3-6}, fenilo, o un anillo heteroarilo o heterocíclilo que tiene 5-6

miembros. Ejemplos de R^y preferidos incluyen 2-piridilo, 4-piridilo, piperidinilo, morfolinilo, ciclopropilo, ciclohexilo, y fenilo opcionalmente substituido tal como fenilo o fenilo substituido con halógeno.

Los grupos R^2 y $R^{2'}$ de la fórmula VI pueden ser tomados juntos para formar un anillo fusionado, proporcionando así un sistema de anillo bicíclico que contiene un anillo pirazol. Los anillos fusionados preferidos incluyen benzo, pirido, pirimido, y un anillo carbociclo de 6 miembros parcialmente insaturado. Estos son ejemplificados en los siguientes compuestos de fórmula VI que tienen un sistema de anillo bicíclico que contiene pirazol:



Los substituyentes preferidos en el anillo fusionado $R^2/R^{2'}$ incluyen uno o más de los siguientes: -halógeno, -$N(R^4)_2$, -alquilo C_{1-4}, -haloalquilo C_{1-4}, -NO_2, -O(alquilo C_{1-4}), -CO_2(alquilo C_{1-4}), -CN, -SO_2(alquiloC_{1-4}), -SO_2NH_2, -$OC(O)NH_2$; -NH_2SO_2(alquilo C_{1-4}), -NHC(O)(alquilo C_{1-4}), -$C(O)NH_2$, y -CO(alquilo C_{1-4}), en donde el (alquilo C_{1-4}) es

un grupo alquilo recto, ramificado, o cíclico. Preferiblemente, el (alquilo C_{1-4}) es metilo.

Cuando el sistema de anillo pirazol es monocíclico, los grupos R^2 preferidos de la fórmula VI incluyen hidrógeno, alifático C_{1-4}, alcoxicarbonilo, fenilo (no)substituido, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminocarbonilo, mono- o dialquilaminocarbonilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, fenilaminocarbonilo, y (N-heterociclil)carbonilo. Ejemplos de tales substituyentes 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(ciclohexilo), $CON(Et)_2$, $CON(CH_3)CH_2Ph$, $CONH(n\text{-}C_3H_7)$, $CON(Et)CH_2CH_2CH_3$, $CONHCH_2CH(CH_3)_2$, $CON(n\text{-}C_3H_7)_2$, CO(3-metoximetilpirrolidin-1-ilo), CONH(3-tolilo), CONH(4-tolilo), $CONHCH_3$, CO(morfolin-1-ilo), CO(4-metilpiperazin-1-ilo), $CONHCH_2CH_2OH$, $CONH_2$, y CO(piperidin-1-ilo). Un grupo $R^{2'}$ preferido es hidrógeno.

Cuando G es el Anillo C, los grupos preferidos del Anillo C de la fórmula VI son fenilo y piridinilo. Cuando dos substituyentes adyacentes en el Anillo C son tomados juntos para formar un anillo fusionado, el Anillo C es contenido en un sistema de anillo bicíclico. Los anillos fusionados preferidos incluyen un anillo benzo o pirido. Tales anillos son preferiblemente fusionados en las

posiciones orto y meta del Anillo C. Ejemplos de sistemas del Anillo C bicíclicos preferidos incluyen naftilo e isoquinolinilo. Los grupos preferidos R^1 incluyen -halógeno, un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente substituido, fenilo, $-COR^6$, $-OR^6$, -CN, $-SO_2R^6$, $-SO_2NH_2$, $-N(R^6)_2$, $-CO_2R^6$, $-CONH_2$, $-NHCOR^6$, $-OC(O)NH_2$, o $-NHSO_2R^6$. Cuando R^1 es un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente substituido, la mayoría de los substituyentes opcionales preferidos son halógeno. Ejemplos de grupos R^1 preferidos incluyen $-CF_3$, -Cl, -F, -CN, $-COCH_3$, $-OCH_3$, -OH, $-CH_2CH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_3$, $-CF_2CH_3$, ciclohexilo, t-butilo, isopropilo, ciclopropilo, -C≡CH, $-C\equiv C-CH_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-CO_2CH_3$, $-CONH_2$, $-NHCOCH_3$, $-OC(O)NH_2$, $-NHSO_2CH_3$, y $-OCF_3$.

En el Anillo C, los substituyentes R^5 preferidos, cuando están presentes, incluyen -halógeno, -CN, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, grupo alifático C_{1-6} opcionalmente substituido, -OR, -C(O)R, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-SO_2N(R^4)_2$, y $-N(R^4)SO_2R$. Los substituyentes R^5 más preferidos incluyen -Cl, -F, -CN, $-CF_3$, $-NH_2$, -NH(alifático C_{1-4}), -N(alifático $C_{1-4})_2$, -O(alifático C_{1-4}), alifático C_{1-4}, y $-CO_2$(alifático C_{1-4}). Ejemplos de tales substituyentes R^5 preferidos incluyen -Cl, -F, -CN, $-CF_3$, $-NH_2$, -NHMe, $-NMe_2$, -OEt, metilo, etilo, ciclopropilo, isopropilo, t-butilo, y $-CO_2Et$.

Cuando G es el Anillo D, los anillos monocíclicos preferidos del Anillo D de la fórmula VI incluyen anillos

fenilo, piridinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tienilo, azepanilo, y morfolinilo, substituidos o no substituidos. Cuando dos substituyentes adyacentes en el Anillo D son tomados juntos para formar un anillo fusionado, el sistema del Anillo D es bicíclico. Los anillos bicíclicos preferidos del Anillo D de la fórmula VI incluyen 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 2,3-dihidro-1*H*-isoindolilo, 2,3-dihidro-1*H*-indolilo, isoquinolinilo, quinolinilo, y naftilo. Ejemplos de sistemas más preferidos del Anillo D bicíclicos incluyen naftilo e isoquinolinilo.

Los substituyentes preferidos en el Anillo D de la fórmula VI incluyen uno o más de los siguientes: halógeno, oxo, -CN, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, -SR, -OR, -C(O)R, o un grupo substituido o no substituido seleccionado de heterociclilo de 5-6 miembros, arilo C_{6-10}, o alifático C_{1-6}. Los substituyentes más preferidos del Anillo D incluyen -halógeno, -CN, -oxo, -SR, -OR, $-N(R^4)_2$, -C(O)R, o un grupo substituido o no substituido seleccionado de heterociclilo de 5-6 miembros, arilo C_{6-10}, o alifático C_{1-6}. Ejemplos de substituyentes del Anillo D incluyen -OH, fenilo, metilo, CH_2OH, CH_2CH_2OH, pirrolidinilo, OPh, CF_3, C≡CH, Cl, Br, F, I, NH_2, $C(O)CH_3$, *i*-propilo, *tert*-butilo, SEt, OMe, $N(Me)_2$, metileno dioxi, y etileno dioxi.

Los compuestos preferidos de fórmula VI tienen una o más, y más preferiblemente todas, las características seleccionadas del grupo consistente de:

(a) El anillo C es seleccionado de un anillo fenilo o piridinilo, opcionalmente substituido por $-R^5$, en donde cuando el Anillo C y dos substituyentes adyacentes en el mismo forman un sistema de anillo bicíclico, el sistema de anillo bicíclico se selecciona de un anillo naftilo, quinolinilo o isoquinolinilo, y R^1 es - halógeno, un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente substituido, fenilo, $-COR^6$, $-OR^6$, $-CN$, $-SO_2R^6$, $-SO_2NH_2$, $-N(R^6)_2$, $-CO_2R^6$, $-CONH_2$, $-NHCOR^6$, $-OC(O)NH_2$, o $-NHSO_2R^6$; o el anillo D es un anillo opcionalmente substituido seleccionado de un anillo fenilo, piridinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tienilo, azepanilo, morfolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 2,3-dihidro-1*H*-isoindolilo, 2,3-dihidro-1*H*-indolilo, isoquinolinilo, quinolinilo, o naftilo;

(b) R^y es $T-R^{3'}$, en donde T es un enlace de valencia o un metileno; y

(c) $R^{2'}$ es hidrógeno y R^2 es hidrógeno o un grupo substituido o no substituido seleccionado de arilo, heteroarilo, o un grupo alifático C_{1-6}, o R^2 y $R^{2'}$ son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo benzo, pirido, pirimido, o un anillo

carbociclo parcialmente insaturado de 6 miembros, substituidos o no substituidos.

Los compuestos más preferidos de fórmula VI tienen una o más, y más preferiblemente todas, las características seleccionadas del grupo consistente de:

(a) El anillo C es un anillo fenilo o piridinilo, opcionalmente substituido por $-R^5$, en donde cuando el Anillo C y dos substituyentes adyacentes en el mismo forman un sistema de anillo bicíclico, el sistema de anillo bicíclico es un anillo naftilo, y R^1 es - halógeno, un grupo haloalifático C_{1-6}, un grupo alifático C_{1-6}, fenilo, o -CN; o el anillo D es un anillo opcionalmente substituido seleccionado de fenilo, piridinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 2,3-dihidro-1*H*-isoindolilo, 2,3-dihidro-1*H*-indolilo, isoquinolinilo, quinolinilo, o naftilo;

(b) R^y es $T-R^{3'}$, en donde T es un enlace de valencia o un metileno y $R^{3'}$ es un grupo opcionalmente substituido seleccionado de alifático C_{1-6}, carbocíclilo C_{3-6}, arilo C_{6-10}, un anillo heteroarilo que tiene 5-10 átomos en el anillo, o un anillo heterocíclilo que tiene 5-10 átomos en el anillo;

(c) $R^{2'}$ es hidrógeno y R^2 es hidrógeno o un grupo substituido o no substituido seleccionado de arilo, o

un grupo alifático C_{1-6}, o R^2 y $R^{2'}$ son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo benzo, pirido, pirimido, o un anillo carbociclo parcialmente insaturado de 6 miembros, substituidos o no substituidos; y

(d) El Anillo D es substituido por oxo o R^5, en donde cada R^5 es independientemente seleccionado de -halógeno, -CN, NO_2, $-N(R^4)_2$, grupo alifático C_{1-6} opcionalmente substituido, -OR, -C(O)R, $-CO_2R$, -$CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-SO_2N(R^4)_2$, o $-N(R^4)SO_2R$.

Los compuestos aún más preferidos de fórmula VI tienen una o más, y más preferiblemente todas, las características seleccionadas del grupo que consiste de:

(a) R^y es $T-R^{3'}$, en donde T es un enlace de valencia o un metileno y $R^{3'}$ es un grupo opcionalmente substituido seleccionado de alifático C_{1-4}, carbocíclilo C_{3-6}, fenilo, o un anillo heteroarilo o heterocíclilo que tiene 5-6 miembros;

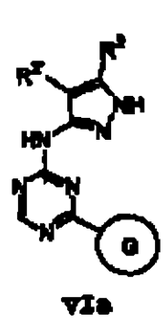
(b) El anillo C es un anillo fenilo o piridinilo, opcionalmente substituido por $-R^5$, en donde cuando el Anillo C y dos substituyentes adyacentes en el mismo forman un sistema de anillo bicíclico, el sistema de anillo bicíclico es un anillo naftilo, y R^1 es -halógeno, un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente substituido con halógeno, o -CN; o el anillo D es un anillo opcionalmente substituido seleccionado de fenilo, piridinilo, piperidinilo, piperazinilo,

pirrolidinilo, morfolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, quinolinilo, o naftilo;

(c) R^2 y $R^{2'}$ son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo benzo, pirido, pirimido, o un anillo carbociclo parcialmente insaturado de 6 miembros, opcionalmente substituidos con -halógeno, $-N(R^4)_2$, -alquilo C_{1-4}, -haloalquilo C_{1-4}, $-NO_2$, -O(alquilo C_{1-4}), $-CO_2$(alquilo C_{1-4}), -CN, $-SO_2$(alquiloC_{1-4}), $-SO_2NH_2$, $-OC(O)NH_2$; $-NH_2SO_2$(alquilo C_{1-4}), -NHC(O)(alquilo C_{1-4}), $-C(O)NH_2$, o -CO(alquilo C_{1-4}), en donde el (alquilo C_{1-4}) es un grupo alquilo recto, ramificado, o cíclico; y

(d) El Anillo D es substituido por oxo o R^5, en donde cada R^5 es independientemente seleccionado de -Cl, -F, -CN, $-CF_3$, $-NH_2$, -NH(alifático C_{1-4}), -N(alifático C_{1-4})$_2$, -O(alifático C_{1-4}), alifático C_{1-4}, y $-CO_2$(alifático C_{1-4}).

Otra realización de esta invención se relaciona con los compuestos de fórmula VIa:



VIa

o un derivado o profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptables, en donde;

G es el Anillo C o el Anillo D;

El Anillo C se selecciona de un anillo fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, o 1,2,4-triazinilo, en donde dicho Anillo C tiene uno o dos substituyentes orto independientemente seleccionados de $-R^1$, cualquier posición de carbono no-orto substituible en el Anillo C es independientemente sustituida por $-R^5$, y dos substituyentes adyacentes en el Anillo C son opcionalmente tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo fusionado, insaturado o parcialmente insaturado, de 5-6 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno, estando dicho anillo fusionado opcionalmente substituido por halógeno, oxo, o $-R^8$;

El Anillo D es un anillo monocíclico de 5-7 miembros o un anillo bicíclico de 8-10 miembros seleccionado de arilo, heteroarilo, heterociclilo o carbociclilo, teniendo dicho anillo heteroarilo o heterociclilo 1-4 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde el anillo D es substituido en cualquier carbono substituible del anillo por oxo o $-R^5$, y en cualquier nitrógeno sustituible del anillo por $-R^4$, con la condición de que cuando el Anillo D es un anillo arilo o un heteroarilo de seis miembros, $-R^5$

es hidrógeno en cada posición de carbono orto del Anillo D;

R^1 es seleccionado de -halógeno, -CN, $-NO_2$, T-V-R^5, fenilo, anillo heteroarilo de 5-6 miembros, anillo heterociclilo de 5-6 miembros, o grupo alifático C_{1-6}, cada uno de dichos anillos fenilo, heteroarilo, y heterociclilo opcionalmente substituidos por hasta tres grupos independientemente seleccionados de halógeno, oxo, o $-R^8$, dicho grupo alifático C_{1-6} opcionalmente substituido con halógeno, ciano, nitro, u oxígeno, o R^1 y un substituyente adyacente tomados junto con sus átomos intervinientes forman dicho anillo fusionado al Anillo C;

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

R^2 y $R^{2'}$ son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo fusionado de 5-8 miembros, insaturado o parcialmente insaturado, anillo que tiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, en donde cada carbono substituible en dicho anillo fusionado formado por R^2 y $R^{2'}$ es substituido por halógeno, oxo, -CN, $-NO_2$, $-R^7$, o -V-R^6, y cualquier nitrógeno sustituible en dicho anillo formado por R^2 y $R^{2'}$ es substituido por R^4;

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

cada R^4 es independientemente seleccionado de $-R^7$, $-COR^7$, $-CO_2$(alifático C_{1-6} opcionalmente substituido), $-CON(R^7)_2$, o $-SO_2R^7$, o dos R^4 en el mismo nitrógeno son tomados juntos para formar un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5-8 miembros;

cada R^5 es independientemente seleccionado de -R, halógeno, -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 C_{1-6} opcionalmente substituido), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, o $-OC(=O)N(R^4)_2$, o R^5 y un substituyente adyacente tomados junto con sus átomos intervinientes forman dicho anillo fusionado al Anillo C;

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 $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$;

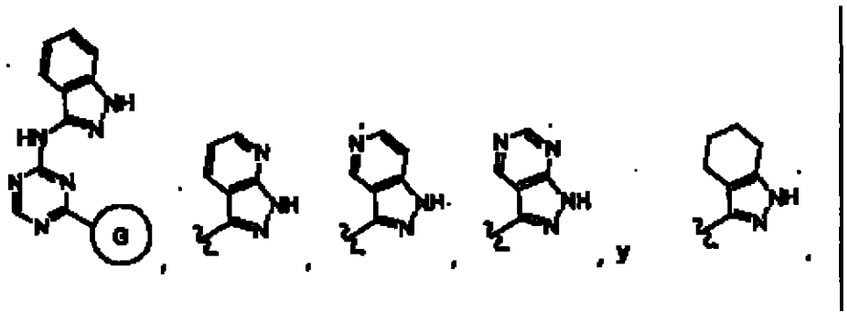
W es $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2S-$, $-C(R^6)_2SO-$, $-C(R^6)_2SO_2-$, $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, -CO-, $-CO_2-$, $-C(R^6)OC(O)-$, $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $-C(R^6)=NN(R^6)-$, $-C(R^6)=N-O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$,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

cada R^6 es independientemente seleccionado de hidrógeno, un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente substituido, o dos grupos R^6 en el mismo átomo de nitrógeno son tomados junto con el átomo de nitrógeno para formar un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5-6 miembros;

cada R^7 es independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente substituido, o dos R^7 en el mismo nitrógeno son tomados junto con el nitrógeno para formar un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5-8 miembros; y

cada R^8 es independientemente seleccionado de un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente substituido, $-OR^6$, $-SR^6$, $-COR^6$, $-SO_2R^6$, $-N(R^6)_2$, $-N(R^6)N(R^6)_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-CON(R^6)_2$, o $-CO_2R^6$.

Los anillos preferidos formados por los grupos R^2 y $R^{2'}$ de la fórmula VIa incluyen benzo, pirido, pirimido, y un anillo carbociclo parcialmente insaturado de 6 miembros. Estos son ejemplificados en los siguientes compuestos de la fórmula VIa que tienen un sistema de anillo bicíclico que contiene pirazol:



Los substituyentes preferidos en el anillo fusionado $R^2/R^{2'}$ incluyen uno o más de los siguientes: -halógeno, -$N(R^4)_2$, -alquilo C_{1-4}, -haloalquilo C_{1-4}, -NO_2, -O(alquilo C_{1-4}), -CO_2(alquilo C_{1-4}), -CN, -SO_2(alquiloC_{1-4}), -SO_2NH_2, -$OC(O)NH_2$; -NH_2SO_2(alquilo C_{1-4}), -NHC(O)(alquilo C_{1-4}), -$C(O)NH_2$, y -CO(alquilo C_{1-4}), en donde el (alquilo C_{1-4}) es un grupo alquilo recto, ramificado, o cíclico. Preferiblemente, el grupo (alquilo C_{1-4}) es metilo.

Cuando G es el Anillo C, los grupos preferidos del Anillo C de la fórmula VIa son fenilo y piridinilo. Cuando dos substituyentes adyacentes en el Anillo C son tomados juntos para formar un anillo fusionado, el Anillo C es contenido en un sistema de anillo bicíclico. Los anillos fusionados preferidos incluyen un anillo benzo o pirido. Tales anillos son preferiblemente fusionados en las posiciones orto y meta del Anillo C. Ejemplos de sistemas del Anillo C bicíclicos preferidos incluyen naftilo e isoquinolinilo. Los grupos preferidos R^1 incluyen -halógeno, un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente substituido, fenilo, -COR^6, -OR^6, -CN, -SO_2R^6, -SO_2NH_2, -$N(R^6)_2$, -CO_2R^6, -$CONH_2$, -$NHCOR^6$, -$OC(O)NH_2$, o -$NHSO_2R^6$. Cuando R^1 es un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente substituido, la mayoría de los substituyentes opcionales preferidos son halógeno. Ejemplos de grupos R^1 preferidos incluyen -CF_3, -Cl, -F, -CN, -$COCH_3$, -OCH_3, -OH, -CH_2CH_3, -OCH_2CH_3, -CH_3, -CF_2CH_3, ciclohexilo, t-butilo, isopropilo, ciclopropilo, -C≡CH, -C≡C-CH_3, -

SO_2CH_3, $-SO_2NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-CO_2CH_3$, $-CONH_2$, $-NHCOCH_3$, $-OC(O)NH_2$, $-NHSO_2CH_3$, y $-OCF_3$.

En el Anillo C, los substituyentes R^5 preferidos, cuando están presentes, incluyen -halógeno, -CN, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, grupo alifático C_{1-6} opcionalmente substituido, -OR, $-C(O)R$, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-SO_2N(R^4)_2$, y $-N(R^4)SO_2R$. Los substituyentes R^5 más preferidos incluyen -Cl, -F, -CN, $-CF_3$, $-NH_2$, -NH(alifático C_{1-4}), -N(alifático $C_{1-4})_2$, -O(alifático C_{1-4}), alifático C_{1-4}, y $-CO_2$(alifático C_{1-4}). Ejemplos de tales substituyentes R^5 preferidos incluyen -Cl, -F, -CN, $-CF_3$, $-NH_2$, -NHMe, $-NMe_2$, -OEt, metilo, etilo, ciclopropilo, isopropilo, t-butilo, y $-CO_2Et$.

Cuando G es el Anillo D, los anillos monocíclicos preferidos del Anillo D de la fórmula VIa incluyen anillos fenilo, piridinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tienilo, azepanilo, y morfolinilo, substituidos o no substituidos. Cuando dos substituyentes adyacentes en el Anillo D son tomados juntos para formar un anillo fusionado, el sistema del Anillo D es bicíclico. Los anillos bicíclicos preferidos del Anillo D de la fórmula VIa incluyen 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 2,3-dihidro-1*H*-isoindolilo, 2,3-dihidro-1*H*-indolilo, isoquinolinilo, quinolinilo, y naftilo. Ejemplos de sistemas más preferidos del Anillo D bicíclicos incluyen naftilo e isoquinolinilo.

Los substituyentes preferidos en el Anillo D de la fórmula VIa incluyen uno o más de los siguientes: halógeno, oxo, -CN, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, -SR, -OR, -C(O)R, o un grupo substituido o no substituido seleccionado de heterociclilo de 5-6 miembros, arilo C_{6-10}, o alifático C_{1-6}. Los substituyentes más preferidos del Anillo D incluyen -halógeno, -CN, -oxo, -SR, -OR, $-N(R^4)_2$, -C(O)R, o un grupo substituido o no substituido seleccionado de heterociclilo de 5-6 miembros, arilo C_{6-10}, o alifático C_{1-6}. Ejemplos de substituyentes del Anillo D incluyen -OH, fenilo, metilo, CH_2OH, CH_2CH_2OH, pirrolidinilo, OPh, CF_3, C≡CH, Cl, Br, F, I, NH_2, $C(O)CH_3$, *i*-propilo, *tert*-butilo, SEt, OMe, $N(Me)_2$, metileno dioxi, y etileno dioxi.

Los compuestos preferidos de fórmula VIa tienen una o más, y más preferiblemente todas, las características seleccionadas del grupo consistente de:

(a) El anillo C es seleccionado de un anillo fenilo o piridinilo, opcionalmente substituido por $-R^5$, en donde cuando el Anillo C y dos substituyentes adyacentes en el mismo forman un sistema de anillo bicíclico, el sistema de anillo bicíclico se selecciona de un anillo naftilo, quinolinilo o isoquinolinilo, y R^1 es -halógeno, un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente substituido, fenilo, $-COR^6$, $-OR^6$, -CN, $-SO_2R^6$, $-SO_2NH_2$, $-N(R^6)_2$, $-CO_2R^6$, $-CONH_2$, $-NHCOR^6$, $-OC(O)NH_2$, o $-NHSO_2R^6$;

o el anillo D es un anillo opcionalmente substituido seleccionado de un anillo fenilo, piridinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tienilo, azepanilo, morfolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 2,3-dihidro-1*H*-isoindolilo, 2,3-dihidro-1*H*-indolilo, isoquinolinilo, quinolinilo, o naftilo; y

(b) R^2 y $R^{2'}$ son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo benzo, pirido, pirimido, o un anillo carbociclo parcialmente insaturado de 6 miembros, substituidos o no substituidos.

Los compuestos más preferidos de fórmula VIa tienen una o más, y más preferiblemente todas, las características seleccionadas del grupo consistente de:

(a) El anillo C es un anillo fenilo o piridinilo, opcionalmente substituido por $-R^5$, en donde cuando el Anillo C y dos substituyentes adyacentes en el mismo forman un sistema de anillo bicíclico, el sistema de anillo bicíclico es un anillo naftilo, y R^1 es -halógeno, un grupo haloalifático C_{1-6}, un grupo alifático C_{1-6}, fenilo, o -CN; o el anillo D es un anillo opcionalmente substituido seleccionado de fenilo, piridinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 1,2,3,4-

tetrahidroquinolinilo, 2,3-dihidro-1*H*-isoindolilo, 2,3-dihidro-1*H*-indolilo, isoquinolinilo, quinolinilo, o naftilo;

(b) R^2 y $R^{2'}$ son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo benzo, pirido, pirimido, o un anillo carbociclo parcialmente insaturado de 6 miembros, opcionalmente substituidos con -halógeno, $-N(R^4)_2$, -alquilo C_{1-4}, -haloalquilo C_{1-4}, $-NO_2$, -O(alquilo C_{1-4}), $-CO_2$(alquilo C_{1-4}), -CN, $-SO_2$(alquilo C_{1-4}), $-SO_2NH_2$, $-OC(O)NH_2$; $-NH_2SO_2$(alquilo C_{1-4}), -NHC(O)(alquilo C_{1-4}), $-C(O)NH_2$, o -CO(alquilo C_{1-4}), en donde el (alquilo C_{1-4}) es un grupo alquilo recto, ramificado, o cíclico; y

(c) El Anillo D es substituido por oxo o R^5, en donde cada R^5 es independientemente seleccionado de -halógeno, -CN, NO_2, $-N(R^4)_2$, grupo alifático C_{1-6} opcionalmente substituido, -OR, -C(O)R, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-SO_2N(R^4)_2$, o $-N(R^4)SO_2R$.

Los compuestos aún más preferidos de fórmula VIa tienen una o más, y más preferiblemente todas, las características seleccionadas del grupo que consiste de:

(a) El anillo C es un anillo fenilo o piridinilo, opcionalmente substituido por $-R^5$, en donde cuando el Anillo C y dos substituyentes adyacentes en el mismo forman un sistema de anillo bicíclico, el sistema de anillo bicíclico es un anillo naftilo, y R^1 es -halógeno, un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente

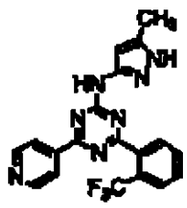
substituido con halógeno, o -CN; o el anillo D es un anillo opcionalmente substituido seleccionado de fenilo, piridinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, quinolinilo, o naftilo;

(b) R^2 y $R^{2'}$ son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo benzo, pirido, pirimido, o un anillo carbociclo parcialmente insaturado de 6 miembros, opcionalmente substituidos con -halógeno, $-N(R^4)_2$, -alquilo C_{1-4}, -haloalquilo C_{1-4}, $-NO_2$, -O(alquilo C_{1-4}), $-CO_2$(alquilo C_{1-4}), -CN, $-SO_2$(alquiloC_{1-4}), $-SO_2NH_2$, $-OC(O)NH_2$; $-NH_2SO_2$(alquilo C_{1-4}), -NHC(O)(alquilo C_{1-4}), $-C(O)NH_2$, o -CO(alquilo C_{1-4}), en donde el (alquilo C_{1-4}) es un grupo alquilo recto, ramificado, o cíclico; y

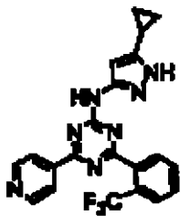
(d) El Anillo D es substituido por oxo o R^5, en donde cada R^5 es independientemente seleccionado de -Cl, -F, -CN, $-CF_3$, $-NH_2$, -NH(alifático C_{1-4}), -N(alifático C_{1-4})$_2$, -O(alifático C_{1-4}), alifático C_{1-4}, y $-CO_2$(alifático C_{1-4}).

Los compuestos representativos de fórmulas VI y VIa son mostrados a continuación en la Tabla 5.

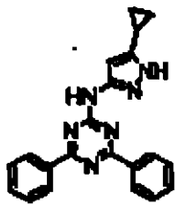
Tabla 5.



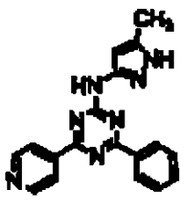
VI-1



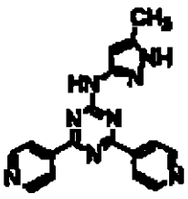
VI-2



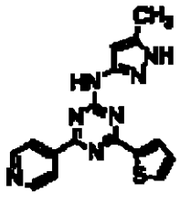
VI-3



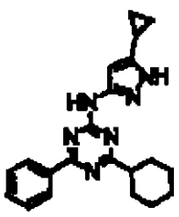
VI-4



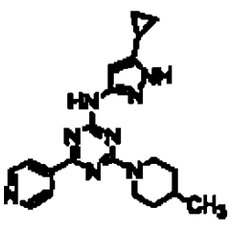
VI-5



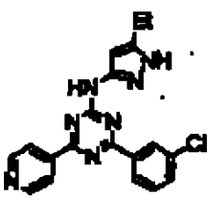
VI-6



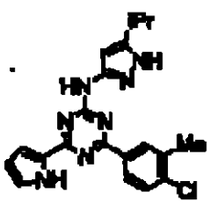
VI-7



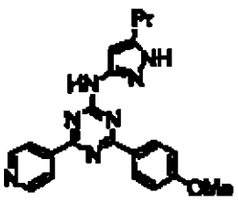
VI-8



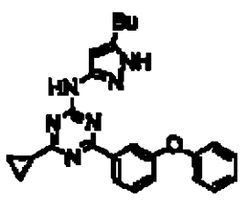
VI-9



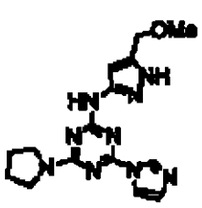
VI-10



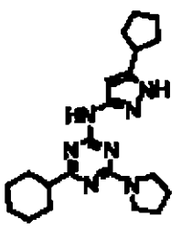
VI-11



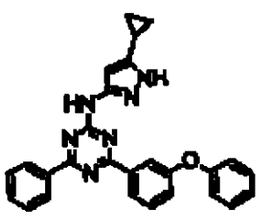
VI-12



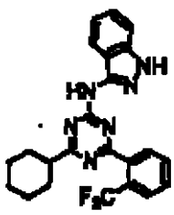
VI-13



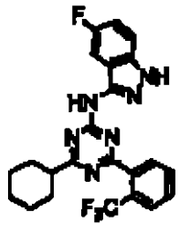
VI-14



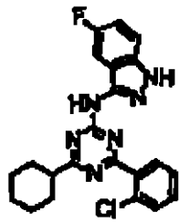
VI-15



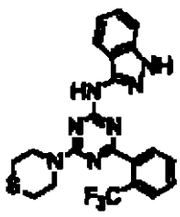
VI-16



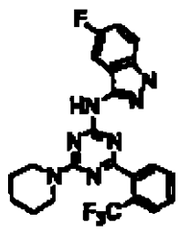
VI-17



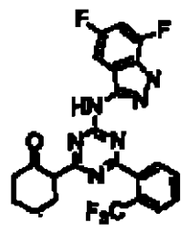
VI-18



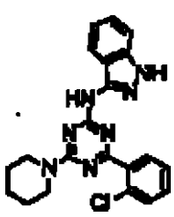
VI-19



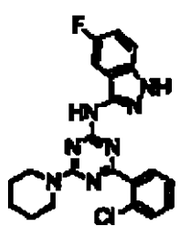
VI-20



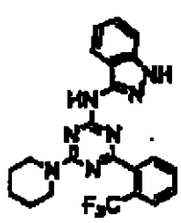
VI-21



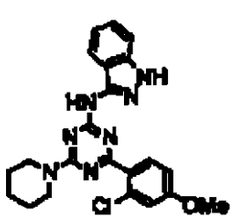
VI-22



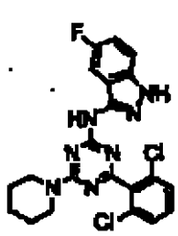
VI-23



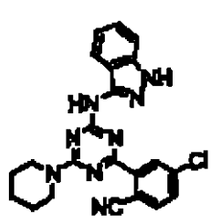
VI-24



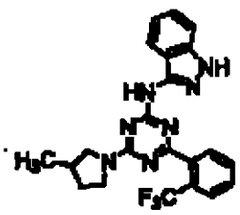
VI-25



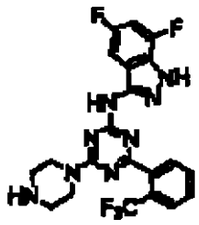
VI-26



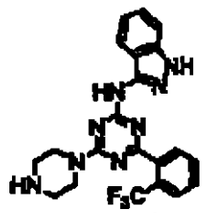
VI-27



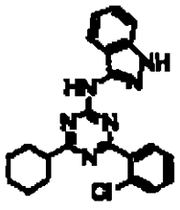
VI-28



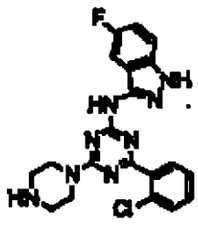
VI-29



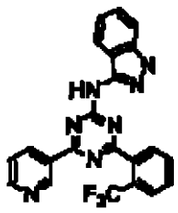
VI-30



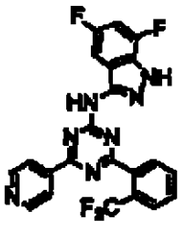
VI-31



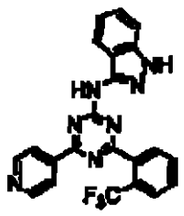
VI-32



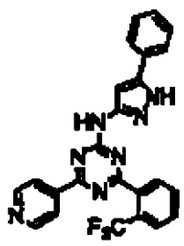
VI-33



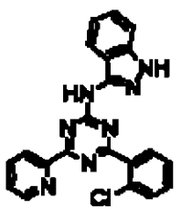
VI-34



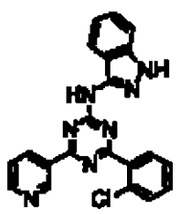
VI-35



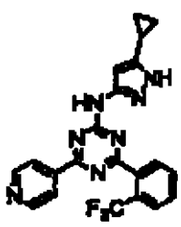
VI-36



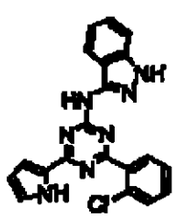
VI-37



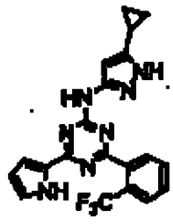
VI-38



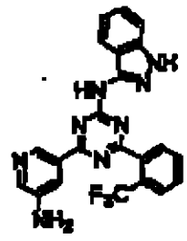
VI-39



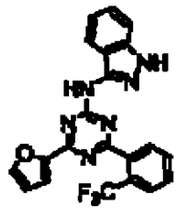
VI-40



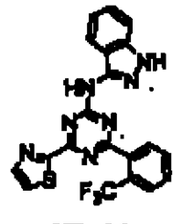
VI-41



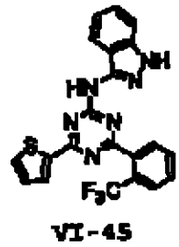
VI-42



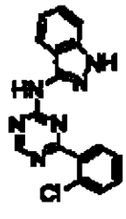
VI-43



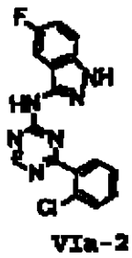
VI-44



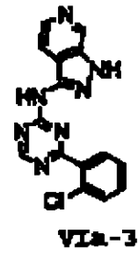
VI-45



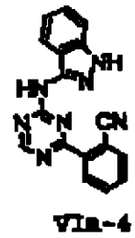
VIa-1



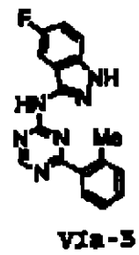
VIa-2



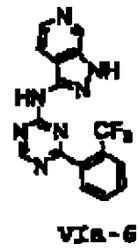
VIa-3



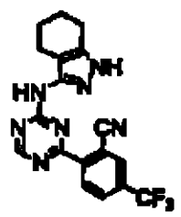
VIa-4



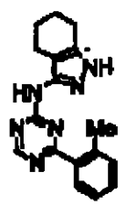
VIa-5



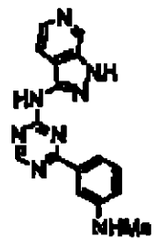
VIa-6



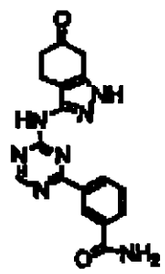
VIa-7



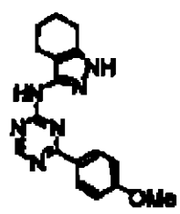
VIa-8



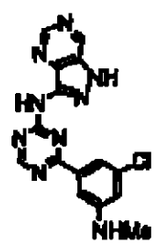
VIa-9



VIa-10



VIa-11



VIa-12

En otra realización, esta invención proporciona una composición que comprende un compuesto de fórmula VI o VIa y un portador farmacéuticamente aceptable.

Un aspecto de esta invención se relaciona con un método para inhibir la actividad de la GSK-3 en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula VI o VIa.

Otro aspecto se relaciona con un método para tratar una enfermedad que es aliviada por el tratamiento con un inhibidor de la GSK-3, comprendiendo dicho método la etapa de administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula VI o VIa.

Otro aspecto se relaciona con un método para incrementar la síntesis de glicógeno y/o disminuir los niveles sanguíneos de glucosa en un paciente en necesidad del mismo, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula VI o VIa. Este método es especialmente útil para pacientes diabéticos.

Otro aspecto se relaciona con un método de inhibir la producción de proteína Tau hiperfosforilada en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula VI o VIa. Este método es especialmente útil en detener o hacer más lento el progreso de la enfermedad de Alzheimer.

Otro aspecto se relaciona con un método para inhibir la fosforilación de β-catenina en un paciente en necesidad del mismo, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula VI o VIa. Este método es especialmente útil para el tratamiento de la esquizofrenia.

Un aspecto de esta invención se relaciona con un método para inhibir la actividad de la Aurora en un paciente,

que comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula VI o VIa.

Otro aspecto se relaciona con un método para tratar una enfermedad que es aliviada por el tratamiento con un inhibidor de Aurora, comprendiendo dicho método la etapa de administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula VI o VIa. Este método es especialmente útil para tratar el cáncer, tal como el cáncer de colon, de ovario, y de pecho.

Un aspecto de esta invención se relaciona con un método para inhibir la actividad de la CDK-2 en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula VI o VIa.

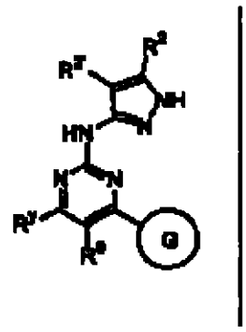
Otro aspecto se relaciona con un método para tratar una enfermedad que es aliviada por el tratamiento con un inhibidor de la CDK-2, comprendiendo dicho método la etapa de administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula VI o VIa. Este método es especialmente útil para tratar el cáncer, la enfermedad de Alzheimer, la restenosis, la angiogenesis, la glomerulonefritis, el citomegalovirus,

el VIH, el herpes, la psoriaris, la aterosclerosis, la alopecia, y las enfermedades autoinmunes tales como la artritis reumatoide.

Otro método se relaciona con la inhibición de la actividad de la GSK-3, de la Aurora, o de la CDK-2, en una muestra biológica, cuyo método comprende contactar la muestra biológica con el inhibidor de GSK-3, o de Aurora de fórmula VI o VIa, o una composición farmacéutica del mismo, en una cantidad efectiva para inhibir la GSK-3, la Aurora, o la CDK-2.

Cada uno de los métodos anteriormente mencionados dirigidos a la inhibición de la GSK-3, la Aurora, o la CDK-2, o al tratamiento de una enfermedad aliviada debido a esta inhibición, son preferiblemente llevados a cabo con un compuesto preferido de fórmula VI o VIa, tal como se describió con anterioridad.

Otra realización de esta invención se relaciona con los compuestos de fórmula VII:



VII

o un derivado o profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptables, en donde;

G es el Anillo C o el Anillo D;

El Anillo C se selecciona de un anillo fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, o 1,2,4-triazinilo, en donde dicho Anillo C tiene uno o dos substituyentes orto independientemente seleccionados de $-R^1$, cualquier posición de carbono no-orto substituible en el Anillo C es independientemente sustituida por $-R^5$, y dos substituyentes adyacentes en el Anillo C son opcionalmente tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo fusionado, insaturado o parcialmente insaturado, de 5-6 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno, estando dicho anillo fusionado opcionalmente substituido por halógeno, oxo, o $-R^8$;

El Anillo D es un anillo monocíclico de 5-7 miembros o un anillo bicíclico de 8-10 miembros seleccionado de arilo, heteroarilo, heterociclilo o carbociclilo, teniendo dicho anillo heteroarilo o heterociclilo 1-4 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde el anillo D es substituido en cualquier carbono substituible del anillo por oxo o $-R^5$, y en cualquier nitrógeno sustituible del anillo por $-R^4$, con la condición de que cuando el Anillo D es un anillo arilo o heteroarilo de seis miembros, $-R^5$ es

hidrógeno en cada posición de carbono orto del Anillo D;

R^1 es seleccionado de -halógeno, -CN, $-NO_2$, $T-V-R^6$, fenilo, anillo heteroarilo de 5-6 miembros, anillo heterociclilo de 5-6 miembros, o grupo alifático C_{1-6}, cada uno de dichos anillos fenilo, heteroarilo, y heterociclilo opcionalmente substituidos por hasta tres grupos independientemente seleccionados de halógeno, oxo, o $-R^8$, dicho grupo alifático C_{1-6} opcionalmente substituido con halógeno, ciano, nitro, u oxígeno, o R^1 y un substituyente adyacente tomados junto con sus átomos intervinientes forman dicho anillo fusionado al Anillo C;

R^y es hidrógeno o $T-R^{3''}$;

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

R^2 y $R^{2'}$ son independientemente seleccionados de -R, $-T-W-R^6$, o R^2 y $R^{2'}$ son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo fusionado de 5-8 miembros, insaturado o parcialmente insaturado, anillo que tiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, en donde cada carbono substituible en dicho anillo fusionado formado por R^2 y $R^{2'}$ es substituido por halógeno, oxo, -CN, $-NO_2$, $-R^7$, o $-V-R^6$, y cualquier nitrógeno sustituible en dicho anillo formado por R^2 y $R^{2'}$ es substituido por R^4;

$R^{3''}$ es seleccionado de un grupo opcionalmente substituido seleccionado de carbocíclilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, un

anillo heteroarilo que tiene 5-10 átomos en el anillo, o un anillo heterocíclilo que tiene 5-10 átomos en el anillo;

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

cada R^4 es independientemente seleccionado de $-R^7$, $-COR^7$, $-CO_2$(alifático C_{1-6} opcionalmente substituido), $-CON(R^7)_2$, o $-SO_2R^7$, o dos R^4 en el mismo nitrógeno son tomados juntos para formar un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5-8 miembros;

cada R^5 es independientemente seleccionado de -R, halógeno, -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 C_{1-6} opcionalmente substituido), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, o $-OC(=O)N(R^4)_2$, o R^5 y un substituyente adyacente tomados junto con sus átomos intervinientes forman dicho anillo fusionado al Anillo C;

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

$C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$, o $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$;

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

cada R^6 es independientemente seleccionado de hidrógeno, un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente substituido, o dos grupos R^6 en el mismo átomo de nitrógeno son tomados junto con el átomo de nitrógeno para formar un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5-6 miembros;

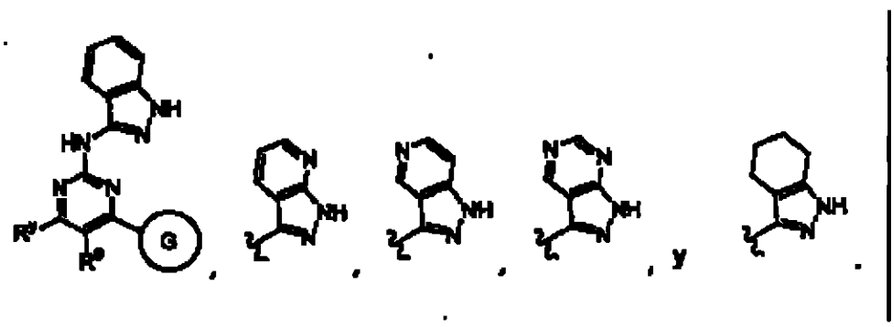
cada R^7 es independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente substituido, o dos R^7 en el mismo nitrógeno son tomados junto con el nitrógeno para formar un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5-8 miembros;

cada R^8 es independientemente seleccionado de un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente substituido, $-OR^6$, $-SR^6$, $-COR^6$, $-SO_2R^6$, $-N(R^6)_2$, $-N(R^6)N(R^6)_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-CON(R^6)_2$, o $-CO_2R^6$; y

R^9 se selecciona de -R, halógeno, -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 C_{1-6} opcionalmente substituido), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, -C=N-OR, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, o $-OC(=O)N(R^4)_2$,

Los grupos R^Y preferidos de la fórmula VII incluyen $T-R^{3''}$ en donde T es un enlace de valencia o un metileno. Los grupos $R^{3''}$ preferidos incluyen un grupo opcionalmente substituido seleccionado de carbocíclilo C_{3-6}, fenilo, o un anillo heteroarilo o heterocíclilo de 5-6 miembros. Ejemplos de R^Y preferidos incluyen 2-piridilo, 4-piridilo, piperidinilo, ciclopropilo, y un fenilo opcionalmente substituido tal como fenilo o fenilo substituido con halógeno.

Los grupos R^2 y $R^{2'}$ de la fórmula VII pueden ser tomados juntos para formar un anillo fusionado, proporcionando así un sistema de anillo bicíclico que contiene un anillo pirazol. Los anillos fusionados preferidos incluyen benzo, pirido, pirimido, y un anillo carbociclo de 6 miembros parcialmente insaturado. Estos son ejemplificados en los siguientes compuestos de fórmula VII que tienen un sistema de anillo bicíclico que contiene pirazol:



Los substituyentes preferidos en el anillo fusionado $R^2/R^{2'}$ incluyen uno o más de los siguientes: -halógeno, -

$N(R^4)_2$, -alquilo C_{1-4}, -haloalquilo C_{1-4}, $-NO_2$, -O(alquilo C_{1-4}), $-CO_2$(alquilo C_{1-4}), -CN, $-SO_2$(alquiloC_{1-4}), $-SO_2NH_2$, $-OC(O)NH_2$; $-NH_2SO_2$(alquilo C_{1-4}), -NHC(O)(alquilo C_{1-4}), $-C(O)NH_2$, y -CO(alquilo C_{1-4}), en donde el (alquilo C_{1-4}) es un grupo alquilo recto, ramificado, o cíclico. Preferiblemente, el grupo (alquilo C_{1-4}) es metilo.

Cuando el sistema de anillo pirazol de fórmula VII es monocíclico, los grupos R^2 preferidos incluyen hidrógeno, alifático C_{1-4}, alcoxicarbonilo, fenilo (no)substituido, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminocarbonilo, mono- o dialquilaminocarbonilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, fenilaminocarbonilo, y (N-heterociclil)carbonilo. Ejemplos de tales substituyentes 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(ciclohexilo), $CON(Et)_2$, $CON(CH_3)CH_2Ph$, $CONH(n\text{-}C_3H_7)$, $CON(Et)CH_2CH_2CH_3$, $CONHCH_2CH(CH_3)_2$, $CON(n\text{-}C_3H_7)_2$, CO(3-metoximetilpirrolidin-1-ilo), CONH(3-tolilo), CONH(4-tolilo), $CONHCH_3$, CO(morfolin-1-ilo), CO(4-metilpiperazin-1-ilo), $CONHCH_2CH_2OH$, $CONH_2$, y CO(piperidin-1-ilo). Un grupo $R^{2'}$ preferido es hidrógeno.

Cuando G es el Anillo C, los grupos preferidos del Anillo C de la fórmula VII son fenilo y piridinilo. Cuando dos substituyentes adyacentes en el Anillo C son tomados

juntos para formar un anillo fusionado, el Anillo C es contenido en un sistema de anillo bicíclico. Los anillos fusionados preferidos incluyen un anillo benzo o pirido. Tales anillos son preferiblemente fusionados en las posiciones orto y meta del Anillo C. Ejemplos de sistemas del Anillo C bicíclicos preferidos incluyen naftilo e isoquinolinilo. Los grupos preferidos R^1 incluyen -halógeno, un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente substituido, fenilo, $-COR^6$, $-OR^6$, -CN, $-SO_2R^6$, $-SO_2NH_2$, $-N(R^6)_2$, $-CO_2R^6$, $-CONH_2$, $-NHCOR^6$, $-OC(O)NH_2$, o $-NHSO_2R^6$. Cuando R^1 es un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente substituido, la mayoría de los substituyentes opcionales preferidos son halógeno. Ejemplos de grupos R^1 preferidos incluyen $-CF_3$, -Cl, -F, -CN, $-COCH_3$, $-OCH_3$, -OH, $-CH_2CH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_3$, $-CF_2CH_3$, ciclohexilo, t-butilo, isopropilo, ciclopropilo, $-C\equiv CH$, $-C\equiv C-CH_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-CO_2CH_3$, $-CONH_2$, $-NHCOCH_3$, $-OC(O)NH_2$, $-NHSO_2CH_3$, y $-OCF_3$.

En el Anillo C, los substituyentes R^5 preferidos, cuando están presentes, incluyen -halógeno, -CN, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, grupo alifático C_{1-6} opcionalmente substituido, -OR, $-C(O)R$, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-SO_2N(R^4)_2$, y $-N(R^4)SO_2R$. Los substituyentes R^5 más preferidos incluyen -Cl, -F, -CN, $-CF_3$, $-NH_2$, -NH(alifático C_{1-4}), -N(alifático $C_{1-4})_2$, -O(alifático C_{1-4}), alifático C_{1-4}, y $-CO_2$(alifático C_{1-4}). Ejemplos de tales substituyentes R^5 preferidos incluyen -Cl, -F, -CN, $-CF_3$, $-NH_2$, -NHMe, $-NMe_2$, -OEt,

metilo, etilo, ciclopropilo, isopropilo, t-butilo, y -CO_2Et.

Cuando G es el Anillo D, los anillos monocíclicos preferidos del Anillo D de la fórmula VII incluyen los anillos fenilo, piridinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tienilo, azepanilo, y morfolinilo, substituidos o no substituidos. Cuando dos substituyentes adyacentes en el Anillo D son tomados juntos para formar un anillo fusionado, el sistema del Anillo D es bicíclico. Los anillos bicíclicos preferidos del Anillo D de la fórmula VII incluyen 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 2,3-dihidro-1*H*-isoindolilo, 2,3-dihidro-1*H*-indolilo, isoquinolinilo, quinolinilo, y naftilo. Ejemplos de sistemas más preferidos del Anillo D bicíclicos incluyen naftilo e isoquinolinilo.

Los substituyentes preferidos en el Anillo D incluyen uno o más de los siguientes: halógeno, oxo, -CN, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, -SR, -OR, -C(O)R, o un grupo substituido o no substituido seleccionado de heterociclilo de 5-6 miembros, arilo C_{6-10}, o alifático C_{1-6}. Ejemplos de substituyentes del Anillo D incluyen -OH, fenilo, metilo, CH_2OH, CH_2CH_2OH, pirrolidinilo, OPh, CF_3, C≡CH, Cl, Br, F, I, NH_2, $C(O)CH_3$, *i*-propilo, *tert*-butilo, SEt, OMe, $N(Me)_2$, metileno dioxi, y etileno dioxi.

Los compuestos preferidos de fórmula VII tienen una o más, y más preferiblemente todas, las características seleccionadas del grupo consistente de:

(a) El anillo C es un anillo fenilo o piridinilo, opcionalmente substituido por $-R^5$, en donde cuando el Anillo C y dos substituyentes adyacentes en el mismo forman un sistema de anillo bicíclico, el sistema de anillo bicíclico se selecciona de un anillo naftilo, quinolinilo o isoquinolinilo, y R^1 es -halógeno, un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente substituido, fenilo, $-COR^6$, $-OR^6$, -CN, $-SO_2R^6$, $-SO_2NH_2$, $-N(R^6)_2$, $-CO_2R^6$, $-CONH_2$, $-NHCOR^6$, $-OC(O)NH_2$, o $-NHSO_2R^6$; o el anillo D es un anillo opcionalmente substituido seleccionado de un anillo fenilo, piridinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tienilo, azepanilo, morfolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 2,3-dihidro-1*H*-isoindolilo, 2,3-dihidro-1*H*-indolilo, isoquinolinilo, quinolinilo, o naftilo;

(b) R^y es $T-R^{3''}$, en donde T es un enlace de valencia o un metileno; y

(c) $R^{2'}$ es hidrógeno y R^2 es hidrógeno o un grupo substituido o no substituido seleccionado de arilo, heteroarilo, o un grupo alifático C_{1-6}, o R^2 y $R^{2'}$ son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo benzo, pirido, pirimido, o un anillo carbociclo parcialmente insaturado de 6 miembros, substituidos o no substituidos.

Los compuestos más preferidos de fórmula VII tienen una o más, y más preferiblemente todas, las características seleccionadas del grupo consistente de:

(a) El anillo C es un anillo fenilo o piridinilo, opcionalmente substituido por $-R^5$, en donde cuando el Anillo C y dos substituyentes adyacentes en el mismo forman un sistema de anillo bicíclico, el sistema de anillo bicíclico es un anillo naftilo, y R^1 es - halógeno, un grupo haloalifático C_{1-6}, un grupo alifático C_{1-6}, fenilo, o -CN; o el anillo D es un anillo opcionalmente substituido seleccionado de fenilo, piridinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 2,3-dihidro-1*H*-isoindolilo, 2,3-dihidro-1*H*-indolilo, isoquinolinilo, quinolinilo, o naftilo;

(b) R^Y es $T-R^{3''}$, en donde T es un enlace de valencia o un metileno y $R^{3''}$ es un grupo opcionalmente substituido seleccionado de carbocíclilo C_{3-6}, fenilo, o un anillo heteroarilo o heterocíclilo que tiene 5-6 miembros;

(c) $R^{2'}$ es hidrógeno y R^2 es hidrógeno o un grupo substituido o no substituido seleccionado de arilo, o un grupo alifático C_{1-6}, o R^2 y $R^{2'}$ son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo benzo, pirido, pirimido, o un anillo carbociclo

parcialmente insaturado de 6 miembros, substituidos o no substituidos; y

(d) El Anillo D es substituido por oxo o R^5, en donde cada R^5 es independientemente seleccionado de -halógeno, -CN, NO_2, $-N(R^4)_2$, grupo alifático C_{1-6} opcionalmente substituido, -OR, -C(O)R, $-CO_2R$, -$CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-SO_2N(R^4)_2$, o $-N(R^4)SO_2R$.

Los compuestos aún más preferidos de fórmula VII tienen una o más, y más preferiblemente todas, las características seleccionadas del grupo que consiste de:

(a) R^y es $T-R^{3''}$, en donde T es un enlace de valencia o un metileno y $R^{3''}$ es un grupo opcionalmente substituido seleccionado de fenilo, o un anillo heteroarilo o heterocíclilo que tiene 5-6 miembros;

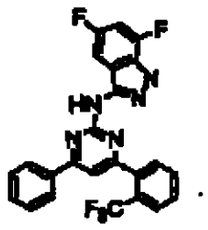
(b) El anillo C es un anillo fenilo o piridinilo, opcionalmente substituido por $-R^5$, en donde cuando el Anillo C y dos substituyentes adyacentes en el mismo forman un sistema de anillo bicíclico, el sistema de anillo bicíclico es un anillo naftilo, y R^1 es -halógeno, un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente substituido con halógeno, o -CN; o el anillo D es un anillo opcionalmente substituido seleccionado de fenilo, piridinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, quinolinilo, o naftilo;

(c) R^2 y $R^{2'}$ son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo benzo, pirido, pirimido, o un anillo carbociclo parcialmente insaturado de 6 miembros, opcionalmente substituidos con -halógeno, $-N(R^4)_2$, -alquilo C_{1-4}, -haloalquilo C_{1-4}, $-NO_2$, -O(alquilo C_{1-4}), $-CO_2$(alquilo C_{1-4}), -CN, $-SO_2$(alquilo C_{1-4}), $-SO_2NH_2$, $-OC(O)NH_2$; $-NH_2SO_2$(alquilo C_{1-4}), -NHC(O)(alquilo C_{1-4}), $-C(O)NH_2$, o -CO(alquilo C_{1-4}), en donde el (alquilo C_{1-4}) es un grupo alquilo recto, ramificado, o cíclico; y

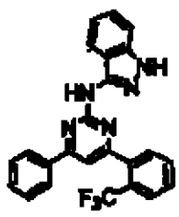
(d) El Anillo D es substituido por oxo o R^5, en donde cada R^5 es independientemente seleccionado de -Cl, -F, -CN, $-CF_3$, $-NH_2$, -NH(alifático C_{1-4}), -N(alifático C_{1-4})$_2$, -O(alifático C_{1-4}), alifático C_{1-4}, y $-CO_2$(alifático C_{1-4}).

Los compuestos representativos de fórmula VII son mostrados a continuación en la Tabla 6.

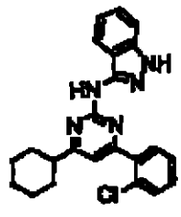
Tabla 6.



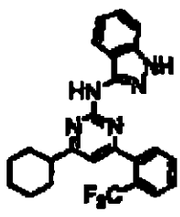
VII-1



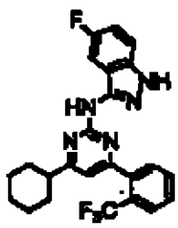
VII-2



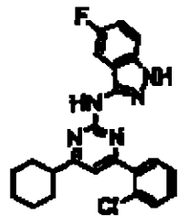
VII-3



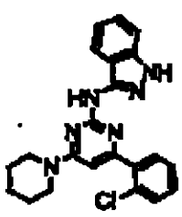
VII-4



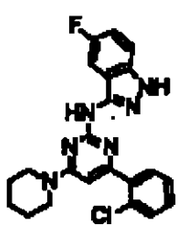
VII-5



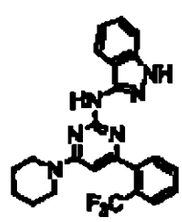
VII-6



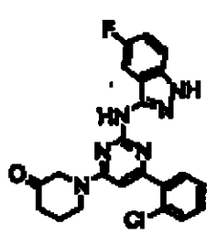
VII-7



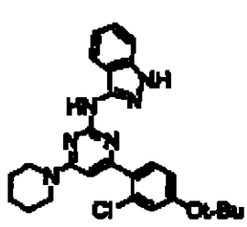
VII-8



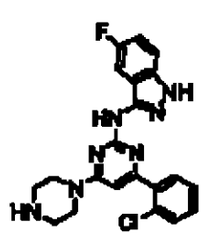
VII-9



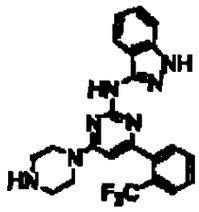
VII-10



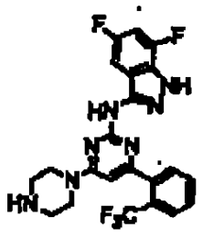
VII-11



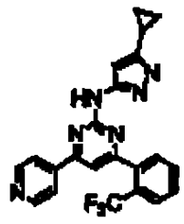
VII-12



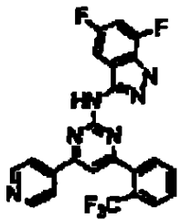
VII-13



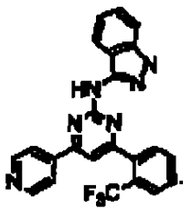
VII-14



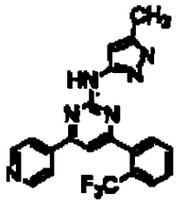
VII-15



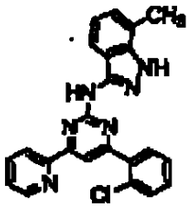
VII-16



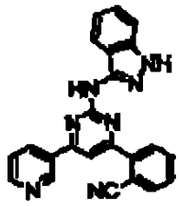
VII-17



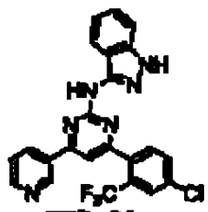
VII-18



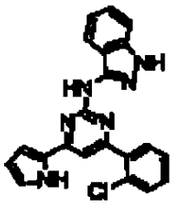
VII-19



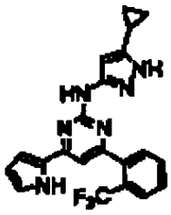
VII-20



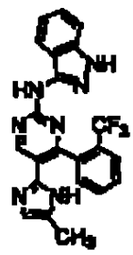
VII-21



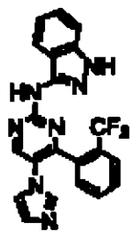
VII-22



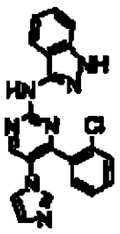
VII-23



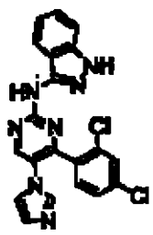
VII-24



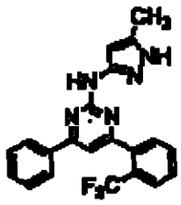
VII-25



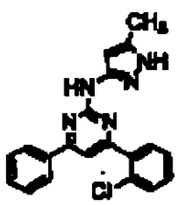
VII-26



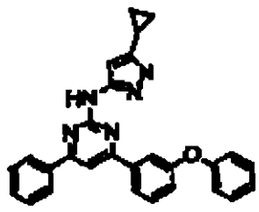
VII-27



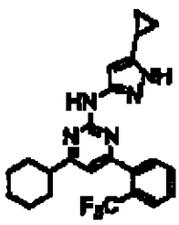
VII-28



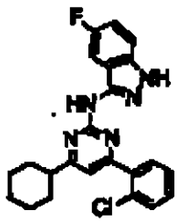
VII-29



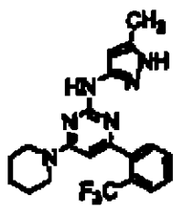
VII-30



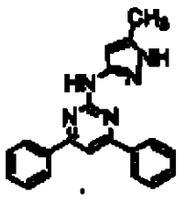
VII-31



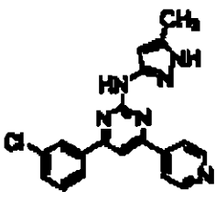
VII-32



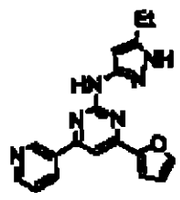
VII-33



VII-34



VII-35



VII-36

En otra realización, esta invención proporciona una composición que comprende un compuesto de fórmula VII y un portador farmacéuticamente aceptable.

Un aspecto de esta invención se relaciona con un método para inhibir la actividad de la GSK-3 en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad

terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula VII.

Otro aspecto se relaciona con un método para tratar una enfermedad que es aliviada por el tratamiento con un inhibidor de la GSK-3, comprendiendo dicho método la etapa de administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula VII.

Otro aspecto se relaciona con un método para incrementar la síntesis de glicógeno y/o disminuir los niveles sanguíneos de glucosa en un paciente en necesidad del mismo, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula VII. Este método es especialmente útil para pacientes diabéticos.

Otro aspecto se relaciona con un método de inhibir la producción de proteína Tau hiperfosforilada en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula VII. Este método es especialmente útil en detener o hacer más lento el progreso de la enfermedad de Alzheimer.

Otro aspecto se relaciona con un método para inhibir la fosforilación de β-catenina en un paciente en necesidad del mismo, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula VII. Este método es especialmente útil para el tratamiento de la esquizofrenia.

Un aspecto de esta invención se relaciona con un método para inhibir la actividad de la Aurora en un paciente, que comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula VII.

Otro aspecto se relaciona con un método para tratar una enfermedad que es aliviada por el tratamiento con un inhibidor de Aurora, comprendiendo dicho método la etapa de administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula VII. Este método es especialmente útil para tratar el cáncer, tal como el cáncer de colon, de ovario, y de pecho.

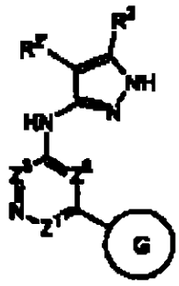
Un aspecto de esta invención se relaciona con un método para inhibir la actividad de la CDK-2 en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula VII.

Otro aspecto se relaciona con un método para tratar una enfermedad que es aliviada por el tratamiento con un inhibidor de la CDK-2, comprendiendo dicho método la etapa de administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula VII. Este método es especialmente útil para tratar el cáncer, la enfermedad de Alzheimer, la restenosis, la angiogenesis, la glomerulonefritis, el citomegalovirus, el VIH, el herpes, la psoriaris, la aterosclerosis, la alopecia, y las enfermedades autoinmunes tales como la artritis reumatoide.

Otro método se relaciona con la inhibición de la actividad de la GSK-3, de la Aurora, o de la CDK-2, en una muestra biológica, cuyo método comprende contactar la muestra biológica con el inhibidor de GSK-3, o de Aurora de fórmula VII, o una composición farmacéutica del mismo, en una cantidad efectiva para inhibir la GSK-3, la Aurora, o la CDK-2.

Cada uno de los métodos anteriormente mencionados dirigidos a la inhibición de la GSK-3, la Aurora, o la CDK-2, o al tratamiento de una enfermedad aliviada debido a esta inhibición, son preferiblemente llevados a cabo con un compuesto preferido de fórmula VII, tal como se describió con anterioridad.

Otra realización de esta invención se relaciona con los compuestos de fórmula VIII:



VIII

o un derivado o profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptables, en donde:

Z^1 es N, CR^9, Z^2 es N o CH, y Z^3 es N o CR^x, con la condición de que uno de Z^1 y Z^3 es nitrógeno;

G es el Anillo C o el Anillo D;

El Anillo C se selecciona de un fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, o un anillo 1,2,4-triazinilo, en donde dicho Anillo C tiene uno o dos substituyentes orto independientemente seleccionados de $-R^1$, cualquier posición de carbono no-orto substituible en el Anillo C es independientemente sustituida por $-R^5$, y dos substituyentes adyacentes en el Anillo C son opcionalmente tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo fusionado, insaturado o parcialmente insaturado, de 5-6 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados de oxígeno,

azufre o nitrógeno, estando dicho anillo fusionado opcionalmente substituido por halógeno, oxo, o $-R^8$;

El Anillo D es un anillo monocíclico de 5-7 miembros o un anillo bicíclico de 8-10 miembros seleccionado de arilo, heteroarilo, heterociclilo o carbociclilo, teniendo dicho anillo heteroarilo o heterociclilo 1-4 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde el anillo D es substituido en cualquier carbono substituible del anillo por oxo o $-R^5$, y en cualquier nitrógeno sustituible del anillo por $-R^4$, con la condición de que cuando el Anillo D es un anillo arilo o un heteroarilo de seis miembros, $-R^5$ es hidrógeno en cada posición de carbono orto del Anillo D;

R^1 es seleccionado de -halógeno, -CN, $-NO_2$, $T-V-R^6$, fenilo, anillo heteroarilo de 5-6 miembros, anillo heterociclilo de 5-6 miembros, o grupo alifático C_{1-6}, cada uno de dichos anillos fenilo, heteroarilo, y heterociclilo opcionalmente substituidos por hasta tres grupos independientemente seleccionados de halógeno, oxo, o $-R^8$, dicho grupo alifático C_{1-6} opcionalmente substituido con halógeno, ciano, nitro, u oxígeno, o R^1 y un substituyente adyacente tomados junto con sus átomos intervinientes forman dicho anillo fusionado al Anillo C;

R^x es $T-R^3$;

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

R^2 y $R^{2'}$ son independientemente seleccionados de -R, $-T-W-R^6$, o R^2 y $R^{2'}$ son tomados junto con sus átomos

intervinientes para formar un anillo fusionado de 5-8 miembros, insaturado o parcialmente insaturado, anillo que tiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, en donde cada carbono substituible en dicho anillo fusionado formado por R^2 y $R^{2'}$ es substituido por halógeno, oxo, -CN, $-NO_2$, $-R^7$, o $-V-R^6$, y cualquier nitrógeno sustituible en dicho anillo formado por R^2 y $R^{2'}$ es substituido por R^4;

R^3 es seleccionado de -R, halógeno, -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 C_{1-6} opcionalmente substituido), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, -C=N-OR, $-N(R^7)CON(R^7)_2$, $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, o $-OC(=O)N(R^7)_2$;

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

cada R^4 es independientemente seleccionado de $-R^7$, $-COR^7$, $-CO_2$(alifático C_{1-6} opcionalmente substituido), $-CON(R^7)_2$, o $-SO_2R^7$, o dos R^4 en el mismo nitrógeno son tomados juntos para formar un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5-8 miembros;

cada R^5 es independientemente seleccionado de -R, halógeno, -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 C_{1-6}

opcionalmente substituido), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, o $-OC(=O)N(R^4)_2$, o R^5 y un substituyente adyacente tomados junto con sus átomos intervinientes forman dicho anillo fusionado al Anillo C;

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 es independientemente seleccionado de hidrógeno, un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente substituido, o dos grupos R^6 en el mismo átomo de nitrógeno son tomados junto con el átomo de nitrógeno para formar un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5-6 miembros;

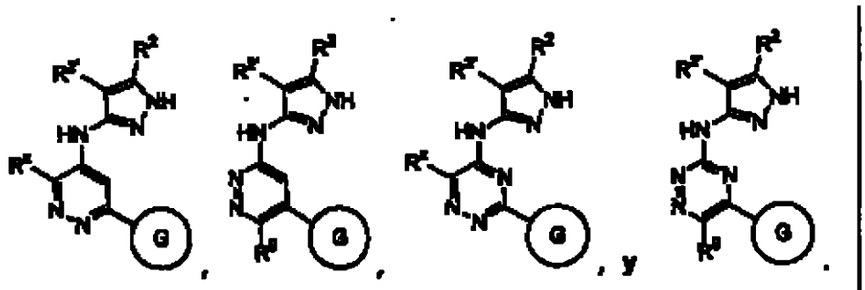
cada R^7 es independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente substituido, o dos R^7 en el mismo nitrógeno son tomados junto con el

nitrógeno para formar un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5-8 miembros;

cada R^8 es independientemente seleccionado de un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente substituido, $-OR^6$, $-SR^6$, $-COR^6$, $-SO_2R^6$, $-N(R^6)_2$, $-N(R^6)N(R^6)_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-CON(R^6)_2$, o $-CO_2R^6$; y

R^9 se selecciona de halógeno, -R, halógeno, -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 C_{1-6} opcionalmente substituido), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, -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 consecuencia, la presente invención se relaciona con los compuestos de fórmulas VIIIa, VIIIb, VIIIc y VIIId como se muestra a continuación:



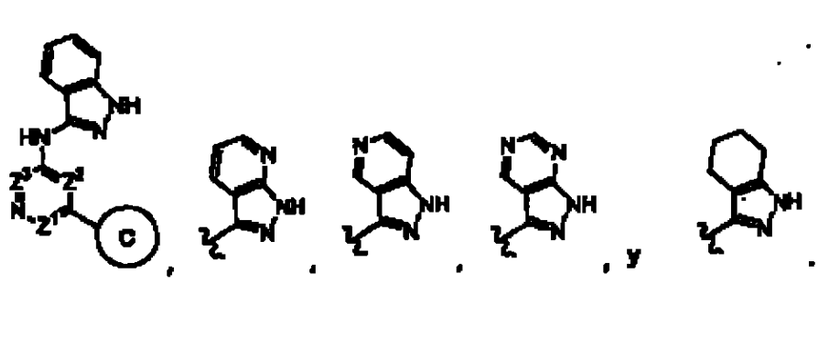
VIIIa VIIIb VIIIc VIIId

Los grupos R^x preferidos de fórmula VIII incluyen $T-R^3$ en donde T es un enlace de valencia o un metileno, y R^3 es CN, -R, o -OR. Cuando R^3 es -R, los grupos R^3 preferidos incluyen un grupo opcionalmente substituido seleccionado

de alifático C_{1-6}, fenilo, o un anillo heteroarilo o heterociclilo de 5-6 miembros. Cuando R^3 es -OR, los grupos R preferidos incluyen un grupo opcionalmente substituido grupo alifático C_{1-6} tal como alquilo- o dialquilaminoalquilo y aminoalquilo. Ejemplos de grupos R^x preferidos incluyen acetamido, CN, piperidinilo, piperazinilo, fenilo, piridinilo, imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, ciclohexilo, ciclopropilo, metilo, etilo, isopropilo, t-butilo, $NH_2CH_2CH_2NH$, y $NH_2CH_2CH_2O$.

Los grupos R^9 preferidos de fórmula VIII, cuando están presentes, incluyen -R, -OR, y $-N(R^4)_2$. Ejemplos de R^9 preferidos incluyen metilo, etilo, NH_2, $NH_2CH_2CH_2NH$, $N(CH_3)_2CH_2CH_2NH$, $N(CH_3)_2CH_2CH_2O$, (piperidin-1-ilo)CH_2CH_2O, y $NH_2CH_2CH_2O$.

Los grupos R^2 y $R^{2'}$ de fórmula VIII pueden ser tomados juntos para formar un anillo fusionado, proporcionando así un sistema de anillo bicíclico que contiene un anillo pirazol. Los anillos fusionados preferidos incluyen benzo, pirido, pirimido, y un anillo carbociclo de 6 miembros parcialmente insaturado. Estos son ejemplificados en los siguientes compuestos de fórmula VIII que tienen un sistema de anillo bicíclico que contiene pirazol:



Los substituyentes preferidos en el anillo fusionado $R^2/R^{2'}$ de la fórmula VIII incluyen uno o más de los siguientes: -halógeno, $-N(R^4)_2$, -alquilo C_{1-4}, -haloalquilo C_{1-4}, $-NO_2$, $-O$(alquilo C_{1-4}), $-CO_2$(alquilo C_{1-4}), -CN, $-SO_2$(alquiloC_{1-4}), $-SO_2NH_2$, $-OC(O)NH_2$; $-NH_2SO_2$(alquilo C_{1-4}), -NHC(O)(alquilo C_{1-4}), $-C(O)NH_2$, y $-CO$(alquilo C_{1-4}), en donde el (alquilo C_{1-4}) es un grupo alquilo recto, ramificado, o cíclico. Preferiblemente, el grupo (alquilo C_{1-4}) es metilo.

Cuando el sistema de anillo pirazol de la fórmula VIII es monocíclico, los grupos R^2 preferidos incluyen hidrógeno, alifático C_{1-4}, alcoxicarbonilo, fenilo (no)substituido, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminocarbonilo, mono- o dialquilaminocarbonilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, fenilaminocarbonilo, y (N-heterociclil)carbonilo. Ejemplos de tales substituyentes 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(ciclohexilo), $CON(Et)_2$, $CON(CH_3)CH_2Ph$, $CONH(n\text{-}C_3H_7)$, $CON(Et)CH_2CH_2CH_3$, $CONHCH_2CH(CH_3)_2$, $CON(n\text{-}C_3H_7)_2$, CO(3-metoximetilpirrolidin-1-ilo), CONH(3-tolilo), CONH(4-tolilo), $CONHCH_3$, CO(morfolin-1-ilo), CO(4-metilpiperazin-1-ilo), $CONHCH_2CH_2OH$, $CONH_2$, y CO(piperidin-1-ilo). Un grupo $R^{2'}$ preferido es hidrógeno.

Cuando G es el Anillo C, los grupos preferidos del Anillo C de la fórmula VIII son fenilo y piridinilo. Cuando dos substituyentes adyacentes en el Anillo C son tomados juntos para formar un anillo fusionado, el Anillo C es contenido en un sistema de anillo bicíclico. Los anillos fusionados preferidos incluyen un anillo benzo o pirido. Tales anillos son preferiblemente fusionados en las posiciones orto y meta del Anillo C. Ejemplos de sistemas del Anillo C bicíclicos preferidos incluyen naftilo e isoquinolinilo. Los grupos R^1 preferidos incluyen -halógeno, un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente substituido, fenilo, $-COR^6$, $-OR^6$, -CN, $-SO_2R^6$, $-SO_2NH_2$, $-N(R^6)_2$, $-CO_2R^6$, $-CONH_2$, $-NHCOR^6$, $-OC(O)NH_2$, o $-NHSO_2R^6$. Cuando R^1 es un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente substituido, la mayoría de los substituyentes opcionales preferidos son halógeno. Ejemplos de grupos R^1 preferidos incluyen $-CF_3$, -Cl, -F, -CN, $-COCH_3$, $-OCH_3$, -OH, $-CH_2CH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_3$, $-CF_2CH_3$, ciclohexilo, t-butilo, isopropilo, ciclopropilo, $-C\equiv CH$, $-C\equiv C-CH_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-CO_2CH_3$, $-CONH_2$, $-NHCOCH_3$, $-OC(O)NH_2$, $-NHSO_2CH_3$, y $-OCF_3$.

En el Anillo C, los substituyentes R^5 preferidos, cuando están presentes, incluyen -halógeno, -CN, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, grupo alifático C_{1-6} opcionalmente substituido, -OR, -C(O)R, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-SO_2N(R^4)_2$, y $-N(R^4)SO_2R$. Los substituyentes R^5 más preferidos incluyen -Cl, -F, -CN, $-CF_3$, $-NH_2$, -NH(alifático C_{1-4}), -N(alifático $C_{1-4})_2$, -O(alifático C_{1-4}), alifático C_{1-4}, y $-CO_2$(alifático C_{1-4}). Ejemplos de tales substituyentes R^5 preferidos incluyen -Cl, -F, -CN, $-CF_3$, $-NH_2$, -NHMe, $-NMe_2$, -OEt, metilo, etilo, ciclopropilo, isopropilo, t-butilo, y $-CO_2Et$.

Cuando G es el Anillo D, los anillos monocíclicos preferidos del Anillo D de la fórmula VIII incluyen anillos fenilo, piridinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tienilo, azepanilo, y morfolinilo, substituidos o no substituidos. Cuando dos substituyentes adyacentes en el Anillo D son tomados juntos para formar un anillo fusionado, el sistema del Anillo D es bicíclico. Los anillos bicíclicos preferidos del Anillo D de la fórmula VIII incluyen 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 2,3-dihidro-1*H*-isoindolilo, 2,3-dihidro-1*H*-indolilo, isoquinolinilo, quinolinilo, y naftilo. Ejemplos de sistemas más preferidos del Anillo D bicíclicos incluyen naftilo e isoquinolinilo.

Los substituyentes R^5 preferidos en el Anillo D de la fórmula VIII incluyen halógeno, oxo, -CN, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, -

CO_2R, $-CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, -SR, -OR, -C(O)R, o un grupo substituido o no substituido seleccionado de heterociclilo de 5-6 miembros, arilo C_{6-10}, o alifático C_{1-6}. Los substituyentes R^5 más preferidos incluyen -halógeno, -CN, -oxo, -SR, -OR, $-N(R^4)_2$, -C(O)R, o un grupo substituido o no substituido seleccionado de heterociclilo de 5-6 miembros, arilo C_{6-10}, o alifático C_{1-6}. Ejemplos de substituyentes del Anillo D incluyen -OH, fenilo, metilo, CH_2OH, CH_2CH_2OH, pirrolidinilo, OPh, CF_3, C≡CH, Cl, Br, F, I, NH_2, $C(O)CH_3$, *i*-propilo, *tert*-butilo, SEt, OMe, $N(Me)_2$, metileno dioxi, y etileno dioxi.

Los compuestos preferidos de fórmula VIII tienen una o más, y más preferiblemente todas, las características seleccionadas del grupo consistente de:

(a) El anillo C es un anillo fenilo o piridinilo, opcionalmente substituido por $-R^5$, en donde cuando el Anillo C y dos substituyentes adyacentes en el mismo forman un sistema de anillo bicíclico, el sistema de anillo bicíclico se selecciona de un anillo naftilo, quinolinilo o isoquinolinilo, y R^1 es -halógeno, un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente substituido, fenilo, $-COR^6$, $-OR^6$, -CN, $-SO_2R^6$, $-SO_2NH_2$, $-N(R^6)_2$, $-CO_2R^6$, $-CONH_2$, $-NHCOR^6$, $-OC(O)NH_2$, o $-NHSO_2R^6$; o el anillo D es un anillo opcionalmente substituido seleccionado de un anillo fenilo, piridinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tienilo, azepanilo, morfolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 1,2,3,4-

tetrahidroquinolinilo, 2,3-dihidro-1*H*-isoindolilo, 2,3-dihidro-1*H*-indolilo, isoquinolinilo, quinolinilo, o naftilo;

(b) R^x es T-R^3, en donde T es un enlace de valencia o un metileno; y

(c) $R^{2'}$ es hidrógeno y R^2 es hidrógeno o un grupo substituido o no substituido seleccionado de arilo, heteroarilo, o un grupo alifático C_{1-6}, o R^2 y $R^{2'}$ son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo benzo, pirido, pirimido, o un anillo carbociclo parcialmente insaturado de 6 miembros, substituidos o no substituidos.

Los compuestos más preferidos de fórmula VIII tienen una o más, y más preferiblemente todas, las características seleccionadas del grupo consistente de:

(a) El anillo C es un anillo fenilo o piridinilo, opcionalmente substituido por -R^5, en donde cuando el Ànillo C y dos substituyentes adyacentes en el mismo forman un sistema de anillo bicíclico, el sistema de anillo bicíclico es un anillo naftilo, y R^1 es -halógeno, un grupo haloalifático C_{1-6}, un grupo alifático C_{1-6}, fenilo, o -CN; o el anillo D es un anillo opcionalmente substituido seleccionado de fenilo, piridinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 2,3-dihidro-1*H*-isoindolilo,

2,3-dihidro-1*H*-indolilo, isoquinolinilo, quinolinilo, o naftilo;

(b) R^x es T-R^3, en donde T es un enlace de valencia o un metileno y R^3 es CN, -R o -OR;

(c) $R^{2'}$ es hidrógeno y R^2 es hidrógeno o un grupo substituido o no substituido seleccionado de arilo, o un grupo alifático C_{1-6}, o R^2 y $R^{2'}$ son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo benzo, pirido, pirimido, o un anillo carbociclo parcialmente insaturado de 6 miembros, substituidos o no substituidos; y

(d) cada R^5 es independientemente seleccionado de -halógeno, -CN, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, grupo alifático C_{1-6} opcionalmente substituido, -OR, -C(O)R, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-SO_2N(R^4)_2$, o $-N(R^4)SO_2R$.

Los compuestos aún más preferidos de fórmula VIII tienen una o más, y más preferiblemente todas, las características seleccionadas del grupo consistente de:

(a) R^x es T-R^3, en donde T es un enlace de valencia o un metileno y R^3 es -R o -OR, en donde R es un grupo opcionamente substituido sleccionado de alifático C_{1-6}, fenilo, o un anillo heteroarilo o heterociclilo de 5-6 miembros;

(b) El anillo C es un anillo fenilo o piridinilo, opcionalmente substituido por $-R^5$, en donde cuando el Anillo C y dos substituyentes adyacentes en el mismo forman un sistema de anillo bicíclico, el sistema de

anillo bicíclico es un anillo naftilo, y R^1 es -halógeno, un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente substituido con halógeno, o -CN; el anillo D es un anillo opcionalmente substituido seleccionado de fenilo, piridinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, quinolinilo, o naftilo;

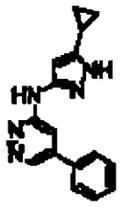
(c) R^2 y $R^{2'}$ son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo benzo, pirido, pirimido, o un anillo carbociclo parcialmente insaturado de 6 miembros, opcionalmente substituidos con -halógeno, $-N(R^4)_2$, -alquilo C_{1-4}, -haloalquilo C_{1-4}, $-NO_2$, -O(alquilo C_{1-4}), $-CO_2$(alquilo C_{1-4}), -CN, $-SO_2$(alquiloC_{1-4}), $-SO_2NH_2$, $-OC(O)NH_2$; $-NH_2SO_2$(alquilo C_{1-4}), -NHC(O)(alquilo C_{1-4}), $-C(O)NH_2$, o -CO(alquilo C_{1-4}), en donde el (alquilo C_{1-4}) es un grupo alquilo recto, ramificado, o cíclico; y

(d) cada R^5 es independientemente seleccionado de -Cl, -F, -CN, $-CF_3$, $-NH_2$, -NH(alifático C_{1-4}), -N(alifático C_{1-4})$_2$, -O(alifático C_{1-4}), alifático C_{1-4}, y $-CO_2$(alifático C_{1-4}); y

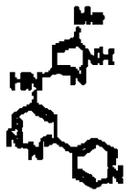
(e) R^9 es R, OR, o $N(R^4)_2$.

Los compuestos representativos de Fórmula VIII son mostrados a continuación en la Tabla 7.

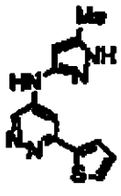
Tabla 7.



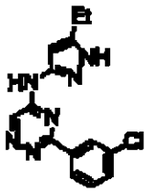
VIII-1



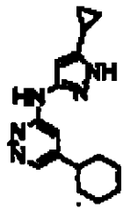
VIII-2



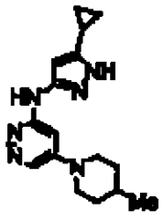
VIII-3



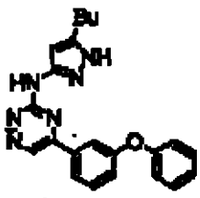
VIII-4



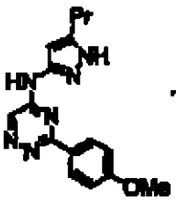
VIII-5



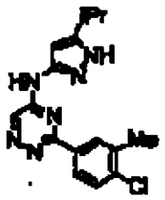
VIII-6



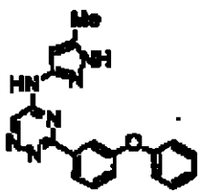
VIII-7

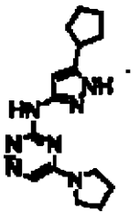


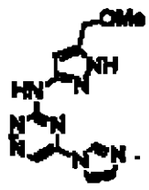
VIII-8



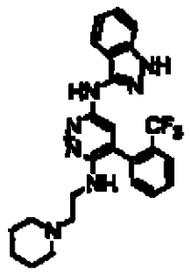
VIII-9



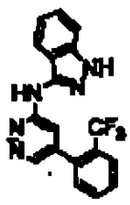




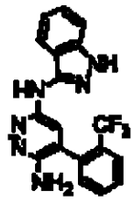
VIII-10



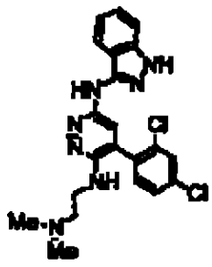
VIII-11



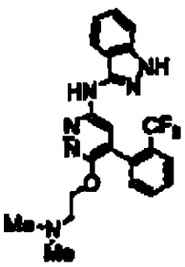
VIII-12



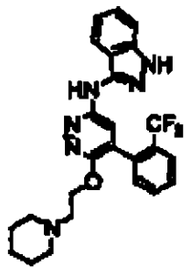
VIII-13



VIII-14



VIII-15

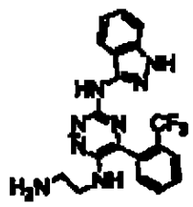


VIII-16

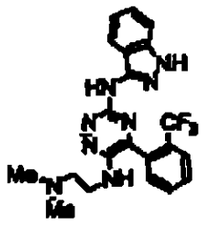
VIII-17

VIII-18

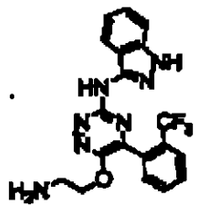
VIII-19



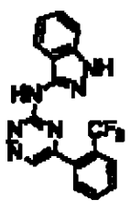
VIII-20



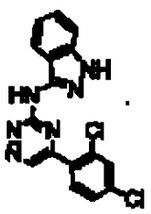
VIII-21



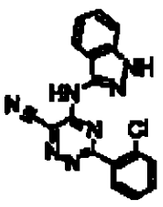
VIII-22

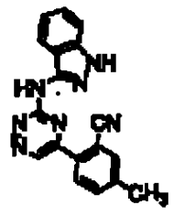


VIII-23

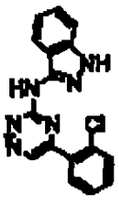


VIII-24

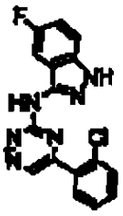




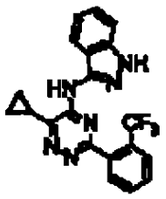
VIII-25



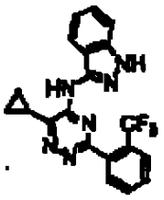
VIII-26



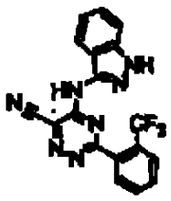
VIII-27



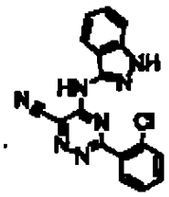
VIII-28



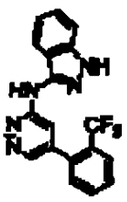
VIII-29



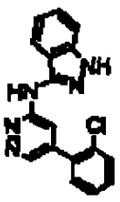
VIII-30



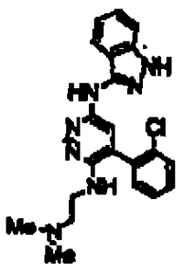
VIII-31



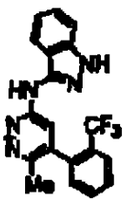
VIII-32



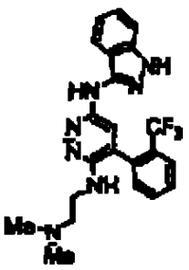
VIII-33



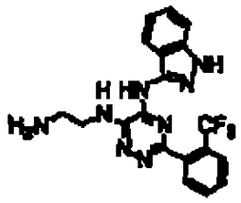
VIII-34



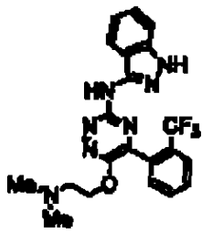
VIII-35



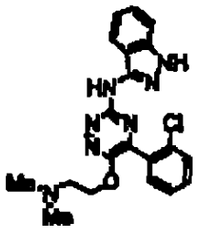
VIII-36



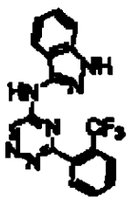
VIII-37



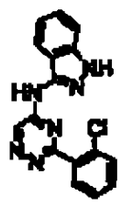
VIII-38



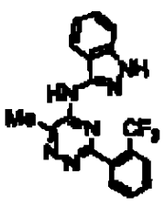
VIII-39



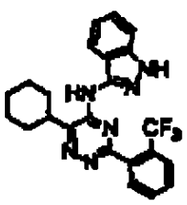
VIII-40



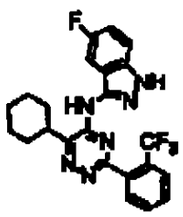
VIII-41



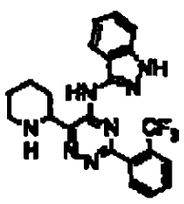
VIII-42



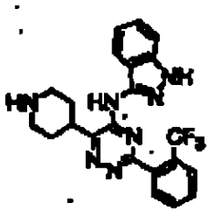
VIII-43



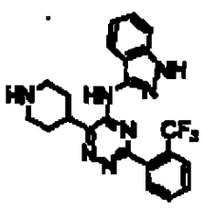
VIII-44



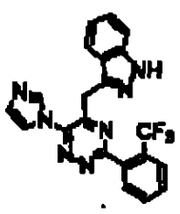
VIII-45



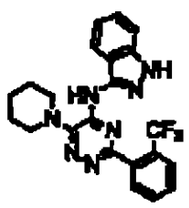
VIII-46



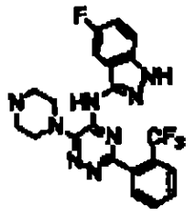
VIII-47



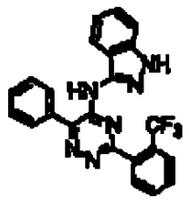
VIII-48



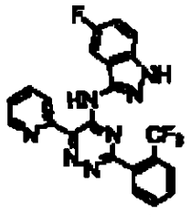
VIII-49



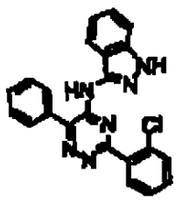
VIII-50



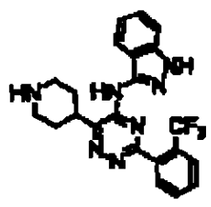
VIII-51



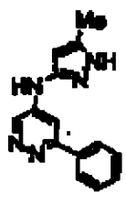
VIII-52



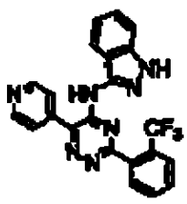
VIII-53



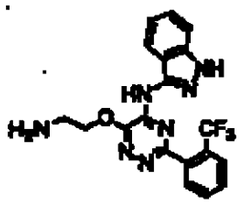
VIII-54



VIII-55



VIII-56



VIII-57

En otra realización, esta invención proporciona una composición que comprende un compuesto de fórmula VIII y un portador farmacéuticamente aceptable.

Un aspecto de esta invención se relaciona con un método para inhibir la actividad de la GSK-3 en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula VIII.

Otro aspecto se relaciona con un método para tratar una enfermedad que es aliviada por el tratamiento con un

inhibidor de la GSK-3, comprendiendo dicho método la etapa de administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula VIII.

Otro aspecto se relaciona con un método para incrementar la síntesis de glicógeno y/o disminuir los niveles sanguíneos de glucosa en un paciente en necesidad del mismo, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula VIII. Este método es especialmente útil para pacientes diabéticos.

Otro aspecto se relaciona con un método de inhibir la producción de proteína Tau hiperfosforilada en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula VIII. Este método es especialmente útil en detener o hacer más lento el progreso de la enfermedad de Alzheimer.

Otro aspecto se relaciona con un método para inhibir la fosforilación de β-catenina en un paciente en necesidad del mismo, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula VIII.

Este método es especialmente útil para el tratamiento de la esquizofrenia.

Un aspecto de esta invención se relaciona con un método para inhibir la actividad de la Aurora en un paciente, que comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula VIII.

Otro aspecto se relaciona con un método para tratar una enfermedad que es aliviada por el tratamiento con un inhibidor de Aurora, comprendiendo dicho método la etapa de administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula VIII. Este método es especialmente útil para tratar el cáncer, tal como el cáncer de colon, de ovario, y de pecho.

Un aspecto de esta invención se relaciona con un método para inhibir la actividad de la CDK-2 en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula VIII.

Otro aspecto se relaciona con un método para tratar una enfermedad que es aliviada por el tratamiento con un inhibidor de la CDK-2, comprendiendo dicho método la etapa de administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de una

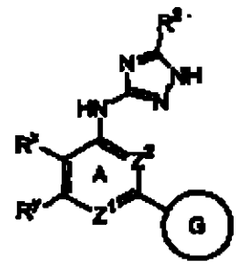
composición que comprende un compuesto de fórmula VIII. Este método es especialmente útil para tratar el cáncer, la enfermedad de Alzheimer, la restenosis, la angiogenesis, la glomerulonefritis, el citomegalovirus, el VIH, el herpes, la psoriaris, la aterosclerosis, la alopecia, y las enfermedades autoinmunes tales como la artritis reumatoide.

Otro método se relaciona con la inhibición de la actividad de la GSK-3, de la Aurora, o de la CDK-2, en una muestra biológica, cuyo método comprende contactar la muestra biológica con el inhibidor de GSK-3, o de Aurora de fórmula VIII, o una composición farmacéutica del mismo, en una cantidad efectiva para inhibir la GSK-3, la Aurora, o la CDK-2.

Cada uno de los métodos anteriormente mencionados dirigidos a la inhibición de la GSK-3, la Aurora, o la CDK-2, o al tratamiento de una enfermedad aliviada debido a esta inhibición, son preferiblemente llevados a cabo con un compuesto preferido de fórmula VIII, tal como se describió con anterioridad.

Los compuestos anteriores de fórmula I contienen un anillo pirazol que lleva los substituyentes R^2 y $R^{2'}$. En su búsqueda por inhibidores adicionales de las protein quinasas GSK y Aurora, los solicitantes buscaron reemplazar el radical pirazol de la fórmula I con otros anillos heteroaromáticos. Uno de los reemplazos del

anillo pirazol más efectivos se encontró que era un anillo triazol. Los inhibidores que tienen este anillo triazol son por otra parte estructuralmente similares a los compuestos de fórmula I y son representados por la fórmula general IX:



IX

o un derivado o profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptables, en donde:

Z^1 es nitrógeno o CR^9, y Z^2 es nitrógeno o CH, con la condición de que al menos uno de Z^1 y Z^2 es nitrógeno;

G es el Anillo C o el Anillo D;

El Anillo C se selecciona de un anillo fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, o 1,2,4-triazinilo, en donde dicho Anillo C tiene uno o dos substituyentes orto independientemente seleccionados de $-R^1$, cualquier posición de carbono no-orto substituible en el Anillo C es independientemente sustituida por $-R^5$, y dos substituyentes adyacentes en el Anillo C son opcionalmente tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo fusionado, insaturado o parcialmente insaturado, de 5-6 miembros

que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno, estando dicho anillo fusionado opcionalmente substituido por halógeno, oxo, o $-R^8$;

El Anillo D es un anillo monocíclico de 5-7 miembros o un anillo bicíclico de 8-10 miembros seleccionado de arilo, heteroarilo, heterociclilo o carbociclilo, teniendo dicho anillo heteroarilo o heterociclilo 1-4 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde el anillo D es substituido en cualquier carbono substituible del anillo por oxo o $-R^5$, y en cualquier nitrógeno sustituible del anillo por $-R^4$, con la condición de que cuando el Anillo D es un anillo arilo o heteroarilo de seis miembros, $-R^5$ es hidrógeno en cada posición de carbono orto del Anillo D;

R^1 es seleccionado de -halógeno, -CN, $-NO_2$, T-V-R^6, fenilo, anillo heteroarilo de 5-6 miembros, anillo heterociclilo de 5-6 miembros, o grupo alifático C_{1-6}, cada uno de dichos anillos fenilo, heteroarilo, y heterociclilo opcionalmente substituidos por hasta tres grupos independientemente seleccionados de halógeno, oxo, o $-R^8$, dicho grupo alifático C_{1-6} opcionalmente substituido con halógeno, ciano, nitro, u oxígeno, o R^1 y un substituyente adyacente tomados junto con sus átomos intervinientes forman dicho anillo fusionado al Anillo C;

R^x y R^y son independientemente seleccionados de T-R^3, o R^x y R^y son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo fusionado, insaturado o

parcialmente insaturado, de 5-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionados de oxígeno, azufre, o nitrógeno, en donde cualquier carbono substituible en dicho anillo fusionado formado por R^x y R^y es substituido por oxo o $T-R^3$, y cualquier nitrógeno substituible en dicho anillo formado por R^x y R^y es substituido por R^4;

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

R^2 es -R, o $-T-W-R^6$;

R^3 es seleccionado de -R, halógeno, -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 C_{1-6} opcionalmente substituido), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, -C=N-OR, $-N(R^7)CON(R^7)_2$, $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, o $-OC(=O)N(R^7)_2$;

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

cada R^4 es independientemente seleccionado de $-R^7$, $-COR^7$, $-CO_2$(alifático C_{1-6} opcionalmente substituido), $-CON(R^7)_2$, o $-SO_2R^7$, o dos R^4 en el mismo nitrógeno son tomados juntos para formar un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5-8 miembros;

cada R^5 es independientemente seleccionado de -R, halógeno, -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 C_{1-6}

opcionalmente substituido), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, o $-OC(=O)N(R^4)_2$, o R^5 y un substituyente adyacente tomados junto con sus átomos intervinientes forman dicho anillo fusionado al Anillo C;

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

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

cada R^6 es independientemente seleccionado de hidrógeno, un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente substituido, o dos grupos R^6 en el mismo átomo de nitrógeno son tomados junto con el átomo de nitrógeno para formar un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5-6 miembros;

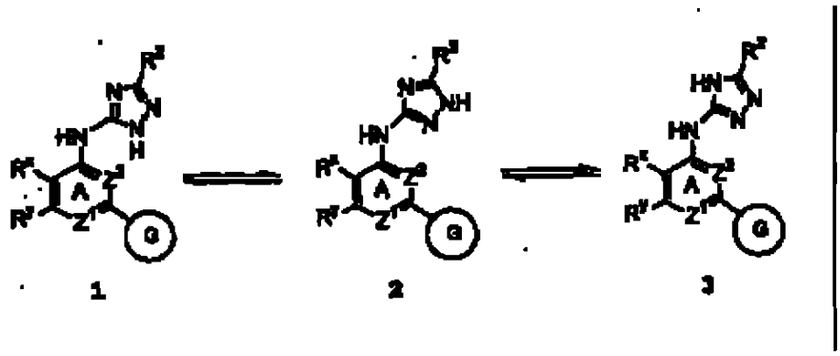
cada R^7 es independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente substituido, o dos R^7 en el mismo nitrógeno son tomados junto con el

nitrógeno para formar un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5-8 miembros;

cada R^8 es independientemente seleccionado de un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente substituido, $-OR^6$, $-SR^6$, $-COR^6$, $-SO_2R^6$, $-N(R^6)_2$, $-N(R^6)N(R^6)_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-CON(R^6)_2$, o $-CO_2R^6$; y

R^9 se selecciona de -R, halógeno, -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 C_{1-6} opcionalmente substituido), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, -C=N-OR, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, o $-OC(=O)N(R^4)_2$.

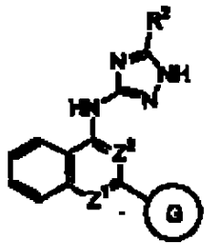
Los compuestos de fórmula IX pueden existir en formas tautoméricas alternativas, como en los tautómeros 1-3 mostrados a continuación. A menos que se indique otra cosa, la representación de cualquiera de estos tautómeros implica que incluye a los otros dos.



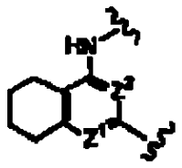
1 2 3

Los grupos R^x y R^y de fórmula IX pueden ser tomados juntos para formar un anillo fusionado, proporcionando un sistema de anillo bicíclico que contiene al Anillo A.

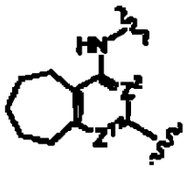
Los anillos preferidos R^x/R^y incluyen un anillo de 5-, 6-, 7-, o 8- miembros, insaturado o parcialmente insaturado, que tiene 0-2 heteroátomos, en donde dicho anillo R^x/R^y es opcionalmente substituido. Ejemplos de sistemas de Anillo A son mostrados a continuación por los compuestos IX-A a IX-DD, en donde Z^1 es nitrógeno o $C(R^9)$ y Z^2 es nitrógeno o C(H).



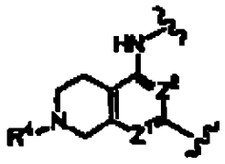
IX-A



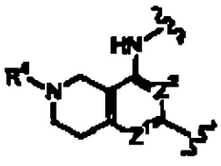
IX-B



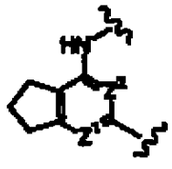
IX-C



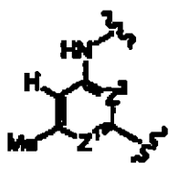
IX-D



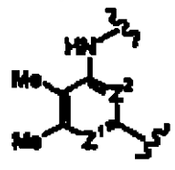
IX-E



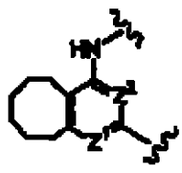
IX-F



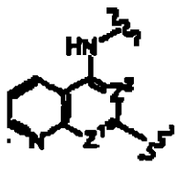
IX-G



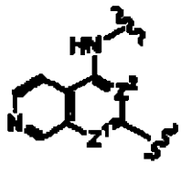
IX-H



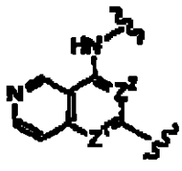
IX-I



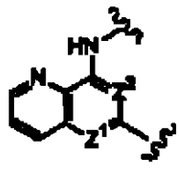
IX-J



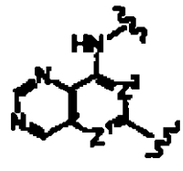
IX-K



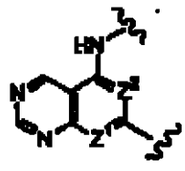
IX-L



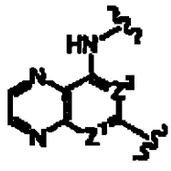
IX-M



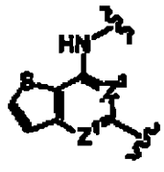
IX-N



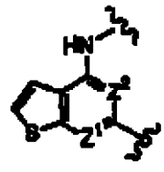
IX-O



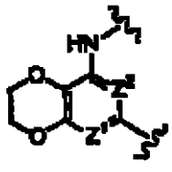
IX-P



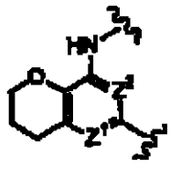
IX-Q



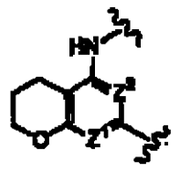
IX-R



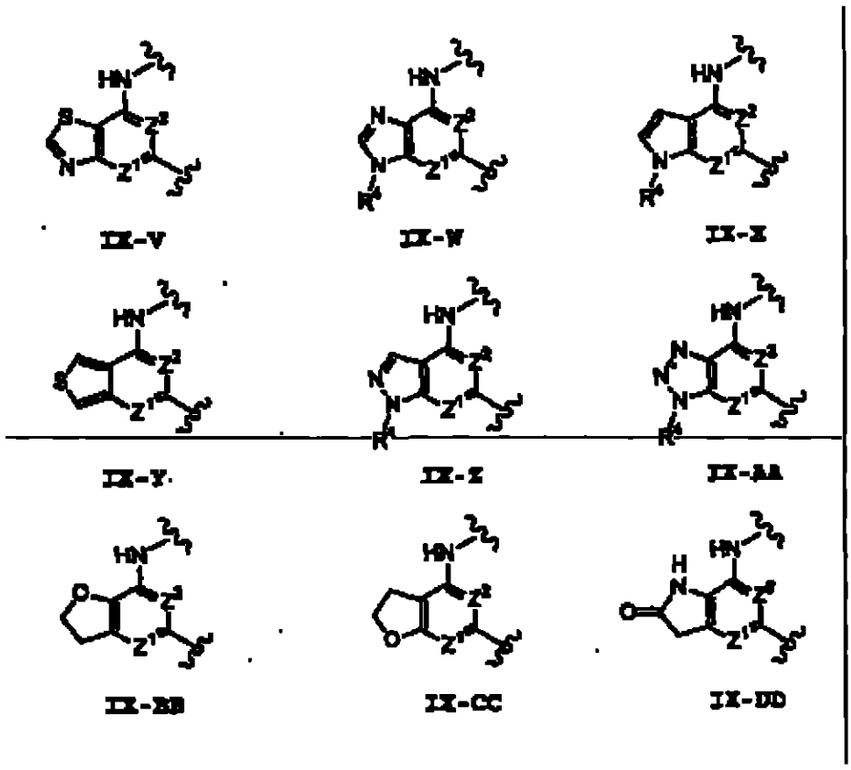
IX-S



IX-T



IX-U



Los sistemas bicíclicos preferidos de Anillo A de la fórmula IX incluyen IX-A, IX-B, IX-C, IX-D, IX-E, IX-F, IX-G, IX-H, IX-I, IX-J, IX-K, IX-L y IX-M, más preferiblemente IX-A, IX-B, IX-C, IX-F, y IX-H, y aún más preferiblemente IX-A, IX-B, y IX-H.

En el sistema de Anillo monocíclico A de la fórmula IX, los grupos R^x preferidos incluyen hidrógeno, alquil- o dialquilamino, acetamido o un grupo alifático C_{1-4} tal como metilo, etilo, ciclopropilo, isopropilo o t-butilo. Los grupos R^y preferidos, cuanto están presentes incluyen $T-R^3$ en donde T es un enlace de valencia o un metileno, y R^3 es -R, $-N(R^4)_2$, o -OR. Ejemplos de R^y preferidos incluyen 2-piridilo, 4-piridilo, piperidinilo, metilo, etilo, ciclopropilo, isopropilo, t-butilo, alquil- o

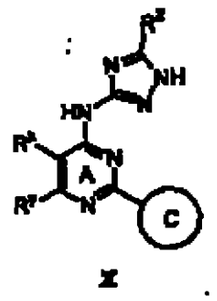
dialquilamino, fenilo opcionalmente substituido tal como fenilo o fenilo substituido con halógeno, y metoximetilo.

En el sistema de anillo bicíclico A de la fórmula IX, el anillo formado por R^x y R^y tomados juntos puede ser substituido o no substituido. Los substituyentes adecuados incluyen -R, halógeno, -OR, -C(=O)R, $-CO_2R$, -COCOR, $-NO_2$, -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 C_{1-6} opcionalmente substituido), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, -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 donde R y R^4 son como se definieron anteriormente. Los substituyentes preferidos del anillo R^x/R^y incluyen -halógeno, -R, -OR, -COR, $-CO_2R$, $-CON(R^4)_2$, -CN, o $-N(R^4)_2$, en donde R es un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente substituido.

Los grupos R^2 preferidos de fórmula IX incluyen hidrógeno, alifático C_{1-4}, alcoxicarbonilo, fenilo (no)substituido, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminocarbonilo, mono- o dialquilaminocarbonilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, fenilaminocarbonilo, y (N-heterociclil)carbonilo. Ejemplos de tales substituyentes 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(ciclohexilo), $CON(Et)_2$,

$CON(CH_3)CH_2Ph$, $CONH(n\text{-}C_3H_7)$, $CON(Et)CH_2CH_2CH_3$, $CONHCH_2CH(CH_3)_2$, $CON(n\text{-}C_3H_7)_2$, CO(3-metoximetilpirrolidin-1-ilo), CONH(3-tolilo), CONH(4-tolilo), $CONHCH_3$, CO(morfolin-1-ilo), CO(4-metilpiperazin-1-ilo), $CONHCH_2CH_2OH$, $CONH_2$, y CO(piperidin-1-ilo). Un grupo R^2 más preferido para los compuestos de la fórmula IX es hidrógeno.

Una realización que es particularmente útil para el tratamiento de las enfermedades mediadas por la GSK-3 se relaciona con los compuestos de fórmula X en donde el Anillo A es un anillo pirimidina:



X

o un derivado o profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptables, en donde;

El Anillo C se selecciona de un fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, o un anillo 1,2,4-triazinilo, en donde dicho Anillo C tiene uno o dos substituyentes orto independientemente seleccionados de $-R^1$, cualquier posición de carbono no-orto substituible en el Anillo C es independientemente sustituida por $-R^5$, y dos

substituyentes adyacentes en el Anillo C son opcionalmente tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo fusionado, insaturado o parcialmente insaturado, de 5-6 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno, estando dicho anillo fusionado opcionalmente substituido por halógeno, oxo, o $-R^8$;

R^1 es seleccionado de -halógeno, -CN, $-NO_2$, $T-V-R^6$, fenilo, anillo heteroarilo de 5-6 miembros, anillo heterociclilo de 5-6 miembros, o grupo alifático C_{1-6}, cada uno de dichos anillos fenilo, heteroarilo, y heterociclilo opcionalmente substituidos por hasta tres grupos independientemente seleccionados de halógeno, oxo, o $-R^8$, dicho grupo alifático C_{1-6} opcionalmente substituido con halógeno, ciano, nitro, u oxígeno, o R^1 y un substituyente adyacente tomados junto con sus átomos intervinientes forman dicho anillo fusionado al Anillo C;

R^x y R^y son independientemente seleccionados de $T-R^3$, o R^x y R^y son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo fusionado, insaturado o parcialmente insaturado, de 5-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionados de oxígeno, azufre, o nitrógeno, en donde cualquier carbono substituible en dicho anillo fusionado formado por R^x y R^y es substituido por oxo o $T-R^3$, y cualquier nitrógeno substituible en dicho anillo formado por R^x y R^y es substituido por R^4;

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

R^2 es -R, o -T-W-R^6;

R^3 es seleccionado de -R, halógeno, -OR, -C(=O)R, -CO_2R, -COCOR, -$COCH_2$COR, -NO_2, -CN, -S(O)R, -$S(O)_2$R, -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 C_{1-6} opcionalmente substituido), -$N(R^4)N(R^4)_2$, -C=$NN(R^4)_2$, -C=N-OR, -$N(R^7)CON(R^7)_2$, -$N(R^7)SO_2N(R^7)_2$, -$N(R^4)SO_2$R, o -OC(=O)$N(R^7)_2$;

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

cada R^4 es independientemente seleccionado de -R^7, -COR^7, -CO_2(alifático C_{1-6} opcionalmente substituido), -$CON(R^7)_2$, o -SO_2R^7, o dos R^4 en el mismo nitrógeno son tomados juntos para formar un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5-8 miembros;

cada R^5 es independientemente seleccionado de -R, halógeno, -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 C_{1-6} opcionalmente substituido), -$N(R^4)N(R^4)_2$, -C=$NN(R^4)_2$, -C=N-OR, -$N(R^4)CON(R^4)_2$, -$N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, -$N(R^4)SO_2$R, o -OC(=O)$N(R^4)_2$, o R^5 y un substituyente adyacente tomados junto con sus átomos intervinientes forman dicho anillo fusionado al Anillo C;

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

cada R^6 es independientemente seleccionado de hidrógeno, un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente substituido, o dos grupos R^6 en el mismo átomo de nitrógeno son tomados junto con el átomo de nitrógeno para formar un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5-6 miembros;

cada R^7 es independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente substituido, o dos R^7 en el mismo nitrógeno son tomados junto con el nitrógeno para formar un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5-8 miembros; y

cada R^8 es independientemente seleccionado de un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente substituido, $-OR^6$, $-SR^6$, $-COR^6$, $-SO_2R^6$, $-N(R^6)_2$, $-N(R^6)N(R^6)_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-CON(R^6)_2$, o $-CO_2R^6$.

Los compuestos de fórmula X son estructuralmente similares a los compuestos de fórmula II con excepción

del reemplazo del radical del anillo pirazol por el radical del anillo triazol.

Los grupos R^2, R^x, R^y y el Anillo C preferidos de la fórmula X son como se describió anteriormente para los compuestos de la fórmula II. Los compuestos preferidos de fórmula X tienen una o más, y más preferiblemente todas, las características seleccionadas del grupo consistente de:

(a) El anillo C es un anillo fenilo o piridinilo, opcionalmente substituido por $-R^5$, en donde cuando el Anillo C y dos substituyente adyacentes en el mismo forman un sistema de anillo bicíclico, el sistema de anillo bicíclico se selecciona de un anillo naftilo, quinolinilo o isoquinolinilo;

(b) R^x es hidrógeno o alifático C_{1-4} y R^y es $T-R^3$, o R^x y R^y son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo insaturado o parcialmente insaturado, de 5-7 miembros, opcionalmente substituido, que tiene 0-2 nitrógenos en el anillo;

(c) R^1 es -halógeno, un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente substituido, fenilo, $-COR^6$, $-OR^6$, -CN, $-SO_2R^6$, $-SO_2NH_2$, $-N(R^6)_2$, $-CO_2R^6$, $-CONH_2$, $-NHCOR^6$, $-OC(O)NH_2$, o $-NHSO_2R^6$; y

(d) R^2 es hidrógeno o un grupo substituido o no substituido seleccionado de arilo, heteroarilo, o un grupo alifático C_{1-6}.

Los compuestos más preferidos de fórmula X tienen una o más, y más preferiblemente todas, las características seleccionadas del grupo consistente de:

(a) El anillo C es un anillo fenilo o piridinilo, opcionalmente substituido por $-R^5$, en donde cuando el Anillo C y dos substituyentes adyacentes en el mismo forman un sistema de anillo bicíclico, el sistema de anillo bicíclico es un anillo naftilo;

(b) R^x es hidrógeno o metilo y R^y es -R, $-N(R^4)_2$, o -OR, o R^x y R^y son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo benzo o un anillo carbociclo de 5-7 miembros, en donde dicho anillo formado por R^x y R^y es opcionalmente substituido con -R, -halógeno, -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 C_{1-6} opcionalmente substituido), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, o $-OC(=O)N(R^4)_2$;

(c) R^1 es -halógeno, un grupo haloalifático C_{1-6}, un grupo alifático C_{1-6}, fenilo, o -CN;

(d) R^2 es hidrógeno o un grupo substituido o no substituido seleccionado de arilo, o un grupo alifático C_{1-6}; y

(e) cada R^5 es independientemente seleccionado de -halógeno, -CN, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, grupo alifático C_{1-6} opcionalmente substituido, -OR, $-C(O)R$, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-SO_2N(R^4)_2$, y $-N(R^4)SO_2R$.

Los compuestos aún más preferidos de fórmula X tienen una o más, y más preferiblemente todas, las características seleccionadas del grupo consistente de:

(a) El anillo C es un anillo fenilo o piridinilo, opcionalmente substituido por $-R^5$, en donde cuando el Anillo C y dos substituyentes adyacentes en el mismo forman un sistema de anillo bicíclico, el sistema de anillo bicíclico es un anillo naftilo;

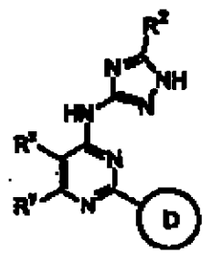
(b) R^x es hidrógeno o metilo y R^y es metilo, metoximetilo, etilo, ciclopropilo, isopropilo, t-butilo, alquilo- o un grupo opcionalmente substituido seleccionado de 2-piridilo, 4-piridilo, piperidinilo, o fenilo, o R^x y R^y son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo benzo opcionalmente substituido o un anillo carbociclo de 6 miembros;

(c) R^1 es -halógeno, un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente substituido con halógeno, o -CN;

(d) R^2 es hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6}; y

(e) cada R^5 es independientemente seleccionado de -Cl, -F, -CN, $-CF_3$, $-NH_2$, -NH(alifático C_{1-4}), -N(alifático C_{1-4})$_2$, -O(alifático C_{1-4}), alifático C_{1-4}, y $-CO_2$(alifático C_{1-4}).

Otra realización de esta invención se relaciona con los compuestos de fórmula XI:



XI

o un derivado o profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptables, en donde:

El Anillo D es un anillo monocíclico de 5-7 miembros o un anillo bicíclico de 8-10 miembros seleccionado de arilo, heteroarilo, heterociclilo o carbociclilo, teniendo dicho anillo heteroarilo o heterociclilo 1-4 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde el anillo D es substituido en cualquier carbono substituible del anillo por oxo o $-R^5$, y en cualquier nitrógeno sustituible del anillo por $-R^4$, con la condición de que cuando el Anillo D es un anillo arilo o heteroarilo de seis miembros, $-R^5$ es hidrógeno en cada posición de carbono orto del Anillo D;

R^x y R^y son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo benzo o un anillo carbociclo de 5-8 miembros, fusionados, en donde cualquier carbono substituible en dicho anillo fusionado formado por R^x y R^y es substituido por oxo o $T-R^3$;

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

R^2 es -R, o $-T-W-R^6$;

R^3 es seleccionado de -R, halógeno, =O, -OR, -C(=O)R, -CO_2R, -COCOR, -$COCH_2$COR, -NO_2, -CN, -S(O)R, -$S(O)_2$R, -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 C_{1-6} opcionalmente substituido), -$N(R^4)N(R^4)_2$, -$C{=}NN(R^4)_2$, -C=N-OR, -$N(R^4)CON(R^4)_2$, -$N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, -$N(R^4)SO_2$R, o -$OC(=O)N(R^4)_2$;

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

cada R^4 es independientemente seleccionado de -R^7, -COR^7, -CO_2(alifático C_{1-6} opcionalmente substituido), -$CON(R^7)_2$, o -SO_2R^7, o dos R^4 en el mismo nitrógeno son tomados juntos para formar un anillo heterociclico o heteroarilo de 5-8 miembros;

cada R^5 es independientemente seleccionado de -R, halógeno, -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 C_{1-6} opcionalmente substituido), -$N(R^4)N(R^4)_2$, -$C{=}NN(R^4)_2$, -C=N-OR, -$N(R^4)CON(R^4)_2$, -$N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, -$N(R^4)SO_2$R, 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-, -$N(R^5)$CO-, -$N(R^6)C(O)O$-, -$N(R^5)CON(R^6)$-, -$N(R^6)SO_2N(R^6)$-, -$N(R^6)N(R^6)$-, -$C(O)N(R^6)$-, -$OC(O)N(R^6)$-, -$C(R^6)_2O$-, -$C(R^6)_2S$-, -$C(R^6)_2SO$-, -$C(R^6)_2SO_2$-, -$C(R^6)_2SO_2N(R^6)$-, -$C(R^6)_2N(R^5)$-, -$C(R^6)_2N(R^6)C(O)$-, -$C(R^6)_2N(R^6)C(O)O$-, -$C(R^6){=}NN(R^6)$-, -$C(R^6)$=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 es independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente substituido, o dos grupos R^6 en el mismo átomo de nitrógeno son tomados junto con el átomo de nitrógeno para formar un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5-6 miembros; y

cada R^7 es independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente substituido, o dos R^7 en el mismo nitrógeno son tomados junto con el nitrógeno para formar un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5-8 miembros.

Los compuestos de fórmula XI son estructuralmente similares a los compuestos de fórmula III con excepción del reemplazo del radical del anillo pirazol por el radical del anillo triazol. Los grupos R^2, R^x, R^y y el Anillo D preferidos de la fórmula XI son como se describió anteriormente para los compuestos de la fórmula III. Los compuestos preferidos de fórmula XI tienen una o más, y más preferiblemente todas, las características seleccionadas del grupo consistente de:

(a) El anillo D es un anillo opcionalmente substituido seleccionado de un anillo fenilo, piridinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tienilo, azepanilo, morfolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 2,3-dihidro-1*H*-isoindolilo, 2,3-dihidro-1*H*-indolilo, isoquinolinilo, quinolinilo, o naftilo;

(b) R^x y R^y son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo benzo o un anillo carbociclo de 5-7 miembros, opcionalmente substituidos; y

(c) R^2 es hidrógeno o un grupo substituido o no substituido seleccionado de arilo, heteroarilo, o un grupo alifático C_{1-6}.

Los compuestos más preferidos de fórmula XI tienen una o más, y más preferiblemente todas, las características seleccionadas del grupo consistente de:

(a) El anillo D es un anillo opcionalmente substituido seleccionado de fenilo, piridinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 2,3-dihidro-1*H*-isoindolilo, 2,3-dihidro-1*H*-indolilo, isoquinolinilo, quinolinilo, o naftilo;

(b) R^x y R^y son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo benzo o un anillo carbociclo de 5-7 miembros, en donde dicho anillo formado por R^x y R^y es opcionalmente substituido con -R, oxo, halógeno, -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 C_{1-6} opcionalmente substituido), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, -C=N-OR, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, o $-OC(=O)N(R^4)_2$;

(c) R^2 es hidrógeno o un grupo substituido o no substituido seleccionado de arilo, o un grupo alifático C_{1-6}; y

(d) cada R^5 es independientemente seleccionado de -halógeno, oxo, CN, NO_2, $-N(R^4)_2$, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, -SR, -OR, -C(O)R, o un grupo substituido o no substituido seleccionado de heterociclilo de 5-6 miembros, arilo C_{6-10}, o alifático C_{1-6}.

Los compuestos aún más preferidos de fórmula XI tienen una o más, y más preferiblemente todas, las características seleccionadas del grupo consistente de:

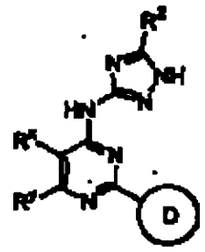
(a) R^x y R^y son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo benzo o un anillo carbociclo de 6 miembros, en donde dicho anillo formado por R^x y R^y es opcionalmente substituido con halógeno, CN, oxo, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, (alquilo

C_{1-6})carbonilo, (alquilo C_{1-6})sulfonilo, mono- o dialquilamino, mono- o dialquilaminocarbonilo, mono- o dialquilaminocarboniloxi, o heteroarilo de 5-6 miembros;

(b) cada R^5 es independientemente seleccionado de -halógeno, -CN, -oxo, -SR, -OR, $-N(R^4)_2$, -C(O)R, o un grupo substituido o no substituido seleccionado de heterociclilo de 5-6 miembros, arilo C_{6-10}, o alifático C_{1-6}; y

(c) R^2 es hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6}.

Otra realización de esta invención se relaciona con los compuestos de fórmula XII:



XII

o un derivado o profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptables, en donde:

El Anillo D es un anillo monocíclico de 5-7 miembros o un anillo bicíclico de 8-10 miembros seleccionado de arilo, heteroarilo, heterociclilo o carbociclilo, teniendo dicho anillo heteroarilo o heterociclilo 1-4 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde el anillo D es substituido

en cualquier carbono substituible del anillo por oxo o $-R^5$, y en cualquier nitrógeno sustituible del anillo por $-R^4$, con la condición de que cuando el Anillo D es un anillo arilo o heteroarilo de seis miembros, $-R^5$ es hidrógeno en cada posición de carbono orto del Anillo D;

R^x y R^y son independientemente seleccionados de $T-R^3$, o R^x y R^y son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo de 5-8 miembros, fusionado, insaturado o parcialmente insaturado, teniendo 1-3 heteroátomos en el anillo seleccionados de oxígeno, azufre, o nitrógeno, en donde cualquier carbono substituible en dicho anillo fusionado es opcionalmente e independientemente substituido por $T-R^3$, y cualquier nitrógeno sustituible en dicho anillo es substituido por R^4;

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

R^2 es -R, o $-T-W-R^6$;

R^3 es seleccionado de -R, halógeno, =O, -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 C_{1-6} opcionalmente substituido), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, -C=N-OR, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, o $-OC(=O)N(R^4)_2$;

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

cada R^4 es independientemente seleccionado de $-R^7$, $-COR^7$, $-CO_2$(alifático C_{1-6} opcionalmente substituido), $-CON(R^7)_2$, o $-SO_2R^7$, o dos R^4 en el mismo nitrógeno son tomados juntos para formar un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5-8 miembros;

cada R^5 es independientemente seleccionado de -R, halógeno, $-OR$, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, $-COCOR$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)R$, $-SO_2R$, $-SR$, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2$ (alifático C_{1-6} opcionalmente substituido), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, 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 $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2S-$, $-C(R^6)_2SO-$, $-C(R^6)_2SO_2-$, $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-C(R^6)OC(O)-$, $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $-C(R^6)=NN(R^6)-$, $-C(R^6)=N-O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^5)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$, o $-CON(R^6)-$;

cada R^6 es independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente substituido, o dos grupos R^6 en el mismo átomo de nitrógeno son

tomados junto con el átomo de nitrógeno para formar un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5-6 miembros; y

cada R^7 es independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente substituido, o dos R^7 en el mismo nitrógeno son tomados junto con el nitrógeno para formar un anillo heterociclilo de 5-8 miembros o heteroarilo.

Los compuestos de fórmula XII son estructuralmente similares a los compuestos de fórmula IV con excepción del reemplazo del radical del anillo pirazol por el radical del anillo triazol. Los grupos R^2, R^x, R^y y el Anillo D preferidos de la fórmula XII son como se describió anteriormente para los compuestos de la fórmula IV. Los compuestos preferidos de fórmula XII tienen una o más, y más preferiblemente todas, las características seleccionadas del grupo consistente de:

(a) El anillo D es un anillo opcionalmente substituido seleccionado de un anillo fenilo, piridinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tienilo, azepanilo, morfolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 2,3-dihidro-1*H*-isoindolilo, 2,3-dihidro-1*H*-indolilo, isoquinolinilo, quinolinilo, o naftilo;

(b) R^x es hidrógeno o alifático C_{1-4} y R^y es $T-R^3$, o R^x y R^y son tomados junto con sus átomos intervinientes para

formar un anillo insaturado o parcialmente insaturado, de 5-7 miembros, opcionalmente substituido, que tiene de 1-2 heteroátomos en el anillo; y

(c) R^2 es hidrógeno o un grupo substituido o no substituido seleccionado de arilo, heteroarilo, o un grupo alifático C_{1-6}.

Los compuestos más preferidos de fórmula XII tienen una o más, y más preferiblemente todas, las características seleccionadas del grupo consistente de:

(a) El anillo D es un anillo opcionalmente substituido seleccionado de fenilo, piridinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 2,3-dihidro-1*H*-isoindolilo, 2,3-dihidro-1*H*-indolilo, isoquinolinilo, quinolinilo, o naftilo;

(b) R^x es hidrógeno o metilo y R^y es -R, $N(R^4)_2$, o -OR, o R^x y R^y son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo de 5-7 miembros, insaturado o parcialmente insaturado, que tiene 1-2 nitrógenos en el anillo, en donde dicho anillo esta opcionalmente substituidos con -R, halógeno, oxo, -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 C_{1-6} opcionalmente substituido), -$N(R^4)N(R^4)_2$, -$C=NN(R^4)_2$, -C=N-OR, -$N(R^4)CON(R^4)_2$, -$N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, -$N(R^4)SO_2R$, o -$OC(=O)N(R^4)_2$;

(c) R^2 es hidrógeno o un grupo substituido o no substituido seleccionado de arilo, o un grupo alifático C_{1-6}; y

(d) cada R^5 es independientemente seleccionado de halógeno, oxo, CN, NO_2, $-N(R^4)_2$, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, -SR, -OR, $-C(O)R$, o un grupo substituido o no substituido seleccionado de heterociclilo de 5-6 miembros, arilo C_{6-10}, o alifático C_{1-6}.

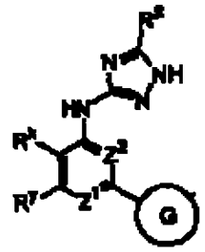
Los compuestos aún más preferidos de fórmula XII tienen una o más, y más preferiblemente todas, las características seleccionadas del grupo consistente de:

(a) R^x y R^y son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo de 6 miembros, insaturado o parcialmente insaturado, que tiene 1-2 nitrógenos en el anillo, opcionalmente substituido con halógeno, CN, oxo, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, (alquilo C_{1-6})carbonilo, (alquilo C_{1-6})sulfonilo, mono- o dialquilamino, mono- o dialquilaminocarbonilo, mono- o dialquilaminocarboniloxi, o heteroarilo de 5-6 miembros;

(b) cada R^5 es independientemente seleccionado de -halógeno, -CN, -oxo, -SR, -OR, $-N(R^4)_2$, $-C(O)R$, o un grupo substituido o no substituido seleccionado de heterociclilo de 5-6 miembros, arilo C_{6-10}, o alifático C_{1-6}; y

(c) $R^{2'}$ es hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6}.

Otra realización de esta invención se relaciona con los compuestos de fórmula XIII:



XIII

o un derivado o profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptables, en donde;

Z^1 es N, CR^a, o CH y Z^2 es N o CH; con la condición de que uno de Z^1 y Z^2 es nitrógeno;

G es el Anillo C o el Anillo D;

El Anillo C se selecciona de un anillo fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, o 1,2,4-triazinilo, en donde dicho Anillo C tiene uno o dos substituyentes orto independientemente seleccionados de $-R^1$, cualquier posición de carbono no-orto substituible en el Anillo C es independientemente sustituida por $-R^5$, y dos substituyentes adyacentes en el Anillo C son opcionalmente tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo fusionado, insaturado o parcialmente insaturado, de 5-6 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados de oxígeno,

azufre o nitrógeno, estando dicho anillo fusionado opcionalmente substituido por halógeno, oxo, o $-R^8$;

El Anillo D es un anillo monocíclico de 5-7 miembros o un anillo bicíclico de 8-10 miembros seleccionado de arilo, heteroarilo, heterociclilo o carbociclilo, teniendo dicho anillo heteroarilo o heterociclilo 1-4 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde el anillo D es substituido en cualquier carbono substituible del anillo por oxo o $-R^5$, y en cualquier nitrógeno sustituible del anillo por $-R^4$, con la condición de que cuando el Anillo D es un arilo o un heteroarilo de seis miembros, $-R^5$ es hidrógeno en cada posición de carbono orto del Anillo D;

R^1 es seleccionado de -halógeno, -CN, $-NO_2$, $T-V-R^6$, fenilo, anillo heteroarilo de 5-6 miembros, anillo heterociclilo de 5-6 miembros, o grupo alifático C_{1-6}, cada uno de dichos anillos fenilo, heteroarilo, y heterociclilo opcionalmente substituidos por hasta tres grupos independientemente seleccionados de halógeno, oxo, o $-R^8$, dicho grupo alifático C_{1-6} opcionalmente substituido con halógeno, ciano, nitro, u oxígeno, o R^1 y un substituyente adyacente tomados junto con sus átomos intervinientes forman dicho anillo fusionado al Anillo C;

R^x y R^y son independientemente seleccionados de $T-R^3$, o R^x y R^y son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo de 5-8 miembros, fusionado, insaturado o parcialmente insaturado, teniendo 0-3

heteroátomos en el anillo seleccionados de oxígeno, azufre, o nitrógeno, en donde cualquier carbono substituible en dicho anillo fusionado formado por R^x y R^y es substituido por oxo o $T-R^3$, y cualquier nitrógeno sustituible en dicho anillo formado por R^x y R^y es substituido por R^4;

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

R^2 es -R, o $-T-W-R^6$;

R^3 es seleccionado de -R, halógeno, -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 C_{1-6} opcionalmente substituido), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, -C=N-OR, $-N(R^7)CON(R^7)_2$, $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, o $-OC(=O)N(R^7)_2$;

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

cada R^4 es independientemente seleccionado de $-R^7$, $-COR^7$, $-CO_2$(alifático C_{1-6} opcionalmente substituido), $-CON(R^7)_2$, o $-SO_2R^7$, o dos R^4 en el mismo nitrógeno son tomados juntos para formar un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5-8 miembros;

cada R^5 es independientemente seleccionado de -R, halógeno, -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 C_{1-6} opcionalmente substituido), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, -

C=N-OR, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, o $-OC(=O)N(R^4)_2$, o R^5 y un substituyente adyacente tomados junto con sus átomos intervinientes forman dicho anillo fusionado al Anillo C;

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 $-CON(R^6)-$;

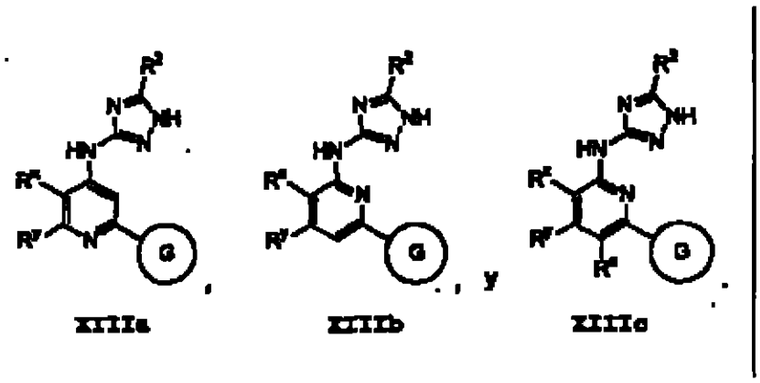
cada R^6 es independientemente seleccionado de hidrógeno, un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente substituido, o dos grupos R^6 en el mismo átomo de nitrógeno son tomados junto con el átomo de nitrógeno para formar un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5-6 miembros;

cada R^7 es independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente substituido, o dos R^7 en el mismo nitrógeno son tomados junto con el nitrógeno para formar un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5-8 miembros;

cada R^8 es independientemente seleccionado de un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente substituido, $-OR^6$, $-SR^6$, $-COR^6$, $-SO_2R^6$, $-N(R^6)_2$, $-N(R^6)N(R^6)_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-CON(R^6)_2$, o $-CO_2R^6$; y

R^a se selecciona de halógeno, $-OR$, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, $-COCOR$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)R$, $-SO_2R$, $-SR$, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2$(alifático C_{1-6} opcionalmente substituido), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, o $-OC(=O)N(R^4)_2$, o un grupo opcionalmente substituido seleccionado de alifático C_{1-6}, arilo C_{6-10}, un anillo heteroarilo que tiene 5-10 átomos en el anillo, o un anillo heterociclilo que tiene 5-10 átomos en el anillo.

Los compuestos de fórmula XIII pueden ser representados especificando Z^1 y Z^2 como se muestra a continuación:



XIIIa XIIIb y XIIIc

Los compuestos de fórmula XIII son estructuralmente similares a los compuestos de fórmula V con excepción del reemplazo del radical del anillo pirazol por el radical del anillo triazol. Los grupos R^2, R^x, R^y, R^a y el Anillo

G preferidos de la fórmula XIII son como se describió anteriormente para los compuestos de la fórmula V. Los compuestos preferidos de fórmula XIII tienen una o más, y más preferiblemente todas, las características seleccionadas del grupo consistente de:

(a) El anillo C es un anillo fenilo o piridinilo, opcionalmente substituido por $-R^5$, en donde cuando el Anillo C y dos substituyentes adyacentes en el mismo forman un sistema de anillo bicíclico, el sistema de anillo bicíclico se selecciona de un anillo naftilo, quinolinilo o isoquinolinilo, y R^1 es -halógeno, un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente substituido, fenilo, $-COR^6$, $-OR^6$, -CN, $-SO_2R^6$, $-SO_2NH_2$, $-N(R^6)_2$, $-CO_2R^6$, $-CONH_2$, $-NHCOR^6$, $-OC(O)NH_2$, o $-NHSO_2R^6$; o el anillo D es un anillo opcionalmente substituido seleccionado de un anillo fenilo, piridinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tienilo, azepanilo, morfolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 2,3-dihidro-1*H*-isoindolilo, 2,3-dihidro-1*H*-indolilo, isoquinolinilo, quinolinilo, o naftilo;

(b) R^X es hidrógeno o alifático C_{1-4} y R^Y es $T-R^3$, o R^X y R^Y son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo insaturado o parcialmente insaturado, de 5-7 miembros, opcionalmente substituido, que tiene 0-2 nitrógenos en el anillo; y

(c) R^2 es hidrógeno o un grupo substituido o no substituido seleccionado de arilo, heteroarilo, o un grupo alifático C_{1-6}.

Los compuestos más preferidos de fórmula XIII tienen una o más, y más preferiblemente todas, las características seleccionadas del grupo consistente de:

(a) El anillo C es un anillo fenilo o piridinilo, opcionalmente substituido por $-R^5$, en donde cuando el Anillo C y dos substituyentes adyacentes en el mismo forman un sistema de anillo bicíclico, el sistema de anillo bicíclico es un anillo naftilo, y R^1 es - halógeno, un grupo haloalifático C_{1-6}, un grupo alifático C_{1-6}, fenilo, o -CN; o el anillo D es un anillo opcionalmente substituido seleccionado de fenilo, piridinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 2,3-dihidro-1*H*-isoindolilo, 2,3-dihidro-1*H*-indolilo, isoquinolinilo, quinolinilo, o naftilo;

(b) R^x es hidrógeno o metilo y R^y es -R, $N(R^4)_2$, o -OR, o R^x y R^y son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo benzo o un anillo carbociclo de 5-7 miembros, en donde dicho anillo formado por R^x y R^y es opcionalmente substituido con -R, halógeno, -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 C_{1-6} opcionalmente substituido), -$N(R^4)N(R^4)_2$, -$C{=}NN(R^4)_2$, -$C{=}N{-}OR$, -$N(R^4)CON(R^4)_2$, -$N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, -$N(R^4)SO_2R$, o -$OC(=O)N(R^4)_2$;

(c) R^2 es hidrógeno o un grupo substituido o no substituido seleccionado de arilo, o un grupo alifático C_{1-6}; y

(d) cada R^5 es independientemente seleccionado de halógeno, CN, NO_2, -$N(R^4)_2$, grupo alifático C_{1-6} opcionalmente substituido, -OR, -C(O)R, -CO_2R, -$CONH(R^4)$, -$N(R^4)COR$, -$SO_2N(R^4)_2$, o -$N(R^4)SO_2R$, y cuando el Anillo G es el Anillo D, el Anillo D es substituido por oxo o R^5.

Los compuestos aún más preferidos de fórmula XIII tienen una o más, y más preferiblemente todas, las características seleccionadas del grupo consistente de:

(a) R^x es hidrógeno o metilo y R^y es metilo, metoximetilo, etilo, ciclopropilo, isopropilo, t-butilo, alquilo- o un grupo opcionalmente substituido seleccionado de 2-piridilo, 4-piridilo, piperidinilo o fenilo, o R^x y R^y son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo benzo o un anillo carbociclo de 6 miembros, en donde dicho anillo formado por R^x y R^y es opcionalmente substituido con halógeno, CN, oxo, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, (alquilo C_{1-6})carbonilo, (alquilo C_{1-6})sulfonilo, mono- o dialquilamino, mono- o dialquilaminocarbonilo, mono- o

dialquilaminocarboniloxi, o heteroarilo de 5-6 miembros;

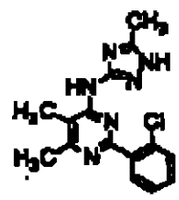
(b) El anillo C es un anillo fenilo o piridinilo, opcionalmente substituido por $-R^5$, en donde cuando el Anillo C y dos substituyentes adyacentes en el mismo forman un sistema de anillo bicíclico, el sistema de anillo bicíclico es un anillo naftilo, y R^1 es -halógeno, un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente substituido con halógeno, o -CN; el anillo D es un anillo opcionalmente substituido seleccionado de fenilo, piridinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, quinolinilo, o naftilo;

(c) R^2 es hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6}; y

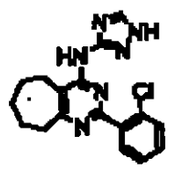
(d) cada R^5 es independientemente seleccionado de -Cl, -F, -CN, $-CF_3$, $-NH_2$, -NH(alifático C_{1-4}), -N(alifático C_{1-4})$_2$, -O(alifático C_{1-4}), alifático C_{1-4}, y $-CO_2$(alifático C_{1-4}), y cuando el Anillo G es el Anillo D, el Anillo D es substituido por oxo o R^5.

Los compuestos representativos de fórmula IX son mostrados a continuación en la Tabla 8.

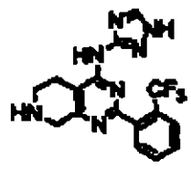
Tabla 8.



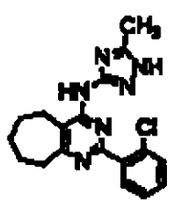
IX-1



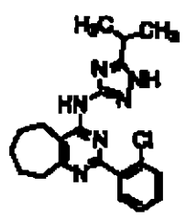
IX-2



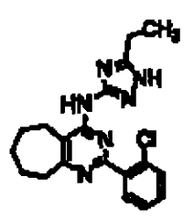
IX-3



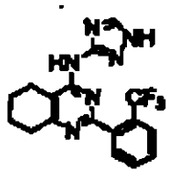
IX-4



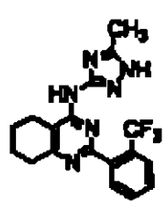
IX-5



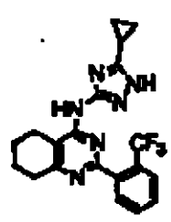
IX-6



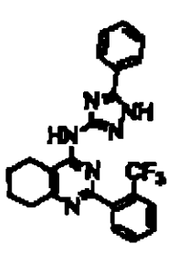
IX-7



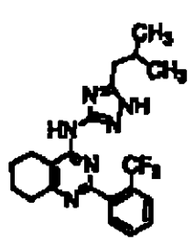
IX-8



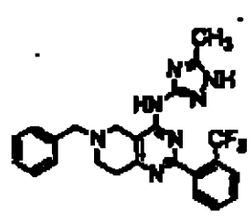
IX-9



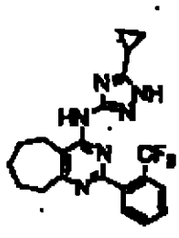
IX-10



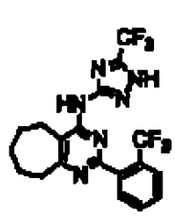
IX-11



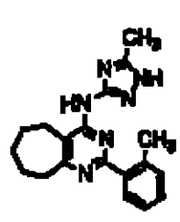
IX-12



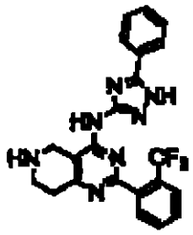
IX-13



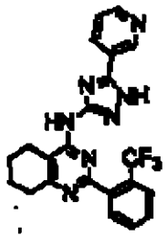
IX-14



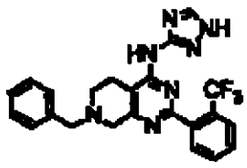
IX-15



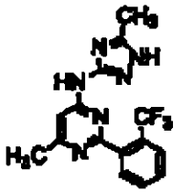
IX-16



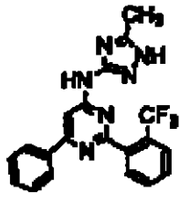
IX-17



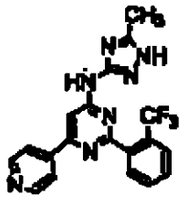
IX-18



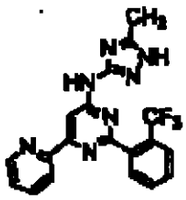
IX-19



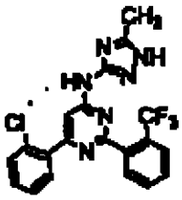
IX-20



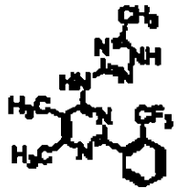
IX-21



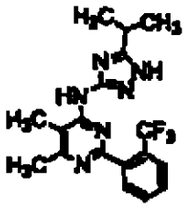
IX-22



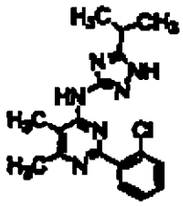
IX-23



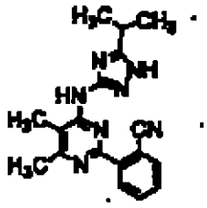
IX-24



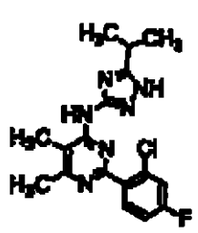
IX-25



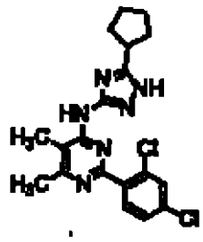
IX-26



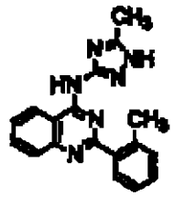
IX-27



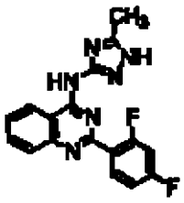
IX-28



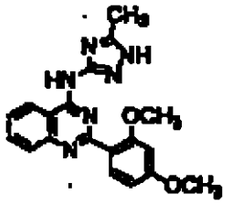
IX-29



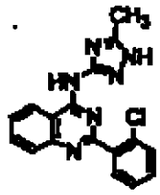
IX-30



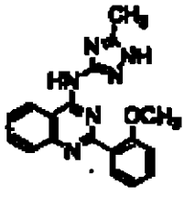
IX-31



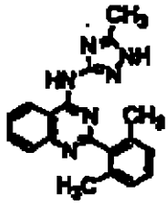
IX-32



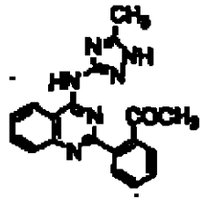
IX-33



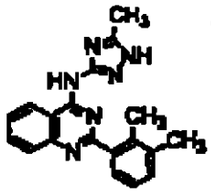
IX-34



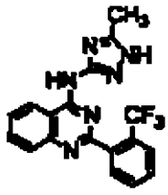
IX-35



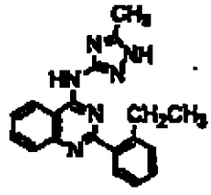
IX-36



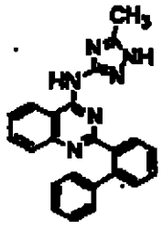
IX-37



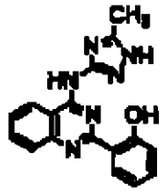
IX-38



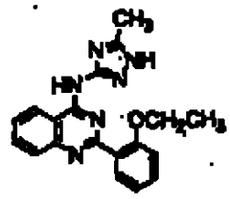
IX-39



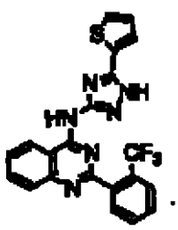
IX-40



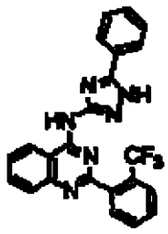
IX-41



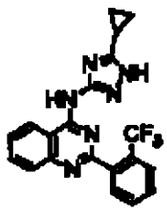
IX-42



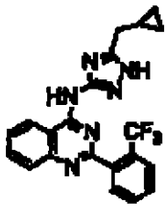
IX-43



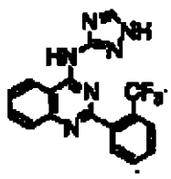
IX-44



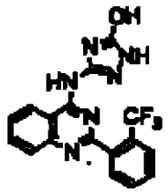
IX-45



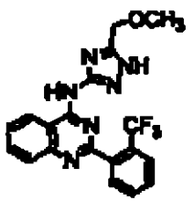
IX-46



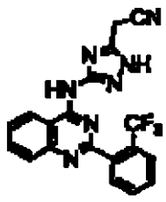
IX-47



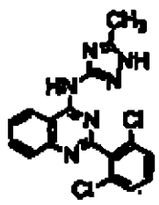
IX-48



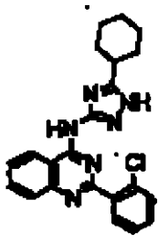
IX-49



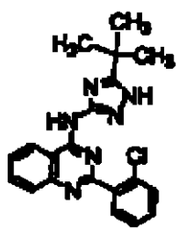
IX-50



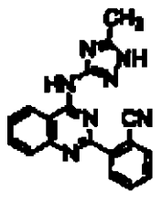
IX-51



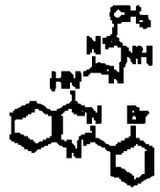
IX-52



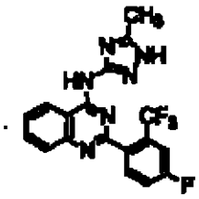
IX-53



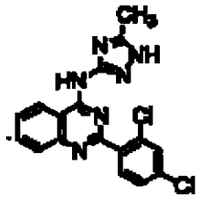
IX-54



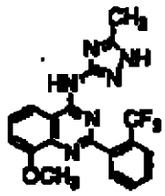
IX-55



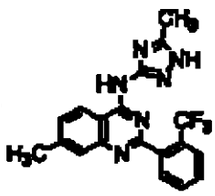
IX-56



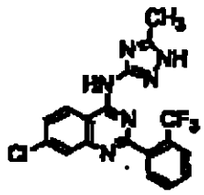
IX-57



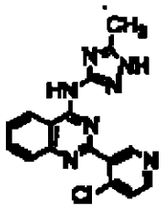
IX-58



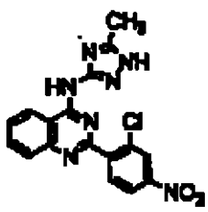
IX-59



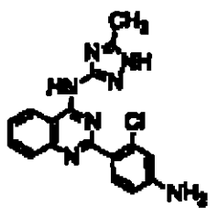
IX-60



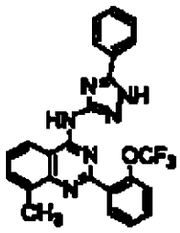
IX-61



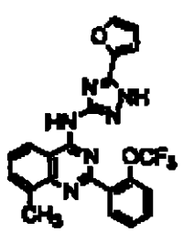
IX-62



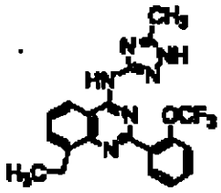
IX-63



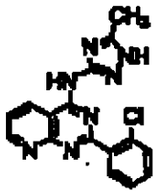
IX-64



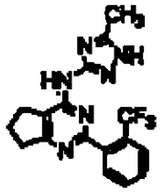
IX-65



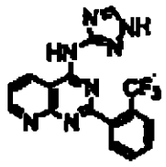
IX-66



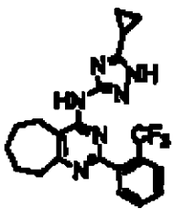
IX-67



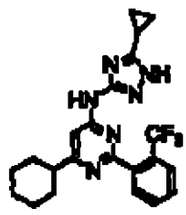
IX-68



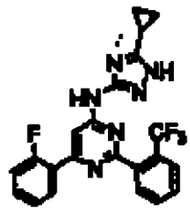
IX-69



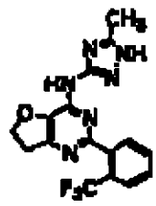
IX-70



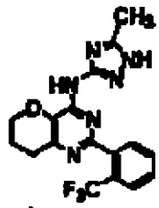
IX-71



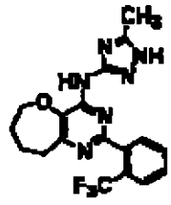
IX-72



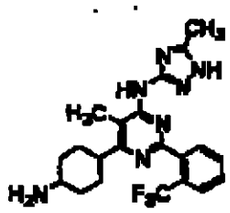
IX-73



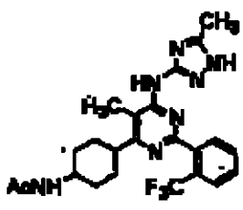
IX-74



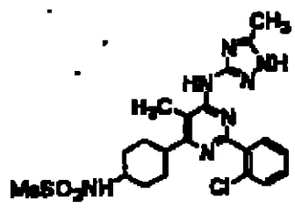
IX-75



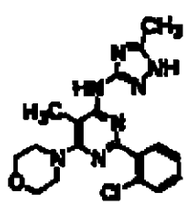
IX-76



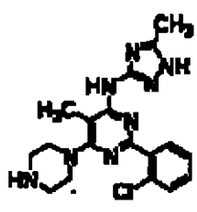
IX-77



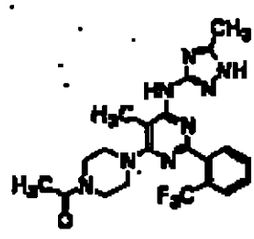
IX-78



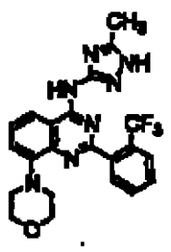
IX-79



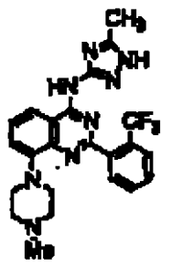
IX-80



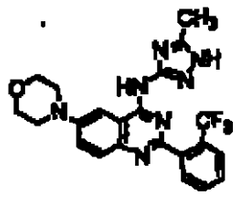
IX-81



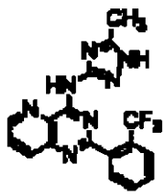
IX-82



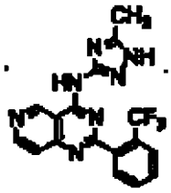
IX-83



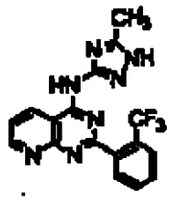
IX-84



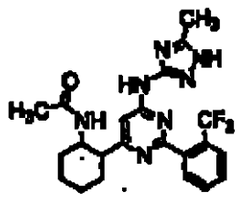
IX-85



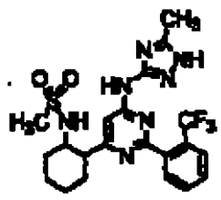
IX-86



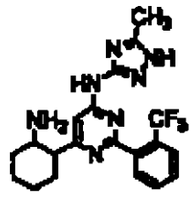
IX-87



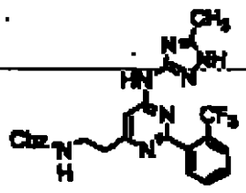
IX-88



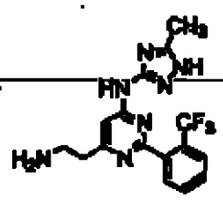
IX-89



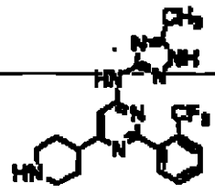
IX-90



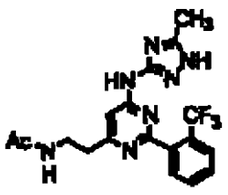
IX-91



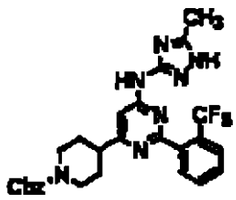
IX-92



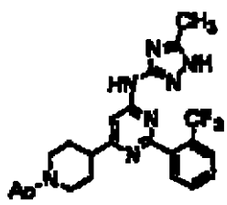
IX-93



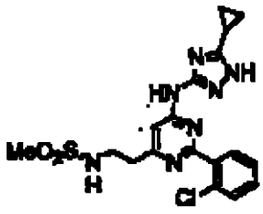
IX-94



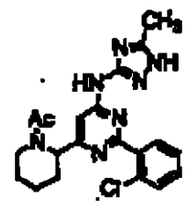
IX-95



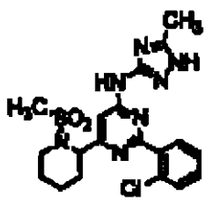
IX-96



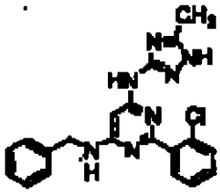
IX-97



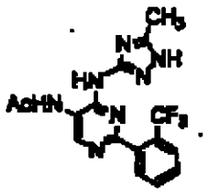
IX-98



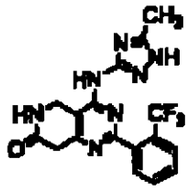
IX-99



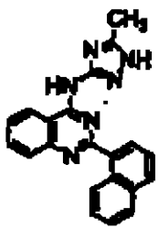
IX-100



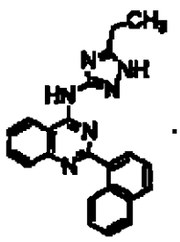
IX-101



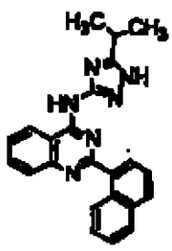
IX-102



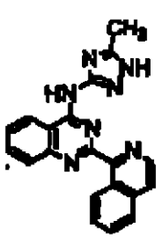
IX-103



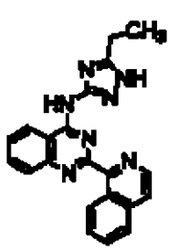
IX-104



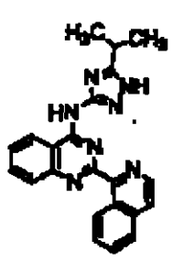
IX-105



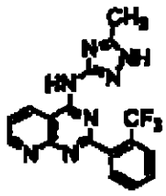
IX-106



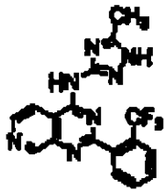
IX-107



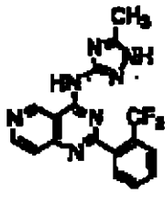
IX-108



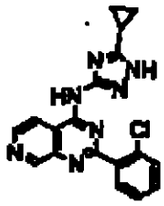
IX-109



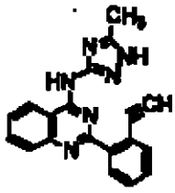
IX-110



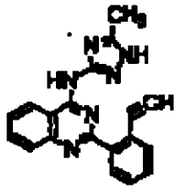
IX-111



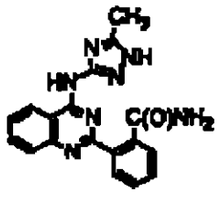
IX-112



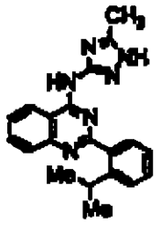
IX-113



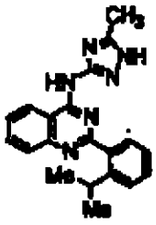
IX-114



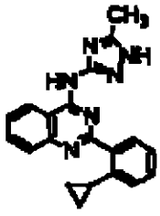
IX-115



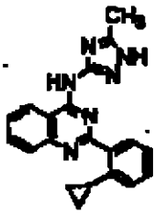
IX-116



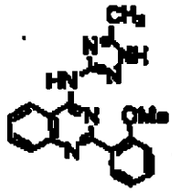
IX-117



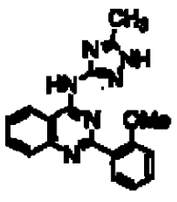
IX-118



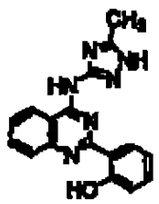
IX-119



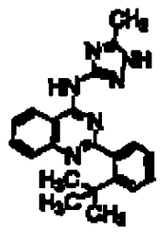
IX-120



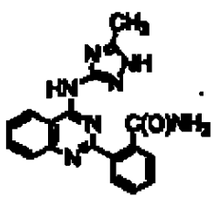
IX-121



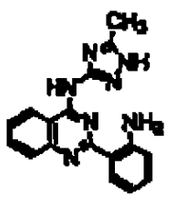
IX-122



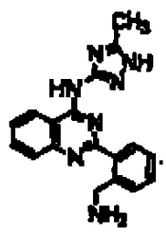
IX-123



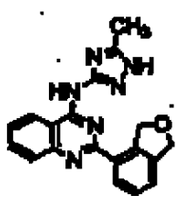
IX-124



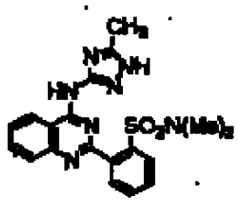
IX-125



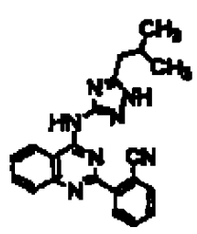
IX-126



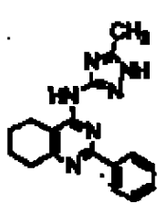
IX-127



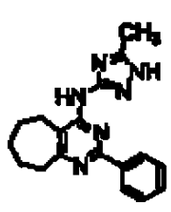
IX-128



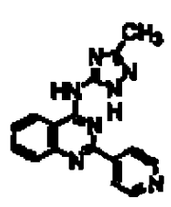
IX-129



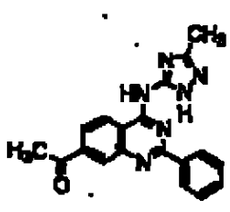
IX-130

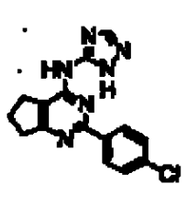


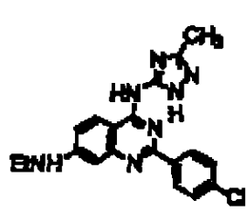
IX-131



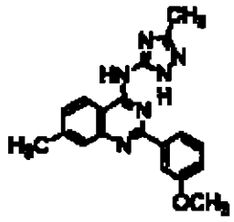
IX-132



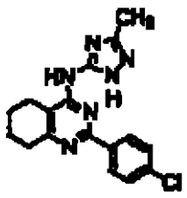




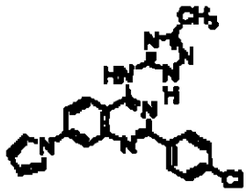
IX-133



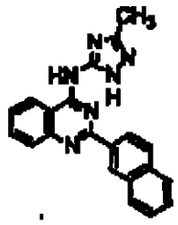
IX-134



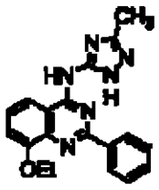
IX-135



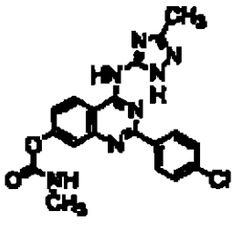
IX-136



IX-137



IX-138



IX-139

IX-140

IX-141

IX-142

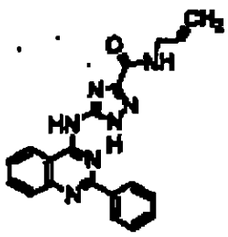
IX-143

IX-144

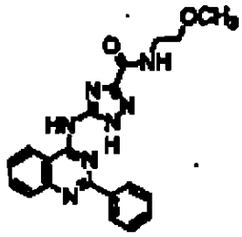
IX-145

IX-146

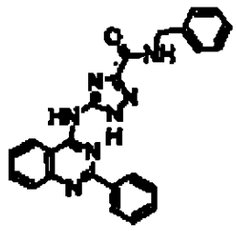
IX-147



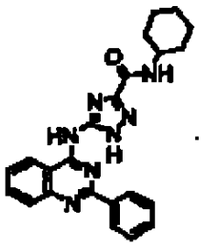
IX-148



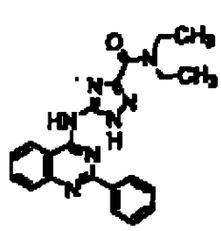
IX-149



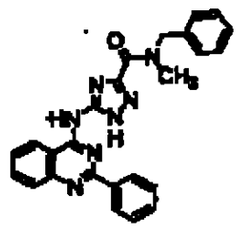
IX-150



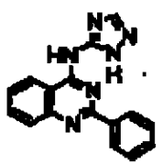
IX-151



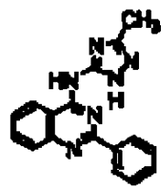
IX-152



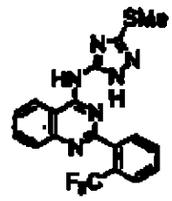
IX-153



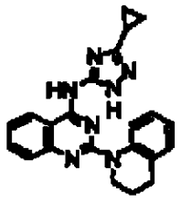
IX-154



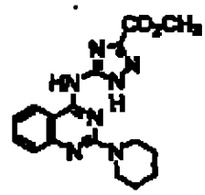
IX-155



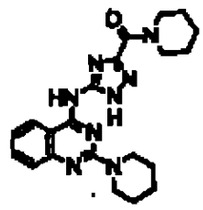
IX-156



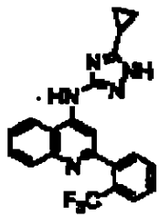
IX-157

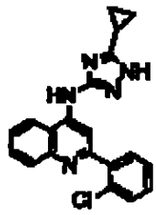


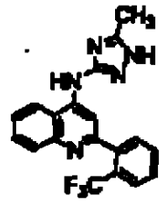
IX-158



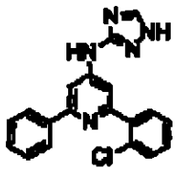
IX-159



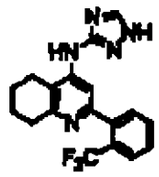




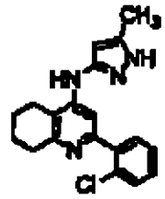
IX-160



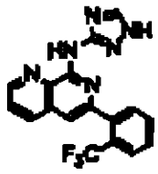
IX-161



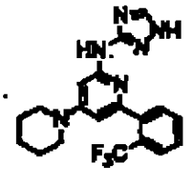
IX-162



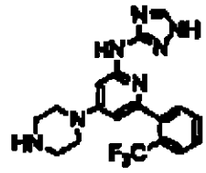
IX-163



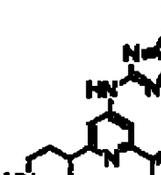
IX-164



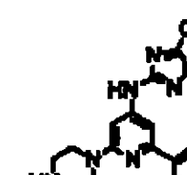
IX-165



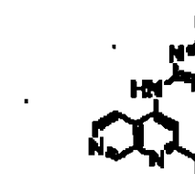
IX-166



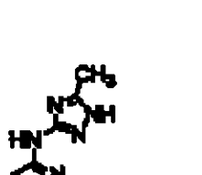
IX-167



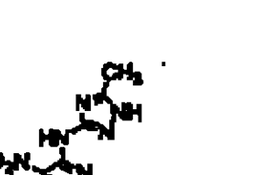
IX-168



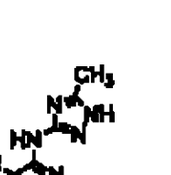
IX-169



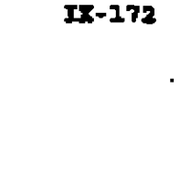
IX-170



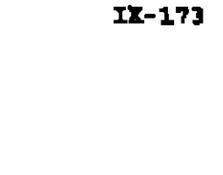
IX-171



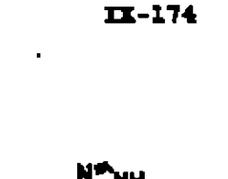
IX-172



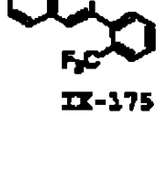
IX-173



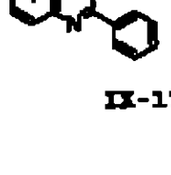
IX-174



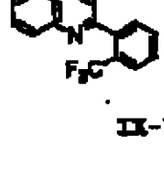
IX-175



IX-176



IX-177



En otra realización, esta invención proporciona una composición que comprende un compuesto de fórmula IX y un portador farmacéuticamente aceptable.

Un aspecto de esta invención se relaciona con un método para inhibir la actividad de la GSK-3 en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula IX.

Otro aspecto se relaciona con un método para tratar una enfermedad que es aliviada por el tratamiento con un inhibidor de la GSK-3, comprendiendo dicho método la etapa de administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula IX.

Otro aspecto se relaciona con un método para incrementar la síntesis de glicógeno y/o disminuir los niveles sanguíneos de glucosa en un paciente en necesidad del mismo, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula IX. Este método es especialmente útil para pacientes diabéticos.

Otro aspecto se relaciona con un método de inhibir la producción de proteína Tau hiperfosforilada en un paciente en necesidad del mismo, que comprende

administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula IX. Este método es especialmente útil en detener o hacer más lento el progreso de la enfermedad de Alzheimer.

Otro aspecto se relaciona con un método para inhibir la fosforilación de β-catenina en un paciente en necesidad del mismo, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula IX. Este método es especialmente útil para el tratamiento de la esquizofrenia.

Un aspecto de esta invención se relaciona con un método para inhibir la actividad de la Aurora en un paciente, que comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula IX.

Otro aspecto se relaciona con un método para tratar una enfermedad que es aliviada por el tratamiento con un inhibidor de Aurora, comprendiendo dicho método la etapa de administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula IX. Este método es especialmente útil para tratar el cáncer, tal como el cáncer de colon, de ovario, y de pecho.

Otro método se relaciona con la inhibición de la actividad de la GSK-3, o de la Aurora, en una muestra biológica, cuyo método comprende contactar la muestra biológica con el inhibidor de GSK-3, o de Aurora de fórmula IX, o una composición farmacéutica del mismo, en una cantidad efectiva para inhibir la GSK-3, o la Aurora.

Cada una de las composiciones y de los métodos, anteriormente mencionados, dirigidos a la inhibición de la GSK-3, o la Aurora, o al tratamiento de una enfermedad aliviada debido a esta inhibición, son preferiblemente llevados a cabo con un compuesto preferido de fórmula IX, tal como se describió con anterioridad.

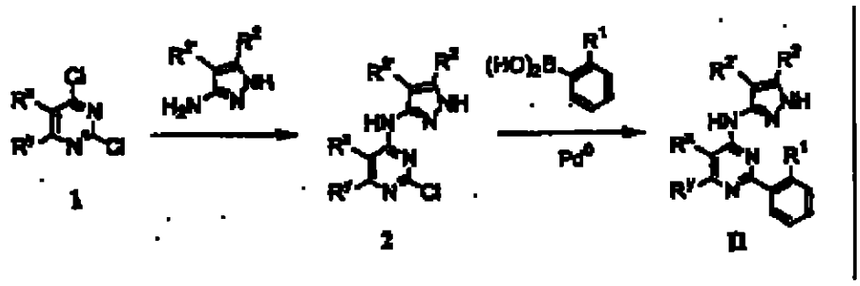
Los compuestos de esta invención pueden ser preparados como se ilustra en los Métodos Sintéticos siguientes, en los Ejemplos Sintéticos descritos aquí, y en los métodos generales conocidos para aquellos versados en la materia.

Métodos Sintéticos Generales

Los métodos sintéticos generales siguientes proporcionan una serie de rutas generales de reacción que fueron empleadas para preparar los compuestos de esta invención. Los Métodos A-F siguientes son particularmente útiles para preparar los compuestos de fórmula II. En la mayoría de los casos, el Anillo C es dibujado como un anillo fenilo que lleva un substituyente orto R^1. Sin embargo, será claro para una persona versada en la

materia que los compuestos que tienen otros grupos de Anillo C pueden ser obtenidos en una forma similar. Los métodos análogos a los métodos A-F son también útiles para preparar otros compuestos de esta invención. Los Métodos F-I siguientes son particularmente útiles para preparar los compuestos de las fórmulas III o IV.

Método A



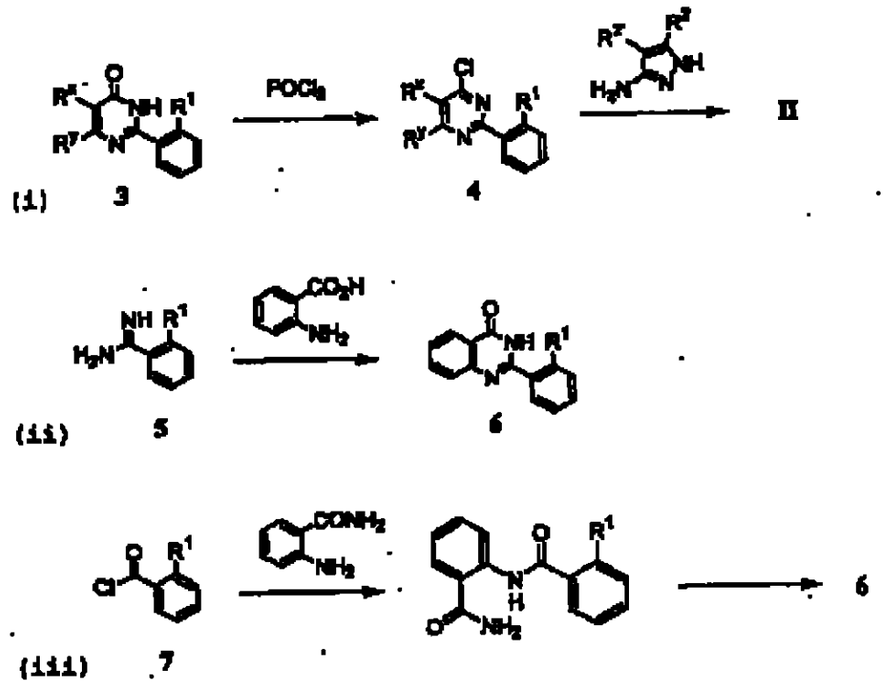
El método A es una ruta general para la preparación de compuestos en donde el anillo C es un anillo arilo o heteroarilo. La preparación de la dicloropirimidina 1 de partida puede ser llevada a cabo en una forma similar a aquella descrita en *Chem. Pharm. Bull.*, 30, 9, 1982, 3121-3124. El cloro en la posición 4 del intermediario 1 puede ser reemplazado por un aminopirazol o aminoindazol para proporcionar el intermediario 2 en una forma similar a aquella descrita en *J. Med. Chem.*, 38, 3547-3557 (1995). El anillo C es entonces introducido empleando un ester boronico bajo catalisis de paladio (ver *Tetrahedron*, 48, 37, 1992, 8117-8126). Este método es ilustrado mediante el siguiente procedimiento.

Una suspensión de 1H-quinazolina-2, 4-diona (10. 0 g, 61.7 mmol) en $POCl_3$ (60 mL, 644 mmol) y N, Ndimetilanilina (8mL, 63.1 mmol) es calentada bajo reflujo por 2 h. El exceso de $POCl_3$ es evaporado al vacío, el residuo es vertido en hielo, y el precipitado es recolectado mediante filtración. El producto sólido crudo 2,4-dicloroquinazolina puede ser empleado sin purificación adicional.

A una solución de 2,4-dicloro-quinazolina (3.3 g, 16.6 mmol) en etanol anhidro (150 mL) se adiciona 5-metil-1*H*-pirazol-3-il amina (3.2 g, 32. 9 mmol). La mezcla es agitada a temperatura ambiente por 4 h, y el precipitado resultante es recolectado mediante filtración, lavado con etanol, y secado al vacío para obtener (2-cloroquinazolin-4-il)-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-amina.

A una solución de (2-cloro-quinazolin-4-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina (50 mg, 0.19 mmol) en DMF (1.0 mL) se adiciona el ácido arilborónico deseado (0.38 mmol), 2M Na_2CO_3 (0.96 mmol), y tri-t-butilfosfina (0.19 mmol). Bajo nitrógeno, $PdCl_2$ (dppf) (0.011 mmol) se adiciona en una porción. La mezcla de reacción es luego calentada a 80 °C por 5 a 10 horas, enfriada a temperatura ambiente, y vertida en agua (2 mL). El precipitado resultante es recolectado por filtración, lavado con agua y purificado por HPLC.

Método B



Los métodos B a F describen rutas en donde el sistema de anillo pirazol es introducido después de que el Anillo C y la porción de anillo de pirimidina han sido primero construídos. Un intermediario versatil es el 4-cloropirimidina 4, el cual es fácilmente obtenido a partir de la pirimidinona 3, tal como se muestra en el Método B (i). Esta secuencia de reacción es generalmente aplicable para una variedad de grupos de Anillos C incluyendo alifático, arilo, heteroarilo, o heterociclilo. Ver *J. Med. Chem.*, 38, 3547-3557 (1995).

Para los sistemas de anillo quinazolina (en donde R^x y R^y son tomados juntos para formar un anillo benzo), el intermediario útil 6 puede ser obtenido mediante

condensación de un ácido antranílico o su derivado con una benzamidina tal como se muestra en el Método B(ii) o mediante condensación de un benzoilcloruro con una antranilamida tal como se muestra en el Método B(iii). Muchos materiales de partida ácido antranílico substituido, antranilamida, benzamidina y benzoilcloruro pueden ser obtenidos por métodos conocidos. Ver *Aust. J. Chem.*, 38, 467-474 y *J. Med. Chem.*, 38, 3547-3557 (1995). El método B(iii) se ilustra mediante el siguiente procedimiento.

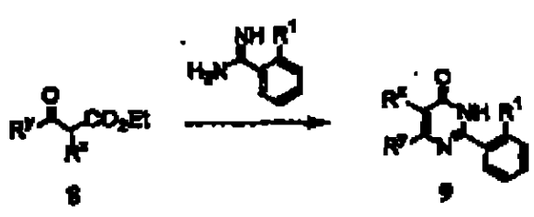
A una solución de antranilamida (33 mmol) en THF y CH_2Cl_2 (1: 1,70 mL) se adiciona el benzoilcloruro deseado (33 mmol), y trietilamina (99 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla es agitada por aproximadamente 14 horas. El precipitado resultante es recolectado mediante filtración, lavado con CH_2Cl_2 y agua, y secado al vacío. El 2-benzoilaminobenzamida crudo puede ser empleado directamente para la próxima etapa sin purificación adicional.

A una solución del producto crudo anterior (13 mmol) en etanol (50 mL) se adiciona NaOEt (26 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla es calentada bajo reflujo por 48 a 96 h. El solvente es evaporado y el residuo es neutralizado empleando HCl concentrado a pH 7. El producto es luego recolectado por filtración y secado al vacío para proporcionar 2-fenil-3H-quinazolin-4-ona que puede ser empleado sin purificación adicional.

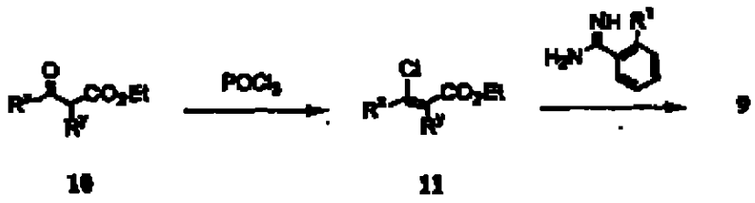
A una suspensión del producto anterior (12 mmol) en $POCl_3$ (120 mmol) se adiciona tri-n-propilamina (24 mmol). La mezcla es calentada bajo reflujo por 1 h. Después de remover el exceso de $POCl_3$ por evaporación, el residuo es disuelto en acetato de etilo, y lavado con NaOH 1N (dos veces) y agua (dos veces). La capa orgánica es secada bajo $MgSO_4$, el solvente es evaporado al vacío, y el producto crudo es purificado por cromatografía flash (eluyendo con 10% de acetato de etilo en hexano) para dar 4-cloro-2-aril quinazolina.

A una solución de 4-cloro-2-aril quinazolina (0.16 mmol) en DMF (o THF, etanol) (1 mL) se adiciona el aminopirazol o el aminoindazole deseados (0. 32 mmol). La mezcla es calentada en DMF (o THF bajo reflujo) a 100 a 110 °C por 16 h (o en etanol a 130-160 °C por 16 horas) y luego vertida en agua (2 mL). El precipitado es recolectado por filtración y purificado mediante HPLC.

Método C



Método D(i)



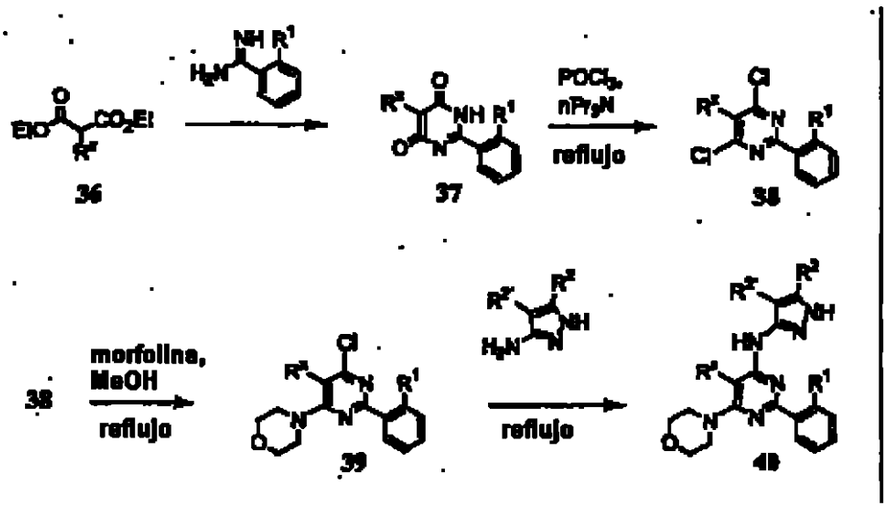
10 11 9

Los anteriores métodos C y D(i) emplean β-cetoesteres 8 y 10, respectivamente, como precursores de pirimidinona. El patrón de substitución de los grupos R^X y R^Y en el anillo pirimidinona será invertido si un clorocrotonato 11 (*Synth. Comm*, (1986), 997-1002), es condensado en lugar del β-cetoester 10 correspondiente, con la benzamidina deseada. Estos métodos son ilustrados por el siguiente procedimiento general.

A una solución de un β-cetoester (5. 2 mmol) y cloruro de amidinio (5.7 mmol) en etanol (5 mL) se adiciona etóxido de sodio (7.8 mmol). La mezcla es calentada bajo reflujo por 7-14 horas. Después de la evaporación, el residuo resultante es disuelto en agua, acidificado con HC1 concentrado a pH 6, y luego filtrado para obtener un producto sólido 2-aril-3H-pirimidin-4-ona (rendimiento 75-87%), el cual puede ser purificado mediante una columnaa de cromatografía flash, si se necesita. A esta pirimidinona (3. 7 mmol) se adiciona $POC1_3$ (4 mL) y *n*-Pr_3N (1. 4 mL). La mezcla es calentada bajo reflujo por 1 hora. Después de la evaporación del exceso de $POC1_3$, el residuo es disuelto en acetato de etilo, lavado con

solución 1N de NaOH (tres veces) y $NaHCO_3$ (una vez), y secado sobre $MgSO_4$. El solvente es removido al vacío y el residuo es purificado mediante cromatografía de columnaa flash eluyendo con 10% de acetato de etilo en hexano para dar 2-aril-4-cloro-pirimidina como una jarabe amarillo pálido. Este producto crudo puede ser tratado con 3-aminopirazol o 3-aminoindazol, tal como se describió anteriormente.

Método D(ii)



El anterior método D(ii) muestra una ruta general para la preparación de los compuestos de la presente invención, tal como el compuesto 40, en donde R^y es $N(R^4)_2$. Ver *Il Farmaco*, 52 (1) 61-65 (1997). El desplazamiento del grupo 6-cloro es ejemplificado aquí empleando morfolina. Este método es ilustrado mediante el siguiente procedimiento.

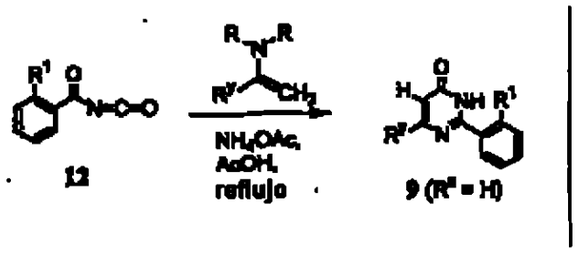
A una solución de dietil ester del ácido 2-metilmalónico (5 mmol) y etóxido de sodio (15 mmol) se adiciona la sal amidina apropiada (5 mmol) en etanol (10 mL) y la reación es calentada a reflujo por 2-24 horas. El residuo es disuelto en agua y acidificado con HCl 2N. El precipitado resultante es filtrado y purificado adicionalmente por cromatografía flash (rendimiento 5-35%) para obtener la pirimidindiona 37. A 37 (1.6 mmol) se adiciona $POCl_3$ (32 mmol) y tri-n-propilamina (6.4 mmol) y la reacción es mantenida en reflujo por 1 h. Después de la evaporación del exceso de $POCl_3$, el residuo es disuelto en acetato de etilo, basificado con NaOH 1N, separado y extraída dos veces más la fase acuosa con acetato de etilo. Los compuestos orgánicos combinados son secados (sulfato de sodio) y evaporados. La purificación por cromatografía flash proporciona la dicloropirimidina (38) como un aceite amarillo en un rendimiento del 23%.

Una solución de 38 (0.33 mmol) en metanol (5 mL) es tratada con una amina, ejemplificada aquí usando morfolina (0.64 mmol) y mantenida en reflujo por 1 hora. Después de la evaporación del solvente, el residuo es purificado por cromatografía flash para proporcionar la mono-cloropirimidina 39 como un aceite incoloro en un rendimiento del 75%.

La mono-cloropirimidina, 39, (0.19 mmol) puede ser tratada con un compuesto 3-aminopirazol o 3-aminoindazol

en una forma substancialmente similar a aquella describa anteriormente en los Métodos A y B.

Método E



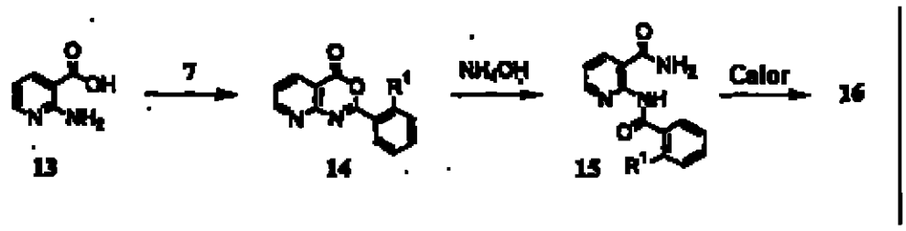
12 9 (R^2 = H)

Tal como se muestra mediante el Método E, un isocianato de acilo 12 puede ser condensado con una enamina para proporcionar una pirimidinona 9 (*J. Org. Chem* (1993), 58, 414-418; *J. Med. Chem.*, (1992), 35, 1515-1520; *J. Org. Chem.*, 91967, 32, 313-214). Este método es ilustrado mediante el siguiente procedimiento general.

La enamina es preparada de acuerdo a W. White, et al, J. Org Chem. (1967), 32, 213-214. El isocianato de acilo es preparado de acuerdo a G Bradley, et al, J. Med. Chem. (1992), 35, 1515-1520. Luego la reacción de acoplamiento sigue el procedimiento de S Kawamura, et al, J. Org. Chem, (1993), 58, 414-418. A la enamina (10 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL) a 0 °C bajo nitrógeno se adición gota a gota durante 5 min una solución de isocianato de acilo (10 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL). Después de agitar por 0.5 h, se adiciona ácido acético (30 mL), seguido por acetato de amonio (50 mmol). La mezcla es mantenida en reflujo por 2 h con remoción continua de

tetrahidrofurano. La reacción es enfriada a temperatura ambiaente y es vertida en agua (100 mL). El precipitado es filtrado, lavado con agua y eter y secado para proporcionar la 2-aril-3H-pirimidin-4-ona.

Método F



El método F muestra una ruta general para la preparación de los compuestos de la presente invención en donde R^X y R^Y son tomados funtos para formar un anillo de 5-8 miembros, parcialmente insaturado, saturado o insaturado, que tiene 1-3 heteroátomos. La condensación de un ácido 2-amino-carboxílico, tal como el ácido 2-amino-nicotínico 13, y un cloruro ácido 7 proporciona una oxazinona 14. El tratamiento de 14 con hidróxido de amonio suministrará la benzamida 15 que puede ser ciclizada a un 2-(substituido)-pirido[2,3d] [1, 3]pirimidin-4-ona 16. Este método es ilustrado mediante el siguiente procedimiento.

El 2- (Trifluorometil)benzoil cloruro (4.2 ml, 29.2 mmol) se adicionó gota a gota a una solución de ácido 2-aminonicotínico (2.04 g, 14.76 mmol) en 20 ml of piridina. La mezcla de reacción es calentada a 158 °C

por 30 min luego enfriada a la temperatura ambiente. La reacción es vertida en 200 ml de agua y se forma un aceite que solidifica en la agitación. El sólido es recolectado mediante filtración al vacío y lavado con agua y dietil eter. El producto es secado para dar 2-(2-trifluorometil-fenil)-pirido[2,3-d][1, 3]oxazin-4-ona (2.56 g, 60% de rendimiento) que puede ser empleado en la próxima etapa sin purificación adicional.

El 2-(2-rifluorometil-fenil)-pirido[2,3d][1, 3]oxazin-4-ona (2.51g) es agitado en hidróxido de amonio al 30% (25 ml) a la temperatura ambiente durante la noche. El precipitado resultante es filtrado y enjuagado con agua y dietil eter. El precipitado es secado al vacío a 50 °C durante la noche para dar 2-(2-trifluorometil-benzoilamino)-nicotinamida (850 mg, 33% de rendimiento).

El 2-(2-Trifluorometil-benzoilamino)-nicotinamida, (800mg, 2.6mmol) es disuelto en 10 ml de etanol. El etóxido de potasio (435mg, 5.2mmol) se adiciona a la solución que es calentada a reflujo por 16 h. La mezcla de reacción es evaporada *al vacío* para obtener un residuo gomoso que es disuelto en agua y acidificado con sulfato ácido de hidrógeno al 10% a pH 7. El precipitado resultante es filtrado y secado al vacío a 50 °C para proporcionar 2-(2-trifluorometil-fenil)-3*H*-pirido[2,3d]pirimidin-4-ona.

Método G

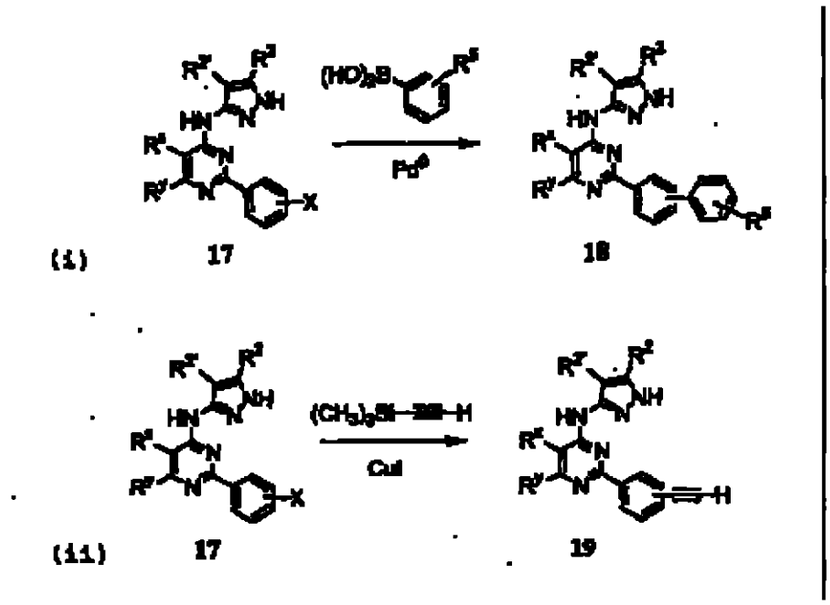
El método G es analógo al anterior Método B(i). Este método es ilustrado por el siguiente procedimiento general.

Se suspendió 2-(3,4-Dicloro-fenil)-3*H*-quinazolin-4-ona (1g, 3.43 mmol) en oxicloruro de fósforo (4 mL) y la mezcla de reacción fue agitada a 110 °C por 3 horas. Los solventes son entonces evaporados y el residuo es tratado cuidadosamente con una solución acuosa saturada helada de $NaHCO_3$. El sólido es recolectado mediante filtración y lavado con eter para proporcionar 4-cloro-2-(3,5-diclorofenil)-quinazolina como un sólido blanco (993 mg, 93%).

A 4-cloro-2-(3,5-dicloro-fenil)-quinazolina (400mg, 1.29 mmol) en THF (30 mL) se adiciona 3-amino-5-metil pirazol (396 mg, 2.58 mmol) y la mezcla de reacción es calentada a 65 °C durante la noche. Los solventes son luego evaporados y el residuo triturado con acetato de etilo, filtrado y lavado con una cantidad mínima de etanol para proporcionar [2-(3,4-diclorofenil)-quinazolin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina como un sólido blanco (311 mg 65%) : pf 274 °C ; ^{1}H RMN (DMSO) δ 2.34 (3H, s), 6.69 (1H, s), 7.60 (1H, m), 7.84 (1H, d), 7.96 (2H, d), 8. 39 (1H, dd), 8.60 (1H, d), 8.65 (1H, d), 10.51 (1H, s), 12.30 (1H, s); IR (sólido) 1619, 1600, 1559, 1528, 1476, 1449, 1376, 1352, 797, 764, 738; EM 370.5 $(M+H)^+$.

El solvente THF empleado en la etapa previa puede ser reemplazado por otros solventes orgánicos tales como etanol, N, N-dimetilformamida, o dioxano.

Método H



El Método H muestra rutas en las cuales un grupo aril del Anillo D que lleva un halógeno (X es Br o I) puede ser convertido a otros compuestos de fórmula III. El Método H(i) muestra un acoplamiento del ácido fenilborónico al Anillo D para proporcionar el compuesto 18 y el Método H(ii) muestra un acoplamiento de acetileno para proporcionar el compuesto 19. El substituyente X en el compuesto 17 puede ser bromo o yodo. Estos métodos son ilustrados por los siguientes procedimientos.

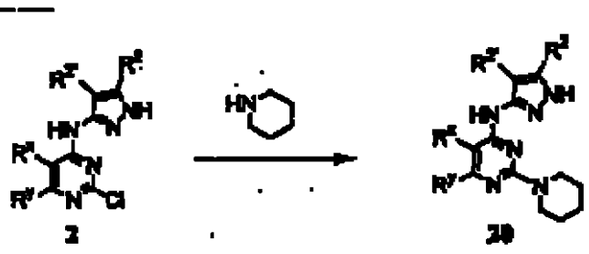
Método H(i). A una mezcla de [2-(4-bromo-fenil)-quinazolin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (196 mg, 0.51 mmol) y ácido fenilborónico (75 mg, 0.62 mmol) en THF/agua (1/1, 4 mL) se adiciona Na_2CO_3 (219 mg, 2.06 mmol), trifenilfosfina (9mg, 1/15 mol%) y acetato de paladio (1 mg, 1/135 mol%). La mezcla es calentada a 80 °C durante la noche, los solventes son evaporados y el residuo es purificado por cromatografía flash (gradiente de CH_2Cl_2/MeOH) para proporcionar (2-bifenil-4-il-quinazolin-4-il)(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina como un sólido amarillo (99 mg, 51%): ^1H RMN (DMSO) δ 2.37 (3H, s), 6.82 (1H, s), 7. 39-7.57 (4H, m), 7.73-7.87 (6H, m), 8.57 (2H, d), 8.67 (1H, d), 10.42 (1H, s), 12.27 (1H, s); EM 378. 2 $(M+H)^+$.

Método H(ii). A una mezcla de [2-(4-bromo-fenil)-quinazolin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (114 mg, 0.3 mmol), y trimetilsililacetileno (147 mg, 1.5 mmol) en DMF (2 mL) se adiciona CuI (1.1 mg, 1/50 mol%), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (4.2 mg, 1/50 mol%) and trietilamina (121 mg, 0.36 mmol). La mezcla es calentada a 120 °C durante la noche y el solvente es evaporado. El residuo es triturado en acetato de etilo y el precipitado es recolectado mediante filtración.

Al anterior precipitado suspendido en THF (3 mL) se adiciona fluoruro de tetrabutilamonio (1M en THF, 1.1eq). La mezcla de reacción es agitada a la temperatura ambiente por dos horas y el solvente es evaporado. El

residuo es purificado por cromatografía flash (gradiente de CH_2Cl_2/MeOH) para proporcionar [2-(4-etinilfenil)-quinazolin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina como un sólido blanco (68 mg, 70%): ^{1}H RMN (DMSO) δ 2.34 (3H, s), 4.36 (1H, s), 6.74 (1H, s), 7.55 (1H, m), 7.65 (2H, d), 7.84 (2H, m), 8.47 (2H, d), 8.65 (1H, d), 10.43 (1H, s), 12.24 (1H, s); EM 326.1 $(M+H)^+$.

Método I

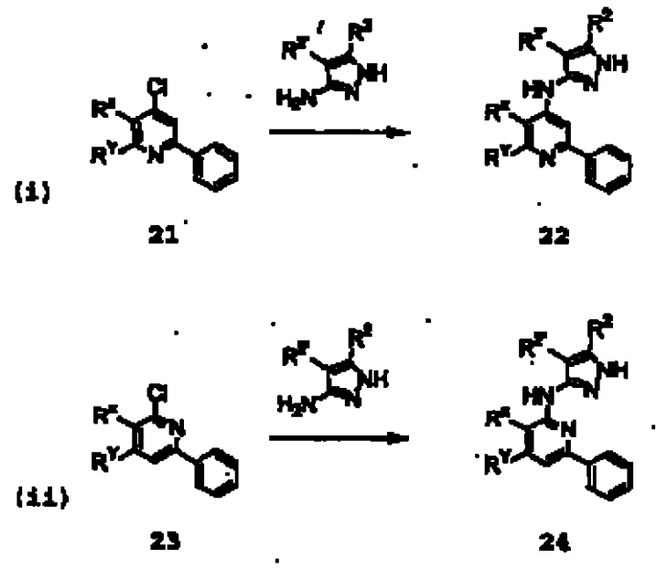


El anterior Método I muestra una ruta general para la preparación de los compuestos de la presente invención en donde el anillo D es un anillo heteroarilo o heterociclilo directamente unido a la posición 2 de la pirimidina mediante un átomo de nitrógeno. El desplazamiento del grupo 2-cloro, ejemplificado aquí empleando piperidina, puede ser llevado a cabo en una forma similar a aquella descrita en *J. Med. Chem.*, 38, 2763-2773 (1995) y *J. Chem. Soc.*, 1766-1771 (1948). Este método es ilustrado mediante el siguiente procedimiento.

A una solución de (2-cloro-quinazolin-4-il)(1H-indazol-3-il)-amina (1 equivalente, 0.1-0.2 mmol) en N, N-

dimetilacetamida (1 ml) se adiciona la amina deseada (3 equivalentes). La mezcla resultante es mantenida a 100 °C por 6 h y lugeno purificada por HPLC en fase reversa.

Método J



El anterior método J muestra la preparación de los compuestos de fórmula V mediante el desplazamiento de un grupo cloro de un anillo piridil apropiadamente substituido. El método J(i) es una ruta para preparar los compuestos de fórmula Va (ver *Indian J. Chem. Sect. B*, 35, 8, 1996, 871-873). El método J(ii) es una ruta para preparar los compuestos de fórmula Vb (ver *Bioorg. Med. Chem.*, 6, 12, 1998, 2449-2458). Por conveniencia, las cloropiridinas 21 y 23 son mostradas con un substituyente fenilo que corresponde al Anillo D de la fórmula V. Sería claro para una persona versada en la materia que el método J es también útil para preparar

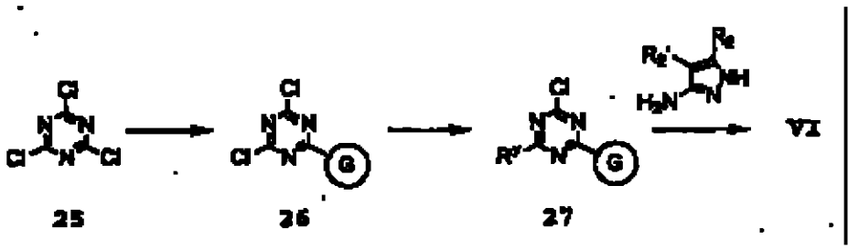
compuestos de fórmula V en donde el Anillo D es heteroarilo, heterocíclilo, carbocíclilo u otros anillos arilo. El método J es ilustrado mediante los siguientes procedimientos.

Método J(i). (5-Metil-2H-pirazol-3-il)-(2-fenil-quinolin-4-il)-amina. A 4-cloro-2-fenilquinolina (J. Het. Chem., 20, 1983, 121-128) (0.53g, 2.21 mmol) en difenileter (5 mL) se adicionó 3-amino-5metilpirazol (0.43g, 4.42 mmol) y la mezcla fue calentada a 200 °C durante la noche con agitación. A la mezcla enfriada fue adicionado éter de petroleo (20 mL) y el precipitado crudo resultante fue filtrado y lavado adicionalmente con éter de petroleo. El sólido crudo fue purificado mediante cromatografía flash (SiO_2, gradiente DCM-MeOH) para dar el compuesto del título como un sólido blanco: pf 242-244 °C ; ^1H RMN (DMSO) δ 2.27 (3H, s),. 6.02 (1H, s), 7.47 (2H, d), 7.537.40 (2H, br m), 7.67 (1H, m), 7.92 (1H, m), 8.09 (2H, d), 8.48 (2H, m), 9.20 (1H, s), 12.17 (1H, br s); IR (sólido) 1584, 1559, 1554, 1483, 1447, 1430, 1389; EM 301.2 $(M+H)^+$.

Método J (ii). (5-Metil-2H-pirazol-3-il)-(3-fenil-isoquinolin-1-il)-amina. A 1-cloro-3-fenilisoquinolina (J. Het. Chem., 20, 1983, 121-128) (0.33g, 1.37 mmol) en DMF seco (5 mL) se adiciono 3-amino-5-metilpirazol (0.27g, 2.74 mmol) y carbonato de potasio (0.57g, 4.13 mmol) y la mezcla fue calentada bajo reflujo por 6 horas. La mezcla fue enfriada y el volumen de DMF fue evaporado.

El residuo fue extraído dos veces con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas (MgS04), filtradas y concentradas. El crudo fue purificado mediante cromatografía flash (SiO_2, gradiente DCM-MeOH) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro; ^1H RMN (MeOD) δ 2.23 (3H, s), 5.61 (1H, s), 7.41 (1H, m), 7.52 (2H, m), 7.62 (1H, m), 7.81 (1H, m), 8.07 (1H, d), 8.19 (2H, m), 8.29 (1H, s), 8.54 (1H ; d); EM 301.2 $(M+H)^+$.

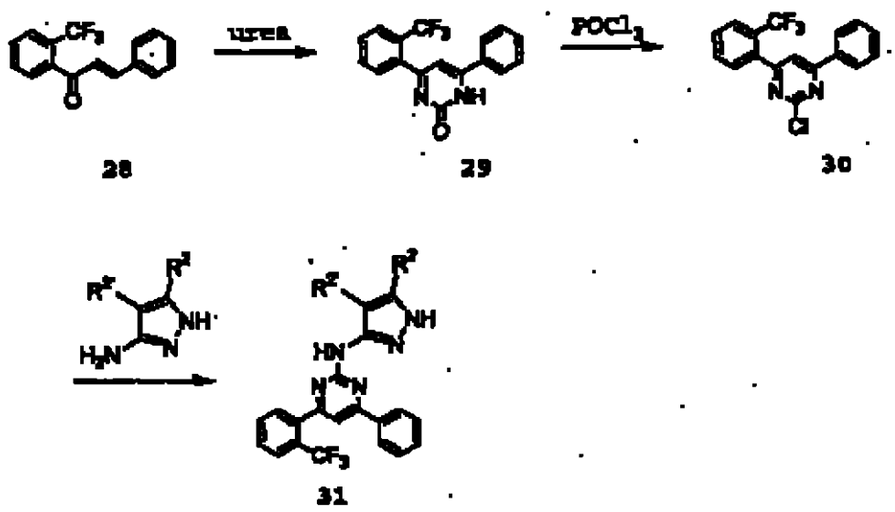
Método K



El método K muestra una ruta para la preparación de los compuestos de fórmula VI. Un material de partida versátil es el 2,4,6-tricloro-[1,3,5]triazina 25, en el cual los substituyentes cloro pueden ser secuencialmente desplazados. El desplazamiento de uno de esto scloros por un reactivo arilo de Grignard o un ácido aril borónico se describe en la solicitud de patente PCT WO 01/25220 y *Helv. Chim. Acta*, 33, 1365 (1950). El desplazamiento de uno de los cloros por una anillo heteroarilo se describe en WO 01/25220 ; *J. Het. Chem.*, 11, 417 (1974); y *Tetrahedron* 31, 1879 (1975). Estas reacciones proporcionan una 2,4-dicloro-(6-

substituída)[1,3,5]triazina 26 que es un intermediario útil para la preparación de los compuestos de fórmula VI. Alternativamente, el intermediario 26 puede ser obtenido al crear el anillo triazina por métodos conocidos. Ver la patente US 2,832,779; y la patente US 2,691020 junto con *J. Am. Chem. Soc.* 60, 1656 (1938). A suvez, uno de los cloros del 26 pueden ser desplazados como se describío anteriormente para proporcionar 2-cloro-(4,6-disubstituída)[1,3,5]triazine 27. El tratamiento del 27 con un aminopirazol apropiado proporciona el compuesto deseado de fórmula VI.

Método L



El método L muestra una ruta para preparar los compuestos de la fórmula VII. Por propósitos ilustrativos, la trifluorometilchalcona 28 es usada como un material de partida; sin embargo, sería claro para una persona versada en la materia que otros anillos pueden ser

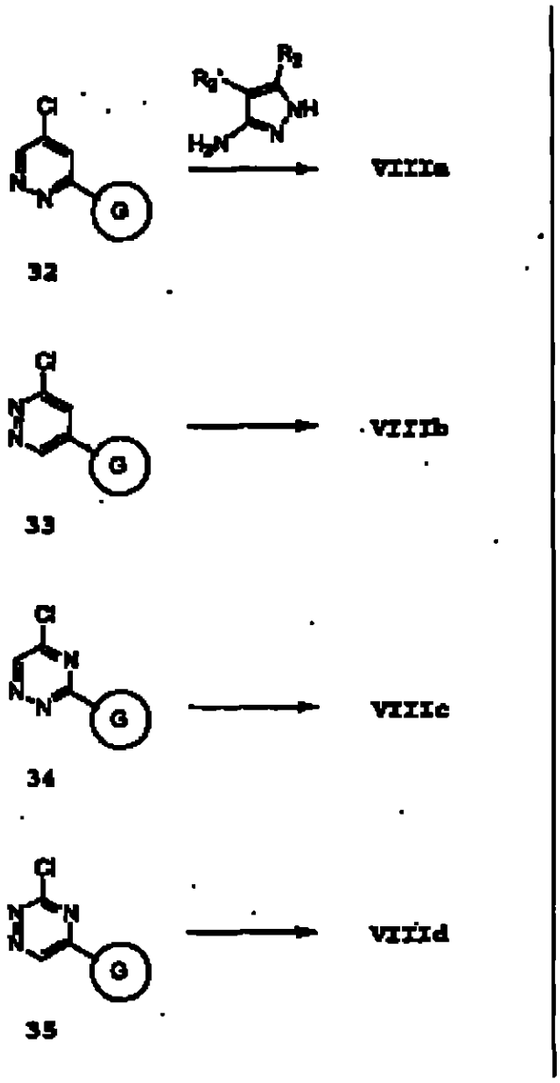
empleados en lugar de los anillos trifluorometilfenil y fenil del compuesto 28.

Las chalconas substituídas pueden ser preparadas por métodos conocidos, por ejemplo, tal como se describe en la *Indian J. Chemistry*, 32B, 449 (1993). La condensación de una chalcona con urea proporciona la pirimidinona 29, que puede ser tratada con $POCl_3$ para proporcionar la cloropirimidina 30. Ver *J. Chem. Eng. Data*, 30 (4) 512 (1985) y *Egypt. J. Chem.*, 37 (3), 283 (1994). En un enfoque alternativo al compuesto 30, uno de los anillos arilo unidos a la pirimidina es introducido por desplazamiento del grupo 4-cloro del 2,4-dicloro-(6-aril)-pirimidina mediante un ácido aril borónico empleando un catalizador de paladio tal como el $(Ph_3P)_4Pd$ en la presencia de una base tal como carbonato de sodio como se describe en *Bioorg. Med. Lett.*, 9 (7), 1057 (1999). El desplazamiento del cloro del compuesto 30 por un aminopirazol apropiado proporciona los compuestos de esta invenicón, tal como el 31. La última etapa de este método es ilustrada mediante el siguiente procedimiento.

[4-(4-Metilpiperidin-1-il)-pirimidin-2-il]-(5-metil-2*H*-pirazol-3-il)-amina. A una solución de 2-cloro-4-(4-metilpiperidin-1-il)-pirimidina (preparada empleando un procedimiento similar a aquel reportado en *Eur. J. Med. Chem.*, 26 (7) 729 (1991)) (222 mg, 1.05 mmol) en BuOH (5 mL) se adicionó 3-amino-5-metil-2*H*-pirazol (305mg, 3.15 mmol) y la mezcla de reacción fue luego calentada bajo

reflujo durante la noche. El solvente fue evaporado y el residuo disuelto en una mezcla etanol/agua (1/3,4 mL). Se adicionó Carbonato de Potasio (57mg, 0.41 mmol) y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 2 horas. La suspensión resultante fue filtrada, lavada con agua, dos veces, y enjuagada con éter, dos veces, para proporcionar el compuesto del titulo como un sólido blanco (143mg, 50%) : pf 193-195 C ; ^{1}H RMN (DMSO) δ 0. 91 (3H, d), 1.04 (2H, m), 1.67 (3H, m), 2.16 (3H, s), 2.83 (2H, t), 4.31 (2H, m), 6.19 (2H, m), 7.87 (1H, d), 8.80 (1H, br s), 11.71 (1H, s); IR (sólido) 1627, 1579, 1541, 1498, 1417, 1388, 1322, 1246; EM 273.3 $(M+H)^+$.

Método M

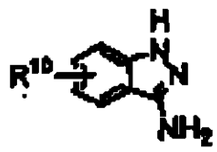


El Método M proporciona rutas para obtener compuestos de fórmula VIII. Un procedimiento general para el dezplazamiento del cloro de un 4-cloro-6-substituido-piridazina, 32, con un pirazol apropiadamente substituido para proporcionar VIIIa se describe en *J. Het. Chem.*, 20, 1473 (1983). Reacciones análogas pueden ser llevadas a cabo como sigue: (a) con 3-cloro-5-substituida-piridazine, 33, para proporcionar VIIIb se describe en *J. Med. Chem.*, 41 (3), 311 (1998); (b) con 5-cloro-3-substituida[1,2,4]triazina, 34, para proporcionar VIIIc se describe en *Heterocycles*, 26 (12), 3259 (1987); y (c)

con 3-cloro5-substituida-[1,2,4]triazina, 35, para proporcionar VIIId se describe en *Pol. J. Chem.*, 57,7, (1983); *Indian J. Chem. Sect. B*, 26,496 (1987); y *Agric. Biol. Chem.*, 54 (12), 3367 (1990). Un procedimiento alternativo para los compuestos de la fórmula VIIIc se desribe en *Indian J. Chem. Sect. B*, 29 (5), 435 (1990).

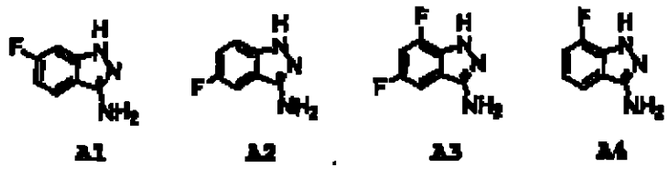
Los compuestos de la fórmula IX son preparados por métodos substancialmente similares a aquellos descritos anteriormente para los compuestos que contienen pirazol de la fórmula 1. Los métodos A-J pueden ser empleados para preparar los compuestos que contienen triazol de la fórmula IX mediante el reemplazo del compuesto amino-pirazol con un compuesto amino-triazol. Tales métodos son específicamente ejemplificados por los Ejemplos Sintéticos 415-422 indicados más adelante. El intermediario amino-triazol puede ser obtenido mediante métodos descritos en *J. Org. Chem.* USSR, 27, 952-957 (1991).

Ciertos intermediarios sintéticos que son útiles para preparar los inhibidores de protein quinasa de esta invención son nuevos. En consecuencia, otro aspecto de esta invención se relaciona con un compuesto 3-aminoindazol de fórmula A:

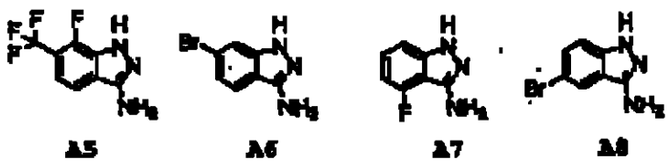


A

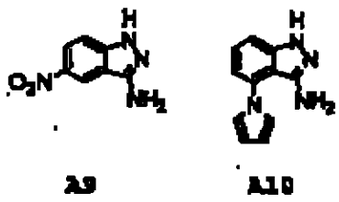
en donde R^{10} es de uno a tres substituyentes que son cada uno independientemente seleccionados de fluoro, bromo, haloalquilo C_{1-6}, nitro, o 1-pirrolilo. Ejemplos de tales compuestos incluyen los siguientes:



A1 A2 A3 A4

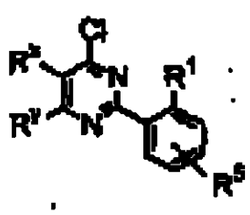


A5 A6 A7 A8



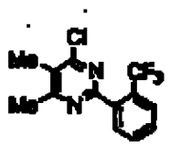
A9 A10

Otro aspecto de la invención se relación con un compuesto 4-cloropirimidina de fórmula B:

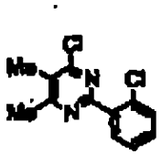


B

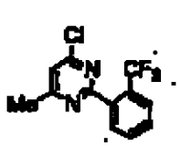
en donde R^x and R^y son como se definieron anteriormente; R^1 se selecciona de Cl, F, CF_3, CN, o NO_2; y es de uno a tres substituyentes que son cada uno independientemente seleccionados de H, Cl, F, CF_3, NO_2, o CN; con la condición de que R^1 y R^5 no sean simultáneamente Cl. Ejemplos de compuestos de la fórmula B son mostrados a continuación:



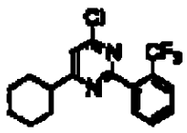
B1



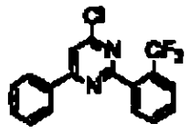
B2



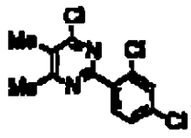
B3



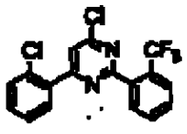
B4



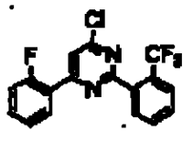
B5



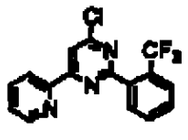
B6



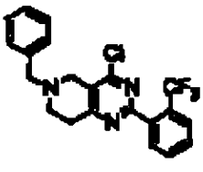
B7



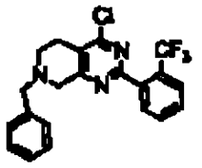
B8



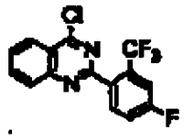
B9



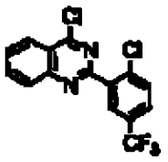
B10



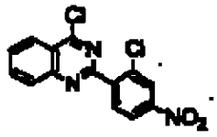
B11



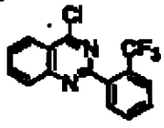
B12



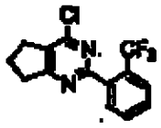
B13



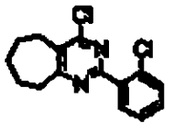
B14



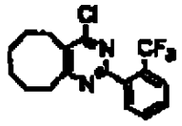
B15



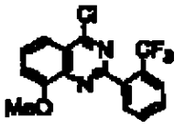
B16



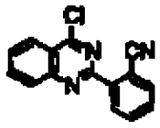
B17



B18

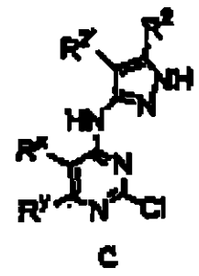


B19



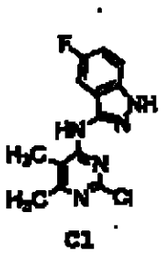
B20

Otro aspecto de esta invención se relaciona con los compuestos de la fórmula C:

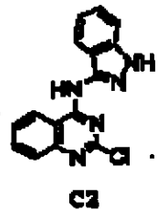


C

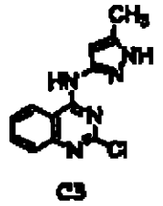
en donde R^x, R^y, R^2, y $R^{2'}$ son como se definieron anteriormente. Ejemplos de compuestos de la fórmula C son mostrados a continuación:



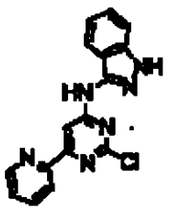
C1



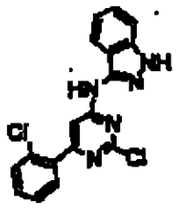
C2



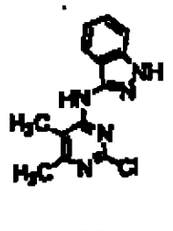
C3



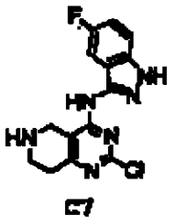
C4



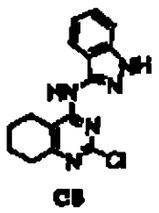
C5



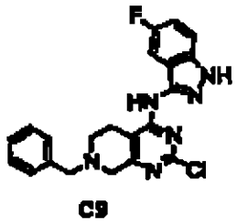
C6



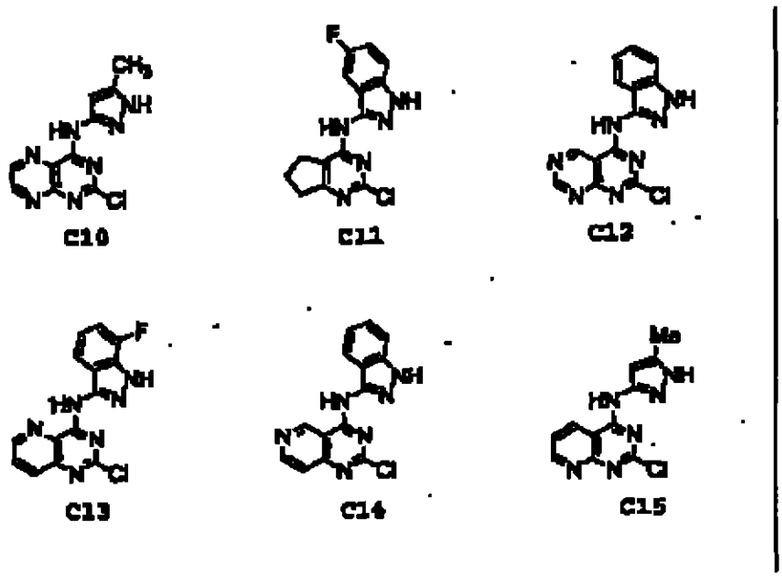
C7



C8



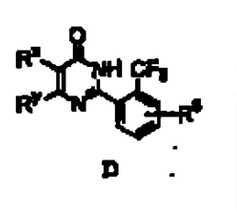
C9



C10 C11 C12

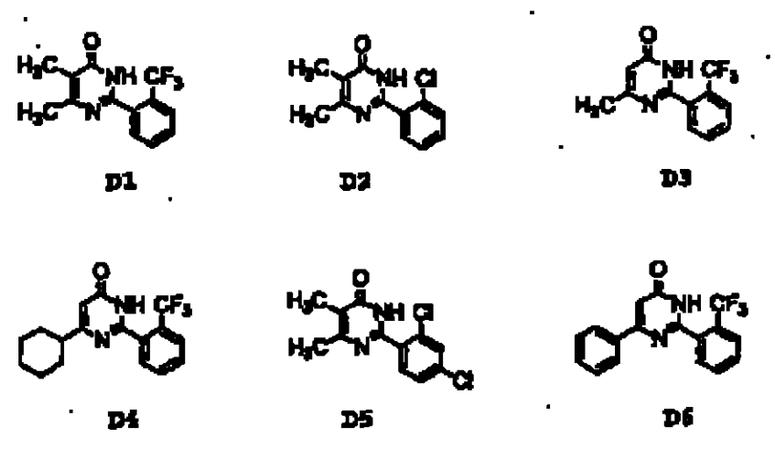
C13 C14 C15

Aún otro aspecto de esta invención se relaciona con los compuestos de la fórmula D:



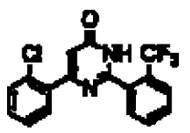
D

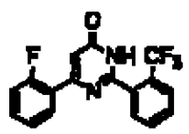
en donde R^5, R^X y R^Y son como se definieron anteriormente. Ejemplos de compuestos de la fórmula D y otros intermediarios pirimidinona útiles son mostrados a continuación:

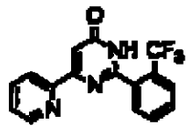


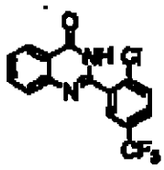
D1 D2 D3

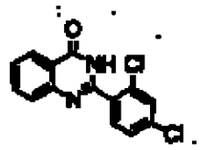
D4 D5 D6

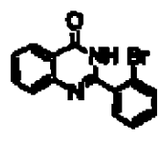

D7

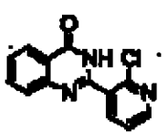

D8

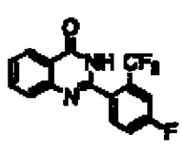

D9

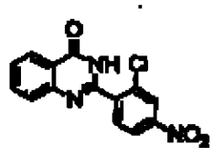

D10

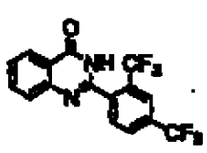

D11

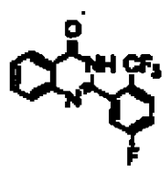

D12

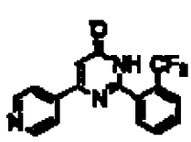

D13

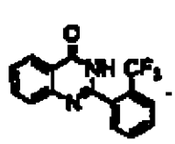

D14


D15


D16


D17


D18


D20

Para que la invención aquí descrita pueda ser más completamente entendida, los siguientes ejemplos son indicados. Debe entenderse que estos ejemplos son solo para propósitos ilustrativos y no son para ser interpretados como limitantes de esta invención en cualquier manera.

EJEMPLOS SINTETICOS

Los siguientes métodos de HPLC fueron empleados en el análisis de los compuestos como se específica en los Ejemplos Sintéticos indicados más adelante. Tal como se usa aquí, el término "R_t" hace referencia al tiempo de retención observado para el compuesto usando el método de HPLC especificado.

HPLC-MétodoA:

Columna: C18, 3 um, 2.1 X 50 mm,"Iluminación" mediante Cromatografía de Jones

Gradiente: 100% agua (que contiene 1% acetonitrilo, 0. 1% TFA) a 100% acetonitrilo (que contiene 0. 1% TFA) durante 4.0 min, mantenido a 100% acetonitrilo por 1.4 min y retornando a las condiciones iniciales. Tiempo total de corrida 7.0 min. Velocidad de Flujo: 0.8 mL/min.

HPLC-Método B:

Columna: C18, 5 um, 4.6 X 150 mm "Dynamax" de Rainin

Gradiente: 100% agua (que contiene 1% acetonitrilo, 0. 1% TFA) a 100% acetonitrilo (que contiene 0.1% TFA) durante 20 min, mantenido a 100% acetonitrilo por 7.0 min y retornando a las condiciones iniciales. Tiempo total de corrida 31.5 min. Velocidad de Flujo: 1.0 mL/min.

HPLC-Método C:

Columna: Ciano, 5 um, 4.6 X 150 mm "Microsorb" de Varian.

Gradiente: 99% agua (0.1% TFA), 1% acetonitrilo (que contiene 0.1% TFA) a 50% agua (0.1% TFA), 50% acetonitrilo (que contiene 0.1% TFA) durante 20 min, manteniendo por 8.0 min y retornando a las condiciones iniciales. Tiempo total de corrida 30 min. Velocidad de Flujo: 1.0 mL/min.

HPLC-Método D:

Columna: Waters (YMC) ODS-AQ 2.0x50mm, S5,120A.

Gradiente: 90% agua (0.2% Acido fórmico), 10% acetonitrilo (que contiene 0.1% ácido fórmico) a 10% agua (0.1% ácido fórmico), 90% acetonitrilo (que contiene 0.1% de ácido fórmico) durante 5.0 min, mantenido por 0.8 min y retornando a las condiciones iniciales. Tiempo total de corrida 7.0 min. Velocidad de Flujo: 1.0 mL/min.

HPLC-Método E:

Columna: 50x2. Omm Hypersil C18 BDS; 5 pm

Gradiente: elución 100% agua (0.1% TFA), a 5% agua (0.1% TFA), 95% acetonitrilo (que contiene 0.1% TFA) durante 2.1 min, retornando a las condiciones iniciales después de 2.3 min. Velocidad de Flujo: 1 mL/min.

Ejemplo 1 **[2-(2-Clorofenil)-5,6-dimetilpirimidin-4-il]-(5-Metil-2H-pirazol-3-il)-amina (II-1)** : ^{1}HRMN (500 MHz, DMSO-d6) δ10. 4 (s, br, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.68 (m, 1H),

7.60 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.22 (s, 3H); SM 314.1 (M+H).

Ejemplo 2 **[2-(2-Cloro-fenil)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cicloheptapirimidin-4-il]- (1H-indazol-3-il)-amina (II-2)** : Preparado con un 30% de rendimiento. ^{1}HRMN (500MHz, DMSO-d6) δ 1.72 (m, 4H), 1.91 (m, 2H), 3.02 (m, 4H), 7.05 (t, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.59 (d, 1H), 10.4 (m, 1H), 13.11 (br. s, 1H) ; EI-SM 390.2 (M+H); HPLC-Método A, R_t 2.99 min.

Ejemplo 3 **(5-Fluoro-1H-indazol-3-il)-[2-(2trifluorometil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-amina (II-3)** : El compuesto II-18 (90 mg, 0.17 mmol) fue tratado con un peso igual de Pd/C (10%) en ácido fórmico 4.4% en MeOH a temperatura ambiente por 14 h. La mezcla fue filtrada a través de celita, el filtrado fue evaporado, y el producto crudo fue purificado mediante HPLC para proporcionar 18 mg (24%) del producto deseado como un sólido amarillo pálido. ^{1}HRMN (500 MHz, DMSO-d6) δ12. 9 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 9.26 (s, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.21 (td, 1H), 7.15 (dd, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.56 (m, 2H), 2.95 (m, 2H) ppm. SM (ES+): m/e= 429. 22 (M+H); HPLC-Método A, R_t 2.88 min.

Ejemplo 4 **[2-(2-Cloro-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-cicloheptapirimidin-4-il]-(7-fluoro-1H-indazol-3-il)-amina (II-4)** : Preparado con un rendimiento del 52% para

obtener un sólido blanco. ^{1}HRMN (500MHz, DMSO-d6) δ 1.72 (m, 4H), 1.92 (m, 2H), 3.00 (m, 4H), 7.02 (td, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.52 (m, 3H), 10.5 (m, 1H), 13.50 (br. s, 1H) ; EI-SM 408. 2 (M+H); HPLC-Método A, R_t 3.00 min.

Ejemplo 5 **[2-(2-Cloro-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-cycloheptapirimidin-4-il]-(5-fluoro-1H-indazol-3-il)-amina (II-5)** : Preparado con un rendimiento del 51%. ^{1}HRMN (500MHz, DMSO-d6) δ 1.71 (m, 4H), 1.91 (m, 2H), 3.01 (m, 4H), 7.24 (td, 1H), 7.41 (m, 2H),, 7.54 (m, 4H), 10.5 (m, 1H), 13.1 (br. s, 1H) ; EI-SM 408.2 (M+H); HPLC-Método A, R_t 3.05 min.

Ejemplo 6 **[2-(2-Cloro-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohеptapirimidin-4-il]-(5,7-difluoro-1H-indazol-3-il)-amina (II-6)** : Preparado de acuerdo al método C con un rendimiento del 72%. ^{1}HRMN (500MHz, DMSO-d6) δ 1.72 (m, 4H), 1.91 (m, 2H), 3.01 (m, 4H), 7.31 (m, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.54 (m, 3H), 10.5 (m, 1H), 13.6 (br. s, 1H); EI-SM 426.2 (M+H); HPLC-Método A, R_t 3.21 min.

Ejemplo 7 **(7-Fluoro-1H-indazol-3-il)-[2-(2-trifluorometil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-amina (II-7)** : Preparado con un rendimiento del 62%. ^{1}HRMN (500 MHz, DMSO-d6) δ13. 5 (s, br, 1H), 10.1 (s, br, 1H), 7.75 (m, 4H), 7.33 (d, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.00 (td, 1H), 2.80 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 1.89 (br, 4H) ppm; LC-SM

(ES+) 428.44 (M+H), (ES-) 426.43 (M-H); HPLC-Método A, R_t 3.02 min.

Ejemplo 8 **(5-Fluoro-1H-indazol-3-il)-[2-(2-trifluorometil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-amina (II-8)** : Preparado en un rendimiento del 53%. ^{1}HRMN (500 MHz, DMSO-d6) δ13.1 (s, 1H), 10.2 (s, br, 1H), 7.75 (m, 4H), 7.50 (dd, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.21 (td, 1H), 2.80 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 1.88 (m, 4H) ppm; MS (ES+) 428.43 (M+H), (ES-) 426.43 (M-H); HPLC-Método A, R_t 3.01 min.

Ejemplo 9 **(5,7-Difluoro-1H-indazol-3-il)-[2-(2-trifluorometil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4il]-amina (II-9)** : Preparado con un rendimiento del 37%. ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d6) δ13. 7 (s, 1H), 10.2 (s, br, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.76 (t, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.31 (t, 1H), 7.18 (d, 1H), 2.81 (t, br, 2H), 2.72 (t, br, 2H), 1.90 (m, 4H) ppm; MS (ES+) 446.42 (M+H), (ES-) 444.37 (M-H); HPLC-Método A, R_t 3.09 min.

Ejemplo 10 **(5-Trifluorometil-1H-indazol-3-il)-[2-(2-trifluorometil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-amina (II-10)** : Preparado mediante el Método C en etanol con un rendimiento del 35%. ^{1}HRMN (500 MHz, DMSO-d6) δ13. 2 (s, 1H), 10.1 (s, br, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.66 (m, 4H), 7.57 (d, 1H), 2.79 (m, 2H), 2.73 (m,

2H), 1.89 (m, 4H) ppm. MS (ES+) 478.45 (M+H), (ES-) 47. 6. 42 (M-H); HPLC-Método A, R_t 3.21 min.

Ejemplo 11 **(5,7-difluoro-1H-indazol-3-il)-[2-(2trifluorometil-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-cicloheptapirimidin-4-il]-amina** (II-11) : Preparado con un rendimiento del 60%. Sólido blanco. ^{1}HRMN (500MHz, DMSO-d6) δ 1.72 (m, 4H), 1.91 (m, 2H), 3.01 (m, 4H), 7.15 (dd, 1H), 7.30 (td, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.72 (t, 1H),, 7. 78 (d, 1H), 10.2 (m, 1H), 13.5 (br.-s, 1H) ; EI-MS 460.2 (M+H); HPLC-Método A,
R_t 3.13 min.

Ejemplo 12 **(6-Bencil-2-(2-trifluorometil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-(5-fluoro-1H-indazol-3-il)-amina** (II-12) : Preparado con un rendimiento del 49%. ^{1}HRMN (500 MHz, DMSO-d6) δ12. 8 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.44 (m, 4H), 7.37 (t, 2H), 7.29 (t, 1H), 7.19 (m, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.81 (s, br, 4H) ppm; LC-MS (ES+) 519.24 (M+H); HPLC-Método A, R_t 3.11 min.

Ejemplo 13 **(1H-Indazol-3-il)-[2-(2-trifluorometil-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-cicloheptapirimidin-4-il]amina** (II-13) :_Preparado con un rendimiento del 40%. ^{1}HRMN (500MHz, DMSO-d6) δ 1.70 (m, 4H), 1.90 (m, 2H), 3.00 (m, 4H), 7.01 (t, 1H), 7.30 (td, 1H), 7.44 (d, 1H)., 7.49 (d,

1H), 7.68 (m, 3H), 7.77 (d, 1H), 10.01 (m, 1H), 12.83 (s, 1H) ; EI-MS 424.2 (M+H); HPLC-Método A, R_t 3.17 min.

Ejemplo 14 **(7-Fluoro-1H-indazol-3-il)-[2-(2-trifluorometil-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-cicloheptapirimidin-4-il]-amina (II-14)** : Preparado en un rendimiento del 78%. ^{1}HRMN (500MHz, DMSO-d6) δ 1.71 (m, 4H), 1.91 (m, 2H), 3.00 (m, 4H), 6.98 (td, 1H), 7.16 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.68 (m, 3H), 7.77 (d, 1H), 10.25 (m, 1H), 13.40 (br. s, 1H) ; EI-MS 442.2 (M+H) ; HPLC-Método A, R_t 3.12 min.

Ejemplo 15 **(5-Fluoro-1H-indazol-3-il)-[2-(2-trifluorometil-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-cicloheptapirimidin-4-il]-amina (II-15)** : Preparado en un rendimiento del 63%. ^{1}HRMN (500MHz, DMSO-d6) δ 1.71 (m, 4H), 1.91 (m, 2H), 3.00 (m, 4H), 7.20 (td, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.69 (br. t, 2H), 7.74 (m, 1H), 7.79 (d, 1H), 10.35 (m, 1H), 13.00 (br. s, 1H) ; EI-MS 442.2 (M+H); HPLC-Método A, R_t 3.21 min.

Ejemplo 16 **(5-Fluoro-1H-indazol-3-il)-[2-(2-trifluorometil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3d]pirimidin-4-il]-amina (II-16)** : Una solución del compuesto II-12 (45mg, 0.087 mmol) en metanol (4. 4% HCOOH) fue tratada con un peso igual de Pd/C (10%) a temperatura ambiente por 14 h. La mezcla fue filtrada a través de celita, el filtrado evaporado, y el producto crudo fue purificado mediante HPLC preparativo para

proporcionar 15 mg (41%) del producto deseado como un sólido amarillo. ^{1}HRMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 12.9 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 9.32 (s, 2H, TFA-OH), 7.72 (d, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.00 (m, 2H) ppm ; LC-MS (ES+) 429.20 (M+H); HPLC-Método A, R_t 2.79 min.

Ejemplo 17 **(1H-indazol-3-il)-[2-(2-trifluorometilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il]-amina (II-17)** : Preparado en un rendimiento del 58%. ^{1}HRMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.0 (s, 1H), 10.3 (s, br, 1H), 7.74 (m, 4H), 7.51 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.03 (t, 1H), 2.82 (m, 2H), 2.73 (m, 2H), 1.90 (m, 4H) ppm; LC-MS (ES+) 410.21 (M+H); HPLC-Método A, R_t 2.99 min.

Ejemplo 18 **(7-Bencil-2-(2-trifluorometil-fenil)5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-(5-fluoro-1H-indazol-3-il)-amina (II-18)** : Preparado a partir del compuesto B11 con un rendimiento del 92%. ^{1}HRMN (500 MHz,, DMSO-d6) δ 12.9 (s, 1H), 10.5 (s, br, 1H), 9.58 (s, 1H, TFA-OH), 7.71 (d, 1H), 7.52 (m, 9H), 7.19 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.20 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.00 (m, 2H) ppm; LC-MS (ES+) 519.23 (M+H); HPLC-Método A, R_t 3. 23 min.

Ejemplo 19 **(1H-Indazol-3-il)-[6-metil-2-(2trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-il]-amina (II-19)** : Preparado con un rendimiento del 42%. Punto de fusión 235-237 °C; ^{1}HRMN

(500 MHz, DMSO) δ 2.44 (3H, s), 7.09 (1H, J=7.5 Hz, t), 7.40 (1H, J=7.1 Hz, t), 7.49 (1H, J=8.3 Hz, d), 7.70 (3H, m), 7.79 (1H, J=7.3 Hz, t), 7.87 (1H, J=8.3 Hz, d), 8.03 (1H, J=7.7 Hz, d), 10.3 (1H, s), 12. 6 (1H, s) ppm; HPLC-Método A, R_t 2.958 min; MS (FIA) 370.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 20 **(1H-Indazol-3-il)-[6-fenil-2-(2trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-il]-amina (II-20)** : Preparado con un rendimiento del 32%. ^{1}HRMN (500 MHz, DMSO) δ 6.94 (1H, J=7.4 Hz, t), 7.24 (1H, J=7. 4 Hz, t), 7.33 (1H, J=8.4 Hz, d), 7.42 (3H, m), 7.57 (1H, J=7.3 Hz, t), 7.68 (2H, m), 7.75 (1H, J=7.9 Hz, d), 7.93 (3H, m), 8.18 (1H, br s), 10.45 (1H, br s), 12.5 (1H, br s) ppm; HPLC-Método A, R_t 4.0 min; MS (FIA) 432.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 21 **(1H-Indazol-3-il)-[6-(piridin-4-il)-2-(2trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-il]-amina (II-21)** : Preparado con un rendimiento del 12%. ^{1}HRMN (500 MHz, DMSO) δ 7.16 (1H, J=7.4 Hz, t), 7.46 (1H, J=7.6 Hz, t), 7.56 (1H, J=8. 3 Hz, d), 7.80 (1H, J=7.2 Hz, t), 7.90 (2H, m), 7.97 (1H, J=7.8 Hz, d), 8.09 (1H, br), 8.22 (2H, J=4.9 Hz, d), 8.45 (1H, br s), 8.93 (2H, J=4.8 Hz, d), 10.9 (1H, br s), 12.8 (1H, br s) ppm; HPLC-Método A, R_t 3.307 min; MS (FIA) 433.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 22 **(1H-Indazol-3-il)-[6-(piridin-2-il)-2-(2trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-il]-amina (II-22)** : Preparado con un rendimiento del 42%. ^{1}HRMN (500 MHz,

DMSO) δ 7.07 (1H, J=7.4 Hz, t), 7.36 (1H, J=7.4 Hz, t), 7.46 (1H, J=7.4 Hz, d), 7.53 (1H, J=5.0 Hz, t), 7.70 (1H, J=7.4 Hz, t), 7.79 (1H, J=7.1 Hz, t), 7. 83 (1H, J=7.4 Hz, d), 7.88 (1H, J=7.8 Hz, d), 7.97 (1H, J=7.7 Hz, t), 8.02 (1H, J=5.5 Hz, br d), 8.36 (1H, J=7.8 Hz, d), 8.75 (2H, J=4.1 Hz, d), 10.5 (1H, br s), 12.7 (1H, br s) ppm; HPLC-Método A, R_t 3.677 min; MS (FIA) 433.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 23 **[6-(2-Clorofenil)-2-(2-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-il]-(1H-indazol-3-il)-amina (II-23)** : Preparado con un rendimiento del 44%; ^{1}HRMN (500 MHz, DMSO) δ 7.08 (1H, J=7.5 Hz, t), 7.37 (1H, J=7. 5 Hz, t), 7.45 (1H, J=8.4 Hz, d), 7.51 (2H, m), 7.61 (1H, J=7.4,1.9 Hz, dd), 7.69 (2H, m), 7.79 (2H, J=4.0 Hz, d), 7.86 (3H, J=7.8 Hz, d), 8.04 (2H, J=6.2 Hz, br d), 10.7 (1H, br s), 12.6 (1H, br s) ppm; HPLC-Método A, R_t 3.552 min; MS (FIA) 466.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 24 **[5,6-Dimetil-2-(2-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-il]-(1H-indazol-3-il)-amina (II-24)** : Preparado con un rendimiento del 35%; pf 183-186 °C ; ^{1}HRMN (500 MHz, DMSO) δ 2.14 (3H, s), 2.27 (3H, s), 6. 85 (1H, J=7, 5 Hz, t), 7.15 (1H, J=7.6 Hz, t), 7.32 (3H, m), 7.38 (1H, J=7.5 Hz, t), 7.42 (1H, J=7.4 Hz, t), 7.53 (1H, J=7.6 Hz, d), 8.88 (1H, s), 12. 5 (1H, s) ppm; HPLC-Método A, R_t 2.889 min.; MS (FIA) 384.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 25 **[5,6-Dimetil-2-(2-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-il]-(5-fluoro-1H-indazol-3-il)-amino (II-25)** : Preparado con un rendimiento del 44%. Punto de fusión 160-163 °C; ^{1}HRMN (500 MHz, DMSO) δ 2.27 (3H, s), 2.40 (3H, s), 7.16 (2H, m), 7. 44 (2H, m), 7.52 (1H, J=7.4 Hz, t), 7.57 (1H, J=7.4 Hz, t), 7.67 (1H, J=7.8 Hz, d), 9.03 (1H, s), 12.75 (1H, s) ppm; HPLC-Método A, Rt 2.790 min; MS (FIA) 402.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 26 **[2-(2-Clorofenil)-5,6-dimetil-pirimidin-4-il]-(1H-indazol-3-il)-amina (II-26)** : Preparado con un rendimiento del 30%. ^{1}HRMN (500 MHz, DMSO) δ 2.14 (3H, s), 2.33 (3H, s), 6.84 (1H, J=7. 4 Hz, t), 7.13 (1H, J=7. 4 Hz, t), 7.19 (1H, J=6.9 Hz, br t), 7.27 (1H, J=7.4 Hz, d), 7.32 (3H, br m), 7.37 (1H, J=7.1 Hz, d), 10.0 (1H, br), 12.8 (1H, br s) ppm; δ 2.919 min; MS (FIA) 350.1 $(M+H)^+$

Ejemplo 27 **[5,6-Dimetil-2-(2-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-il]-(7-fluoro-1H-indazol-3-il)-amina (II-27)** : Preparado con un rendimiento del 92%. ^{1}HRMN (500 MHz, DMSO) δ 2.33 (3H, s), 2.50 (3H, s), 6.97 (1H, m), 7.15 (1H, m), 7.30 (1H, J=8. 1 Hz, d), 7.65 (3H, m), 7.76 (1H, J=7.5 Hz, d), 10.0 (1H, s), 13.4 (1H, s) ppm; HPLC-Método A, R_t 3. 053 min; MS (FIA) 402.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 28 **(5,7-Difluoro-1H-indazol-3-il)-[5,6-Dimetil-2-(2-trifluorometil-fenil)-pyrimidin-4-il]-amina (II 28):** Preparado con un rendimiento del 50%. ^{1}HRMN (500 MHz, DMSO) δ 2.42 (3H, s), 2.63 (3H, s), 7.22 (1H, J=7.6 Hz, d), 7.38 (1H, J=9. 3,1.7 Hz, dt), 7.71 (1H, m), 7.75 (1H, J=7.0 Hz, d), 7. 79 (1H,J=6. 7 Hz, d), 7. 86 (1H, J=8. 0 Hz, d), 10.0 (1H, s), 13.2 (1H, s) ppm; HPLC-Método A, R_t 3.111 min; MS (FIA) 420.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 29 **[2-(2-Clorofenil)-5,6-dimetil-pirimidin-4-il]-(5,7-difluoro-1H-indazol-3-il)-amina (II-29)** : Preparado con un rendimiento del 58%. ^{1}HRMN (500 MHz, DMSO) δ 2.47 (3H, s), 2. 66 (3H, s), 7.44 (2H, m), 7.53 (1H, m), 7.64 (3H, m), 10.4 (1H, br), 13.8 (1H, br s) ppm; HPLC-Método A, R_t 2.921 min; MS (FIA) 386.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 30 **[2-(2-Clorofenil)-5,6-dimetil-pirimidin-4-il]-(7-fluoro-1H-indazol-3-il)-amina (II-30)** : Preparado con un rendimiento del 70%. ^{1}HRMN (500 MHz, DMSO) δ 2.35 (3H, s), 2.51 (3H, s), 7.03 (1H, J=7.8,4.4 Hz, dt), 7.22 (1H, m), 7.33 (1H, J=7.4 Hz, t), 7.42 (1H, m), 9.19 (1H, s), 13.3 (1H, s) ppm; HPLC-Método A, R_t 2.859 min; MS (FIA) 368.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 31 **[2-(2-Clorofenil)-5,6-dimetil-pirimidin-4-il]-(5-fluoro-1H-indazol-3-il)-amina (II-31)** : Preparado con un rendimiento del 86%. ^{1}HRMN (500 MHz, DMSO) δ 2.49 (3H, s), 2.68 (3H, s), 7.38 (1H, J=9.0 Hz, t), 7.54 (2H, m),

7.67 (4H, m), 10.5 (1H, br), 13.2 (1H, br s) ppm; HPLC-Método A, R_t 2.850 min; MS (FIA) 368.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 32 **[2-(2,4-Diclorofenil)-5,6-dimetilpirimidin-4-il]-(1H-indazol-3-il)-amina (II-32)** : Preparado con un rendimiento del 52%. ^{1}HRMN (500 MHz, DMSO) δ 2.46 (3H, s), 2.64 (3H, s), 7.16 (1H, J=7.5 Hz, t), 7.46 (1H, J=7.6 Hz, t), 7.61 (2H, m), 7.68 (2H, J=8.2 Hz, d), 7.82 (1H, m), 10.2 (1H, br), 13.0 (1H, br s) ppm; HPLC-Método A, R_t 2.983 min; MS (FIA) 384.1 (M+H).

Ejemplo 33 **(5-Metil-2H-pirazol-3-yl)-[2-(2-metilfenil)-quinazolin-4-yl]-amina (II-33)** : ^{1}HRMN (DMSO) δ 1.21 (3H, s), 2.25 (3H, s), 6.53 (1H, s), 7.38 (4H, m), 7.62 (1H, d), 7.73 (1H, d), 7.81 (1H, d), 7.89 (1H, t), 8.70 (1H, s), 12.20 (1H, s); MS 316.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 34 **[2-(2,4-Difluorofenil)-quinazolin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (II-34)** : ^{1}HRMN (500 MHz, DMSO-d6) δ12.4 (br s, 1H), 10.8 (br s, 1H), 8.58 (d, 1H), 7.97 (m, 1H), 8.36 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 2.30 (s, 3H); MS 338.07 (M+H).

Ejemplo 35 **[2-(2,5-Dimetoxifenil)-quinazolin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (II-35)** : ^{1}HRMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 12,5 (br s, 1H), 8.68 (br, (1H, 7.92 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.2 Hz, (1H, 7.65 (t, J = 7.5

Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.14 (m, 2H), 6.51 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.14 (s, 3H); MS 362.2 (M+H).

Ejemplo 36 **[2-(2-clorofenil)-quinazolin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (II-36)** : ^{1}HRMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 11.8 (br, 1H), 8.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.00 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.67 (d, J = 7.8 Hz, (1H, 7.61 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.56 (s, (1H, 2.18 (s, 3H); MS 336.1 (M+H).

Ejemplo 37 **[2-(2-Metoxifenil)-quinazolin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (II-37)** : ^{1}HRMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.78 (s, br, 1H), 8.00 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.74 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.58 (s, br, 1H), 3.90 (s. 3H), 2.21 (s, 3H); MS 332.1 (M+H).

Ejemplo 38 **[2-(2,6-Dimetilfenil)-quinazolin4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (II-38)** : ^{1}HRMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 12.2 (s, br, 2H), 8.88 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.05 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.37 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.36 (s, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.15 (s, 6H); MS 330.1 (M+H).

Ejemplo 39 **[2-(2-Acetylfenil)-quinazolin-4-yl]-(5metil-2H-pirazol-3-yl)-amina (II-39)** : ^{1}HRMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 12.35 (s, br, 1H), 8.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.37 (d, J

= 8.6 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.11 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.89 (m, 2H), 7.77 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.04 (s, 3H) MS 344.1 (M+H).

Ejemplo 40 **[2-(2,3-Dimetilfenil)-quinazolin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (II-40)** : ^{1}HRMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 12.6 (s, br, 1H), 12.1 (s, br, 1H), 8.91 (d, J = 7. 7 Hz, 1H), 8.14 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.32 (s, 3H); MS 330.1 (M+H).

Ejemplo 41 **(5-Metil-2H-pirazol-3-il)-[2-(2trifluorometilfenil)-quinazolin-4-il]-amina (II-41)** : ^{1}HRMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 12.3 (s, 1H), 10.5 (s, 1H), 8.77 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.85 (m, 3H), 7.56 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 2.27 (s, 3H); MS 370.1 (M+H).

Ejemplo 42 **[2-(2-Etilfenil)-quinazolin-4-il]-(5-Metil-2H-pirazol-3-il)-amina (II-42)** : ^{1}HRMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.80 (m, 1H), 8.02 (s, br, 1H), 7.82 (d, J = 8. 4 Hz, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.41 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 2.75 (q, J = 7. 1 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 0.99 (t, J = 7.5 Hz, 3H); MS 330.1 (M+H).

Ejemplo 43 **(2-Bifenil-2-il-quinazolin-4-yl)-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (II-43)** : ^{1}HRMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.75 (m, 6H), 7.30 (m, 5H), 5.34 (s, 1H), 2.14 (s, 3H); MS 378.2 (M+H).

Ejemplo 44 **[2-(2-Hidroxifenil)-quinazolin-4-il]-(5-Metil-2H-pirazol-3-il)-amina (II-44)**: ^{1}HRMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.9 (s, br, 1H), 8.62 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.60 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6. 92 (m, 2H), 6.45 (s, 1H), 2.27 (s, 3H) ; MS 318.1 (M+H).

Ejemplo 45 **[2-(2-Etoxifenil)-quinazolin-4-il]-(5-Metil-2H-pirazol-3-il)-amina (II-45)** : ^{1}HRMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 12.1 (s, br, 1H), 8.75 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.97 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 7. 8 Hz, 1H), 7. 22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.11 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.22 (t, J = 6.9 Hz, 3H); MS 346.1 (M+H).

Ejemplo 46 **[5-(Tiofen-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[2-(2-trifluorometilfenil)-quinazolin-4-il]-amina (II-46)** : ^{1}HRMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.04 (d, J = 8. 3 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 7.3,8.2 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 6. 5 Hz, 1H), 7. 81 (m, 5H), 7.34 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.87 (s, 1H) ; MS 438.1 (M+H).

Ejemplo 47 **[4-(Tiofen-2-il)-2H-pirazol-3-il]-[2-(2-trifluorometilfenil)-quinazolin-4-il]-amina (II-47)** : Preparado de acuerdo con el Método B. ^{1}HRMN (500MHz, DMSO-d6) δ 6.97 (m, (1H, 7. 08 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.77 (m, 3H), 7.83 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.62 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 10.7 (br. s, 1H) ; EI-MS 438.1 (M+H); HPLC-Método A, R_t 2.97 min.

Ejemplo 48 **(4-Fenil-2H-pirazol-3-il)-[2-(2-trifluorometilfenil)-quinazolin-4-il]-amina (II-48)** : Preparado de acuerdo con el Método B. ^{1}HRMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7.05 (br. s, 1H), 7.14 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (m, 3H), 7.43 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.73 (m, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.95 (m, 1H), 8.12 (br. s, 1H), 8.60 (m, 1H), 10.6 (br. s, 1H) ; EI-MS 432. 2 (M+H); HPLC-Método A, R_t 3.04 min.

Ejemplo 49 **(5-tert-Butyl-2H-pirazol-3-il)-[2-(2-trifluorometil-fenil)-quinazolin-4-il]-amina (II-49)** : ^{1}HRMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.76 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.79 (m, 4H), 7.70 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 1.16 (s, 9H); MS 412.2 (M+H).

Ejemplo 50 **(5-Fenil-2H-pirazol-3-il)-[2-(2-trifluorometilfenil)-quinazolin-4-il]-amina (II-50)** : ^{1}HRMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7.09 (s, 1H), 7.36 (td, J = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.65 (br. d,

J = 8.1 Hz, 2H), 7.78 (m, 2H), 7.90 (m, 4H), 7.95 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.00 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 11.29 (br. s, 1H) ; EI-MS 432.1 (M+H); HPLC-Método A, R_t 3.24 min.

Ejemplo 51 **(4,5-Difenil-2H-pirazol-3-il)-[2-(2trifluorometilfenil)-quinazolin-4-il]-amina (II-51)** : ^{1}HRMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7.13 (m, 1H), 7.18 (m, 5H), 7.36 (m, 5H), 7.62 (m, 3H), 7.73 (m, 2H), 7.85 (m, 1H), 8.48 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 10.02 (s, 1H), 13.19 (s, 1H) ; EI-MS 508.2 (M+H); HPLC-Método A, R_t 3.39 min.

Ejemplo 52 **(4-Carbamoyl-2H-pirazol-3-il)-[2-(2-trifluorometilfenil)-quinazolin-4-il]-amina (II-52)** : Preparado con un rendimiento del 40%. ^{1}HRMN (500MHz, DMSO-d6): δ 12.85 (s, 1H), 12. 77 (s, 1H), 11.80 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.35-7.42 (m, 9H); MS 399.13 (M+H) HPLC-Método A, R_t 2.782 min.

Ejemplo 53 **(2H-Pirazol-3-il)-[2-(2-trifluorometilfenil)-quinazolin-4-il]-amina (II-53)** : Preparado con un rendimiento 38%. ^{1}HRMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 12.52 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 7.91-7.68 (m, 8H), 6.87 (s, 1H). MS: (M+H) 356.17. HPLC-Método A, R_t 2.798 min.

Ejemplo 54 **(5-Hidroxi-2H-pirazol-3-il)-[2-(2-trifluorometilfenil)-quinazolin-4-il]-amina (II-54)** : Preparado con un rendimiento del 36%; ^{1}HRMN (500 MHz,

DMSO-d6) δ 10.61 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.03-7.75 (m, 9H), 5.97 (s, 1H); MS 372.18 (M+H); HPLC-Método A, R_t 2.766 min.

Ejemplo 55 **(5-Ciclopropil-2H-pirazol-3-il)-[2-(2trifluorometil-fenil)-quinazolin-4-il]-amina (II-55)** : Preparado con un rendimiento del 30%. ^{1}HRMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 12.21 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.89-7.45 (m, 8H), 6.48 (s, 1H), 0.89 (m, 2H), 0.62 (s, 2H). MS 396.18 (M+H); HPLC-Método A, R_t 3.069 min.

Ejemplo 56 **(5-Metoximetil-2H-pirazol-3-il)-[2-(2-trifluorometil-fenil)-quinazolin-4-il]-amina (II-56)** : Preparado con un rendimiento del 33%; ^{1}HRMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 12.51 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.81-7.55 (m, 7H), 6.71 (s, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.18 (s, 3H). MS 400.19 (M+H): HPLC-Método A, R_t 2.881 min.

Ejemplo 57 **(1H-indazol-3-il)-[2-(2-trifluorometilfenil)-quinazolin-4-il]-amina (II-57)** : Preparado para obtener 51 mg (rendimiento 78%) como un sólido amarillo pálido. ^{1}HRMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 12.7 (s, 1H), 10.4 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.81 (t, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.46 (m, 4H), 7.36 (d, 1H), 7.22 (t, 1H), 6.91 (t, 1H) ppm; LC-MS (ES+) 406.16 (M+H), (ES-) 404.19 (M-H); HPLC
Método A, R_t 3.00 min.

Ejemplo 58 **(4-Cloro-1H-indaz 1-3-il)-[2-(2-trifluorometil-fenil)-quinazolin-4-il]-amina (II-58)** : Preparado en DMF (rendimiento 70%) como un sólido amarillo pálido. ^{1}HRMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.3 (s, br, 1H), 10.9 (s, br, 1H), 8.60 (d, 1H), 7.97 (t, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.08 (d, 1H) ppm; LC-MS (ES+) 440.10 (M+H), (ES-) 438.12 (M-H); HPLC-Método A, R_t 3.08 min.

Ejemplo 59 **(5-Fluoro-1H-indazol-3-il)-[2-(2-trifluorometil-fenil)-quinazolin-4-il]-amina (II-59)** : Preparado en DMF (rendimiento 34%) como un sólido amarillo pálido. ^{1}HRMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.0 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 7.99 (t, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.79 (d, 1H),. 7.75 (t, 1H), 7.68 (m, 3H), 7.56 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.28 (t, 1H) ppm; LC-MS (ES+) 424.12 (M+H), (ES-) m/e= 422.13 (M H); HPLC-Método A, R_t 3.05 min.

Ejemplo 60 **(7-Fluoro-1H-indazol-3-il)-[2-(2-trifluorometil-fenil)-quinazolin-4-il]-amina (II-60)** : Preparado en DMF (rendimiento 51%) como un sólido amarillo. ^{1}HRMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.4 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 7.95 (t, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.63 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.00 (m, 1H) ppm; LC-MS (ES+) 424.11 (M+H), (ES-) 422.15 (M-H); HPLC

Método A, R_t 3.06 min.

Ejemplo 61 **(5-Metil-1H-indazol-3-il)-[2-(2trifluorometil-fenil)-quinazolin-4-il]-amina (II-61)** : Preparado en DMF (rendimiento 81%) como un sólido amarillo. ^{1}HRMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.0 (s, br, 1H), 8.79 (br, 1H), 8.11 (br, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.82 (m, 5H), 7.46 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 2.33 (s, 3H) ppm; MS (ES+) 420.15 (M+H), (ES-) 418.17 (M-H); HPLC-Método A, R_t 3.07 min.

Ejemplo 62 **[2-(2,6-Dicloro-fenil)-quinazolin-4-il]-(5-fluoro-1H-indazol-3-il)-amina (II-62)** : Preparado en DMF (rendimiento 37%) como un sólido amarillo. ^{1}HRMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.0 (s, 1H), 10.8 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 7.97 (t, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.53 (m, 3H), 7.43 (t, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.23 (t, 1H) ppm; LCMS (ES+) 424.08 (M+H), (ES-) 422.10 (M-H); HPLC-Método A, R_t 3.06 min.

Ejemplo 63 **[2-(2-Cloro-fenil)-quinazolin-4-il]-(1H-indazol-3-il)-amina (II-63)** : Preparado con un rendimiento del 91%. ^{1}HRMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7.06 (t, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.62 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.76 (d, 1H), 11.5 (m, 1H), 13.02 (s, 1H) ; EI-MS 372.1 (M+1) ; HPLC-Método A, R_t 2.93 min.

Ejemplo 64 **(5-Trifluorometil-1H-indazol-3-il)-[2-(2-trifluorometil-fenil)-quinazolin-4-il]-amina (II-64)** : Preparado en DMF (rendimiento 57%) como un sólido amarillo. ^{1}HRMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.4 (s, br, 1H), 11.4 (br, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.98 (t, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.60 (m, 4H), 7.52 (d, 1H) ppm; LC-MS (ES+) 474.12 (M+H), (ES-) 472.17 (M-H); HPLC-Método A, R_t 3.25 min.

Ejemplo 65 **(4-Trifluorometil-1H-indazol-3-il)-[2-(2-trifluorometil-fenil)-quinazolin-4-il]-amina (II-65)** : Preparado en DMF (rendimiento 8%) como un sólido amarillo. ^{1}HRMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.7 (s, br, 1H), 11.2 (br, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.85 (m, 3H), 7.65 (m, 4H), 7.51 (m, 2H) ppm; LC-MS (ES+) 474.13 (M+H), (ES-) 472.17 (M-H); HPLC-Método A, R_t 3.15 min.

Ejemplo 66 **[2-(2,6-Dicloro-fenil)-quinazolin-4-il]-(1H-indazol-3-il)-amina (II-66)** : Preparado en DMF (rendimiento 30%) como un sólido amarillo. ^{1}HRMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 12.9 (s, 1H), 11.1 (s, 1H), 8.69 (d, 1H), 7.95 (t, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.73 (t, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.26 (t, 1H), 6.92 (t, 1H) ppm; LC-MS (ES+) 406.11 (M+H), (ES-) 404.12 (M-H); HPLC-Método A, R_t 3.00 min.

Ejemplo 67 **(1H-indazol-3-il)-[2-(2-metil-fenil)-quinazolin-4-il]-amina (II-67)** : Preparado con un

rendimiento del 55%. ^{1}HRMN (500MHz, DMSO-d6) δ 2.15 (s, 3H), 7.09 (t, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.55 (d 1H), 7.64 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.81 (d, 1H), 12.0 (m, 1H), 13.18 (s, 1H) ; EI-MS 352.2 (M+1) ; HPLC-Método A, R_t 2.93 min.

Ejemplo 68 **(7-Trifluorometil-1H-indazol-3-il)-[2-(2-trifluorometil-fenil)-quinazolin-4-il]-amina (II-68)** : Preparado en DMF (rendimiento 75%) como un sólido amarillo. ^{1}HRMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.5 (s, br, 1H), 11.2 (s, br, 1H), 8.68 (d, 1H), 7.97 (t, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.74 (t, 1H), 7.70 (d, 1H), 7. 68 (d, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.14 (t, 1H) ppm; LC-MS (ES+) 474.11 (M+H), (ES-) 472.14 (M-H); HPLC-Método A, R_t 3.24 min.

Ejemplo 69 **(6-Trifluorometil-1H-indazol-3-il)-[2-(2trifluorometil-fenil)-quinazolin-4-il]-amina (II-69)** : Preparado por el Método B en DMF (rendimiento 78%) como un sólido amarillo. ^{1}HRMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.4 (s, br, 1H), 11.1 (s, br, 1H), 8.67 (d, 1H), 7. 95 (t, 1H), 7.82 (m, 3H), 7.72 (m, 2H), 7.63 (m, 2H), 7.57 (t, 1H), 7.23 (d, 1H) ppm; LC-MS (ES+) 474.12 (M+H), (ES-) 472.15 (M-H); HPLC-Método A, R_t 3.28 min.

Ejemplo 70 **(5-Nitro-1H-indazol-3-il)-[2-(2-trifluorometil-fenil)-quinazolin-4-il]-amina (II-70)** :

Preparado en DMF (rendimiento 82%) como un sólido amarillo. ^{1}HRMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.6 (s, br, 1H), 11.4 (s, br, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.09 (dd, 1H), 7.98 (t, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.61 (m, 3H) ppm; LC-MS (ES+) 451.14 (M+H), (ES-) 449.12 (M-H); HPLC-Método A, R_t 3.02 min.

Ejemplo 71 **(5,7-Difluoro-1H-indazol-3-il)-[2-(2trifluorometil-fenil)-quinazolin-4-il]-amina (II-71) :** Preparado en DMF (rendimiento 60%) como un sólido amarillo. ^{1}HRMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.7 (s, br, 1H), 11.2 (s, br, 1H), 8.73 (d, 1H), 8, 03 (t, İH), 7.88 (d, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.70 (m, 3H), 7.32 (m, 2H) ppm; LC-MS (ES+) 442.14 (M+H), (ES) 440.14 (M-H); HPLC-Método A, R_t 3.11 min.

Ejemplo 72 **(4-Pirrol-1-il-1H-indazol-3-il)-[2-(2-trifluorometil-fenil)-quinazolin-4-il]-amina (II-72) :** Preparado en DMF (rendimiento 33%) como un sólido amarillo. ^{1}HRMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.4 (s, br, 1H), 11.0 (s, br, 1H), 8.53 (d, 1H), 7.98 (t, 1H), 7.75 (m, 4H), 7.62 (m, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.80 (s, 2H), 5.61 (s, 2H) ppm; LC-MS (ES+) 471.18 (M+H), (ES-) 469.18 (M-H); HPLC-Método A, R_t 3.12 min.

Ejemplo 73 **(5-Amino-1H-indazol-3-il)-[2-(2-trifluorometil-fenil)-quinazolin-4-il]-amina (II-73) :** Una solución del compuesto II-70 (70 mg, 0.16 mmol) en

MeOH (2 mL) fue tratada con Raney Ni hasta que la solución fue incolora (aproximadamente 1.5 g de Raney Ni fue adicionado). Después de agitar a temperatura ambiente por 40 min, la mezcla fue filtrada a través de celita, la celita resultante fue lavada con MeOH (5 veces), y el solvente fue evaporado *al vacío* para proporcionar un producto crudo que fue luego purificado por HPLC para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (10 mg, 15%). p. f. 221-223 °C ; ^{1}HRMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.2 (s, br, 1H), 10.7 (s, br, 1H), 9.80 (br, 2H), 8.68 (d, 1H), 7.97 (t, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.65 (m, 5H), 7.30 (d, 1H) ppm; MS (ES+) 421.16 (M+H), (ES-) 419.17 (M-H); HPLC-Método A, R_t 2.41 min.

Ejemplo 74 **[2-(2-Cloro-fenil)-quinazolin-4-il]-(7-fluoro-1H-indazol-3-il)-amina (II-74)** : Preparado en DMF (rendimiento 35%) como un sólido amarillo. ^{1}HRMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.7 (s, 1H), 11.7 (s, br, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.15 (t, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.88 (t, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.53 (t, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.04 (m, 1H) ppm; LC-MS (ES+) 390.16 (M+H); HPLC-Método A, R_t 3.00 min.

Ejemplo 75 **[2-(2-Cloro-fenil)-quinazolin-4-il]-(5-fluoro-1H-indazol-3-il)-amina (II-75)** : Preparado en DMF. ^{1}HRMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.2 (s, 1H), 11.7 (s, br, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.10 (t, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.58

(m, 4H), 7.50 (t, 1H), 7.29 (t, 1H) ppm; LC-MS (ES+) 390.17 (M+H); HPLC-Método A, R_t 3.00 min.

Ejemplo 76 **[2-(2-Cloro-fenil)-quinazolin-4-il]-(5,7difluoro-1H-indazol-3-il)-amina (II-76)** : Preparado en DMF (rendimiento 55%) como un sólido amarillo. ^{1}HRMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.8 (s, 1H), 11.5 (s, br, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.08 (t, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.36 (t, 1H) ppm; LC-MS (ES+) 408.15 (M+H), (ES-) 406.17 (M-H); HPLC-Método A, R_t 3.08 min.

Ejemplo 77 **[2-(2-Cloro-fenil)-quinazolin-4-il]-(5-trifluorometil-1H-indazol-3-il)-amina (II-77)** : Preparado en DMF (rendimiento 66%) como un sólido amarillo. ^{1}HRMN (500 MHz, DMSO d6) δ 13.5 (s, 1H), 11.4 (s, br, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.29 (S, 1H), 8.07 (t, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.72 (d, 1H), 7. 63 (d, 2H), 7.53 (d ; 1H), 7.48 (t, 1H), 7.36 (t, 1H) ppm; LC-MS (ES+): m/e= 440.16 (M+H); (ES-): m/e= 438.18 (M-H); HPLC-Método A, R_t 3.22 min.

Ejemplo 78 **[2-(2-ciano-fenil)-quinazolin-4-il]-(1H-indazol-3-il)-amina (II-78)** : Preparado con un rendimiento del 13%. ^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO) δ 12.9 (br, 1H), 10.8 (br, 1H), 8.73 (br s, 1H), 7.97 (m, 4H), 7.74 (m, 1H), 7.5 (m, 4H), 7.42 (m, 1H), 7.08 (m, 1H) ppm; MS (FIA) 363.2 (M+H); HPLC-Método A, R_t 2.971 min.

Ejemplo 79 **(5-Bromo-1H-indazol-3-il)-[2-(2-trifluorometil-fenil)-quinazolin-4-il]-amina (II-79)** : Preparado en DMF (rendimiento 64%) como un sólido amarillo. ^{1}HRMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.4 (s, 1H), 11.6 (s, br, 1H), 8.93 (d, 1H), 8.21 (t, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.95 (m, 4H), 7.86 (t, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.59 (d, 1H) ppm; MS (ES+) 486.10 (M+H), (ES-) 484.09 (M-H); HPLC-Método A, R_t 3.22 min.

Ejemplo 80 **(6-Cloro-1H-indazol-3-il)-[2-(2-trifluorometil-fenil)-quinazolin-4-il]-amina (II-80)** : Preparado en DMF (rendimiento 94%) como un sólido amarillo. ^{1}HRMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.1 (s, 1H), 11.2 (s, br, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.03 (t, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.73 (m, 2H), 7.67 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.04 (dd, 1H) ppm. LC-MS (ES+) 440.14 (M+H), (ES-) 438.16 (M-H); HPLC-Método A, R_t 3.25 min.

Ejemplo 81 **(7-Fluoro-6-trifluorometil-1H-indazol-3-il)-[2-(2-trifluorometil-fenil)-quinazolin-4-il]-amina (II-81)**: Preparado en DMF (rendimiento 30%) como un sólido amarillo. ^{1}HRMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.9 (s, 1H), 11.0 (s, br, 1H), 8.64 (d, 1H), 7.94 (t, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.60 (m, 4H), 7.20 (dd, 1H) ppm. LC-MS (ES+) 492.18 (M+H), (ES-) 490.18 (M-H); HPLC-Método A, R_t 3.44 min.

Ejemplo 82 **(6-Bromo-1H-indazol-3-il)-[2-(2-trifluorometil-fenil)-quinazolin-4-il]-amina (II-82)** : Preparado en DMF (rendimiento 40%) como un sólido amarillo. ^{1}HRMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.1 (s, 1H), 11.2 (s, br, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.03 (t, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.73 (m, 3H), 7.67 (m, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H) ppm; MS (ES+) 486.07 (M+H); HPLC-Método A, R_t 3.28 min.

Ejemplo 83 **[2-(2,4-Bis-trifluorometil-fenil)-quinazolin-4-il]-(5,7-difluoro-1H-indazol-3-il)-amina (II-83)** : Preparado en DMF con un rendimiento del 28%. ^{1}HRMN (500MHz, MeOH-d4) δ 8.81 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.35-8.20 (m, 3H), 8.19-7.96 (m, 3H), 7.40-7.34 (m, 1H), 7.29-7.14 (m, 1H); LC-MS (ES+) 510.14 (M+H); HPLC-Método C, R_t 8.29 min.

Ejemplo 84 **(5,7-Difluoro-1H-indazol-3-il)-[2-(4-fluoro-2trifluorometil-fenil)-quinazolin-4-il]-amina (II-84)** : Preparado con un rendimiento del 48%. ^{1}HRMN (500MHz, MeOH-d4) δ 8.74-8.63 (m, 1H), 8.23-8.10 (m, 1H), 7.99-7.90 (m, 2H), 7.89-7.80 (m, 1H), 7.71-7.61 (m, 1H), 7.61-7.50 (m, 1H), 7.24-7.15 (m, 1H), 7.14-7.02 (m, 1H) ; LC-MS (ES+) 460.14 (M+H); HPLC-Método C, R_t 7.59 min.

Ejemplo 85 **[2-(2-Bromo-fenil)-quinazolin-4-il]-(5,7difluoro-1H-indazol-3-il)-amina (II-85)** : Preparado en THF (rendimiento 21%). ^{1}HRMN (500MHz, MeOH-d4) δ 8.81

(d, J=8.4Hz, 1H), 8.35-8.20 (m, 3H), 8.19-7.96 (m, 3H), 7.40-7.34 (m, 1H), 7.29-7.14 (m, 1H) ; LC-MS (ES+) 510.14 (M+H) ; HPLC-Método C, R_t 8.29 min.

Ejemplo 86 **(5,7-Difluoro-1H-indazol-3-yl)-[2-(5-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-quinazolin-4-il]-amina (II-86)** : Preparado en THF (rendimiento 26%). ^{1}HRMN (500MHz, MeOH-d4) δ 8.62 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.16-8.02 (m, 1H), 7.96-7.73 (m, 3H), 7.59-7.48 (m, 1H), 7.48-7.35 (m, 1H), 7.21-7.09 (m, 1H), 7.09-6.89 (m, 1H) ; LC-MS (ES+) 460.16 (M+H); HPLC-Método C, R_t 7.28 min.

Ejemplo 87 **[2-(2,4-Dicloro-fenil)-quinazolin-4-il]-(5,7-Difluoro-1H-indazol-3-il)-amina (II-87)** : Preparado en THF (rendimiento 16% yield). ^{1}HRMN (500MHz, MeOH-d4) δ 8.81 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.35-8.20 (m, 3H), 8.19-7.96 (m, 3H), 7.40-7.34 (m, 1H), 7.29-7.14 (m, 1H) ; LC-MS (ES+) 510.14 (M+H); HPLC-Método C, R_t 8.29 min.

Ejemplo 88 **[2-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenil)-quinazolin-4-il]-(5,7-Difluoro-1H-indazol-3-il)-amina (II-88)** : Preparado en THF (rendimiento 33%). ^{1}HRMN (500MHz, DMSO-d6) δ 10.76 (s, 1H), 8.66 (d, J=8. 3Hz, 1H), 8.06-7.84 (m, 3H), 7.81-7.63 (m, 3H), 7.48-7.16 (m, 2H); LC-MS (ES+) 476.16 (M+H) ; HPLC-Método C, R_t 19.28 min.

Ejemplo 89 **(4-Fluoro-1H-indazol-3-il)-[2-(2-trifluorometil-fenil)-quinazolin-4-il]-amina (II-89)** : Preparado en NMP (rendimiento 79%) como un sólido amarillo. ^{1}HRMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.2 (s, 1H), 10.8 (s, br, 1H), 8.63 (d, 1H), 7.97 (t, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.64 (t, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 6.82 (m, 1H) ppm; LC-MS (ES+) 424.17 (M+H); HPLC-Método A, R_t 3.14 min.

Ejemplo 90 **(1H-Indazol-3-il)-[8-metoxi-2-(2-trifluorometil-fenil)-quinazolin-4-il]-amina (II-90)** : Preparado usando THF como solvente para obtener el compuesto del título como un sal de TFA (rendimiento 23%). HPLC-Método A, R_t 2.97 min (95%); ^{1}HRMN (DMSO-d6,500 MHz) δ 12.9 (1H, bs), 11.0-10.7 (1H, bs), 8.25 (1H, m), 7.75-7.50 (8H, s), 7.30 (1H, m), 6.90 (1H, m), 4.0 (3H, s); MS (m/z) 436.2 (M+H).

Ejemplo 91 **(5-Fluoro-1H-indazol-3-il)-[8-metoxi-2-(2-trifluorometil-fenil)-quinazolin-4-il]-amina (II-91)** : Preparado usando TFA como solvente para obtener el compuesto del título como una sal de TFA (rendimiento 23% yield). HPLC-Método A, R_t 3.10 min. (99%); ^{1}HRMN (DMSO-d6, 500 MHz): 13.0 (1H, bs), 11.0-10.7 (1H, bs), 8.25 (1H, m), 7.75-7.50 (7H, m), 7.35 (1H, m), 7.25 (1H, m), 4.0 (3H, s); MS (m/z) 454.2 (M+H).

Ejemplo 92 **(7-Fluoro-1H-indaz 1-3-il)-[8-metoxi-2-(2-trifluorometil-fenil)-quinaz 1in-4-il]-amina (II-92)** :

Preparado usando THF como solvente para obtener el compuesto del título como un sal de TFA (98 mg, rendimiento 58%). HPLC-Método A, R_t 3.20 min (92%; ^{1}HRMN (DMSO-d6, 500 MHz) δ 13.45 (1H, bs), 11.0-10.7 (1H, bs), 8.25 (1H, m), 7.75-7.60 (5H, m), 7.50 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.15 (1H, m), 6.95 (1H, m) 4.0 (3H, s); MS (m/z) 454.2 (M+H).

Ejemplo 93 **(5,7-Difluoro-1H-indazol-3-il)-[8-metoxi-2-(2-trifluorometil-fenil)-quinazolin-4-il]-amina (II-93):** Preparado usando THF como solvente para obtener el compuesto del título como una sal de TFA (rendimiento 36%). HPLC-Método A, R_t 3.27 min. (95%) ; ^{1}HRMN (DMSO-d6, 500 MHz) : 13.65 (1H, bs), 11.0-10.7 (1H, bs), 8.22 (1H, m), 7.75-7.60 (5H, m), 7.40 (1H, m), 7.35 (1H, m), 7.19 (1H, m), 4.0 (3H, s) ; MS (m/z) 472.2 (M+H).

Ejemplo 94 **[2-(2-Cloro-piridin-3-il)-quinazolin-4-il]-(5,7-Difluoro-1H-indazol-3-il)-amina (II-94):** Preparado en DMF. ^{1}HRMN (500MHz, DMSO-d6) δ 13.62 (br s, 1H, 11.0610.71 (m, 1H), 8.16-7.70 (m, 4H), 7.60-7.09 (m, 3H); LC-MS (ES+) 409.14 (M+H); HPLC-Método A, R_t 2.89 min.

Ejemplo 95 **[2-(2-Cloro-4-nitro-fenil)-quinazolin-4-il] (5,7-difluoro-1H-indazol-3-il)-amina (II-95) :** Preparado en THF. ^{1}HRMN (500MHz, DMSO-d6) δ 13.35 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 8.67 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.29 (d, J=2.05Hz, 1H),

8.18-8.08 (m, 1H), 8.07-7.60 (m, 4H), 7.53-7.10 (m, 2H). LC-MS (ES+) 453.15 (M+H); HPLC-Método D, R^t 3.63 min.

Ejemplo 96 **[2-(4-Amino-2-cloro-fenil)-quinazolin-4-il]-(5,7-Difluoro-1H-indazol-3-il)-amina (II-96)** : Una solución de un compuesto II-95 (8mg, 0.018mmol) y cloruro de estaño dihidratado (22mg, O.1mmol) en etanol (2mL) fue calentada a 100 °C por 24h. La reacción fue diluída con EtOAc (10mL), lavada con solución 1N de NaOH (2x10mL), salmuera, y secada sobre sulfato de sodio anhidro para obtener el producto crudo. La purificación fue llevada a cabo mediante cromatografía flash sobre silica gel (eluyendo con 1-3% MeOH en CH_2Cl_2.) El compuesto del título fue aislado como un sólido amarillo pálido (1. 2mg, rendimiento 16%). LC-MS (ES+) 423.12 (M+H), HPLC-Método C, R_t 13.78 min.

Ejemplo 97 **(4,5,6,7-Tetrahidro-1H-indazol-3-il)-[2-(2-trifluorometil-fenil)-quinazolin-4-il]-amina (II-97)** : Preparado con un rendimiento del 34%. ^{1}HRMN (500MHz, DMSO-d6) δ 1.58 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 2.54 (m 2H), 7.63 (m, 3H), 7.71 (t, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.85 (t, 1H), 8.53 (d, 1H), 9.99 (s, 1H), 12.09 (s, 1H) ; EI-MS 410.2 (M+1) ; HPLC-Método A, R_t 3.05 min.

Ejemplo 98 **(1H-Pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-[2-(2trifluorometil-fenil)-quinazolin-4-il]-amina (II-98)** : Preparado en DMF (rendimiento 37%) como un sólido amarillo. ^{1}HRMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.1 (s, br, 1H),

11.2 (s, br, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.54 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.06 (t, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.65 (t, 1H), 7.47 (dd, 1H) ppm; LC-MS (ES+) 407.18 (M+H); HPLC-Método A, R_t 2.77 min.

Ejemplo 99 **(1H-Pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-[2-(2trifluorometil-fenil)-quinazolin-4-il]-amina (II-99)** : Preparado en DMF (rendimiento 45%). ^{1}HRMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.5 (s, br, 1H), 11.3 (s, br, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.03 (t, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.74 (m, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.08 (dd, 1H) ppm. MS (ES+) 407.16 (M+H), (ES-) 405.16 (M-H); HPLC-Método A, R_t 2.80 min.

Ejemplo 100 **(6-Metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-[2-(2-trifluorometil-fenil)-quinazolin-4-il]-amina (II-100)**: Preparado en DMF (rendimiento 11%). ^{1}HRMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.2 (s, br, 1H), 10.8 (s, br, 1H), 8.57 (d, 1H), 7.95 (t, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.58 (m, 2H), 2.44 (s, 3H, inmerso en DMSO), 2.20 (s, 3H) ppm. LC-MS (ES+) 435.22 (M+H), (ES-) 433.25 (M-H); HPLC Método A, R_t 2.94 min.

Ejemplo 101 **(6-Oxo-5-fenil-5,6-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridazin-3-il)-[2-(2-trifluorometil-fenil)-quinazolin-4-il]-amina II-101** : Preparado en DMF (rendimiento 6%). ^{1}HRMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 12.6 (s, 1H), 11.0 (s, br, 1H), 8.60 (d, 1H), 7.95 (t, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.80 (d,

1H), 7.68 (m, 4H), 7.40 (s, 3H), 7.22 (s, 2H), 6.61 (s, 1H) ppm. LC-MS (ES+) 500.21 (M+H), (ES-) 498.16 (M-H); HPLC-Método A, R_t 3.00 min.

Ejemplo 103 **[6-Metil-2-(2-trifluorometoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-(5-fenil-2H-pirazol-3-il)-amina (II-103):** MS 412.13 (M+H); HPLC-Método E R_t 1. 248 min.

Ejemplo 104 **(5-Furan-2-il-2H-pirazol-3-il)-[6-metil-2-(2-trifluorometoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-amina (II-104) ;** MS 402.12 (M+H); HPLC-Método E, R_t 1.188 min.

Ejemplo 105 **[6-Etil-2-(2-trifluorometoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (II-105):** MS 364.14 (M+H); HPLC-Método E, R_t 1.112 min.

Ejemplo 106 **[2-(2-Cloro-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (II-106) :** ^{1}HRMN (500 MHz, DMSO) δ 12.23 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 7.73-7.47 (m, 7H), 6.72 (s, 1H), 2.21 (s, 3H). MS: (M+H) 337.02. HPLC-Método A, R_t 2.783 min.

Ejemplo 107 **(5-Fluoro-1H-indazol-3-il)-[2-(2-trifluorometil-fenil)-6,7-dihidro-5H ciclopentapirimidin-4-il]-amina (II-107) :** Preparado con un rendimiento del 68%. ^{1}HRMN (500MHz, DMSO-d6) δ 2.16 (t, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.98 (t, 2H), 7.21 (td, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.73 (t, 1H), 7.79

(d, 1H), 10.22 (br. s, 1H), 12.99 (br. s, 1H) ; EI-MS 414.2 (M+H); HPLC-Método A, R_t 2.92 min.

Ejemplo 108 **(1H-Indazol-3-il)-[2-(2-trifluorometil-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina (II-108)** : HPLC-Método A, R_t 2.78 min. (95%); ^{1}HRMN (DMSO-d6, 500 MHz) : 12. 95 (1H, bs), 11.45 δ 11.15 (1H, bs), 9.20 (2H, m), 7.85-7.70 (2H, m), 7.70-7.55 (4H, m), 7.50 (1H, m), 7.35 (1H, m), 7.05 (1H, m); MS (m/z) 407. 03 (M+H).

Ejemplo 109 **(5,7-Difluoro-1H-indazol-3-il)-[2-(2-trifluorometil-fenil)-pirido [2,3-d]pirimidin-4-il]-amina (II-109)** : Amarillo, sal di-TFA (rendimiento 25%). HPLC (Método A) 3.10 min. (95%); ^{1}HRMN (DMSO-d6, 500 MHz): 13.8-13.6 (1H, bs), 11.4-11.2 (1H, bs), 9.15 (2H, m), 7.85-7.75 (2H, m), 7.75-7.62 (3H, m), 7.32 (2H, m); MS (m/z) 442. 98 (M+H).

Ejemplo 110 **[2-(2-Cloro-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-(1H-indazol-3-il)-amina (II-110)**: Preparado a partir del ácido 2-aminonicotínico y 2-clorobenzoil cloruro obtenido el compuesto del título como una sal di-TFA (rendimiento 28%). HPLC-Método A, R_t 2.85 min. (95%); ^{1}HRMN (DMSO-d6, 500 MHz) : 12.90 (1H, s), 11.10-10.90 (1H, bs), 9.05 (2H, m), 7.75-7.60 (2H, m), 7.51 (1H; m), 7.45-7.25 (5H, m), 6.95 (1H, m); MS (m/z) 372.99 (M+H).

Ejemplo 111 **(5-Fluoro-1H-indazol-3-il)-[2-(2-trifluorometil-fenil)-5,6,7,8,9,10-**

hexahidrocicloctapirimidin-4-il]-amina (II-111). Preparado con un rendimiento del 43%. ^{1}HRMN (500MHz, DMSO-d6) δ 1.46 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.77 (m, 4H), 2.95 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.50 (dd, 1H), 7.72 (m, 3H), 7.80 (d, 1H), 10.5 (m, 1H), 13.05 (br s, 1H). ; EI-MS 456.2 (M+H); HPLC-Método C, R_t 11.93 min.

Ejemplo 112 **[2-(2-Cloro-fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il]-(5-fluoro-1H-indazol-3-il)-amina (II-112)** : Preparado con un rendimiento del 67%. ^{1}HRMN (500MHz, DMSO-d6) δ 2.18 (m, 2H), 2.89 (m, 2H), 3.02 (t, 2H), 7.24 (td, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.49 (td, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.57 (dd, 1H), 10.50 (br. s, 1H), 13.06 (br. s, 1H) ; EI-MS 380.1 (M+1) ; HPLC-Método C, R_t 9.68 min.

Ejemplo 113 **(1H-Indazol-3-il)-[2-(2-trifluorometil-fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il]-amina (II-113)** : Preparado con un rendimiento del 37%. ^{1}HRMN (500MHz, DMSO-d6) δ 2. 65 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.99 (t, 2H), 7.02 (t, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.74 (t, 1H), 7.80 (d, 1H), 10.37 (br. S, 1H), 12.91 (br. s, 1H) ; EI-MS 396.1 (M+H); HPLC-Método B, R_t 9.88 min.

Ejemplo 114 **(7-Fluoro-1H-indazol-3-il)-[2-(2-trifluorometil-fenil)-6,7-dihydro-5H-ciclopentapirimidin-4-il]-amina (II-114)** : Preparado con un rendimiento del

40%. ^{1}HRMN (500MHz, DMSO-d6) δ 2.15 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.97 (t, 2H), 6.99 (td, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.71 (t, 1H), 7.78 (d, 1H), 10.21 (br. s, 1H), 13.40 (br. s, 1H) ; EI-MS 414. 1 (M+H); HPLC-Método C, R_t 9.99 min.

Ejemplo 115 **(5,7-Difluoro-1H-indazol-3-il)-[2-(2-trifluorometil-fenil)-6,7-dihydro-5H-ciclopentapirimidin-4-il]-amina (II-115)** : Preparado de acuerdo al Método C con un rendimiento del 52%. ^{1}HRMN (500MHz, DMSO d6) δ 2.16 (m, 2H), 2.89 (m, 2H), 2.97 (t, 2H), 7.19 (dd, 1H), 7.29 (td, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.78 (d, 1H), 10.16 (br. s, 1H), 13.55 (br. s, 1H); EI-MS 432.1 (M+H); HPLC-Método C, R_t 10.09 min.

Ejemplo 116 **[2-(2-Cloro-fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il]-(1H-indazol-3-il)-amina (II-116)**: Preparado con un rendimiento del 56%. ^{1}HRMN (500MHz, DMSO-d6) δ 2. 16 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 3.01 (t, 2H), 7.06 (t, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 10.39 (br. s, 1H), 12.91 (s, 1H) ; EI-MS 362.1 (M+H); HPLC-Método A, R_t 3.09 min.

Ejemplo 117 **[2-(2-Cloro-fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il]-(7-fluoro-1H-indazol-3-il)amina (II-117)** : Preparado con un rendimiento del 63%. ^{1}HRMN (500MHz DMSO-d6) δ 2.15 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 3.00 (t,

2H), 7.01 (td, 1H), 7. 19 (dd, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 10.35 (br. s, 1H), 13.45 (br. s, 1H) ; EI-MS 380.1 (M+H); HPLC-Método A, R_t R_t 3.15 min.

Ejemplo 118 **[2-(2-Cloro-fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il]-(5,7-difluoro-1H-indazol-3-il)amina (II-118)** : Preparado con un rendimiento del 60%. ^{1}HRMN (500MHz, DMSO-d6) δ 2.18 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 3.01 (t, 2H), 7.32 (t, 1H), 7.33 (td, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 10.35 (br. s, 1H), 13.45 (br. s, 1H) ; EI-MS 398.1 (M+H); HPLC-Método A, R_t R_t 3.24 min.

Ejemplo 119 **(1H-Indazol-3-il)-[2-(2-trifluorometil-fenil)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-ciclooctapirimidin-4-il]amina (II-119)** : Preparado con un rendimiento del 36%. ^{1}HRMN (500MHz, DMSO-d6) δ 1.47 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.78 (m, 4H), 2.96 (m, 2H), 3.06 (t, 2H), 7.03 (t, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.72 (m, 3H), 7. 81 (d, 1H), 10.52 (m, 1H), 12.97 (br. s, 1H) ; EI-MS 438.2 (M+1) ; HPLC- Método A, R_t 3.37 min.

Ejemplo 120 **(7-Fluoro-1H-indazol-3-il)-[2-(2-trifluorometil-fenil)-5,6,7,8,9,10-hexahidrociclooctapirimidin-4-il]-amida (II-120)** : Preparado con un rendimiento del 40%. ^{1}HRMN (500MHz, DMSO-d6) δ 1.46 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.77 (m, 4H), 2.94

(m, 2H), 3.04 (m, 2H), 7.00 (td, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.70 (m, 3H), 7.79. (d, 1H), 10.5 (m, 1H), 13.49 (br s, 1H) ; EI-MS 456.1 (M+H); HPLC-Método A, R_t 3.43 min.

Ejemplo 121 **(5,7-Difluoro-1H-indazol-3-il)-[2-(2trifluorometil-fenil)-5,6,7,8,9,10-hexahidrociclooctapirimidin-4-il]-amina (II-121)** : Preparado con un rendimiento del 48%. ^{1}HRMN (500MHz, DMSO-d6) δ 1.46 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.77 (m, 4H), 2.95 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.73 (m, 3H), 7.80 (d, 1H), 10.5 (m, 1H), 13.62 (br. s, 1H) ; EI-MS 475.1 (M+1) ; HPLC-Método A, R_t 3. 52 min.

Ejemplo 122 **[6-Ciclohexil-2-(2-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-il]-(1H-indazol-3-il)-amina (II-122)** : Preparado con un rendimiento del 45%. ^{1}HRMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.30 (2H, m), 1.46 (2H, m), 1.65 (2H, m), 1.76 (2H, m), 1.91 (2H, m), 2.61 (1H, br m), 7.08 (1H, t, J=7.4 Hz), 7.27 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.35 (1H, t, J= 7.1 Hz), 7.50 (1H, t, J=7.0 Hz), 7.58 (1H, t, J=7.4 Hz), 7.66 (3H, m), 7.72 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.0 (1H, br), 9.87 (1H, br) ppm; HPLC-Método D, R_t 3.57 min; LC-MS 438.17 $(M+H)^+$

Ejemplo 123 **[6-(2-Fluoro-fenil)-2-(2-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-il]-(1H-indazol-3-il)-amina (II-123)** : Preparado con un rendimiento del 8%. ^{1}HRMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.18 (3H, m), 7.37 (1H, m), 7.43 (1H, t, J=7.9

Hz), 7.51 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.55 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.65 (1H, t, J=7.4 Hz), 7.79 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.85 (1H, d, J= 7.6 Hz), 8.19 (2H, m), 8.70 (1H, d, J= 8.5 Hz) ppm; HPLC-Método D, R_t 4.93 min; LC-MS 450.13 $(M+H)^+$

Ejemplo 124 **(6-Fluoro-1H-indazol-3-il)-[2-(2-trifluorometil-fenil)-quinazolin-4-il]-amina (II-124).** Preparado en DMF (rendimiento 87%) como un sólido amarillo. ^{1}HRMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.0 (s, 1H), 11.1 (s, br, 1H), 8.66 (d, 1H), 7.95 (t, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.62 (m, 4H), 7.21 (dd, 1H), 6.84 (td, 1H) ppm. LC-MS (ES+) 424.15 (M+H); HPLC-Método A, R_t 3.05 min.

Ejemplo 125 **metil ester del ácido 3-[2-(2-Trifluorometil-fenil)-quinazolin-4-ilamino]-1H-indazol-5-carboxílico (II- 125):** A una solución del compuesto II-79 (100 mg 0.21 mmol) en DMF (2 mL) se le adicionó MeOH (1 mL), DIEA (54 uL, 0.31 mmol) y $PdCl_2$ (dppf) (4 mg, 0.005 mmol). El frasco fue lavado con CO tres veces y luego cargado con un balón de CO. La mezcla de reacción fue calentada a 80 °C por 14 h y luego vertida en agua. El precipitado resultante fue recolectado y lavado con agua. El producto crudo fue luego purificado primero mediante una columna flash (silica gel, 50% acetato de etilo en hexano) luego mediante HPLC preparativo para obtener II-125 (32%) como un sólido amarillo. ^{1}HRMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.3 (s, 1H), 11.3 (s, br, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.97 (t, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.71 (m, 3H), 7.58

(m, 2H), 7.51 (d, 1H), 3.75 (s, 3H) ppm; LC-MS (ES+) 464. 13 (M+H); HPLC-Método A, R_t 3.12 min.

Ejemplo 208 **(5-Metil-2H-pirazol-3-il)-[2-(2-naftil-1-il)-quinazolin-4-il]-amina (II-208)** : ^{1}HRMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.92 (s, 1H), 8.73 (m, 1H), 8.39 (m, 1H), 8.09 (m, 2H), 7.95 (m, 3H), 7.62 (m, 3H), 6. 78 (s, 1H), 2.32 (s, 3H); MS 352.2 (M+H).

Ejemplo 209 **[2-(2-Cloro-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-(7-fluoro-1H-indazol-3-il)-amina (II-214)** : Preparado a partir de 4-Cloro-2-(2-cloro-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidine (100 mg, 0.36mmol) y 7-Fluoro-1H-indazol-3-ilamina (108mg, 0.72mmol). La purificación mediante HPLC preparativo obtuvo el compuesto del título como una sal di-TFA amarilla (93 mg, rendimiento 46%). HPLC-Método A, R_t 3.04 min; ^{1}H RMN (DMSO, 500 MHz): δ 13.67 (1H, s), 11.40-11.25 (1H, bs), 9.35-9.25 (2H, m), 7.95 (1H, m), 7.80-7.47 (5H, m), 7.35 (1H, m), 7.15 (1H, m); MS (m/z), MH^+ 391. 1.

Ejemplo 210 **[2-(2-Cloro-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-(5-fluoro-1H-indazol-3-il)-amina (II-215)** : Preparada a partir de 4-Cloro-2-(2-cloro-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidine (100 mg, 0.36mmol) y 5-Fluoro-1H-indazol-3-ylamina (108mg, 0.72mmol). La purificación por HPLC preparativo obtuvo el compuesto del título como una sal di-TFA, amarilla (45 mg, rendimiento 22%). HPLC-Método A,

R_t 3.00 min; 1H RMN (DMSO, 500 MHz) : δ 13.0 (1H, s), 10.90 (1H, bs), 9.15-9.05 (2H, m), 7.70 (1H, m), 7.60-7.30 (6H, m), 7.20 (1H, m); MS (m/z), MH^+ 391.1.

Ejemplo 211 **[2-(2-Cloro-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-(5,7-difluoro-1H-indazol-3-il)-amina (II-216)** : Preparado a partir de 4-Cloro-2-(2-cloro-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidine (100 mg, 0.36mmol) y 7-Difluoro-1H-indazol-3-ilamina (112mg, 0.66mmol). La purificación por HPLC preparativo obtuvo el compuesto del título como una sal di-TFA, amarilla (130 mg, rendimiento 62%). HPLC-Método A, R_t 3.12 min ; ^1H RMN (DMSO, 500 MHz): 13.80-13.60 (1H, bs), 11.30-11.10 (1H, bs), 9.20-9.10 (2H, m), 7.80 (1H, m), 7.60-7.30 (6H, m); MS (m/z), MH^+ 409. 1.

Ejemplo 212 **[2-(2-Cloro-fenil)-pirido[3,4-d]pirimidin4-il]-(1H-indazol-3-il)-amina (II-217)** : Preparado a partir de 4-Cloro-2-(2-cloro-fenil)-pirido[3,4-d]pirimidine (100 mg, 0.36mmol) y 1H-indazol-3-ilamina (88mg, 0.66mmol). La purificación por HPLC preparativo obtuvo el compuesto del título como una sal di-TFA, amarilla (72 mg, rendimiento 33%). HPLC-Método A, R_t 3.21 min ; ^1H RMN (DMSO, 500 MHz): δ 12.95 (1H, s), 10.90 (1H, bs), 9.25 (1H, s), 8.75 (1H, m), 8.55 (1H, m), 7.65 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.50-7.30 (5H, m), 7.00 (1H, m); MS (m/z), MH^+ 373.1.

Ejemplo 213 **[2-(2-Cloro-fenil)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-(7-fluoro-1H-indazol-3-il)-amina (II-218)** : Preparado a partir de 4-Cloro-2-(2-cloro-fenil)-pirido[3,4-

d]pirimidine (100 mg, 0.36mmol) y 7-Fluoro-1H-indazol-3-ilamina (108mg, 0.72mmol). La purificación por HPLC preparativo obtuvo el compuesto del título como una sal di-TFA, amarilla (48.7 mg, rendimiento 22%). HPLC-Método A, R_t 3.35 min; ^1H RMN (DMSO, 500 MHz): δ 12.95 (1H, s), 10.90 (1H, bs), 9.25 (1H, s), 8.75 (1H, m), 8.55 (1H, m), 7.70-7.35 (5H, m), 7.25 (1H, m), 6.95 (1H, m), ; MS (m/z), MH^+ 391. 08.

Ejemplo 214 **[2-(2-Cloro-fenil)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-(5-fluoro-1H-indazol-3-il)-amina (II-219)** : Preparado a partir de 4-cloro-2-(2-cloro-5-fluoro-1H-indazol-3-ilamina (108mg, 0.72mmol). La purificación por HPLC preparativa obtuvo el compuesto del título como una sal di-TFA, amarilla (57.2 mg, rendimiento 26% yield). HPLC-Método A, R_t 3. 27 min; ^1H RMN (DMSO, 500 MHz): δ 13.05 (1H, s), 10.95 (1H, s), 9.25 (1H, s), 8.75 (1H, m), 8.55 (1H, m), 7.60 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.50-7.30 (5H, m), 7.25 (1H, m); MS (m/z), MH^+ 391.1.

Ejemplo 215 **[2-(2-Cloro-fenil)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-(5,7-difluoro-1H-indazol-3-il)-amina (II-220)** : Preparado a partir de 4-cloro-2-(2-cloro-7-difluorò-1H-indazol-3-ilamina (112mg, 0.66mmol). La purificación mediante HPLC preparativa obtuvo el compuesto del título como una sal di-TFA, amarilla (57.2 mg, rendimiento 26%). HPLC-Método A, R_t 3.45 min; ^1H RMN (DMSO, 500 MHz): δ 13.65 (1H, s), 11.0 (1H, s), 9.25 (1H, s), 8.80 (1H, m),

8.50 (1H, m), 7.60 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.50-7.30 (5H, m); MS (m/z). MH^+ 409.1.

Ejemplo 216 **6-Fluoro-1H-indazol-3-ilamina (A1)** : ^{1}HRMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 11.4 (s, 1H), 7.68 (dd, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.75 (td, 1H), 5.45 (s, 2H) ppm; LC-MS (ES+) 152.03 (M+H); HPLC-Método A, R_t 2.00 min.

Ejemplo 217 **5-Fluoro-1H-indazol-3-ilamina (A2)** : ^{1}HRMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 11.3 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 5.29 (s, 2H) ppm; LC-MS (ES+) 152.01 (M+H); HPLC-Método A, R_t 1.93 min.

Ejemplo 218 **5,7-Difluoro-1H-indazol-3-il-amina (A3)**: ^{1}HRMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7.22 (dd, J=2.0,8.45Hz, 1H), 7.04-6.87 (m, 1H) ; LC-MS (ES+) 169.95 (M+H); HPLC-Método C, R_t 2.94 min

Ejemplo 219 **7-Fluoro-1H-indazol-3-ilamina (A4)** : ^{1}HRMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 11.8 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 5.40 (s, 2H) ppm; LCMS (ES+) 152.01 (M+H); HPLC-Método A, R_t 2.00 min.

Ejemplo 220 **7-Fluoro-6-trifluorometil-1H-indazol-3-ilamina (A5)**: ^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO) δ 12.5 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.25 (m, 1H), 5.85 (m, 1H) ppm; MS (FIA) 220.0 (M+H); HPLC-Método A, R_t 2.899 min.

Ejemplo 221 **6-Bromo-1H-indazol-3-ilamina (A6):** ^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO) δ 11.5 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 5.45 (br s, 1H) ppm; MS (FIA) 213.8 (M+H); HPLC-Método A, R_t 2.441 min.

Ejemplo 222 **4-Fluoro-1H-indazol-3-ilamina (A7):** ^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO) δ 11.7 (s, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.7 (br, 1H), 6.60 (dd, 1H), 5.20 (br s, 2H) ppm; MS (FIA) 152.0 (M+H); Método A, R_t 2.256 min.

Ejemplo 223 **5-Bromo-1H-indazol-3-ilamina (A8):** ^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO) δ 11.55 (br s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 5.45 (br s, 2H) ppm; MS (FIA) 213.8 (M+H); Método A, R_t 2.451 min.

Ejemplo 224 **5-Nitro-1H-indazol-3-ilamina (A9):** 1H-RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.00 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 6.15 (br s, 1H) ppm; Método A, R_t 2.184 min

Ejemplo 225 **4-Pirrol-1-il-1H-indazol-3-ilamina (A10) :** ^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO) δ 7.20 (s, 2H), 7.00 (s, 2H), 6.75 (m, 1H), 6.25 (s, 2H), 4.30 (d, 1H) ppm; Método A, R_t 2.625 min.

Ejemplo 226 **4-Cloro-5,6-dimetil-2-(2-trifluorometilfenil)-pirimidina (B1) :** Preparado para obtener un aceite incoloro con un rendimiento del 75%. ^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.64 (d,

J=7.6 Hz, 1H), 7.55 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.48 (t, J=7.5 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.36 (s, 3H) ppm; MS (FIA) 287.0 (M+H) ; HPLC-Método A, R_t 3.891 min.

Ejemplo 227 **4-Cloro-2-(2-cloro-fenil)-5,6-dimetilpirimidina (B2):** Preparado para obtener un aceite amarillo-naranja con un rendimiento del 71%. ^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) 8 7.73 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.39 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.45 (s, 3H) ppm; MS (FIA) 253.0 (M+H); HPLC-Método A, R_t R_t 4.156 min.

Ejemplo 228 **4-Cloro-6-metil-2-(2-trifluorometil-fenil)-pirimidina (B3):** Preparado para obtener un aceite amarillo pálido con un rendimiento del 68 %. ^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.72 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.57 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.52 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7. 16 (s, 1H), 2.54 (s, 3H) ppm; MS (FIA) 273.0 (M+H); HPLC-Método A, R_t 3.746 min.

Ejemplo 229 **4-Cloro-6-ciclohexil-2-(2-trifluorometil-fenil)-pirimidina (B4):** Preparado para obtener un aceite amarillo con un rendimiento del 22%. ^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 (m, 2H), 7.57 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.50 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 2.65 (m, 1H), 1.9 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.5 (m, 2H), 1.3 (m, 2H), 1.2 (m, 2H) ppm; MS (FIA) 341.0 (M+H).

Ejemplo 230 **4-Cloro-6-fenil-2-(2-trifluorometil-fenil)-pirimidina (B5):** Preparado para obtener un aceite

amarillo con un rendimiento del 53%. ^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 (dd, J=7.9, 1.6 Hz, 2H), 7.80 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.61 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.54 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.47 (m, 3H) ppm; MS (FIA) 335.0 (M+H); HPLC-Método A, R_t 4.393 min.

Ejemplo 231 **4-Cloro-2-(2,4-dicloro-fenil)-5,6-dimetil-pirimidina (B6):** Preparado para obtener un sólido blanco con un rendimiento del 91%. ^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) 6 7.62 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.43 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.27 (dd, J=8.3, 2.0 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.35 (s, 3H) ppm; MS (FIA) 287,289 (M+H); HPLC-Método A, R_t 4.140 min.

Ejemplo 232 **4-Cloro-6-(2-cloro-fenil)-2-(2-trifluorometil-fenil)-pirimidina (B7):** Preparado para obtener un aceite amarillo con un rendimiento del 52%. ^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75 (m, 3H), 7.65 (m, 2H), 7.53 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.36 (m, 2H) ppm; MS (FIA) 369.1 (M+H); HPLC-Método A, R_t 4.426 min.

Ejemplo 233 **4-Cloro-6-(2-fluoro-fenil)-2-(2-trifluorometil-fenil)-pirimidina (B8):** Preparado para obtener un aceite amarillo con un rendimiento del 95%. ^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8. 24 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.78 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.76 (d, J=8. 0 Hz, 1H), 7.60 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.53 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.23 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.13 (m, 1H) ppm; MS (FIA) 353. 0 (M+H).

Ejemplo 234 **4-Cloro-6-piridin-2-il-2-(2-trifluorometil-fenil)-pirimidina (B9):** Preparado para obtener un sólido amarillo pálido con un rendimiento del 50%. ^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (m, 1H), 8.48 (dd, J=7.9,0.8 Hz, 1H), 8.38 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.84 (m, 3H), 7. 62 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.55 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.38 (m, 1H) ppm; MS (FIA) 336.0 (M+H); HPLC-Método A, R_t 4.575 min.

Ejemplo 235 **6-Bencil-4-cloro-2-(2-trifluorometil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina (B10):** ^{1}HRMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.32 (m, 4H), 7.25 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.99 (t, 2H), 2.80 (t, 2H) ppm; LCMS (ES+) 404.17 (M+H); HPLC-Método A, R_t 3.18 min.

Ejemplo 236 **7-Bencil-4-cloro-2-(2-trifluorometil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido [3,4-d]pirimidina (B11):** ^{1}HRMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.28 (m, 4H), 7.20 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.86 (t, 2H), 2.79 (t, 2H) ppm. MS (ES+) 404.18 (M+H); HPLC-Método A, R_t 3.12 min.

Ejemplo 237 **4-Cloro-2-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-quinazolina (B12)** : ^{1}HRMN (500MHz, CD_3OD) δ 8.43 (d, J=8.1Hz, 1H), 8.20-8.05 (m, 2H), 8.05-7.82 (m, 2H), 7.71-7.51 (m, 2H). LC-MS (ES+) 327.09 (M+H). HPLC-Método D, R_t 4.56 min.

Ejemplo 238 **4-Cloro-2-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-quinazolina (B13):** LC-MS (ES+) 342.97 (M+H). HPLC-Método D, R_t 4.91 min.

Ejemplo 239 **4-Cloro-2-(2-cloro-4-nitro-fenil)-quinazolina (B14) :** LC-MS (ES+) 319.98 (M+H). HPLC-Método D, R_t 4.45 min.

Ejemplo 240 **4-Cloro-2-(2-trifluorometil-fenil)-quinazolina (B15) :** Preparado con un rendimiento del 57%. Sólido blanco. ^{1}HRMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7.79 (t, 1H), 7.86 (t, 1H), 7.94 (m, 3H), 8.15 (dd, 1H), 8.20 (td, 1H), 8.37 (m, 1H) ; EI-MS 308.9 (M).

Ejemplo 241 **4-Cloro-2-(2-trifluorometil-fenil)-6,7-dihydro-5H-ciclopentapirimidina (B16):** Preparado con un rendimiento del 22%. ^{1}HRMN (500MHz, DMSO-d6) δ 2.19 (m, H), 3.01 (t, 2H), 3.08 (t, 2H), 7.49 (t, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.71 (d, 1H). EI-MS 299.0 (M+H).

Ejemplo 242 **4-Cloro-2-(2-cloro-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta pirimidina (B17):** Preparado de acuerdo con el Método C con un rendimiento del 82% para obtener un sólido blanco. ^{1}HRMN (500MHz, $CDCl_3$) δ 1.67 (m 4H), 1.87 (m 2H), 3.02 (m 4H), 7.28 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.65 (m, 1H); EI-MS 293.0 (M+1).

Ejemplo 243 **4-Cloro-2-(2-trifluorometil-fenil)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-ciclooctapirimidina (B18):** Preparado con un rendimiento del 38% para obtener un aceite café. ^{1}HRMN (500MHz, $CDCl_3$) δ 1.35 (m 2H), 1.41 (m 2H), 1.76 (m 4H), 2.96 (m, 4H), 7.48 (t, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.70 (d, 1H) ; EI-MS 341.0 (M+1).

Ejemplo 244 **4-Cloro-8-metoxi-2-(2-trifluorometil-fenil)-quinazolina (B19) :** Preparado a partir de 8-metoxi-2-(2-trifluorometil-fenil)-3H-quinazolin-4-ona (1.0g, 3.12mmol), clorhidrato de trietilamina (472mg, 3.43mmol), y $POCl_3$. La puificación mediante cromatografía flash obtuvo un sólido blanco (rendimiento 89%). HPLC-Método A, R_t 4.10 min, (98%), MS (m/z) 258.08 (M+H).

Ejemplo 245 **2-(4-Cloro-quinazolin-2-il)-benzonitril (B20):** Preparado para obtener un sólido amarillo con un rendimiento del 1.5%. ^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.47 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.07 (impureza), 7.94 (t, 1H), 7.92 (impureza), 7.86 (d, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.65 (impureza), 7.54 (impureza), 7.49 (t, 1H), 4.2 (impureza), 1.05 (impureza) ppm; MS (LC/MS) 266. 05 (M+H); HPLC-Método A, R_t 3.88 min.

Ejemplo 246 **6-Metil-2-(2-trifluorometil-fenil)-3H-pirimidin-4-ona (D3):** Preparado para obtener un sólido amarillo con un rendimiento del 50%. ^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 12.7 (br s, 1H), 7.9 (m, 1H), 7.8 (m, 2H), 7.7

(m, 1H), 6.3 (s, 1H), 2.21 (s, 3H) ppm; MS (FIA) 255.0 (M+H); HPLC-Método A, R_t 2.578 min.

Ejemplo 247 **6-Ciclohexil-2-(2-trifluorometil-fenil)-3H-pirimidin-4-ona (D4):** Preparado para obtener un sólido con un color blanco indeterminado con un rendimiento del 54%. ^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 12.9 (br s, 1H), 7.9 (m, 4H), 6. 3 (s, 1H), 2.5 (m, 1H), 1.9 (m, 5H), 1.4 (m, 5H) ppm; MS (FIA) 323.1 (M+H); HPLC-Método A, R_t 3.842 min.

Ejemplo 248 **2-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenil)-3H-quinazoli-4-ona (D10) :** ^{1}HRMN (500MHz, CD_3OD) δ 8.32-8.25 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.91-7.72 (m, 1H), 7.66-7.55 (m, 1H). LC-MS (ES+) 325.01 (M+H). HPLC-Método D, R_t 3.29 min.

Ejemplo 249 **2-(4-Fluoro-2-trifluorometil-fenil)-3H-quinazolin-4-ona (D14) :** ^{1}HRMN (500MHz, CD_3OD) δ 8.28 (d, 8. OHz, 1H), 7.94-7.84 (m, 1H), 7.84-7.77 (m, 1H), 7.76-7.67 (m, 2H), 7.65-7.53 (m, 2H). LC-MS (ES+) 309.06 (M+H). HPLC-Método D, R_t 2.88 min.

Ejemplo 250 **2-(4-Nitro-2-cloro-fenil)-3H-quinazolin-4-ona (D15) :** LC-MS (ES+) 302.03 (M+H).'HPLC-Método D, R_t 2.81 min.

Ejemplo 251 **2-(5-Fluoro-2-trifluorometil-fenil)-3H-quinazolin-4-ona (D17) :** ^{1}HRMN (500MHz, CD_3OD) δ 8.28 (d,

Rt J=8.05Hz, 1H), 7.96 (dd, J=5.05, 8.55Hz, 1H), 7.89 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.78-7.69 (m, 1H), 7.66-7.46 (m, 3H). LC-MS (ES+) 309.14 (M+H). HPLC-Método D, R_t 2.90 min.

Ejemplo 252 **(1H-Indazol-3-il)-(2-fenil-quinazolin-4-il)-amina (III-1)** : Preparado por el Método A en DMF para obtener 70 mg (rendimiento 50%) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.1 (s, br, 1H), 8.48 (d, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.76 (br, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.20 (m, 4H), 6.86 (t, 1H) ppm. MS (ES+) 338.07 (M+H); (ES-) 336.11 (M-H); HPLC-Método A, R_t 2.88 min.

Ejemplo 253 **(5-Metil-2H-pirazol-3-il)-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-amina (III-7)** : Preparado de acuerdo con el Método A. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 12.1 (s, br, 1H), 8.70 (s, br, 1H), 8.37 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 7.54 (m, 3H), 6.67 (s, 1H), 2.82 (m, 2H), 2.68 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.90 (s, br, 4H); MS 306.1 (M+H).

Ejemplo 254 **(5-Metil-2H-pirazol-3-il)-(2-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta pirimidin-4-il)-amina (III-8)** : MS 320.48 (M+H); HPLC-Método E, R_t 1.124 min.

Ejemplo 255 **(5-Metil-2H-pirazol-3-il)-(2-piridin-4-il-quinazolin-4-il)-amina (III-9)** : Sólido amarillo, pf 286-289 °C, ^{1}H RMN (DMSO) δ 2.35 (3H, s), 6.76 (1H, s), 7.61 (1H, m), 7.89 (2H, m), 8.32 (2H, d), 8.70 (1H, d), 8.78

(2H, d), 10.56 (1H, br s), 12.30 (1H, br s); IR (sólido) 1620, 1598, 1571, 1554, 1483, 1413, 1370, 1328; MS 303.2 $(M+H)^+$

Ejemplo 256 **(7-Cloro-2-piridin-4-il-quinazolin-4-il)-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (III-28)** : ^1H RMN (DMSO-d6) δ 2.35 (3H, s), 6.75 (1H, s), 7.65 (1H, d), 7.93 (1H, s), 8.30 (2H, d), 8.73 (1H, d), 8.79 (2H, d), 10.69 (1H, s), 12.33 (1H, s); MS m/z 337.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 257 **(6-Cloro-2-piridin-4-il-quinazolin-4-il)-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (III-29)**: ^1H RMN (DMSO-d6) δ 2.31 (3H, s), 6.74 (1H, s), 7.89 (1H, s), 8.30 (2H, d), 8.80 (2H, d), 8. 91 (1H, s), 10.63 (1H, s), 12. 29 (1H, s); MS 337. 2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 258 **(2-Ciclohexil-quinazolin-4-il)-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (III-30)** : ^1H RMN (DMSO) δ 2.35 (3H, s), 1.70 (3H, m), 1.87 (2H, d), 1.99 (2H, d), 2.95 (1H, t), 6.72 (1H, s), 7.75 (1H, d), 7.88 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.83 (1H, s), 11.95 (1H, s), 12. 70 (1H, s); MS 308. 4 $(M+H)^+$.

Ejemplo 259 **(5-Metil-2H-pirazol-3-il)-(2-fenil-quinazolin-4-il)-amina (III-31)** : pf 246 °C; ^1H RMN (400MHz) δ 2.35 (3H, s), 6.70 (1H, br s), 7.51-7.57 (4H, m), 7.83-7.84 (2H, d), 8.47-8.50 (2H, d), 8.65 (1H, d),

10.4 (1H, s), 12.2 (1H, bs); IR (sólido) 3696, 3680, 2972, 2922, 2865; MS 302.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 260 **[2-(4-Iodofenil)-quinazolin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (III-32)** : ^1H RMN (DMSO-d6) δ 2.34 (3H, s), 6.72 (1H, s), 7.56 (1H, d), 7.84 (2H, d), 7.93 (2H, d), 8.23 (2H, d), 8.65 (1H, s), 10.44 (1H, s), 12.24 (1H, s) ; MS 428.5 $(M+H)^+$.

Ejemplo 261 **[2-(3,4-Diclorofenil)-quinazolin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (III-33)** : Una suspensión de 2-(3,4-dicloro-fenil)-3H-quinazolin-4-ona (1g, 3.43 mmol) en oxicloruro de fosforo (4 mL) fue agitada a 110 °C por 3 horas. El solvente fue removido por evaporación y el residuo es tratado cuidadosamente con $NaHCO_3$ saturado, acuoso, frío. El sólido resultante fue recolectado mediante filtración y lavado con éter para obtener 4-cloro-2 (3,5-dicloro-fenil)-quinazolina como un sólido blanco (993 mg, 93%). Al anterior compuesto (400mg, 1.29 mmol) en THF (30 mL) se le adicionó 3-amino-5-metil pirazol (396 mg, 2.58 mmol) y la mezcla resultante es calentada a 65 °C durante la noche. Los solventes fueron evaporados y el resitudo triturado con acetato de etilo, filtrado, y lavado con la cantidad mínima de etanol para obtener el compuesto III-33 como un sólido blanco (311 mg 65%) : pf, 274 °C; ^1H RMN (DMSO) δ 2.34 (3H, s), 6.69 (1H, s), 7.60 (1H, m), 7.84 (1H, d), 7.96 (2H, d), 8.39 (1H, dd), 8.60 (1H, d), 8.65 (1H, d), 10.51 (1H, s),

12.30 (1H, s); IR (sólido) 1619, 1600, 1559, 1528, 1476, 1449, 1376, 1352, 797, 764, 738; MS 370.5 $(M+H)^+$.

Ejemplo 262 **[2-(4-Bromofenil)-quinazolin-4-il]-[5-metil-2H-pirazol-3-yl)-amina (III-34)** : pf 262-265 °C ; ^{1}HRMN (DMSO) δ 2.34 (3S, s), 6.73 (1H, s), 7.55 (1H, m), 7.74 (2H, d), 7.83 (2H, m), 8.40 (2H, d), 8.65 (1H, d), 10.44 (1H, s), 12.25 (1H, s); IR (sólido) 1603, 1579, 1546, 1484, 1408, 1365; MS 380.1/382.1 (M+H)+.

Ejemplo 263 **[2-(4-Clorofenil)-quinazolin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (III-35)** : pf >300 °C; ^{1}H RMN (DMSO) δ 2.34 (3H, s), 6.74 (1H, s), 7.53-7.62 (3H, m), 7.84 (2H, d), 8.47 (2H, d), 8.65 (1H, d), 10.44 (1H, s), 12.26 (1H, s) ; IR (sólido) 1628, 1608, 1584, 1546, 1489, 1408, 1369, 1169; MS 336.2 (M+H)+.

Ejemplo 264 **[2-(3,5-Diclorofenil)-quinazolin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (III-36)** : pf 228 °C ; ^{1}H RMN (DMSO) δ 2.34 (3H, s), 6.69 (1H, s), 7.96 (1H, d), 8.21 (3H, m), 8.56 (1H, d), 8.60 (2H, d), 10.51 (1H, s), 12.30 (1H, s); IR (sólido) 1546, 1331, 802, 763, 729, 658, 652; MS 370.5 (M+H) +.

Ejemplo 265 **[2-(4-Cianofenil)-quinazolin-4-il]-(5metil-2H-pirazol-3-il)-amina (III-37)** : pf 263 °C ; ^{1}H RMN (DMSO) δ 2.34 (3H, s), 6.72 (1H, s), 7.61 (1H, d), 7.88 (2H, s), 8.04 (2H, d), 8.63 (2H, d), 8.67 (1H, s), 10.52

(1H, s), 12.27 (1H, s); IR (sólido) 1739, 1436, 1366, 1229, 1217; MS 327.2 (M+H)+.

Ejemplo 266 **[2-(3-Iodofenil)-quinazolin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (III-38)** : pf 234-235 °C ; ^{1}H RMN (DMSO) δ 2.35 (3H, s), 6.73 (1H, s), 7.35 (1H, m), 7.56 (1H, m), 7.85 (3H, m), 8.47 (1H, m), 8.65 (1H, m), 8.86 (1H, s), 10.49 (1H, s), 12.28 (1H, br s); IR (sólido) 1560, 1541, 1469, 1360; MS 428.1 (M+H) +.

Ejemplo 267 **[2-(4-Etilsulfanilfenil)-quinazolin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (III-39)** : pf 229-231 °C ; ^{1}H RMN (DMSO) δ 1.29 (3H, t), 2.35 (3H, s), 3.07 (2H, q), 6.76 (1H, s), 7.43 (2H, d), 7.51 (1H, m), 7.81 (2H, m), 8.41 (2H, d), 8.64 (1H, d), 10.38 (1H, s), 12.24 (1H, br s); IR (sólido) 1587, 1574, 1555, 1531, 1484, 1412, 1369; MS 362. 1 (M+H)+.

Ejemplo 268 **(5-Ciclopropil-2H-pirazol-3-il)-(2-fenil-quinazolin-4-il)-amina (III-40)** : pf 218-219 °C ; ^{1}H RMN (DMSO-d6) δ 0.70-0.80 (2H, m), 0.90-1.00 (2H, m), 6.70 (1H, s), 7. 45-7.55 (4H, m), 7.80-7.85 (2H, m), 8.45-8.55 (2H, m), 8.65 (1H, d), 10.40 (1H, s), 12.27 (1H, s) ; IR (sólido) 1624, 1605, 1591, 1572, 1561, 1533, 1479, 1439, 1419, 1361, 1327, 997, 828, 803, 780, 762, 710; MS 328.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 269 **[2-(4-tert-Butilfenil)-quinazolin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (III-41)** : pf > 300 C ; ^{1}H RMN (DMSO-d6) δ 1.35 (9H, s), 2.34 (3H, s), 6.79 (1H, s), 7.55 (3H, d), 7.85 (2H, d), 8.39 (2H, d), 8.62 (1H, d), 10.35 (1H, s), 12.22 (1H, s); IR (sólido) 1603, 1599, 1577, 1561, 1535, 1481, 1409, 1371, 1359, 998, 841, 825, 766, 757; MS 358.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 270 **[2-(4-Clorofenil)-quinazolin-4-il]-(5-ciclopropil-2H-pirazol-3-il)-amina (III-42)** : ^{1}H RMN (DMSO d6) δ 0.77 (4H, br m), 2.05 (1H, m), 6.59 (1H, s), 7.60 (1H, d), 7.85 (2H, d), 7.91 (2H, d), 8.22 (2H, d), 8.65 (1H, s), 10.51 (1H, s), 12.33 (1H, s); MS 362.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 271 **(2-Benzo[1,3]dioxol-5-il-quinazolin-4-il)-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (III-43)** : ^{1}H RMN (DMSO) δ 2.33 (3H, s), 6.13 (2H, s), 6.78 (1H, s), 7.11 (1H, d), 7.80 (1H, t), 7.94 (1H, s), 8.09 (3H, m), 8.25 (1H, d), 10.34 (1H, s), 12.21 (1H, s); MS 346.5 $(M+H)^+$.

Ejemplo 272 **[2-(4-dimetilaminofenil)-quinazolin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (III-44)** : ^{1}H RMN (DMSO d6) δ 2.02 (6H, s), 2.39 (3H, s), 6.83 (1H, s), 7.71 (1H, d), 7.98 (2H, s), 8.04 (2H, d), 8.33 (2H, d), 8.67 (1H, s), 11.82 (1H, s), 12.72 (1H, s) ; MS 345.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 273 **[2-(3-Metoxifenil)-quinazolin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (III-45)** : pf 226 °C; ^{1}H RMN (DMSO). δ 2.34 (3H, s), 3.92 (3H, s), 6.72 (1H, s), 7.21 (1H, d), 7.57 (1H, t), 7.79 (1H, t), 8.02 (3H, m), 8.14 (1H, s), 8.79 (1H, d), 10.39 (1H, s), 12.22 (1H, s); IR (sólido) 1599, 1572, 1538, 1478, 1427, 1359, 833, 761, 661; MS 332.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 275 **(5-Ciclopropil-2H-pirazol-3-il)-[2-(3,4-diclorofenil)-quinazolin-4-il]-amina (III-46)** : ^{1}H RMN (DMSO-d6) δ 0.86 (2H, d), 1.02 (2H, d), 1.69 (1H, m), 6.56 (1H, s), 7.57 (1H, d), 7.84 (4H, m), 8.40 (1H, d), 8.58 (1H, s), 8.64 (1H, s), 10.53 (1H, s), 12.36 (1H, s); MS 396.0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 276 **(2-Bifenil-4-il-quinazolin-4-il)-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (III-47)** : A una mezcla de [2-(4-bromo-fenil)-quinazolin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (III-34) (196 mg, 0.51 mmol) y ácido fenilborónico (75 mg, 0.62 mmol) en THF: agua (1: 1,4 mL) fue adicionado Na_2CO_3 (219 mg, 2.06 mmol), trifenilfosfina (9mg, 1/15 mol%) y acetato de paladio (1 mg, 1: 135 mol%). La mezcla resultante fue calentada a 80 °C durante la noche, los solventes fueron evaporados y el residuo purificado por cromatografía flash (gradiente de diclorometano:MeOH) para obtener el III-21 como un sólido amarillo (99 mg, 51%) : ^{1}H RMN (DMSO) δ 2.37 (3H, s), 6.82 (1H, s), 7.39-7.57 (4H, m), 7.73-7.87 (6H, m), 8.57

(2H, d), 8.67 (1H, d), 10.42 (1H, s), 12.27 (1H, s); MS 378.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 277 **[2-(4-Etinilfenil)-quinazolin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (III-48)** : A una mezcla de [2-(4-bromo-fenil)-quinazolin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (III-34) (114 mg, 0.3 mmol), y trimetilsililacetileno (147 mg, 1.5 mmol) en DMF (2 mL) fue adicionado CuI (1.1 mg, 1: 50 mol%), Pd $(PPh_3)_2Cl_2$ (4.2 mg, 1:50 mol%) and trietilamina (121 mg, 0.36 mmol). La mezcla resultante fue calentada a 120 °C durante la noche y el solvente se evaporó. El residuo fue triturado en acetato de etilo y el precipitado resultante fue recolectado por filtración. El sólido recolectado fue suspendido en THF (3 mL) y TBAF (1M en THF, 1.1eq) fue adicionado. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 2 horas y el solvente se evaporó. El residuo fue purificado por cromatografía flash (silica gel, gradiente de DCM:MeOH) para obtener el III-48 como un sólido blanco (68 mg, 70%) : ^{1}H RMN (DMSO) δ 2.34 (3H, s), 4.36 (1H, s), 6.74 (1H, s), 7.55 (1H, m), 7.65 (2H, d), 7.84 (2H, m), 8.47 (2H, d), 8.65 (1H, d), 10.43 (1H, s), 12.24 (1H, s); MS 326.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 278 **[2-(3-Etinilfenil)-quinazolin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (III-49)** : pf 204-207 °C ; ^{1}HRMN (DMSO) δ 2.34 (3H, s), 4.28 (1H, s), 6.74 (1H, s), 7.55-7.63 (3H, m), 7.83-7.87 (2H, m), 8.49 (1H, d), 8.57 (1H, s), 8.65 (1H, d), 10.46 (1H, s), 12.27 (1H, s); IR

(sólido) 1598, 1574, 1541, 1489, 1474, 1422, 1365; MS 326.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 279 **[2-(3-Metilfenil)-quinazolin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (III-50)** : Una suspensión de 1H-quinazolin-2,4-diona (10.0 g, 61.7 mmol) en $POCl_3$ (60 mL, 644 mmol) y N, N-dimetilanilina (8mL, 63.1 mmol) fue calentada bajo reflujo por 2 h. El exceso de $POCl_3$ fue removido *al vacío*, el residuo vertido en hielo, y el precipitado resultante recolectado por filtración. El producto sólido crudo 2,4-dicloro-quinazolina (6.5 g, rendimiento 53%) fue lavado con agua y secado bajo vacío para ser empleado en la próxima etapa sin purificación adicional. A una solución de la 2,4-dicloro-quinazolina (3.3 g, 16.6 mmol) en etanol anhidro (150 mL) se adicionó 5-metil-1H-pirazol-3-ilamina (3.2 g, 32.9 mmol) y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente por 4 horas. El precipitado resultante fue recolectado mediante filtración, lavado con etanol, y secado bajo vacío para obtener 4.0 g (rendimiento 93%) de (2-cloro-quinazolin-4-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina que fue empleada en la próxima etapa sin purificación adicional. A una solución de la (2-cloro-quinazolin-4-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina (50 mg, 0.19 mmol) en DMF (1.0 mL) se le adicionó ácido m-tolil borónico (0.38 mmol), 2M Na_2CO_3 (0.96 mmol), y tri-butilfosfina (0.19 mmol). El frasco fue lavado con nitrógeno y el catalizador $PdCl_2$ (dppf) (0.011 mmol) se adicionó en una porción. La mezcla de reacción fue luego calentada a 80 °C por 10

horas, enfriada a temperatura ambiente, y vertida en agua (2 mL). El precipitado resultante fue recolectado mediante filtración, lavado con agua, y purificado mediante HPLC para obtener el III-50 como un sólido amarillo pálido (61mg, 75%): ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 12.3 (br s, 1H), 10.4 (br s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.30 (s, 3H); MS 316.1 (M+H).

Ejemplo 280 **[2-(3,5-Difluorofenil)-quinazolin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (III-51)** : ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 12.3 (br s, 1H), 10.8 (br s, 1H), 8.63 (d, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.85 (m, 2H), 7.58 (t, 1H), 7.41 (t, 1H), 6.59 (s, 1H), 2.27 (s, 3H); MS 338. 1 (M+H).

Ejemplo 281 **[2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-quinazolin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (III-52)** : ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 12.4 (br s, 1H), 10.8 (br s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.36 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 2.30 (s, 3H); MS 354.1 (M+H).

Ejemplo 282 **(5-Metil-2H-pirazol-3-il)-[2-(3-trifluorometilfenil)-quinazolin-4-il]-amina (III-53)** : ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 12.2 (br, 1H), 10.45 (br, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.43 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.57 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.43 (t, J = 7.8 Hz, 1H),

6.32 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 2.03 (s, 3H); MS 370.2 (M+H).

Ejemplo 283 **[2-(3-Cianofenil)-quinazolin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (III-54)** : ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.01 (s, 1H), 8.96 (m, 2H), 8.28 (d, J = 7. 3 Hz, 1H), 8.16 (s, br, 2H), 8.06 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.88 (m, 1H), 6.96 (S, 1H), 2.58 (s, 3H); MS 327.1 (M+H).

Ejemplo 284 **[2-(3-Isopropilfenil)-quinazolin-4-il]-(5metil-2H-pirazol-3-il)-amina (III-55)** : ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.89 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.08 (m, 2H), 7.81 (t, br, 1H), 7.67 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.38 (d, J = 6.9 Hz, 6H); MS 344.2 (M+H).

Ejemplo 285 **(5-Metil-2H-pirazol-3-il)-(2-piridin-3-il-quinazolin-4-il)-amina (III-56)** : ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.50 (s, 1H), 8.84 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.77 (m, 1H), 7.60 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 2.28 (s, 3H); MS 303.1 (M+H).

Ejemplo 286 **[2-(3-Acetilfenil)-quinazolin-4-il]-(5metil-2H-pirazol-3-il)-amina (III-57)** : ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.80 (s, 1H), 8.55 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.76 (m, 2H),

7.58 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.48 (s, br, 1H), 6. 60 (s, 1H), 2. 49 (s, 3H), 2.03 (s, 3H); MS 344.1 (M+H).

Ejemplo 287 **[2-(3,5-Ditrifluorometilfenil)-quinazolin4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (III-58)** : ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.7 (s, br, 1H), 8.95 (s, 2H), 8.63 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.86 (m, 2H), 7. 58 (t, J = 6. 9 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 2.26 (s, 3H); MS 438.1 (M+H).

Ejemplo 288 **[2-(3-Hidroximetilfenil)-quinazolin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (III-59)** : ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.17 (s, br, 1H), 7.95 (s, br, 1H), 7.89 (s, br, 1H), 7.62 (m, 3H), 6.72 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 2.28 (s, 3H); MS 332.1 (M+H).

Ejemplo 289 **(5-Metil-2H-pirazol-3-il)-[2-(3-fenoxifenil)-quinazolin-4-il]-amina (III-60)** : pf 231-232 °C; ^{1}H RMN (DMSO-d6) δ 2.21 (3H, s), 6.59 (1H, s), 7.10-7.22 (4H, m), 7.41-7.45 (2H, m), 7.54-7.59 (2H, m), 7.81 (2H, s), 8.09 (1H, s), 8.27 (1H, m), 8.64 (1H, m), 10.40 (1H, s), 12.20 (1H, s); IR (sólido); IR (sólido) 1589, 1560, 1541, 1536, 1484, 1360, 1227; MS 394.7 $(M+H)^+$.

Ejemplo 290 **(5-Ciclopropil-2H-pirazol-3-il)-[2-(3-fenoxifenil)-quinazolin-4-il]-amina (III-61)** : pf 193-195 °C; ^{1}H RMN (DMSO-d6) δ 0.67 (2H, m), 0.93 (2H, m), 1.87

(1H, m), 6.56 (1H, s), 7.06-7.20 (4H, m), 7.40-7.43 (2H, m), 7.55-7.59 (2H, m), 7.81 (2H, s), 8.11 (1H, s), 8.27 (1H, m), 8.63 (1H, m), 10.43 (1H, s), 12.26 (1H, s); IR (sólido); IR (sólido) 1589, 1574, 1527, 1483, 1369, 1226; MS 420. 7 $(M+H)^+$.

Ejemplo 291 **(5-Metil-2H-pirazol-3-il)-(2-tiofen-3-il-quinazolin-4-il)-amina (III-62)** : ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 11.78 (s, br, 1H), 8.75 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.98 (dd, J = 7.9, 7.5 Hz, 1H), 7.89 (m, 2H), 7.81 (m, 1H), 7.68 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 2.30 (s, 3H); MS 308.1 (M+H).

Ejemplo 292 **(2-Fenil-quinazolin-4-il)-(2H-pirazol-3-il)-amina (III-63)** : pf 247-249 °C; ^1H RMN (DMSO) δ 6.99 (1H, br s), 7.49-7.58 (5H, m), 7.81 (1H, br s), 7.83 (2H, m), 8.47-8.49 (2H, m), 8.66 (1H, d), 10.54 (1H, s), 12.59 (1H, s); IR (sólido) 3145, 2922, 1622, 1597; MS 288.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 293 **(2H-Pirazol-3-il)-(2-piridin-4-il-quinazolin-4-il)-amina (III-64)** : pf 285-286 °C; ^1H RMN (DMSO) δ 6.99 (1H, br s), 7.65 (1H, m), 7.81-7.94 (3H, m), 8.3-8.35 (2H, m), 8.73 (1H, d), 8.84-8.90 (2H, m), 10.76 (1H, s), 12.6 (1H, s); IR (sólido) 3180, 2972, 1600, 1574; MS 289.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 294 **5-Etil-2H-piraz 1-3-il)-(2-fenil-quinazolin-4-il)-amina (III-65)** : pf 221-222 °C; ^{1}H RMN (DMSO) δ 1.31 (3H, t), 2.68 (2H, d), 6.80 (1H, s), 7.50-7.60 (4H, m), 8.45-8.55 (2H, m), 8.65-8.75 (1H, m), 10.44 (1H, s), 12.27 (1H, s); IR (sólido) 3190, 1622, 1595, 1575, 1533, 1482, 1441, 1420, 1403, 1361, 758, 711; MS 316.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 295 **(2-fenil-quinazolin-4-il)-(5-propil-2H-pirazol-3-il)-amina (III-66)** : pf 204-205 °C; ^{1}H RMN (DMSO-d6) δ 1.02 (3H, t), 1.66-1.75 (2H, m), 2.69 (2H, t), 6.80 (1H, s), 7.45-7.60 (4H, m), 7.80-7.88 (2H, m), 8.45-8.50 (2H, m), 8.65 (1H, d), 10.39 (1H, s), 12.25 (1H, s); IR (sólido) 1621, 1560, 1572, 1533, 1479, 1441, 1421, 1363, 1328, 999, 827, 808, 763, 709, 697; MS 330.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 296 **(5-Isopropil-2H-pirazol-3-il)-(2-fenil-quinazolin-4-il)-amina (III-67)** : pf 218-219 °C; ^{1}H RMN (DMSO-d6) δ 1.36 (6H, d), 3.05 (1H, m), 6.86 (1H, s), 7.48-7.59 (4H, m), 7.80-7.88 (2H, m), 8.49-8.58 (2H, m), 8.66 (1H, d), 10.47 (1H, s), 12.30 (1H, s); IR (sólido) 3173, 2968, 1619, 1593, 1573, 1533, 1478, 1438, 1413, 1398, 1363, 1329, 995, 822, 798, 761, 707, 666, 659; MS 330.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 297 **(5-tert-Butil-2H-pirazol-3-il)-(2-fenilquinazolin-4-il)-amina (III-68)** : pf 136-137 °C; ^{1}H RMN (DMSO-d6) δ 1.38 (9H, s), 6.87 (1H, br s), 7.51-7.57

(4H, m), 7.84-7.85 (2H, m), 8.49-8.51 (2H, m), 8.65 (1H, d), 10.43 (1H, s), 12.21 (1H, br s); IR (sólido) 3162, 2963, 1621, 1590, 1572; MS 344.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 298 **(5-tert-Butil-2H-pirazol-3-il)-(2-piridin-4-il-quinazolin-4-il)-amina (III-69)** : pf > 300 °C; ^1H RMN (DMSO) δ 1.38 (9H, s), 6.82 (1H, br s), 7.63 (1H, m), 7.86-7.91 (2H, m), 8.32-8.33 (2H, d), 8.69 (1H, d), 8.75-8. 76 (2H, d), 10.60 (1H, s), 12.31 (1H, br s) ; IR (sólido) 3683, 3149, 2963, 1621; MS 345.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 299 **(5-Ciclopentil-2H-pirazol-3-il)-(2-fenil-quinazolin-4-il)-amina (III-70)** : pf 240-241 °C; ^1H RMN (DMSO-d6) δ 1.68-1.89 (6H, m), 2.03-2.17 (2H, m), 3.14-3.22 (1H, m), 6.80 (1H, s), 7.50-7.60 (4H, m), 7.80-7.89 (2H, m), 8.45-8.52 (2H, m), 8.67 (1H, d), 10.52 (1H, s), 12.26 (1H, s); IR (sólido) 2957, 1621, 1591, 1571, 1531, 1476, 1438, 1405, 1370, 1325, 999, 951, 801, 775, 761, 747, 710695, 668, 654; MS 356.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 300 **(5-Fenil-2H-pirazol-3-il)-(2-fenil-quinazolin-4-il)-amina (III-71)** : pf 207-209 °C; ^1H RMN (DMSO) δ 7.38-7.40 (1H, m), 7.50-7.58 (6H, m), 7.82-7.88 (4H ; m), 8.51 (2H, m), 8.67 (1H, s), 10.58 (1H, s), 13.11 (1H, br s); IR (sólido) 3345, 3108, 1627, 1612; MS 364.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 301 **(5-Carboxi-2H-pirazol-3-il)-(2-fenil-quinazolin-4-il)-amina (III-72)** : (5-Metoxicarbonil-2H-pirazol-3-il)-(2-fenil-quinazolin-4-il)-amina (III-73) (345mg, 1 mmole en THF, 6 mL) fue tratada con NaOH (1M, 4.0 mL), agitada a 50 °C por 5 horas, enfriada a temperatura ambiente, y neutralizada con HCl 1M. La mezcla fue concentrada al vacío para remover el THF luego diluída con agua y el precipitado resultante filtrado. El sólido residual fue secado a 80 °C bajo vacío para obtener el III-72 como un sólido con un color blanco indeterminado .(312 mg, .94%) : pf 289-291 °C (dec.); ^{1}H RMN (DMSO) δ 7.45 (1H, br s), 7.50-7.60 (5H, m), 7.80-7.88 (2H, m), 7.40-7.50 (2H, m), 8.60-8.70 (1H, d), 10.70 (1H, s), 13.00-13.80 (2H, br s); IR (sólido) 1699, 1624, 1607, 1570, 1539, 1506, 1486, 1398, 1333, 1256, 1177, 1004, 827, 764, 705; MS 332.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 302 **(5-Metoxicarbonil-2H-pirazol-3-il)-(2-fenil-quinazolin-4-il)-amina (III-73)** : pf 271-273 °C; ^{1}H RMN (DMSO) δ 3.95 (3H, s), 7.50-7.65 (5H, m), 7.80-7.98 (2H, m), 8.40-8.50 (2H, m), 8.65-8.73 (1H, m), 10.80 (1H, s), 13.80 (1H, s); IR (sólido) 3359, 1720, 1624, 1597, 1561, 1538, 1500, 1475, 1435, 1410, 1358, 1329, 1283, 1261, 1146, 1125, 1018, 1010, 944, 827, 806, 780, 763, 703, 690, 670; MS 346.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 303 **(5-Hidroximetil-2H-pirazol-3-il)-(2-fenil-quinazolin-4-il)-amina (III-74)** : Una solución de (5-Metoxicarbonil-2H-pirazol-3-il)-(2-fenil-quinazolin-4-

il)-amina (III-73) (345mg, 1mmol) en THF anhidro (10 mL) fue tratada con borohidruro de litio (125mg, 5.75 mmol) a 65 °C por 5 horas. La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente y luego combinada con HCl 2M, y acetato de etilo. Se adicionó bicarbonato de sodio sólido para obtener un pH 8 y la mezcla resultante fue extraída con acetato de etilo. Los extractos fueron secados sobre sulfato de magnesio y concentrados. La purificación por cromatografía flash (SiO_2, gradiente metanol-diclorometano) proporcionó el III-74 (95 mg, 30%) como un sólido de color blanco indeterminado: pf 238-239 °C; ^1H RMN (DMSO) δ 4.58 (2H, d, CH2), 5.35 (1H, s, OH), 6.94 (1H, s), 7.50-7.60 (4H, m), 7.85-7.90 (2H, m), 8.48-8.54 (2H, m), 8.69 (1H, 1H), 10.40 (1H, s), 12.48 (1H, s); IR (sólido) 1652, 1621, 1603, 1575, 1558, 1539, 1532, 1480, 1373, 1320, 1276, 1175, 1057, 1037, 1007, 951, 865, 843, 793, 780, 7124; MS 318.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 304 **(5-Metoximetil-2H-pirazol-3-il)-(2-fenil-quinazolin-4-il)-amina (III-75)** : pf 190-191 °C ; ^1H RMN (DMSO) δ 3.34 (3H, s), 4.45 (2H, s), 7.00 (1H, s), 7.50-7.62 (4H, m), 7.82-7.90 (2H, m), 8.45-8.52 (2H, m), 8.65 (1H, br s), 10.50 (1H, s), 12.30 (1H, s); IR (sólido) 3177, 1606, 1589, 1530, 1479, 1441, 1406, 1374, 1363, 1329, 1152, 1099, 999, 954, 834, 813, 766, 707, 691; MS 332.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 305 **[5-(3-Hidroxiprop-1-il)-2H-pirazol-3-il]-(2-fenil-quinazolin-4-il)-amina (III-76)** : Una solución de

(5-benciloxipropil-2H-pirazol-3-il)-(2-fenil-quinazolin-4-il)-amina (III-78) (200mg, 0.46mmol) en tolueno (4mL) y acetonitrilo (8mL) fue agitada con yoduro de trimetilsililo (0.64ml, 4.6mmol) a 55 °C por 3 horas para proporcionar una solución de color ámbar. Esta mezcla fue diluída con acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso. Las capas resultantes fueron separadas, la capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio y concentrada *al vacío*. La purificación por cromatografía flash (Si02, gradiente metanol-diclorometano) proporcionó un aceite amarillo (115mg). La trituración con diclorometano proporcionó III-76 como un sólido de color blanco indeterminado secado a 75 °C bajo vacío (83mg, 52%) : pf 164-165 °C; ^{1}H RMN (DMSO) δ 1.80-1.90 (2H, m), 2.70-2.80 (2H, m), 3.50-3.60 (2H, m), 4.59 (1H, s), 6.80 (1H, s), 7.50-7.60 (4H, m), 7.82-7.90 (2H, m), 8.48-8.53 (2H, m), 8.63 (1H, s), 10.40 (1H, s), 12.25 (1H, s); IR (sólido) 1622, 1587, 1574, 1562, 1528, 1480, 1440, 1421, 1368, 1329, 1173, 1052, 1030, 1006, 952, 833, 762, 734, 706, 690, 671, 665; MS 346.0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 306 **[5-(3-Metoxiprop-1-il)-2H-pirazol-3-il]-(2-fenil-quinazolin-4-il)-amina (III-77)** : pf 169-170 °C ; ^{1}H RMN (DMSO-d6) δ 1.86-1.97 (2H, m), 2.75 (2H, t), 3.30 (3H, s), 3.45 (2H, t), 6.80 (1H, s), 7.50-7.60 (4H, m), 7.807.90 (2H, m), 8.45-8.55 (2H, m), 8.67 (1H, d), 10.30 (1H, s), 12.25 (1H, s); IR (sólido) 1620, 1591, 1572, 1532, 1476, 1425, 1408, 1373, 1326, 1117, 1003, 831, 764, 714, 695; MS 360.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 307 **[5-(3-Benciloxiprop-1-il)-2H-pirazol-3-il]-(2-fenil-quinazolin-4-il)-amina (III-78)** : pf 177-178 °C; ^{1}H RMN (DMSO) δ 1.92-2.03 (2H, m), 3.76-3.85 (2H, m), 3.52-3.62 (2H, m), 4.51 (2H, s), 6.82 (1H, s), 7.28-7.40 (5H, m), 7.46-7.58 (4H, m), 7.80-7.85 (2H, m), 8.47-8.52 (2H, m), 8.66 (1H, d), 10.45 (1H, s); IR (sólido) 1621, 1591, 1562, 1532, 1479, 1454, 1426, 1408, 1374, 1101, 1006, 835, 766, 738, 712, 696; MS 436.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 308 **[5-(3-Aminoprop-1-il)-2H-pirazol-3-il]-(2-fenil-quinazolin-4-il)-amina (III-79)** : Una solución de [5-(3-tert-butoxicarbonilaminoprop-1-il)-2H-pirazol-3-il]-(2-fenil-quinazolin-4-il)-amina (III-80) (250mg, 0.56mmol), en diclorometano (3mL) a 0 °C fue tratada con TFA (2mL). La mezcla fue calentada a temperatura ambiente y luego concentrada *al vacío*. El residuo fue triturado y concentrado a partir de diclorometano (3x5mL) y éter, luego triturado con diclorometano para cristalizar la sal de TFA. El sólido resultante fue recolectado por filtración y disuelto en una mezcla de etanol (3mL) y agua (3mL). Se adiconó carbonato de potasio en porciones para obtener un pH 8 luego a la mezcla le fue permitido cristalizar. El producto fue recolectado por filtración y secado a 80 °C al vacío para proporcionar el III-79 como un polvo de color blanco indeterminado (122mg, 63%) : pf 205-207 °C; ^{1}H RMN (DMSO) δ 1.68-1.83 (2H, m), 2.65-2.80 (4H, m), 6.80 (1H, s), 7.50-7.60 (4H, m), 7.80-7.90 (2H, m), 8.45-8.53 (2H, m),

8.65 (1H, d), 10.45 (1H, br s); IR (sólido) 1621, 1598, 1568, 1533, 1484, 1414, 1364, 1327, 1169, 1030, 951, 830, 776, 764, 705, 677; MS 345.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 309 **[5-(3-tert-Butoxicarbonilaminoprop-1-il)-2H-pirazol-3-il]-(2-fenil-quinazolin-4-il)-amina (III-80)** : pf 199-200 °C ; ^1H RMN (DMSO) δ 1.37 (9H, s), 1.71-1.82 (2H, m), 2.67 (2H, t), 3.00-3.11 (2H, m), 7.81 (1H, s), 7.99 (1H, s), 7.50-7.60 (4H, m), 7.80-7.85 (2H, m), 8.48-8.52 (2H, m), 8.63 (1H, d), 10.40 (1H, s), 12.26 (1H, m); IR (sólido) 2953, 1687, 1622, 1594, 1573, 1535, 1481, 1441, 1419, 1364, 1327, 1281, 1252, 1166, 1070, 1028, 998, 951, 848, 807, 768, 740, 728, 710, 693; MS 445.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 310 5-Isopropilcarbamoil-2H-pirazol-3-il)-(2-fenil-quinazolin-4-il)-amina (III-81) : ^1H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 1.20 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 4.13 (m, 1H), 7.42 (br. s, 1H), 7.61 (dd, J = 7.0, 7.7 Hz, 2H), 7.66 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.99 (m, 2H), 8.39 (m, 1H), 8.42 (d, J = 7. 1 Hz, 2H), 8.74 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 11.41 (br. s, 1H) EI-MS 373.-2 (M+H); HPLC-Método C, R_t 14.09 min.

Ejemplo 311 **(5-Alilcarbamoil-2H-pirazol-3-il)-(2-fenil-quinazolin-4-il)-amina (III-82)** : ^1H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 4.02 (m, 2H), 5.15 (m, 1H), 5.23 (m, 1H), 5.94 (m, 1H), 7.45 (br. s, 1H), 7.60 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 7.64 (m,

1H), 7.72 (m, 1H), 7.98 (m, 2H), 8.43 (m 2H), 8.72 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.84 (br. s, 1H), 11.34 (br. s, 1H); EI-MS 371.2 (M+H); HPLC-Método C, R_t 13.67 min.

Ejemplo 312 **[5-(2-Metoxietilcarbamoil)-2H-pirazol-3-il]-(2-fenil-quinazolin-4-il)-amina (III-83)** : ^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 3.32 (s, 3H), 3.48 (m, 4H), 7.36 (br. s, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.98 (m, 2H), 8.41 (dd, J = 1.4, 7.0, 2H), 8.70 (m, 2H), 11.30 (br. s, 1H); EI-MS 389.2 (M+H); HPLC-Método C, R_t 12.37 min.

Ejemplo 313 **(5-Bencilcarbamoil-2H-pirazol-3-il)-(2-fenil-quinazolin-4-il)-amina (III-84)** : ^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 4.52 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.38 (d, J = 4.2 Hz, 4H), 7.58 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.98 (m, 2H), 8.43 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 8.72 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 9.23 (br. s, 2H), 11.34 (br. s, 1H) ; EI-MS 421.2 (M+H); HPLC-Método C, R_t 16.76 min.

Ejemplo 314 **(5-Ciclohexilcarbamoil-2H-pirazol-3-il)-(2-fenil-quinazolin-4-il)-amina (III-85)** : ^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 1.16 (m, 1H), 1.34 (m, 4H), 1.62 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 1.76 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 3.79 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.60 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.65 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.71 (ddd, J = 2.2, 5.4, 8.2 Hz, 1H), 7.98 (m, 2H), 8.35 (m, 1H), 8.43 (dd, J = 1.4, 7.2 Hz, 2H), 8.72 (d, J

= 8.2 Hz, 1H), 11.34 (br. s, 1H) ; EI-MS 413.5 (M+H); HPLC-Método C, R_t 17.18 min.

Ejemplo 315 **(5-Dietilcarbamoil-2H-pirazol-3-il)-(2-fenil-quinazolin-4-il)-amina (III-86)** : ^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 1.18 (br. s, 3H), 1.25 (br. s, 3H), 3.49 (br. s, 2H), 3.69 (b. s, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.59 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7. 96 (m, 2H), 8.39 (d, J = 7. 1 Hz, 2H), 8.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 11.37 (br. s, 1H) ; EI-MS 387.2 (M+H); HPLC-Método C, R_t 14.50 min.

Ejemplo 316 **[5-(Bencil-metil-carbamoil)-2H-pirazol-3-il]-(2-fenil-quinazolin-4-il)-amina (III-87)**: ^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 3.33 (s, 3H), 4.75 (s, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.38 (m, 4H), 7.58 (m, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.95 (m, 3H), 8.26 (m, 1H), 8.40 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 8.75 (m, 1H), 11.2 (br. s, 1H); EI-MS 435.2 (M+H); HPLC-Método C, R_t 16.77 min.

Ejemplo 317 **(2-Fenil-quinazolin-4-il)-(5-propilcarbamoil-2H-pirazol-3-il)-amina (III-88)** : ^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 0.94 (t, J = 7. 3 Hz, 3H), 1.57 (m, 2H), 3.24 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 7.39 (br. s, 1H), 7.60 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.64 (m, 1H), 7.71 (br. t, J = 6.5 Hz, 1H), 7.98 (m, 2H), 8.42 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 8.61 (br. s, 1H), 8.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 11.34 (br. s, 1H); EI-MS 373.3 (M+H); HPLC-Método C, R_t 13.51 min.

Ejemplo 318 **[5-(Etil-isopropil-carbamoil)-2H-pirazol-3-il]-(2-fenil-quinazolin-4-il)-amina (III-89)** : ^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 6H), 1.52 (m, 2H), 1.59 (m, 1H), 3.79 (m, 2H), 7.53 (br. s, 1H), 7.57 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.65 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.99 (m, 2H), 8.23 (br. d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 8.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 11.34 (br. s, 1H) ; EI-MS 401.2 (M+H); HPLC-Método C, R_t 15.51 min.

Ejemplo 319 **(5-Ciclopropilcarbamoil-2H-pirazol-3-il)-(2-fenil-quinazolin-4-il)-amina (III-90)** : ^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 0.60 (m, 2H), 0.74 (m, 2H), 2.86 (m, 1H), 7.34 (br. s, 1H), 7.62 (m, 3H), 7.70 (m, 1H), 7.97 (m, 2H), 8.41 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 8.63 (br. s, 1H), 8.72 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 11.35 (br. s, 1H) ; EI-MS 371.2 (M+H); HPLC-Método C, R_t 12.64 min.

Ejemplo 320 **(5-Isobutilcarbamoil-2H-pirazol-3-il)-(2-fenil-quinazolin-4-il)-amina (III-91)** : ^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 0.94 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.88 (m, 1H), 3.12 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 7.45 (br. s, 1H), 7.58 (t, J = 7. 2 Hz, 3H), 7.64 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.98 (m, 2H), 8.44 (dd, J = 1.3, 7.9 Hz, 2H), 8.62 (br. s, 1H), 8.72 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 11.33 (br. s, 1H); EI-MS 387.2 (M+H); HPLC-Método C, R_t 14.70 min.

Ejemplo 321 **{5-[(3S)-3-Metoximetil-pirrolidin-1-carbonil]-2H-pirazol-3-il}-(2-fenil-quinazolin-4-il)-**

amina (II1-93) : ^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 2.00 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.45 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 3.57 (dd, J = 3.2, 9.3 Hz, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 4.36 (m, 2H), 7.45 (br. s, 1H), 7.59 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.97 (m, 2H), 8.40 (d, J = 7. 5 Hz, 2H), 8.74 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 11.38 (br. s, 1H); EI-MS 429.2 (M+H); HPLC-Método C, R_t 13.84 min.

Ejemplo 322 **(2-Fenil-quinazolin-4-il)-(5-m-tolylcarbamoil-2H-pirazol-3-il)-amina (III-94)** : ^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 2.33 (s, 3H), 6.97 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.62 (m, 7H), 7.72 (m, 1H), 7.98 (m, 2H), 8.46 (dd, J = 2.0, 7.9 Hz, 2H), 8.71 (m, 1H), 10.29 (s, 1H), 11.31 (br. s, 1H); EI-MS 421.2 (M+H); HPLC-Método C, R_t 17.11 min.

Ejemplo 323 **(2-Fenil-quinazolin-4-il)-(5-p-tolylcarbamoyl-2H-pirazol-3-il)-amina (III-95)** : ^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 2.30 (s, 3H), 7.20 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.62 (m, 5H), 7.68 (d, J = 8. 3 Hz, 2H), 7.72 (m, 1H), 7.98 (m, 2H), 8.46 (dd, J = 1.8, 7.0 Hz, 2H), 8.72 (m, 1H), 10.31 (s, 1H), 11.36 (br. s, 1H); EI-MS 421.2 (M+H); HPLC-Método C, R_t 16.95 min.

Ejemplo 324 **(5-Metilcarbamoil-2H-pirazol-3-il)-(2-fenil-quinazolin-4-il)-amina (III-96)** : ^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 2.82 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 7.31 (br. s, 1H), 7.62 (m, 3H), 7.69 (m, 1H), 7.97 (m, 2H), 8.42 (d, J = 7.1 Hz,

2H), 8.59 (br. s, 1H), 8.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 11.30 (br. s, 1H); EI-MS 345.1 (M+H) ; HPLC-Método-C, R_t 11.02 min.

Ejemplo 325 **[5-(Morfolin-4-carbonil)-2H-pirazol-3-il]-(2-fenil-quinazolin-4-il)-amina (III-97)** : ^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 3.33 (m, 4H), 3.83 (m 4H), 7.34 (br. s, 1H), 7.53 (m, 4H), 7.86 (m, 2H), 8.43 (m, 2H), 8.67 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 10.70 (s, 1H), 13.56 (s, 1H); EI-MS 401.2 (M+H); HPLC-Método A, R_t 2.68 min.

Ejemplo 326 **[5-(1-Metilpiperazina-4-carbonil)-2H-piraz 1-3-il]-(2-fenil-quinazolin-4-il)-amina (III-98)**: ^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 2.25 (s, 3H), 2.43 (m, 4H), 3.87 (m 4H), 7.33 (br. s, 1H), 7.53 (m, 4H), 7.87 (m, 2H), 8.45 (m, 2H), 8.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 10.70 (s, 1H), 13.30 (s, 1H); EI-MS 414.2 (M+H); HPLC-Método A, R_t 2.38 min.

Ejemplo 327 **[5-(2-Hidroxietilcarbamoil-2H-pirazol-3-il]-(2-fenil-quinazolin-4-il)-amina (III-99)** : ^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 3.36 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 4.79 (m, 1H), 7.50 (m, 5H), 7.83 (m, 2H), 8.50 (m, 4H), 10.52 (br. s, 1H), 13.25 (s, 1H); EI-MS 375.1 (M+H); HPLC-Método A, R_t 2.51 min.

Ejemplo 328 **(5-Carbamoil-2H-pirazol-3-il)-(2-fenil-quinazolin-4-il)-amina (III-100)** : A una solución de 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster del ácido 5-(2-fenil-

quinazolin-4-ilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico (270 mg, 0.63 mmol) en DMF (20 ml) se adicionó una solución de amoniaco en 1,4-dioxano (0.5 M, 10 ml). La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente por 24 h. Después de la concentración de los solventes, el residuo fue adicionado a agua (20 ml). El precipitado resultante fue recolectado para proporcionar el III-100 (168 mg, 80%) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7.77-7.51 (m, 6H), 7.86 (br s, 2H), 8.11 (m, 1H), 8.50 (m, 2H), 8.63 (m, 1H), 10.52 (s, 1H), 11.25 (s, 1H); EI-MS 331.1 (M+H); HPLC-Método A, R_t 2.52 min.

Ejemplo 329 **(4-Bromo-2H-pirazol-3-il)-(2-fenil-quinazolin-4-il)-amina (III-101)** : Preparado de acuerdo al Método A para proporcionar un sólido amarillo, pf 189 °C; ^{1}H RMN (DMSO-d6) δ 7.44-7.46 (3H, m), 7.58 (1H, m), 7.87 (2H, d), 8.15 (1H, s), 8.31-8.34 (2H, m), 8.49 (1H, d), 10.08 (1H, s), 13.13 (1H, s); IR (sólido) 3286, 2969, 1738, 1632; MS 366.2/368. 2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 330 **(4-Bromo-5-metil-2H-pirazol-3-il)-(2-fenil-quinazolin-4-il)-amina (III-102)** : pf 183-185 °C; ^{1}H RMN (DMSO) δ 2.33 (3H, br s), 7.44-7.46 (3H, m), 7.57 (1H, m), 7.84-7.87 (2H, m), 8.31-8.34 (2H, m), 8.48 (1H, d), 10.05 (1H, s), 12.91 (1H, br s); IR (sólido) 3362, 3065, 2831, 1619, 1578; MS 380.2/382.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 331 **(4-Ciano-2H-pirazol-3-il)-(2-fenil-quinazolin-4-il)-amina (III-103)** : pf > 250 °C; ^{1}H RMN (DMSO) δ 7.47-7.49 (3H, m), 7.64 (1H, m), 7.91 (2H, m), 8.40-8.43 (2H, m), 8.53 (1H, d), 8.71 (1H, d), 10.61 (1H, s), 13.60 (1H, s); IR (sólido) 3277, 3069, 2855, 2231, 1625; MS 313. 2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 332 **(5-Metil-2H-pirazol-3-il)-(2-morfolin-4-il-quinazolin-4-il)-amina (III-104)** : pf 223-224 °C; ^{1}H RMN (DMSO) δ 2.26 (3H, s), 3.65 (4H, m), 3.75 (4H, m), 6 : 44 (1H, s), 7.12 (1H, d), 7.33 (1H, d), 7.56 (1H, t), 8.37 (1H, d), 10.01 (1H, s), 12.13 (1H, br s) ; IR (sólido) 1621, 1578, 1537, 1475, 1434, 1385; MS 311.0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 333 **(5-Metil-2H-pirazol-3-il)-(2-piperazin-1-il-quinazolin-4-il)-amina (III-105)** : pf 179-181 °C; ^{1}H RMN (DMSO) δ 2.26 (3H, s), 2.74 (4H, br s), 3.71 (4H, br s), 6.43 (1H, s), 7.08 (1H, t), 7.30 (1H, d), 7.53 (1H, t), 8.34 (1H, d), 9.50 (1H, s), 12.08 (1H, br s); IR (sólido) 2853, 1619, 1603, 1566, 1549, 1539; MS 310.0 $(M+H)^+$

Ejemplo 334 **[2-(4-Metilpiperidin-1-il)-quinazolin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (III-106)** : pf 148-150 C; ^{1}H RMN (DMSO) δ 1.06 (3H, d), 1.03 (2H, m), 1.51-1.70 (3H, m), 2.26 (3H, s), 2.86 (2H, m), 4.73 (2H, d), 6.44 (1H, s), 7.06 (1H, d), 7.29 (1H, d), 7.52 (1H, t), 8.32 (1H, d), 9.92 (1H, s), 12.09 (1H, br s); IR (sólido)

2917, 2840, 1629, 1593, 1562, 1546, 1486; MS 323.0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 335 **[2- (4-Metilpiperazin-1-il)-quinazolin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (III-107)** : pf 105-107 °C; ^1H RMN (DMSO) δ 2.21 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.34 (4H, m), 3.75 (4H, m), 6.45 (1H, s), 7.09 (1H, t), 7.31 (1H, d), 7.54 (1H, t), 8.34 (1H, d), 9.96 (1H, s), 12.12 (1H, br s); IR (sólido) 2934, 2844, 2804, 1620, 1593, 1572, 1536, 1476; MS 324.0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 336 **(5-Metil-2H-pirazol-3-il)-(2-piperidin-1-il-quinazolin-4-il)-amina (III-108)** : pf 294 °C; ^1H RMN (DMSO) δ 1.45-1.58 (4H, m), 1.63 (2H, m), 2.26 (3H, s), 3.79 (4H, m), 6.45 (1H, br s), 7.06 (1H, t), 7.29 (1H, d), 7.52 (1H, t), 8.33 (1H, d), 9.92 (1H, s), 12.11 (1H, br s); IR (sólido) 2929, 2847, 1632, 1591, 1500, 1482, 1437, 1382; MS 309.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 337 **(2-Azepan-1-il)-quinazolin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (III-109)** : pf 269 °C; ^1H RMN (DMSO) δ 1.50 (4H, br s), 1.76 (4H, br s), 2.25 (3H, s), 3.78 (4H, t), 6.55 (1H, br s), 7.03 (1H, t), 7.28 (1H, d), 7.50 (1H, t), 8.33 (1H, d), 9.92 (1H, s), 12.09 (1H, br s); IR (sólido) 3427, 2963, 2927, 2909, 2872, 2850, 1623, 1595, 1586, 1568, 1504, 1486, 1468, 1386, 1427; MS 323.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 338 **[2-(4-(2-Hidroxietilpiperidin-1-il)-quinazolin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (III-110)**: pf 175 °C; ^{1}H RMN (DMSO) δ 1.08 (2H, m), 1.38 (2H, m), 1.57-1.83 (3H, m), 2.26 (3H, s), 2.85 (2H, t), 3.47 (2H, m), 4.38 (1H, t), 4.75 (2H, d), 6.45 (1H, br s), 7.06 (1H, t), 7.29 (1H, d), 7.52 (1H, t), 8.32 (1H, d), 9.93 (1H, s), 12.12 (1H, br s); IR (sólido) 3365, 3073, 2972, 2868, 1622, 1604, 1586, 1568, 1486, 1463, 1440, 1394; MS 353.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 339 **(5-Ciclopropil-2H-pirazol-3-il)-[2-(4-metilpiperidin-1-il)-quinazolin-4-il]-amina (III-111)** : A una solución de (5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-(2-cloro-quinazolin-4-il)-amina (118 mg, 0.41 mmol) en tert-butanol (3.0 mL) se adicionó 4-metilpiperidina (0.49 mL, 4.1 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción fue concentrada *al vacío* y el residuo se disolvió en una mezcla EtOH:agua (1:3,4 mL). Se adicionó carbonato de potasio (57mg, 0.41 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. La suspensión resultante fue filtrada, lavada con agua (x2), y enjuagada con Et_2O (x2) para proporcionar el III-111como un sólido blanco (123mg, 85%) : pf 190 °C; ^{1}H RMN (DMSO) δ 0. 66 (2H, s), 0.93 (5H, br s), 1.07 (2H, d), 1.66 (3H, s), 1.91 (1H, s), 2.85 (2H, t), 4.72 (2H, d), 6.33 (1H, s), 7.06 (1H, t), 7.29 (1H, d), 7.52 (1H, t), 8.31 (1H, d), 9.95 (1H, s), 12.18 (1H, br s); IR (sólido) 2925, 2852, 1622, 1590, 1581, 1558, 1494, 1481, 1453, 1435, 1394; MS 349.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 340 **[2-(1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4,5]dec-8-il)-quinazolin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (III-112):** pf 191 °C; ^{1}H RMN (DMSO) δ 1.65 (4H, s), 2.26 (3H, s), 3. 90 (4H, s), 3.93 (4H, s), 6.43 (1H, br s), 7.09 (1H, t), 7.32 (1H, d), 7.54 (1H, t), 8.35 (1H, d), 9.99 (1H, br s), 12.13 (1H, br s); IR (sólido) 3069, 2964, 2927, 2868, 1618, 1581, 1568, 1540, 1495, 1481, 1435, 1390; MS 367.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 341 **[2-(4-Ciclopentilamino-piperidin-1-il)-quinazolin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (III-113):** pf 191 °C; ^{1}H RMN (DMSO) δ 1.33 (2H, d), 1.65 (4H, s), 1.87 (2H, d), 2.20 (1H, s), 2.26 (3H, s), 2.49 (2H, s), 3.00 (2H, t), 3.36 (2H, s), 4.61 (2H, d), 6.45 (1H, br s), 7.07 (1H, s), 7.31 (1H, d), 7.52 (1H, s), 8.33 (1H, d), 9.94 (1H, br s), 12.12 (1H, br s); IR (sólido) 3371, 2943, 1622, 1600, 1581, 1545, 1509, 1463, 1440, 1390; MS 378.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 342 **[2- (4-Hidroxipiperidin-1-il)-quinazolin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (III-114):** pf 123 °C; ^{1}H RMN (DMSO) δ 1.34 (2H, d), 1.80 (2H, d), 2.26 (3H, s), 3.24 (2H, t), 3.72 (1H, br s), 4.39 (2H, d), 4.70 (1H, d), 6.44 (1H, br s), 7.07 (1H, t), 7.30 (1H, d), 7.53 (1H, t), 8.33 (1H, d), 9.94 (1H, br s), 12.11 (1H, br s); IR (sólido) 3265, 3151, 2927, 2863, 1622, 1600, 1572,

1540, 1504, 1476, 1440, 1390, 1349, 1066, 1098; MS 325.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 343 **(5-Ciclopropil-2H-pirazol-3-il)-[2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidin-1-il)-quinazolin-4-il]-amina (III-115)** : pf 131 °C; ^1H RMN (DMSO) δ 0.64 (2H, q), 0.93 (2H, q), 1.68 (2H, d), 1. 83-1.97 (3H, m), 3.20-3.45 (2H, m), 4.69 (2H, d), 5.11 (1H, s), 6.37 (1H, br s), 7.08 (1H, t), 7.20 (1H, t), 7.31 (3H, t), 7.49 (2H, d), 7.53 (1H, t), 8.33 (1H, d), 9.98 (1H, br s), 12.18 (1H, br s); IR (sólido) 3362, 2952, 2934, 2911, 2870, 2825, 1618, 1584, 1570, 1559, 1536, 1481, 1459, 1431, 1372, 1336, 1213, 994; MS 427.6 $(M+H)^+$.

Ejemplo 344 **(5-Ciclopropil-2H-pirazol-3-il)-[2-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-quinazolin-4-il]-amina (III-116)** : Preparado de acuerdo al Método E-I para proporcionar un sólido de color blanco indeterminado, pf 237 °C; ^1H RMN (DMSO-d6) δ 0.79 (2H, s), 1.00 (2H, d), 1.99 (1H, m), 4.92 (4H, d), 6.72 (1H, br s), 7.13 (1H, t), 7.33 (2H, s), 7.30-7.48 (3H, m), 7.58 (1H, t), 8.40 (1H, d), 10.12 (1H, s), 12.17 (1H, s); IR (sólido) 3449, 3318, 2850, 1623, 1595, 1577, 1541, 1509, 1482, 1432, 1391, 1359, 1141, 1027, 877, 814; MS 369.4 $(M+H)^+$.

Ejemplo 345 **(2-Azepan-1-il)-quinazolin-4-il]-(5-ciclopropil-2H-pirazol-3-il)-amina (III-117)** : pf 199-200 °C; ^1H RMN (DMSO-d6) δ 0.60-0.70 (2H, m), 0.90-1.00 (2H,

m), 1.45-1.57 (4H, m), 1.70-1.85 (4H, m), 1.88-1.97 (1H, m), 3.75-3.87 (4H, m), 6.42 (1H, s), 7.02 (1H, t), 7.27 (1H, d), 7.49 (1H, t), 8.29 (1H, d), 9.91 (1H, s), 12.19 (1H, br s); IR (sólido) 2929, 1624, 1595, 1581, 1563, 1542, 1498, 1482, 1440, 1426, 1397, 1356, 1305, 1000, 825, 754; MS 349.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 346 **(5-Ciclopropil-2H-pirazol-3-il)-[2-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-quinazolin-4-il]-amina (III-118)** : pf 182-184 °C; ^1H RMN (DMSO) δ 0.75 (2H, d), 1.02 (2H, d), 1.96 (1H, m), 2.89 (2H, m), 4.05 (2H, m), 4.94 (2H, s), 6.46 (1H, s), 7.10 (1H, t), 7.21 (4H, d), 7.37 (1H, d), 7.55 (1H, d), 8.36 (1H, d), 10.05 (1H, s), 12.23 (1H, br s); IR (sólido) 1621, 1581, 1560, 1537, 1479, 1456, 1426, 1396, 1374, 1341, 1222; MS 383.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 347 **(5-Ciclopropil-2H-pirazol-3-il)-[2-(2,3-dihidro-indol-1-il)-quinazolin-4-il]-amina (III-119)** : pf 150-153 °C; ^1H RMN (DMSO) δ 0.74 (2H, d), 0.98 (2H, d), 1.96 (1H, m), 3.15 (2H, t), 4.25 (2H, t), 6.45 (1H, br s), 6.88 (1H, t), 7.09 (1H, t), 7.20 (2H, m), 7.53 (1H, d), 7.65 (1H, t), 8.43 (2H, br s), 10.09 (1H, s), 12.28 (1H, br s); IR (sólido) 1621, 1588, 1577, 1564, 1537, 1487, 1455, 1425, 1386, 1259; MS 369.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 348 **(5-Ciclopropil-2H-pirazol-3-il)-[2-(4-hidroximetilpiperidin-1-il)-quinazolin-4-il]-amina (III-120)**: pf 142 °C; ^1H RMN (DMSO) δ 0.67 (2H, d), 0.96 (2H,

d), 1.10 (2H, q), 1.55-1.70 (3H, m), 1.91 (1H, m), 2.85 (2H, t), 3.28 (2H, s), 4.48 (1H, s), 4.76 (2H, d), 6.34 (1H, s), 7.06 (1H, t), 7.30 (1H, d), 7.52 (1H, t), 8.31 (1H, d), 9.96 (1H, s), 12.19 (1H, s); IR (sólido) 3363, 3000, 2927, 2854, 1618, 1604, 1573, 1536, 1509, 1477, 1436, 1395, 1354, 1314, 1241, 1186, 1091, 995, 941, 823; MS 365.8 $(M+H)^+$.

Ejemplo 349 **(5-Ciclopropil-2H-pirazol-3-il)-[2-(3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-quinazolin-4-il]-amina (III-121)**: pf 137-145 °C ; ^1H RMN (DMSO-d6) δ 0.55 (2H, d), 0.88 (2H, d), 1.78 (1H, m), 1.92 (2H, t), 2.75 (2H, t), 4.04 (2H, t), 6.20 (1H, br s), 6.97 (1H, t), 7.14 (1H, m), 7.19 (1H, t), 7.42 (1H, d), 7.61 (1H, t), 7.67 (1H, d), 8.43 (1H, d), 10.04 (1H, s), 12.21 (1H, br s); IR (sólido) 1622, 1572, 1539, 1493, 1454, 1420, 1373, 1249; MS 383.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 350 **(5-Metoxicarbonil-2H-pirazol-3-il)-[2-(piperidin-1-il)-quinazolin-4-il]-amina (III-122)** : ^1H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ 1.7-1.8 (6H, m), δ 3.8 (4H, m), δ 3.9 (3H, s), δ 5.5 (1H, s), δ 7.15 (1H, t), δ 7.4 (1H, d), δ 7.6 (1H, t), δ 8.0 (1H, d). HPLC-Método B, (comenzando con H_2O 95%) R_t 7.4 min; MS (ES+) 353.24 (M+H).

Ejemplo 351 **[5-(Piperidin-1-carbonil)-2H-pirazol-3-il]-[2-(piperidin-1-il)-quinazolin-4-il]-amina (III-123)** :

HPLC-Método B, (comenzando con H_2O 95% : TFA 0.1%) R_t 8.0 min; MS (ES+) 406.30, (ES-) 404.30.

Ejemplo 352 **(5-Hidroximetil-2H-pirazol-3-il)-[2-(piperidin-1-il)-quinazolin-4-il]-amina (III-124):** A una solución del III-122 (10. 0 mg, 0.028 mmol) en THF (6 mL) a temperatura ambiente se adicionó lentamente una solución 1M de $LiAlH_4$ en THF (0.05 mL, 0.05 mmol). Después de 15 minutos, la solución fue extinguida con agua y HCl 1N. El producto fue extraído de la capa acuosa con EtOAc. La capa orgánica fue secada sobre $MgSO_4$, filtrada, y concentrada *al vacío*. El residuo fue purificado por HPLC preparatorio para proporcionar el III-124 (4.0 mg, 44%). HPLC-Método B, (comenzando con H_2O 95% : TFA 0.1%) R_t 6.1 min; MS (ES+) 325.13 (M+H), (ES-) 323.13 (M-H).

Ejemplo 353 **(5-Carbamoil-2H-pirazol-3-il)-[2-(piperidin-1-il)-quinazolin-4-il]-amina (III-125) :** Una solución del III-122 (1.5 g, 4.3 mmol) en 2.0 M NH_3/MeOH (100 mL) fue calentada a 110 °C por 2 días. La mezcla de reacción café oscura fue concentrada *al vacío* para proporcionar un aceite viscoso que fue purificado mediante columna de cromatografía para producir 0.7 g (50%) de III-125. ^1H RMN (500MHz, CD_3OD-d_3) δ 1.6 (4H, m), δ 1.7 (2H, m), δ 3.3 (1H, s), δ 3.8 (4H, m), δ 5.5 (1H, s), δ 7.15 (1H, t), δ 7.45 (1H, d), δ 7.55 (1H, t), δ 8.0 (1H, d); HPLC-Método

B, (comenzando con H_2O 95% : TFA 0.1%) R_t 5.9 min; MS (ES+) 338.13, (ES-) 336.15.

Ejemplo 354 **(5-Carbamoil-2H-pirazol-3-il)-[2-(4-metilpiperidin-1-il)-quinazolin-4-il]-amina (III-126)** : HPLC-Método B, (comenzando con H_2O 95% : TFA 0. 1%) R_t 6.4 min ; MS (ES+) 352.19, (ES-) 350.20.

Ejemplo 355 **(5,7-Difluoro-1H-indazol-3-il)-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-amina (III-127)** : ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.7 (s, 1H), 10.3 (s, br, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.52 (t, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.26 (d, 1H), 2.99 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 1.95 (br, 4H) ppm; MS (ES+) 378.24 (M+H); (ES-) 376.23 (M-H); HPLC-Método A, R_t 3.04 min.

Ejemplo 356 **(2-Fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)-(5-trifluorometil-1H-indazol-3-il)-amina (III-128)** : ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.4 (s, 1H), 10.2 (s, br, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.86 (d, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.35 (dd, 2H), 2.89 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 1.90 (s, br, 4H) ppm; MS (ES+) 410.24 (M+H); (ES-) 408. 23 (M-H); HPLC-Método A, R_t 3.19 min.

Ejemplo 357 **(7-Fluoro-1H-indazol-3-il)-(2-fenil-quinazolin-4-il)-amina (III-129)** : ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 13. 6 (s, 1H), 11.1 (s, br, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.03 (d, 2H), 7.95 (s, 2H), 7.67 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.33

(t, 2H), 7.22 (dd, 1H), 6.99 (td, 1H) ppm. MS (ES+): m/e= 356.20 (M+H); HPLC-Método A R_t 3.00 min.

Ejemplo 358 **(5-Fluoro-1H-indazol-3-il)-(2-fenil-quinazolin-4-il)-amina (III-130)** : ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.2 (s, 1H), 11.3 (s, br, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.04 (d, 2H), 7.96 (s, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.43 (m, 4H), 7.28 (td, 1H) ppm. MS (ES+) 356.20 (M+H); HPLC Método A, R_t 3.00 min.

Ejemplo 359 **(5, 7-Difluoro-1H-indazol-3-il)-(2-fenil-quinazolin-4-il)-amina (III-131)** : ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.7 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.04 (d, 2H), 7.95 (s, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.35 (m, 4H) ppm. MS (ES+): m/e= 374.17 (M+H); HPLC-Método A, R_t 3.07 min.

Ejemplo 360 **(1H-Indazol-3-il)-[2-(3-trifluorometil-fenil)-quinazolin-4-il]-amina (III-132)** : ^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7.06 (t, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.98 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.71 (d, 1H), 11.04 (br. s, 1H), 12.97 (s, 1H) ; EI-MS 406.1 (M+1) ; HPLC-Método A, R_t 3.15 min.

Ejemplo 361 **(2-Fenil-quinazolin-4-il)-(1H-pirazolo[4,3b]piridin-3-il)-amina (III-133)** : ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.3 (s, br, 1H), 11.4 (s, br, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.58 (dd, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.10 (m, 2H), 7.95

(d, 2H), 7.86 (t, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.44 (t, 2H) ppm. MS (ES+) 339.11 (M+H); HPLC-Método A, R_t 2.63 min.

Ejemplo 362 **[5- (3-Metoxi-fenil)-6-oxo-5,6-dihydro-1H-pirazolo[4,3-c]piridazin-3-il]- (2-fenil-quinazolin-4-il)-amina (III-134)** : ^{1}H RMN (500 MHz, MeOH-d4) δ 8.65 (d, 1H), 8.17 (m, 3H), 8.10 (d, 1H), 7.90 (t, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.25 (t, 1H), 6.95 (m, 2H), 6.85 (d, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.64 (s, 3H) ppm. MS (ES+): m/e= 462.2 (M+H).

Ejemplo 363 **(6-Oxo-5-fenil-5,6-dihidro-1H-pirazolo[4,3c]piridazin-3-il)-(2-fenil-quinazolin-4-il)-amina (III-135)**: ^{1}H RMN (500 MHz, MeOH-d4) δ 8.61 (d, 1H), 8.13 (m, 3H), 8.05 (d, 1H), 7.85 (t, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.32 (m, 5H), 6.79 (s, 1H) ppm. MS (ES+): m/e= 432.2 (M+H).

Ejemplo 364 **[5-(4-Metoxi-fenil)-6-oxo-5,6-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridazin-3-il]-(2-fenil-quinazolin-4-il)-amina (III-136)** : MS (ES+) 462.2 (M+H).

Ejemplo 365 **[5-(2,4-Dicloro-fenil)-6-oxo-5,6-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridazin-3-il]-(2-fenil-quinazolin-4-il)-amina (III-137)** : ^{1}H RMN (500 MHz, MeOH-d4) δ 8.63 (d, 1H), 8.17 (m, 4H), 7.89 (t, 1H), 7.73 (t, 1H), 7.61 (t, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.84 (s, 1H) ppm. MS (ES+): m/e= 500.1 (M+H).

Ejemplo 366 **[6-Oxo-5-(3-trifluorometil-fenil)-5,6-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridazin-3-il]-(2-fenilquinazolin-4-il)-amina (III-138)** : ^{1}H RMN (500 MHz, MeOH-d4) δ 8.55 (d, 1H), 8.19 (d, 2H), 7.92 (m, 2H), 7.65 (m, 3H), 7.45 (t, 2H), 7.25 (t, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.05 (t, 1H), 6.75 (s, 1H) ppm. MS (ES+): m/e= 500.2 (M+H).

Ejemplo 367 **[6-Oxo-5-(4-fenoxi-fenil)-5,6-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridazin-3-il]-(3-fenil-quinazolin-4-il)-amina (III-139)** : MS (ES+) 524.3 (M+H).

Ejemplo 368 **[5-(4-Cloro-fenil)-6-oxo-5,6-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridazin-3-il]-(2-fenil-quinazolin-4-il)-amina (III-140)** : MS (ES+) 466.2 (M+H).

Ejemplo 369 **(2-imidazol-1-il-quinazolin-4-il)-(1H-indazol-3-il)-amina (III-141)** : ^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7.10 (t, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.50 (br. s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.77 (m, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.98 (t, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.96 (s, 1H), 11.23 (s, 1H), 13.06 (s 1H) ; EI-MS 328.1 (M+1) ; HPLC-Método A, R_t 2.93 min.

Ejemplo 370 **(1H-Indazol-3-il)-[2-(2-metil-imidazol-1-il-quinazolin-4-il]-amina (III-142)** : ^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 2.48 (s, 3H), 7.10 (t, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.76 (td, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.01 (td, 1H), 8.72 (d, 1H), 11.15 (s,

1H), 13.10 (s, 1H); EI-MS 342.1 (M+1); HPLC-Método A, R_t 3.06 min.

Ejemplo 371 **(1H-Indazol-3-il)-(2-piperidin-1-il-quinazolin-4-il)-amina (III-143)** : ^{1}H RMN (500MHZ, DMSO-d6) δ 1.48 (m, 6H), 3.60 (m, 4H), 7.11 (t, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.90 (t, 1H), 8.58 (d, 1H), 11.82 (br. s, 1H), 13.25 (s, 1H) ; EI-MS 345.1 (M+1); HPLC-Método A, R_t 3.03 min.

Ejemplo 372 **(1H-Indazol-3-il)-[2-(octahidro-quinolin-1-il)-quinazolin-4-il]-amina (III-144)** : ^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 0.6-1.9 (m, 13 H), 3.15 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 7.10 (t, 0.5H), 7.12 (t, 0.5H), 7.55 (m, 2H), 7.66 (d, 0.5 H), 7.69 (d, 0.5 H), 7.77 (d, 1H), 7.91 (t, 1H), 8.55 (d, 0.5 H), 8.59 (d, 0.5 H), 11.46 (s, 0.5 H), 11.54 (s, 0.5 H), 11.78 (s, 0.5 H), 11.84 (s, 0.5 H), 13.10 (s, 0.5 H), 13.12 (s, 0.5 H); EI-MS 399.3 (M+1); HPLC-Método A, R_t 3.37 min.

Ejemplo 373 **(1H-Indazol-3-il)-[2-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-quinazolin-4-il]-amina (III-145)** : 1H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 1.0 (m, 6H), 4.0 (m, 6H), 7.12 (t, 1H), 7.41 (td, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.77 (t, 1H), 7.93 (t, 1H), 8.60 (d, 1H), 11.69 (s, 1H), 13.16 (s, 1H); EI-MS 375.3 (M+1); HPLC-Método A, R_t 2.93 min.

Ejemplo 374 **(5-Metil-2H-pirazol-3-il)-(2-fenil-pirimidin-4-il)-amina (IV-1):** pf 245-246 °C; ^{1}H RMN (DMSO) δ 2.26 (3H, s), 6.32 (1H, br s), 7.07 (1H, br s), 7.48-7.54 (3H, m), 8.33-8.39 (3H, m), 9.87 (1H, s), 12.03 (1H, s); IR (sólido) 1628, 1589, 1579, 1522, 1479, 1441, 1393, 1336; MS 252.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 375 **[6-(4-Acetamidofenilsulfanil)-2-fenil-pirimidin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (IV-3):** Una suspensión de Fenclorim (4,6-dicloro-2-fenilpirimidina) (0. 1g, 0.44 mmol), 3-amino-5-metilpirazol (0.045 g, 0.47 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0.08 ml, 0.47 mmol) y yoduro de sodio (0.067 g, 0.44 mmol) en n-butanol (5 ml) fueron calentados a 117 °C por 18 horas. El solvente fue removido *al vacío* y el producto crudo purificado por cromatografía flash (silica gel, 3: 2 Petrol: EtOAc) para proporcionar 0.037 g (rendimiento 29 %) de (6-Cloro-2-fenil-pirimidin-4-il)-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina como un sólido de color blanco indeterminado. Una suspensión de la anterior pirimidina (0.037 g, 0.13 mmol) y tioacetamidotiofenol (0.108 g, 0.64 mmol) en tert-butanol fue calentada a 85 °C bajo nitrógeno por 2 días. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y el solvente removido *al vacío*. El concentrado fue disuelto en EtOAc, y lavado con $NaHCO_3$ (sat, ac.). La capa orgánica es concentrada *al vacío*, y el producto crudo mediante HPLC preparativo. El disulfuro residual que aún permanece en la mezcla después del HPLC puede ser

removido por precipitación a partir de EtOAc y filtración. El licor madre fue concentrado para proporcionar el IV-3 (7mg, rendimiento 13 %) como un sólido de color blanco indeterminado: pf 235-236 °C; ^{1}H RMN (DMSO) δ 2.10 (3H, s), 2.21 (3H, s), 6.33 (1H, br s), 7.50 (3H, m), 7.7-7.59 (2H, m), 7.76-7.78 (2H, m), 8.25 (2H, m), 9.72, 10.26 y 11.93 (3 H, 3 x br s); IR (sólido) 1669, 1585, 1551, 1492, 1392, 1372, 1312, 1289, 1259, 1174, 1102, 1089, 1027, 1015, 984; MS 417.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 376 **[2-(4-Metilpiperidin-1-il)-pirimidin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (IV-4):** pf 215-216 °C ; ^{1}H RMN (CD_3OD) δ 0.96 (3H, d), 1.16 (2H, m), 1.66 (3H, m), 2.27 (3H, s), 2.86 (2H, t), 4.58 (2H, m), 4.78 (2H, intercambio de protones), 6.13 (2H, m), 7.83 (1H, d); IR (sólido) 1593, 1550, 1489, 1436, 1331, 1246, 1231; MS 273.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 377 **[2-(4-Metilpiperidin-1-il)-5-nitropirimidin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (IV-5):** pf 185-187 °C; ^{1}H RMN (DMSO) δ 0.93 (3H, d), 1.06-1.18 (2H, m), 1.68-1.80 (3H, m), 2.26 (3H, s), 3.01-3.12 (2H, m), 4.63 (1H, d), 4.80 (1H, d), 6.39 (1H, s), 9.00 (1H, s), 10.41 (1H, s), 12.36 (1H, s); IR (sólido) 1589, 1517, 1479, 1446, 1346, 1317, 1246, 1222, 1055; MS 318.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 378 **[5-Amino-2-(4-Metilpiperidin-1-il)-pirimidin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (IV-6)** : A una

solución del IV-5 (48 mg, 0.151 mmol) en etanol (2.0 mL) se adicionó dicloruro de estaño dihidratado (171 mg, 0.756 mmol) y la mezcla resultante fue calentada a reflujo por 3 horas. La reacción fue enfriada a la temperatura ambiente y vertida en una mezcla de NaOH 1M : diclorometano : propanol (18 : 8 : 4 mL) y agitada por 15 minutos. Las capas fueron separadas y la capa acuosa extraída dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas fueron concentradas *al vacío* y el residuo purificado por cromatografía flash (silica gel, gradiente diclorometano : MeOH) para proporcionar el IV-6 como un sólido gris (27mg, 63%); ^{1}H RMN (DMSO) δ 0.88-1.04 (5H, m), 1.55-1.62 (3H, m), 2.21 (3H, s), 2.70 (2H, m), 3.36 (2H, m), 4.40 (2H, m), 6.37 (1H, s), 7.49 (1H, s), 8.40 (1H, s), 11.92 (1H, br s); MS 288.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 379 **[5-Amino-6-metil-2-(4-metilpiperidin-1-il)-pirimidin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (IV-7)**: pf 172-175 °C; ^{1}H RMN (DMSO) δ 0.90 (3H, d), 1.03 (2H, m), 1.52-1.62 (3H, m). 2.13 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.69 (2H, m), 3.92 (2H, br s), 4.44 (2H, d), 6.35 (1H, s), 8.41 (1H, s), 11.85 (1H, br s); IR (sólido) 1612, 1589, 1489, 1446, 1317; MS 302.5 $(M+H)^+$.

Ejemplo 380 **[6-Metil-2-(4-metil-fenil)-pirimidin-4-il]-(5-fenil-2H-pirazol-3-il)-amina (IV-10)**: MS 342.34 (M+H); HPLC-Método E, R_t 1.334 min.

Ejemplo 381 **[2-(4-Cloro-fenil)-6-metil-pirimidin-4-il]-(5-furan-2-il-2H-pirazol-3-il)-amina (IV-11):** MS 352.11 (M+H); HPLC Método E, R_t 1.194 min.

Ejemplo 382 **5-Furan-2-il-2H-pirazol-3-il)-(6-metil-2-fenil-pirimidin-4-il)-amina (IV-12):** MS 318.21 (M+H); HPLC-Método E, 1.192 min.

Ejemplo 383 **[6-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-il]-(5-fenil-2-il-2H-pirazol-3-il)-amina (IV-13):** MS 396.24 (M+H); HPLC-Método E, R_t 1.419 min.

Ejemplo 384 **(5-Furan-2-il-2H-pirazol-3-il)-[6-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-il]-amina (IV-14) :** MS 386.08 (M+H); HPLC-Método E 1.347 min.

Ejemplo 385 **[2-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-6-metil-pirimidin-4-il]-(5-furan-2-il-2H-pirazol-3-il)-amina (IV-15):** MS 376.18 (M+H); HPLC-Método E, R_t 1.181 min.

Ejemplo 386 **[2-(2,3-Dihidro-bezo[1,4]dioxin-2-il)-6-etil-pirimidin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (IV-16):** MS 338.17 (M+H); HPLC-Método E, R_t 1.082 min.

Ejemplo 387 **(6-Etil-2-fenil-pirimidin-4-il)-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (IV-17):** MS 280.18 (M+H); HPLC-Método E, R_t 1.024 min.

Ejemplo 388 **(6-Metil-2-fenil-pirimidin-4-il)-(5-fenil-2H-pirazol-3-il)-amina (IV-19):** MS 328.51 (M+H); HPLC-Método E, R_t 1.192 min.

Ejemplo 389 **[6-Etil-2-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (IV-20):** MS 348.5 (M+H); HPLC-Método E, R_t 1.224 min.

Ejemplo 390 **(5-Furan-2-il-2H-pirazol-3-il)-[6-metil-2-(4-metil-fenil)-pirimidin-4-il]-amina (IV-21):** MS 332.23 (M+H); HPLC-Método E, R_t 1.139 min.

Ejemplo 391 **(6-Metoximetil-2-fenil-pirimidin-4-il)-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (IV-22):** MS 296.31 (M+H); HPLC-Método E, R_t 0.971 min.

Ejemplo 392 **(5,6-Dimetil-2-fenil-pirimidin-4-il)-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (IV-23):** MS 280.2 (M+H); HPLC-Método E, R_t 0.927 min.

Ejemplo 393 **(6-Metil-2-fenil-pirimidin-4-il)-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (IV-24):** MS 266.18 (M+H); HPLC-Método E, R_t 0.925 min.

Ejemplo 394 **[6-Etil-2-(4-metil-fenil)-pirimidin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (IV-25):** MS 294.46 (M+H); HPLC-Método E, R_t 1.174 min.

Ejemplo 395 **[2-(4-Cloro-fenil)-6-etil-pirimidin-4-il]-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-amina (IV-26):** MS 314. 42 (M+H); HPLC-Método E R_t 1.213 min.

Ejemplo 396 **(5-Metil-1H-pirazol-3-il)-(6-metil-2-p-tolil-pirimidin-4-il)-amina (IV-27):** MS 280.45 (M+H); HPLC-Método E, R_t 1.135 min.

Ejemplo 397 **(1H-Indazol-3-il)-(6-metoximetil-2-fenil-pirimidin-4-il)-amina (IV-28):** ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO) δ 3.57 (3H, s), 4.65 (2H, s), 7.23 (1H, J=7.5 Hz, t), 7.52 (1H, J=7.6 Hz, t), 7.63 (4H, m), 7.75 (1H, br), 8.13 (1H, J=5.5 Hz, br d), 8.44 (1H, J=5.7 Hz, br d), 10.6 (1H, br), 12.8 (1H, br s) ppm; HPLC-Método A, R_t 2.944 min; MS (FIA) 332.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 398 **(5-Metil-2H-pirazol-3-il)-(2-piridin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-amina (IV-29):** ^{1}H RMN (DMSO) δ 2.34 (3H, s), 6.66 (1H, s), 7.53 (1H, d), 7.84 (1H, d), 8.32 (2H, d), 8.70 (2H, d); MS 309.6 $(M+H)^+$.

Ejemplo 399 **(5-Metil-2H-pirazol-3-il)-(2-fenil-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina (IV-30):** pf 225 °C; ^{1}H RMN (DMSO) δ 2.35 (3H, s), 6.81 (1H, s), 7.50-7.63 (3H, m), 8.45-8.52 (2H, m), 8.54 (1H, d), 8.62 (1H, d), 9.20 (1H, s), 10.79 (1H, s), 12.38 (1H, br s); IR (sólido) 2958, 2917, 2852, 1593, 1565, 1524, 1467, 1450; MS 303.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 400 **(5-Metil-2H-pirazol-3-il)-(2-fenil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina (IV-31):** A una solución de 4-cloro-2-fenil-pirido[2,3d]pirimidina (J. Pharm. Belg., 29, 1974, 145-148) (109mg, 0.45 mmol) en THF (15 mL) se le adicionó 3-amino-5-metil pirazol (48 mg, 0.5 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 65 °C durante la noche. La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente y la suspensión resultante fue filtrada y lavada con Et_2O. El sólido fue disuelto en una mezcla EtOH : agua y el pH ajustado a pH 7. Lo acuoso fue extractado dos veces con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas fueron secadas ($MgSO_4$), filtradas, y concentradas *al vacío*. El resiudo fue purificado mediante cromatografía flash (SiO_2, gradiente DCM-MeOH) para proporcionar el IV-31 como un sólido de color blanco indeterminado (69 mg, 50%) : pf 234 °C ; ^1H RMN (DMSO) δ 2.14 (3H, s), 5.99 (1H, s), 7.20-7.40 (3H, m), 7.40-7.50 (3H, m), 8.60 (1H, d), 8.79 (1H, d), 12.82 (1H, br s); IR (sólido) 2957, 2921, 2857, 1644, 1560, 1459, 1427; MS 303.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 401 **(5-Ciclopropil-2H-pirazol-3-il)-(2-fenil-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina (IV-32):** sólido de color blanco indeterminado, pf 232-233 °C; ^1H RMN (DMSO) δ 0.70-0.85 (2H, m), 0.90-1.05 (2H, m), 1.05-2.07 (1H, m), 6.75 (1H, s), 7.50-7.75 (3H, m), 8.40-8.70 (4H, m), 9.20 (1H, s), 10.80 (1H, s), 12.41 (1H); IR (sólido)

3178, 1601, 1573, 1532, 1484, 1452,. 1409, 1367, 1328, 802, 781, 667; MS 329.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 402 **[2-(4-Metilpiperidin-1-il)-purin-4-il]-(5metil-2H-pirazol-3-il)-amina (IV-33)** : A una suspensión de 2, 4-dicloro-purina (2.0 g, 10.6 mmol) en etanol anhidro (10 mL) se adicionó 5-metil-1H-pirazol-3-il amina (2.05 g, 21.2 mmol). La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente por 48 h. El precipitado resultante fue recolectado mediante filtración, lavado con etanol, y secado bajo vacío para proporcionar 1.524 g (rendimiento 58%) de (2-cloro-purin-4-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina que fue empleada en la próxima etapasin purificación adicional. A una solución de (2-cloro-purin-4-il)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amina (200 mg, 0.80 mmol) se adicionó 4-metilpiperidina (4 mL, 8.01 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche. El solvente fue evaporado y el residuo disuelto en una mezcla EtOH: agua (1: 3,4 mL). Se adicionó carbonato de potasio (57mg, 0.41 mmol) y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 2 horas. La suspensión resultante fue filtrada, lavada con agua (x2) y enjuagada con Et_2O (x2) para proporcionar el IV-33 como un sólido blanco (225mg, 90%) : pf > 300 °C; ^1H RMN (DMSO) δ 0.91 (3H, d), 1.10 (2H, m), 1.65 (3H, m), 2.24 (3H, s), 2.84 (2H, m), 4.60 (2H, m), 6.40 (1H, s), 7.87 (1H, m), 9.37-9.59 (1H, m), 12.03-12.39 (2H, m); IR (sólido) 1651, 1612, 1574, 1484, 1446, 1327, 1317, 1255, 1203; MS 313.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 403 **(5-Ciclopropil-2H-pirazol-3-il)-[2-(4-metilpiperidin-1-il)-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-il]-amina (IV-34):** sólido blanco; ^{1}H RMN (DMSO) δ 0.65 (2H, m), 0.91-0.96 (5H, m), 1.08 (2H, m), 1.58-1.64 (3H, m), 1.89 (1H, m), 2.77 (2H, t), 4.57 (2H, d), 6.09 (1H, s), 6.38 (1H, s), 7.33 (1H, s), 9.42 (1H, s), 10.65 (1H, s), 12.02 (1H, br s); MS 338.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 404 **[6-Bencil-2-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-(5-fluoro-1H-indazol-3-il)amina (IV-35) :** ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.0 (s, 1H), 10.4 (s, br, 1H), 9.73 (s, 1H, TFA-OH), 8.00 (d, 2H), 7.64 (m, 2H), 7.59 (dd, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.41 (t, 1H), 7.31 (m, 3H), 7.14 (dd, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.35 (br, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.17 (s, 2H) ppm. MS (ES+): m/e= 451.30 (M+H); HPLC-Método A, T_{ret} 2.96 min.

Ejemplo 405 **(5-Fluoro-1H-indazol-3-il)-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pirimidin-4-il)-amina (IV-36):** Preparado a partir de IV-35 (0. 13 mmol) mediante el tratamiento con un peso igual de Pd/C (10%) en 4.4% HCOOH en MeOH a temperatura ambiente por 12 h. La mezcla fue filtrada a través de celita, el filtrado fue evaporado, y el producto crudo fue purificado por HPLC para proporcionar el IV-36 como un sólido amarillo con un rendimiento del 35%. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 12.9 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 7.99 (d, 2H), 7.57 (dd, 1H), 7.34 (m,

1H), 7.28 (m, 3H), 7.22 (d, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.72 (m, 2H) ppm. MS (ES+): m/e= 361.20 (M+H); HPLC-Método A, T_{ret} 2.68 min.

Ejemplo 406 **(5-Metil-2H-pirazol-3-il)-(3-fenil-isoquinolin-1-il)-amina (V-1)** : A una solución de 1-cloro-3-fenilisoquinolina (J. Het. Chem., 20, 1983, 121-128) (0.33g, 1.37 mmol) en DMF (anhidro, 5 mL) se adicionó 3-amino-5-metilpirazol (0.27g, 2.74 mmol) y carbonato de potasio (0.57g, 4.13 mmol) y la mezcla resultante fue calentada a reflujo por 6 horas. La mezcla de reacción fue entonces enfriada y el solvente removido al vacío. El residuo fue extraído dos veces con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas fueron lavados con salmuera, secadas ($MgSO_4$), filtradas y concentradas al vacío. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía flash (SiO_2, gradiente DCM-MeOH) para proporcionar el V-1 como un aceite incoloro; ^1H RMN (MeOD) δ 2.23 (3H, s), 5.61 (1H, s), 7.41 (1H, m), 7.52 (2H, m), 7. 62 (1H, m), 7.81 (1H, m), 8.07. (1H, d), 8.19 (2H, m), 8.29 (1H, s), 8.54 (1H, d); MS 301. 2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 407 **(1H-Indazol-3-il)-[3-(2-trifluorometil-fenil)-isoquinolin-1-il]-amina (V-2)**: Una solución de 1-cloro-3-(2-trifluorometil-fenil)-isoquinolina (100 mg, 0.326 mmol) y 1H-indazol-3-ilamina (86 mg, 0.651 mmol) en etanol (3 mL) fue calentada a 160 °C y el solvente fue evaporado con una corriente de nitrógeno. El aceite remanente fue entonces calentado a 160 °C por 18 horas

bajo nitrógeno. El material fundido resultante fue disuelto en metanol 5% : diclorometano (50 mL), lavado con bicarbonato de sodio acuoso saturado (1 x 25 mL) luego secado sobre sulfato de magnesio. La purificación mediante cromatografía de silica gel (25% a 50% hexano : acetato de etilo) proporcionó el V-2 como un sólido amarillo (35 mg, 27%). ^{1}H RMN (500 MHz, d_6-DMSO) δ 9.78 (br s, 1H), 8.62 (d, 1H), 7.9-7.85 (m, 1H), 7.78-7.72 (m, 1H), 7.70-7.68 (m, 1H), 7.65-7.62 (m, 1H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.52-7.45 (m, 3H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.95-6.92 (m, 1H), 5.76 (s, 1H); LC-MS (ES+) m/e= 405.18 (M+H); HPLC-Método D R_t 2.74 min.

Ejemplo 408 **(5,7-Difluoro-1H-indazol-3-il)-[3-(2trifluorometil-fenil)-isoquinolin-1-il]-amina (V-3)** : Preparado a partir del 5,7-difluoro-1H-indazol-3-ilamina para proporcionar el compuesto V-3 como un sólido amarillo (90 mg, 63%). ^{1}H RMN (500 MHz, d_6-DMSO) δ 13.25 (s, 1H), 9.92 (br s, 1H), 8.61 (d, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.81-7.49 (m, 6H), 7.26-7.2 (m, 2H), 7.12-7.10 (m, 1H); LC-MS (ES+) m/e= 441.16 (M+H); HPLC-Método D, R_t 3.58 min.

Ejemplo 409 **(5-Metil-2H-pirazol-3-il)-(2-fenil-quinolin-4-il)-amina (V-4)**: A una mezcla de 4-cloro-2-fenilquinolina (J. Het. Chem., 20, 1983, 121-128) (0.53g, 2.21 mmol) en difenileter (5 mL) se adicionó 3-amino-5-metilpirazol (0.43g, 4.42 mmol) y la mezcla resultante fue calentada a 200 °C durante la noche con agitación.

La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y entonces fue adicionado el éter de petroleo (20 mL) y el precipitado resultante fue aislado por filtración. El sólido crudo fue purificado por cromatografía flash (SiO_2, gradiente DCM-MeOH) para proporcionar el V-4 como un sólido blanco: pf 242-244 °C; ^1H RMN (DMSO) δ 2.27 (3H, s), 6.02 (1H, s), 7.47 (2H, d), 7.53-7.40 (2H, br m), 7.67 (1H, m), 7.92 (1H, m), 8.09 (2H, d), 8.48 (2H, m), 9.20 (1H, s), 12.17 (1H, br s); IR (sólido) 1584, 1559, 1554, 1483, 1447, 1430, 1389; MS 301.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 410 **(1H-Indazol-3-il)-(2-fenil-quinolin-4-il)-amina (V-5):** ^1H RMN (500 MHz, d_6-DMSO) δ 12.78 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.04-7.98 (m, 3H), 7.94 (s,. 1H), 7.78-7.75 (m, 1H), 7.60-7.40 (m, 6H), 7.15-7.10 (m, 1H). LC-MS (ES+) m/e= 337.11 (M+H); HPLC-Método D, R_t 2.10 min.

Ejemplo 411 **(2-Fenil-quinolin-4-il)-(1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-amina (V-6):** ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13.6 (s, 1H), 11.4 (s, 1H), 8.94 (d, 1H), 8.61 (dd, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.16 (dd, 1H), 8.12 (t, 1H), 7.89 (t, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.65 (m, 4H), 7.54 (s, 1H), 7.52 (dd, 1H) ppm. MS (ES+): m/e= 338.11 (M+H); HPLC-Método A, HPLC-Método D, R_t 2.91 min.

Ejemplo 412 **(1H-Indazol-3-il)-[2-(2-trifluorometil-fenil)-quinolin-4-il]-amina (V-7):** ^1H RMN (500 MHz, d_6-

DMSO) δ 12.68 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.7 (d, 1H), 7.95-7.89 (m, 2H), 7.83-7.70 (m, 3H), 7.68-7.62 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.55-7.52 (m, 1H), 7.49-7.45 (m, 1H), 7.40-7.37 (m, 1H), 7.12-7.09 (m, 1H); LC-MS (ES+) m/e= 405.15 (M+H); HPLC-Método D R_t 2.25 min.

Ejemplo 413 **(5,7-Difluoro-1H-indazol-3-il)-[2-(2-trifluorometil-fenil)-quinolin-4-il]-amina (V-8)** : ^{1}H RMN (500 MHz, d_6-DMSO) δ 13.31 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.70-8.67 (m, 1H), 7.96-7.92 (m, 1H), 7.85-7.66 (m, 7H), 7.63-7.60 (m, 1H), 7.42-7.40 (m, 1H). LC-MS (ES+) m/e= 441.18 (M+H); HPLC-Método D R_t 2.39 min.

Ejemplo 414 **[2-(2-trifluorometil-fenil)-quinolin-4-il]-(1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-amina (V-9)** : ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13.6 (s, 1H), 11.6 (s, br, 1H), 8.98 (d, 1H), 8.57 (dd, 1H), 8.12 (m, 3H), 7.97 (m, 2H), 7.86 (m, 3H), 7.49 (dd, 1H), 7.23 (s, 1H) ppm. MS (ES+) : m/e= 406.20 (M+H); HPLC-Método A R_t 2.91 min.

Ejemplo 415 **(2-Fenil-quinazolin-4-il)-(2H-[1,2,4]triazol-3-il)-amina (IX-154)**: sólido de color blanco indeterminado, pf 266-267 °C; ^{1}H RMN (DMSO) δ 7.50-7.70 (4H, m), 7.85-8.00 (2H, m), 8.15-8.25 (2H, m), 8.37-8.45 (2H, m), 8.58 (1H, d), 13.90 (1H, br s); IR (sólido) 3344, 3059, 1630, 1609, 1570, 1557, 1543, 1501, 1495, 1445, 1411, 1355, 1326, 1267, 1182, 1053, 1038, 760, 676, 667, 654; MS 289.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 416 **(5-Metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-(2-fenil-quinazolin-4-il)-amina (IX-155):** ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.59 (s, 1H), 8.42 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 7.79 (m, 4H), 8.03 (m, 2H), 7.74 (m, 4H), 2.51 (s, 3H) ppm. MS (ES+): m/e= 303.08 (M+H); HPLC-Método A, R_t 2.64 min.

Ejemplo 417 **(2H-[1,2,4]-Triazol-3-il)-[2-(2-trifluorometilfenil)-quinazolin-4-il]-amina (IX-47):** Sólido amarillo pálido (rendimiento 52%). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.54 (s, 1H), 8.15 (s, br, 1H), 7.91 (t, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.76 (m, 3H), 7.66 (t, 1H) ppm. MS (ES+): m/e= 357.13 (M+H); (ES-): m/e= 355.15 (M-H); HPLC-Método A, R_t 2.81 min.

Ejemplo 418 **(5-Metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-[2-(2-trifluorometilfenil)-quinazolin-4-il]-amina (IX-38):** Sólido amarillo pálido. (rendimiento 54%). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.44 (s, br, 1H), 7.92 (m, 3H), 7.84 (m, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.68 (t, 1H), 2.28 (s, 3H) ppm. MS (ES+): m/e= 371.14 (M+H); (ES-): m/e= 369.18 (M-H); HPLC-Método A, R_t 2.89 min.

Ejemplo 419 **(5-Metilsulfanil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-[2-(2-trifluorometilfenil)-quinazolin-4-il]-amina (IX-156):** Sólido amarillo pálido (rendimiento 65%). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.56 (br, 1H), 7.90 (t, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.78 (m, 2H), 7.67 (m, 2H), 2.51 (s, 3H, inmerso en

DMSO) ppm. MS (ES+): m/e= 403.12 (M+H); (ES-): m/e= 401. 16 (M-H); HPLC-Método A, R_t 3.20 min.

Ejemplo 420 **(1H-[1,2,4]Triazol-3-il)-[3-(2-trifluorometil-fenil)-isoquinolin-1-il]-amina (IX-175):** Una solución de 1-cloro-3-(2-trifluorometil-fenil)-isoquinolina (0.326 mmol) y 1H-[1,2,4]triazol-3-ilamina (0.651 mmol) en etanol (3 mL) fue calentada a 160 C y el solvente fue evaporado con una corriente de nitrógeno. El aceite remanente fue luego calentado a 160 °C por 18 horas bajo nitrógeno. El material fundido resultante fue disuelto en metanol 5% / diclorometano (50 mL), lavado con bicarbonato de sodio acuoso saturado (1 x 25 mL) luego secado sobre sulfato de magnesio. La purificación mediante cromatografía de silica gel proporcionó el IX-175 como un aceite incoloro (rendimiento 4%). ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.18 (d, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.85-7.75 (m, 3H), 7.71-7.62 (m, 3H), 7.60-7.55 (m, 2H), 4.42-4.35 (m, 1H). LC-MS (ES+) 356.16 (M+H); HPLC-Método D, R_t 3.55 min.

Ejemplo 421 **(2-Fenil-quinolin-4-il)-(1H-[1,2,4]triazol-3-il)-amina (IX-176)** : Sólido amarillo pálido (rendimiento 30%). ^{1}H RMN (500 MHz, d_6-DMSO) δ 13.82 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.70-8.65 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.15-8.12 (m, 2H), 8.03-7.98 (m, 1H), 7.75-7.72 (m, 1H), 7.57-7.49 (m, 3H). LC-MS (ES+) m/e= 288.11 (M+H); HPLC-Método D, R_t 1.55 min.

Ejemplo 422 **(1H-[1,2,4]triaz 1-3-il)-[2-(2-trifluorometil-fenil)-quinolin-4-il]-amina (IX-177):** Sólido amarillo pálido (rendimiento 46%). ^{1}H RMN (500 MHz, d_6-DMSO) δ 13.70 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.94-7.88 (m, 2H), 7.80-7.68 (m, 3H), 7.64-7.56 (m, 2H). LC-MS (ES+) m/e= 356.18 (M+H); HPLC-Método D, R_t 1.68 min.

Ejemplo 423 **(1-H-Indazol-3-il)-[5-metil-6-morfolin-4-il-2-(2-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-il]-amina (II-251)** : Película incolora; rendimiento 2 %; ^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7.84 (m, 2H), 7.71 (m, 3H), 7.41 (t, 2H), 7.14 (m, 1H), 3.74 (m, 4H), 3.69 (m, 4H), 1.24 (s, 3H) ppm; HPLC-Método A R_t 3.26 min; MS (FIA) 455.1 (M+H).

ENSAYOS BIOLOGICOS

La actividad de los compuestos como lolos inhibidores de las protein quinasas puede ser evaluada *in vitro*, *in vivo* o en una línea celular. Los ensayos *in vitro* incluyen ensayos que determinan la inhibición ya sea de la actividad de fosforilación o de la actividad ATPasa de la protein quinasa activada. Los ensayos *in vitro* alternativos cuantifican la habilidad del inhibidor para unirse a la protein quinasa. La unión del inhibidor puede ser medida mediante el radioetiqueteado del inhibidor antes de la unión, aislando el complejo inhibidor/protein quinasa y determinando la cantidad de unión radioetiqueteada. Al ternativamente, la unión del

inhibidor puede ser determinada corriendo un experimento de competición en el cual los nuevos inhibidores son incubados con la protein quinasa unida a radioligandos conocidos.

EJEMPLO 1 DE ENSAYO BIOLOGICO

DETERMINACION DEL Ki PARA LA INHIBICION DE LA GSK-3

Los compuestos fueron evaluados por su habilidad al inhibir la actividad de la GSK-3β (AA 1-420) empleando un sistema de enzimas acopladas standard (Fox et al. (1998) *Protein Sci*. 7, 2249). Se llevaron a cabo las reacciones en una solución que contenía HEPES 100 mM (pH 7.5), $MgCl_2$ 10 mM, NaCl 25 mM, NADH 300 µM, DTT 1 mM y DMSO 1.5%. Las concentraciones finales de substrato en el ensayo fueron 20 µm ATP (Sigma Chemicals, St Louis, MO) y 300 µM peptido (HSSPHQS (PO_3H_2) EDEEE, American Peptide, Sunnyvale, CA). Las reacciones fueron llevadas a cabo a 30 °C y 20 nM GSK-3β. Las concentraciones finales de los componentes del sistema de enzimas acopladas fueron de 2.5 mM fosfoenolpiruvato, 300 µM NADH, 30 µg/ml piruvato quinasa y 10 µg/ml lactato deshidrogenasa.

Una solución amortiguadora patrón del ensayo fue preparada conteniendo todos los reactivos listados anteriormente con excepción del ATP y el compuesto de ensayo de interés. La solución amortiguadora patrón del

ensayo (175 µl) fue incubada en una placa de 96 pozos con 5 µl del compuesto de ensayo de interés en una partición de concentraciones finales de 0.002 µM a 30 µM a 30 °C por 10 min. Típicamente, un punto de titulación 12 fue conducido al preparar diluciones seriadas (desde patrones del compuesto 10 mM) con DMSO de los compuestos en placas hijas. La reacción fue iniciada mediante la adición de 20 µl de ATP (concentración final 20 µM). Las velocidades de reacción fueron obtenidas empleando un lector de placar Molecular Devices Spectramax (Sunnyvale, CA) durante 10 min a 30 °C. Los valores Ki fueron determinados a partir de los datos de velocidad como una función de la concentración del inhibidor.

Los siguientes compuestos demostraron tener valores de Ki inferiores a 0.1 µM para GSK-3: Los compuestos II-1, II-105, II-33, II-34, II-36, II-39, II-38, II-39, II-40, II-41, II-42, II-46, II-57, II-59, II-60, II-61, II-62, II-63, II-64, II-66, II-67, II-69, II-70, II-53, II-71, II-99, II-73, II-74, II-75, II-76, II-77, II-7, II-8, II-9, II-10, II-24, II-19, II-78, II-54, II-79, II-80, II-81, II-82, II-83, II-84, II-56, II-86, II-20, II-25, II-26, II-85, II-21, II-27, II-28, II-87, II-88, II-29, II-11, II-12, II-30, II-31, II-13, II-14, II-15, II-16, II-17, II-18, II-79, II-23, II-2, II-90, II-91, II-92, II-93, II-3, II-4, II-5, II-6, II-94, II-95, II-96, II-107, II-108, II-109, II-110, II-124, II-125, II-111, II-112, II-113, II-114, II-115, II-116, II-117, II-118, II-119, II-

120, II-121, II-208, III-8, III-7, III-9, III-37, III-38, III-39, III-40, III-42, III-45, III-46, III-47, III-48, III-49, III-51, III-52, III-53, III-54, III-55, III-56, III-57, III-58, III-59, III-60, III-61, III-62, III-63, III-30, III-65, III-66, III-67, III-70, III-73, III-31, III-75, III-76, III-77, III-33, III-34, III-106, III-108, III-109, III-111, III-35, III-116, III-117, III-118, III-119, III-120, III-121, III-127, III-128, III-141, III-130, III-131, IV-15, IV-16, IV-17, IV-20, IV-25, IV-26, IV-30, IV-34, V-3, y IX-47.

Los siguientes compuestos mostraron tener valores de Ki entre 0.1 y 1.0 μM para la GSK-3: los compuestos II-103, II-104, II-35, II-44, II-45, II-49, II-50, II-97, II-101, II-22, II-32, III-41, III-43, III-44, III-28, III-50, III-29, III-64, III-71, III-74, III-78, III-82, III-88, III-90, III-102, III-105, III-107, III-110, III-112, III-114, III-115, III-122, III-24, III-124, IV-1, III-1, III-138, III-140, III-142, III-129, III-132, III-134, III-135, III-36, IV-1, IV-10, IV-11, IV-12, IV-13, IV-14, IV-19, IV-21, IV-22, IV-23, IV-24, IV-3, IV-4, IV-6, IV-7, IV-8, IV-29, IV-31, IV-32, IV-33, IV-36, V-2, V7, IX-38, IX-154, y IX-177.

Los siguientes compuestos mostraron tener valores de Ki entre 1.0 y 20 μM para GSK-3: los compuestos II-43, II-65, II-48, II-47, II-51, II-68, II-52, II-72, II-100, II-98, II-89, III-68, III-81, III-83, III-91, III-94, III-95, III-96, III-97, III-98, III-99, III-100, III-101,

III-103, III-123, III-137, III-139, III-143, III-145, III-146, V-4, V-8, IX-156, y IX-176.

EJEMPLO 2 DE ENSAYO BIOLOGICO

DETERMINACION DE K_i PARA LA INHIBICION DE LA AURORA-2

Los compuestos fueron evaluados de la siguiente forma por su habilidad al inhibir la Aurora-2 empleando un ensayo de enzimas acopladas standard (Fox et al. (1998) *Protein Sci.* 7, 2249).

A una solución amortiguadora patrón de ensayo que contenía HEPES 0.1 M 7.5, $MgCl_2$ 10 mM, DTT 1 mM, NaCl 25 mM, fosfoenolpiruvato 2.5 mM, NADH 300 µM, 30 mg/ml de piruvato quinasa, 10 mg/ml de lactato deshidrogenasa, ATP 40 mM, y péptido 800 µM (LRRASLG, American Peptide, Sunnyvale, CA) fue adicionada una solución de DMSO de un compuesto de la presente invención hasta una concentración final de 30 µM. La mezcla resultante fue incubada a 30 °C por 10 min. La reacción fue iniciada mediante la adición de 10 µL de la solución patrón de Aurora-2 para dar una concentración final de 70 nM en el ensayo. Las velocidades de reacción fueron obtenidas al monitoriar la absorbancia a 340 nm durante un tiempo de lectura de 5 minutos a 30 °C empleando un lector de placas BioRad Ultramark (Hercules, CA). Los valores Ki

fueron determinados a partir de los datos de velocidad como función de la concentración del inhibidor.

Los siguientes compuestos demostraron tener valores Ki inferiores a 0.1 μM para Aurora-2: Los compuestos II-33, III-34, II-36, II-37, II-40, II-41, II-55, III-7, III-9, III-37, III-38, III-39, III-40, III-41, III-42, III-44, III-45, III-46, III-47, III-48, III-49, III-50, III-51, III-52, III-53, III-54, III-55, III-56, III-57, III-59, III-60, III-61, III-63, III-30, III-65, III-66, III-67, III-70, III-31, III-76, III-77, III-78, III-80, III-32, III-33, III-34, III-106, III-108, III-109, III-110, III-111, III-112, III-114, III-35, III-115, III-116, III-117, III-118; III-119, III-120, III-121, IV-7, IV-30, IV-32, y IV-34.

Los siguientes compuestos mostraron tener valores de Ki entre 0.1 y 1.0 μM para Aurora-2: los compuestos II-1, II-105, II-35, II-38, II-39, II-42, II-64, II-70, II-53, II-99, II-77, II-79, II-86, II-20, II-93, II-94, III-28, III-58, III-64, III-71, III-73, III-74, III-75, III-102, III-105, III-107, III-113, III-124, III-1, III-130, IV-1, IV-3, IV-4, IV-6, IV-29, IV-33, y V-4.

Los siguientes compuestos mostraron tener valores de Ki entre 1.0 y 20 μM para Aurora -2: Los compuestos II-103, II-104, II-57, II-59, II-61, II-63, II-67, II-69, II-75, II-76, II-10, II-19, II-78, II-54, II-80, II-82, II-21,

II-90, II-91, II-96, II-107, III-68, III-79, III-82, III-101, III-103, III-127, III-141, III-129, III-132, IV-31, V-2, IX-47, IX-154, y IX-177.

EJEMPLO 3 DE ENSAYO BIOLOGICO

ENSAYO DE INHIBICION DE LA CDK-2

Los compuestos fueron evaluados de la siguiente manera por su habilidad para inhibir la CDK-2, empleando un ensayo de enzimas acopladas standard (Fox et al (1998) *Protein Sci* 7, 2249).

A una solución amortiguadora patrón de ensayo que contiene HEPES 0. 1M 7.5, $MgCl_2$ 10 mM, DTT 1 mM, NaCl 25 mM, fosfoenolpiruvato 2.5 mM, NADH 300 mM, 30 mg/ml de piruvato quinasa, 10 mg/ml de lactato deshidrogenasa, ATP 100 mM, y péptido 100 M (MAHHHRSPRKRAKKK, American Peptide, Sunnyvale, CA) fue adicionada una solución de DMSO de un compuesto de la presente invención hasta una concentración final de 30 µM. La mezcla resultante fue incubada a 30 °C por 10 min.

La reacción fue iniciada mediante la adición de 10 µL de solución patrón de CDK-2/Ciclin A para dar una concentración final de 25 nM en el ensayo. Las velocidades de reacción fueron obtenidas mediante el monitoreo de la absorbancia a 340 nm durante un tiempo de lectura de 5 minutos a 30 °C empleando un lector de

placas BioRad Ultramark (Hercules, CA). Los valores Ki fueron determinados a partir de los datos de velocidad como una función de la concentración del inhibidor.

EJEMPLO 4 DE ENSAYO BIOLOGICO

ENSAYO DE INHIBICION DE ERK

Los compuestos fueron ensayados para la inhibición de la ERK2 mediante un ensayo espectrofotométrico de enzimas acopladas (Fox et al (1998,) *Protein Sci* 7,2249). En este ensayo, una concentración fija de ERK2 activada (10 nm) fue incubada con varias concentraciones del compuesto en DMSO (2.5%) por 10 min. a 30 °C en amortiguador HEPES 0.1 M, pH 7.5, que contiene $MgCl_2$ 10mM, fosfoenolpiruvato 2.5 mM, NADH 200 µm, 150 µg/mL de piruvato quinasa, 50 µg/mL de lactato deshidrogenasa, y péptido erktido 200 µM. La reacción fue iniciada mediante la adición de ATP 65 µM. La velocidad de disminución de la absorbancia a 340 nM fue moitoreada. La IC_{50} fue evaluada a partir de los datos de velocidad como una función de la concentración del inhibidor.

Los siguientes compuestos mostraron tener un valor Ki de < 1µM para ERK-2: III-109, III-111, III-115, III-117, III-118, III-120, y IV-4.

Los siguientes compuestos mostraron tener un valor de Ki entre 1 µM y 12 µM para ERK-2: III-63, III-40, y III-108.

EJEMPLO 5 DE ENSAYO BIOLOGICO

ENSAYO DE INHIBICION DE AKT

Los compuestos fueron evaluados por su habilidad para inhibir la AKT empleando un ensayo de enzimas acopladas standard (Fox et al., *Protein Sci.*, (1998) 7, 2249). Los ensayos fueron llevados a cabo en una mezcla de HEPES 100 mM 7.5, $MgCl_2$ 10 mM, NaCl 25 mM, DTT 1 mM y DMSO 1. 5%. Las concentraciones finales de los substratos en el ensayo fueron 170 µM de ATP (Sigma Chemicals) y 200 µM del péptido (RPRAATF, American Peptide, Sunnyvale, CA). Los ensayos fueron llevados a cabo a 30 °C y 45 nM de AKT. Las concentraciones finales de los componentes del sistema de enzimas acopladas fueron 2.5 mM de fosfoenolpiruvato, 300 µM de NADH, 30 µg/ML de piruvato quinasa y 10 µg/ml de lactato deshidrogenasa.

Se preparo una solución amortiguadora patrón de ensayo que contenía todos los reactivos listados anteriormente, con la excepción de la AKT, DTT, y el compuesto de ensayo de interés. 56 µl de la solución patrón fueron colocados en una placa de 384 pozos seguido por la adición de 1 µl de patrón de DMSO 2mM conteniendo el compuesto de ensayo (concentración final del compuesto 30 µM). La placa fue preincubada por aproximadamente 10 minutos a 30 °C y la reacción se inició mediante la adición de 10 µl de enzima

(concentración final de 45 nM) y DTT 1 mM. Las velocidades de reacción fueron obtenidas empleando un lector de placas BioRad Ultramark (Hercules, CA) durante un tiempo de lectura de 5 minutos a 30 °C. Los compuestos que mostrar más del 50 % de inhibición versus los pozos estándar que contenian la mezcla de ensayo y el DMSO sin el compuesto de ensayo fueron titulados para determinar los valores IC_{50}.

EJEMPLO 6 DE ENSAYO BIOLOGICO

ENSAYO DE LA INHIBICION DE LA SRC

Los compuestos fueron evaluados como inhibidores de la Src quinasa humana empleando ya sea un ensayo basado en radioactividad o un ensayo espectrofotométrico.

Ensayo A de inhibición de Src: Ensayo basado en radioactividad

Los compuestos fueron ensayados como inhibidores de la Src quinasa humana recombinante de longitud completa (de Upstate Biotechnology, cat. no. 14-117) expresada y purificada a partir de células baculo virales. La actividad Src quinasa fue monitoreada mediante el seguimiento de la incorporación de ^{33}p de ATP en la tirosina de un substrato polimérico aleatorio poli Glu-Tyr de la composición, Glu: Tyr = 4: 1 (Sigma, cat. no. P-0275). Las siguientes fueron las concentraciones

finales de los componentes del ensayo: HEPES 0.05 M, pH 7.6, $MgCl_2$ 10 mM, DTT 2 mM, BSA 0.25 mg/ml, ATP 10 µM (1-2 µCi ^{33}P-ATP por reacción), 5 mg/ml de poli Glu-Tyr, y 1-2 unidades de Src quinasa humana recombinante. En un esnayo típico, todos los componentes de la reacción con la excepción del ATP son pre-mezclados y alicuotados en los pozos de la placa de ensayo. Los inhibidores disueltos en DMSO fueron adicionados a los pozos para dar una concentración final de DMSO de 2.5% . La placa de ensayo fue incubada a 30 °C por 10 min antes de iniciar la reacción con la ^{33}P-ATP. Después de 20 minutos de reacción, las reacciones son extinguidas con 150 µl de ácido tricloroacético (TCA) al 10% conteniendo Na_3PO_4 20 mM. Las muestras extinguidas son luego transferidas a una placa de filtro de 96 pozos (Whatman, UNI-Filter GF/F Glass Fiber Filter, cat no. 7700-3310) instalada en una placa de filtro de vació múltiple. Las placas de filtro fueron lavadas cuatro veces con TCA 10% conteniendo Na_3PO_4 20 mM y luego cuatro veces con metanol. 200 µl del fluido de centelleo fueron luego adicionados a cada pozo. Las placas fueron selladas y la cantidad de radioactividad asociada con los filtros fue cuantificada en un medidor de centelleo TopCount. La radioactividad incorporada fue graficada como una función de la concentración del inhibidor. Los datos fueron ajustados a un modelo de cinética de inhibición competitiva para obtener el Ki para el compuesto.

Ensayo B de inhibición de la Src: Ensayo Espectrofotométrico

La ADP producida a partir de la ATP por la fosforilación catalizada por la Src quinasa recombinante humana del substrato poli Glu-Tyr fue cuantificada empleando un ensayo de enzimas acopladas (Fox et al (1998) *Protein Sci* 7, 2249). En este ensayo, una molécula de NADH es oxidada a NAD por cada molécula de ADP producida en la reacción de la quinasa. La desaparición del NADH puede ser convenientemente seguida a 340 nm.

Las siguientes fueron las concentraciones finales de los componentes del ensayo: HEPES 0.025 M, pH 7.6, $MgCl_2$ 10 mM, DTT 2 mM, 0.25 mg/ml de poli Glu-Tyr, y 25 nM de Src quinasa humana recombinante. Las concentraciones finales de los componentes del sistema de enzimas acopladas fueron fosfoenolpiruvato 2.5 mM, NADH 200 µM, 30 µg/ml de piruvato quinasa y 10 µg/ml de lactato deshidrogenasa.

En un ensayo típico, todos los componentes de la reacción con la excepción del ATP fueron pre-mezclados y alicuotados en pozos de una placa de ensayo. Los inhibidores disueltos en DMSO fueron adicionados a los pozos para dar una concentración final de DMSO de 2.5%. La placa de ensayo fue incubada a 30 °C por 10 minutos antes de iniciarse la reacción con ATP 100 µM. El cambio de absorbancia a 340 nm con el tiempo, la velocidad de la

reacción, fue monitoreada en un lector de placas Molecular Devices. Los datos de velocidad como una función de la concentración del inhibidor fueron ajustados al modelo de cinética de inhibición competitiva para obtener el Ki para el compuesto.

Los siguientes compuestos mostraron tener un valor de Ki de < 100nM en SRC: III-31, III-32, III-33, III-34, III-35, III-47, III-65, III-66, III-37, III-38, III-39, III-40, III-42, III-44, III-48, III-49, III-70, III-45, III-78, III-76, y IV-32.

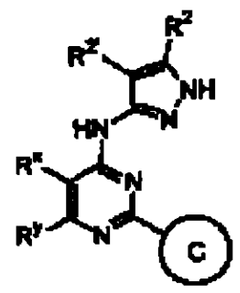
Los siguientes compuestos mostraron tener un valor de Ki de entre 100nM y 1 μM para SRC: III-63, III-71, III-75, III-73, III-72, III-74, III-80, III-50, IV-30.

Los siguientes compuestos mostraron tener un valor de Ki de entre 1 μM y 6 μM para SRC: III-79, IV-1,y IV-31.

Aunque nosotros hemos presentado aquí con anterioridad un número de realizaciones de esta invención, es claro que nuestra construcción básica puede ser alterada para proporcionar otras realizaciones que utilicen los compuestos y métodos de esta invención. Por lo tanto, se apreciará que el alcance de esta invención es definido por las reivindicaciones anexas más que de las realizaciones específicas que han sido representadas a manera de ejemplo.

Nosotros reivindicamos:

1. Un compuesto de fórmula II:



II

o un derivado o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde;

El Anillo C se selecciona de un fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, o un anillo 1,2,4-triazinilo, en donde dicho Anillo C tiene uno o dos substituyentes orto independientemente seleccionados de $-R^1$, cualquier posición de carbono no-orto substituible en el Anillo C es independientemente sustituida por $-R^5$, y dos substituyentes adyacentes en el Anillo C son opcionalmente tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo fusionado, insaturado o parcialmente insaturado, de 5-6 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno, estando dicho anillo fusionado opcionalmente substituido por halógeno, oxo, o $-R^8$;

R^1 es seleccionado de -halógeno, -CN, $-NO_2$, $T-V-R^6$, fenilo, anillo heteroarilo de 5-6 miembros, anillo

heterociclilo de 5-6 miembros, o grupo alifático C_{1-6}, cada uno de dichos anillos fenilo, heteroarilo, y heterociclilo opcionalmente substituidos por hasta tres grupos independientemente seleccionados de halógeno, oxo, o $-R^8$, dicho grupo alifático C_{1-6} opcionalmente substituido con halógeno, ciano, nitro, u oxígeno, o R^1 y un substituyente adyacente tomados junto con sus átomos intervinientes forman dicho anillo fusionado al Anillo C;

R^x y R^y son independientemente seleccionados de $T-R^3$, o R^x y R^y son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo fusionado, insaturado o parcialmente insaturado, de 5-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionados de oxígeno, azufre, o nitrógeno, en donde cualquier carbono substituible en dicho anillo fusionado formado por R^x y R^y es substituido por oxo o $T-R^3$, y cualquier nitrógeno substituible en dicho anillo formado por R^x y R^y es substituido por R^4;

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

R^2 y $R^{2'}$ son independientemente seleccionados de -R, $-T-W-R^6$, o R^2 y $R^{2'}$ son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo fusionado de 5-8 miembros, insaturado o parcialmente insaturado, anillo que tiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, en donde cada carbono substituible en dicho anillo fusionado formado por R^2 y $R^{2'}$ es substituido por halógeno, oxo, -CN, $-NO_2$, $-R^7$, o $-V-R^6$, y cualquier

nitrógeno substituible en dicho anillo formado por R^2 y $R^{2'}$ es substituido por R^4;

R^3 es seleccionado de -R, halógeno, -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, $-N(R^7)COR$, $-N(R^7)CO_2$(C_{1-6} alifático), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, -C=N-OR, $-N(R^7)CON(R^7)_2$, $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, o $-OC(=O)N(R^7)_2$;

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

cada R^4 es independientemente seleccionado de $-R^7$, $-COR^7$, $-CO_2$(alifático C_{1-6} opcionalmente substituido), $-CON(R^7)_2$, o $-SO_2R^7$, o dos R^4 en el mismo nitrógeno son tomados juntos para formar un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5-8 miembros;

cada R^5 es independientemente seleccionado de -R, halógeno, -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 C_{1-6} opcionalmente substituido), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, -C=N-OR, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, o $-OC(=O)N(R^4)_2$, o R^5 y un substituyente adyacente tomados junto con sus átomos intervinientes forman dicho anillo fusionado al Anillo C;

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^5 es independientemente seleccionado de hidrógeno, un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente substituido, o dos grupos R^6 en el mismo átomo de nitrógeno son tomados junto con el átomo de nitrógeno para formar un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5-6 miembros;

cada R^7 es independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente substituido, o dos R^7 en el mismo nitrógeno son tomados junto con el nitrógeno para formar un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5-8 miembros; y

cada R^8 es independientemente seleccionado de un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente substituido, $-OR^6$, $-SR^6$, $-COR^6$, $-SO_2R^6$, $-N(R^6)_2$, $-N(R^6)N(R^6)_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-CON(R^6)_2$, o $-CO_2R^6$.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto tiene una o más características seleccionadas del grupo consistente de:

(a) El anillo C es un anillo fenilo o piridinilo, opcionalmente substituido por $-R^5$, en donde cuando el Anillo C y dos substituyentes adyacentes en el mismo forman un sistema de anillo bicíclico, el sistema de anillo bicíclico se selecciona de un anillo naftilo, quinolinilo o isoquinolinilo opcionalmente substituidos;

(b) R^x es hidrógeno o alifático C_{1-4} y R^y es $T-R^3$, o R^x y R^y son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo insaturado o parcialmente insaturado, de 5-7 miembros, opcionalmente substituido, que tiene 0-2 nitrógenos en el anillo;

(c) R^1 es -halógeno, un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente substituido, fenilo, $-COR^6$, $-OR^6$, -CN, $-SO_2R^6$, $-SO_2NH_2$, $-N(R^5)_2$, $-CO_2R^6$, $-CONH_2$, $-NHCOR^5$, $-OC(O)NH_2$, o $-NHSO_2R^6$; y

(d) $R^{2'}$ es hidrógeno y R^2 es hidrógeno o un grupo substituido o no substituido seleccionado de arilo, heteroarilo, o un grupo alifático C_{1-6}, o R^2 y $R^{2'}$ son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo benzo, pirido, pirimido, o un anillo carbociclo parcialmente insaturado de 6 miembros, substituidos o no substituidos.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde:

(a) El anillo C es un anillo fenilo o piridinilo, opcionalmente substituido por $-R^5$, en donde cuando el Anillo C y dos substituyentes adyacentes en el mismo forman un sistema de anillo bicíclico, el sistema de anillo bicíclico se selecciona de un anillo naftilo, quinolinilo o isoquinolinilo opcionalmente substituidos;

(b) R^x es hidrógeno o alifático C_{1-4} y R^y es $T-R^3$, o R^x y R^y son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo insaturado o parcialmente insaturado, de 5-7 miembros, opcionalmente substituido, que tiene 0-2 nitrógenos en el anillo;

(c) R^1 es -halógeno, un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente substituido, fenilo, $-COR^6$, $-OR^6$, -CN, $-SO_2R^6$, $-SO_2NH_2$, $-N(R^6)_2$, $-CO_2R^6$, $-CONH_2$, $-NHCOR^6$, $-OC(O)NH_2$, o $-NHSO_2R^6$; y

(d) $R^{2'}$ es hidrógeno y R^2 es hidrógeno o un grupo substituido o no substituido seleccionado de arilo, heteroarilo, o un grupo alifático C_{1-6}, o R^2 y $R^{2'}$ son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo benzo, pirido, pirimido, o un anillo carbociclo parcialmente insaturado de 6 miembros, substituidos o no substituidos.

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

(a) El anillo C es un anillo fenilo o piridinilo, opcionalmente substituido por $-R^5$, en donde cuando el Anillo C y dos substituyentes adyacentes en el mismo

forman un sistema de anillo bicíclico, el sistema de anillo bicíclico se selecciona de un anillo naftilo opcionalmente substituido;

(b) R^x es hidrógeno o metilo y R^y es -R, $-N(R^4)_2$, o -OR, o R^x y R^y son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo carbociclo insaturado o parcialmente insaturado, de 5-7 miembros, opcionalmente substituido con -R, -halógeno, -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 C_{1-6} opcionalmente substituido), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, -C=N-OR, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, o $-OC(=O)N(R^4)_2$;

(c) R^1 es -halógeno, un grupo haloalifático C_{1-6}, un grupo alifático C_{1-6}, fenilo, o -CN;

(d) $R^{2'}$ es hidrógeno y R^2 es hidrógeno o un grupo substituido o no substituido seleccionado de arilo, o un grupo alifático C_{1-6}, o R^2 y $R^{2'}$ son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo benzo, pirido, pirimido, o un anillo carbociclo parcialmente insaturado de 6 miembros, substituidos o no substituidos; y

(e) cada R^5 es independientemente seleccionado de -halógeno, -CN, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, grupo alifático C_{1-6} opcionalmente substituido, -OR, $-C(O)R$, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-SO_2N(R^4)_2$, y $-N(R^4)SO_2R$.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde:

(a) El anillo C es un anillo fenilo o piridinilo, opcionalmente substituido por $-R^5$, en donde cuando el Anillo C y dos substituyentes adyacentes en el mismo forman un sistema de anillo bicíclico, el sistema de anillo bicíclico se selecciona de un anillo naftilo opcionalmente substituido;

(b) R^x es hidrógeno o metilo y R^y es -R, $-N(R^4)_2$, o -OR, o R^x y R^y son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo carbociclo insaturado o parcialmente insaturado, de 5-7 miembros, opcionalmente substituido con -R, -halógeno, -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 C_{1-6} opcionalmente substituido), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, -C=N-OR, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, o $-OC(=O)N(R^4)_2$;

(c) R^1 es -halógeno, un grupo haloalifático C_{1-6}, un grupo alifático C_{1-6}, fenilo, o -CN;

(d) $R^{2'}$ es hidrógeno y R^2 es hidrógeno o un grupo substituido o no substituido seleccionado de arilo, o un grupo alifático C_{1-6}, o R^2 y $R^{2'}$ son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo benzo, pirido, pirimido, o un anillo carbociclo parcialmente insaturado de 6 miembros, substituidos o no substituidos; y

(e) cada R^5 es independientemente seleccionado de -halógeno, -CN, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, grupo alifático C_{1-6} opcionalmente substituido, -OR, $-C(O)R$, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-SO_2N(R^4)_2$, y $-N(R^4)SO_2R$.

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

(a) R^x es hidrógeno o metilo y R^y es metilo, metoximetilo, etilo, ciclopropilo, isopropilo, t-butilo, alquilo- o un grupo opcionalmente substituido seleccionado de 2-piridilo, 4-piridilo, piperidinilo, o fenilo, o R^x y R^y son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo carbociclo de 6 miembros, insaturado o parcialmente insaturado, opcionalmente substituido con -halógeno, -R, -OR, -COR, -CO_2R, -$CON(R^4)_2$, -CN, o -$N(R^4)_2$, en donde R es un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente substituido;

(b) R^1 es -halógeno, un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente substituido con halógeno, o -CN;

(c) R^2 y $R^{2'}$ son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo benzo, pirido, pirimido, o un anillo carbociclo parcialmente insaturado de 6 miembros, opcionalmente substituidos con -halógeno, -$N(R^4)_2$, -alquilo C_{1-4}, -haloalquilo C_{1-4}, -NO_2, -O(alquilo C_{1-4}), -CO_2(alquilo C_{1-4}), -CN, -SO_2(alquiloC_{1-4}), -SO_2NH_2, -$OC(O)NH_2$; -NH_2SO_2(alquilo C_{1-4}), -NHC(O)(alquilo C_{1-4}), -$C(O)NH_2$, o -CO(alquilo C_{1-4}), en donde el (alquilo C_{1-4}) es un grupo alquilo recto, ramificado, o cíclico; y

(d) cada R^5 es independientemente seleccionado de -Cl, -F, -CN, -CF_3, -NH_2, -NH(alifático C_{1-4}), -N(alifático C_{1-4})$_2$, -O(alifático C_{1-4}), alifático C_{1-4}, y -CO_2(alifático C_{1-4}).

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde:

(a) R^x es hidrógeno o metilo y R^y es metilo, metoximetilo, etilo, ciclopropilo, isopropilo, t-butilo, alquilo- o un grupo opcionalmente substituido seleccionado de 2-piridilo, 4-piridilo, piperidinilo, o fenilo, o R^x y R^y son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo benzo o un anillo carbociclo de 6 miembros, parcialmente insaturado, opcionalmente substituido con -halógeno, -R, -OR, -COR, -CO_2R, -$CON(R^4)_2$, -CN, o -$N(R^4)_2$, en donde R es un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente substituido;

(b) R^1 es -halógeno, un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente substituido con halógeno, o -CN;

(c) R^2 y $R^{2'}$ son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo benzo, pirido, pirimido, o un anillo carbociclo parcialmente insaturado de 6 miembros, opcionalmente substituidos con -halógeno, -$N(R^4)_2$, -alquilo C_{1-4}, -haloalquilo C_{1-4}, -NO_2, -O(alquilo C_{1-4}), -CO_2(alquilo C_{1-4}), -CN, -SO_2(alquiloC_{1-4}), -SO_2NH_2, -$OC(O)NH_2$; -NH_2SO_2(alquilo C_{1-4}), -NHC(O)(alquilo C_{1-4}), -$C(O)NH_2$, o -CO(alquilo C_{1-4}), en donde el (alquilo C_{1-4}) es un grupo alquilo recto, ramificado, o cíclico; y

(d) cada R^5 es independientemente seleccionado de -Cl, -F, -CN, -CF_3, -NH_2, -NH(alifático C_{1-4}), -N(alifático C_{1-4})$_2$, -O(alifático C_{1-4}), alifático C_{1-4}, y -CO_2(alifático C_{1-4}).

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en donde R^x y R^y son cada uno de ellos metilo, o R^x y R^y son tomados juntos con el anillo pirimidina para formar un anillo opcionalmente substituido seleccionado de quinazolina o tetrahidroquinazolina, y R^2 y $R^{2'}$ son tomados junto con el anillo pirazol para formar un anillo indazol opcionalmente substituido.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es seleccionado de la Tabla 1.

10. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo portador.

11. La composición de acuerdo con la reivindicación 10, que además comprende un segundo agente terapéutico.

12. Un método para inhibir la actividad de la GSK-3 o de la Aurora en un paciente, que comprende la etapa de administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición acorde con la reivindicación 10.

13. El método de acuerdo con la reivindicación 12, en donde dicho método inhibe la actividad de la GSK3 en un paciente.

14. Un método para inhibir la actividad de la GSK-3, o de la Aurora, en una muestra biológica, que comprende

contactar dicha muestra biológica con el compuesto acorde con la reivindicación 1.

15. Un método para tratar una enfermedad que es aliviada por el tratamiento con un inhibidor de la GSK-3, comprendiendo dicho método la etapa de administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición acorde con la reivindicación 10.

16. El método acorde con la reivindicación 15, que además comprende la etapa de administrar a dicho paciente un segundo agente terapéutico.

17. El método acorde con la reivindicación 15, en donde dicha enfermedad es diabetes.

18. El método acorde con la reivindicación 15, en donde dicha enfermedad esla enfermedad de Alzheimer.

19. El método acorde con la reivindicación 15, en donde dicha enfermedad es esquizofrenia.

20. Un método para incrementar la síntesis de glicógeno en un paciente en necesidad del mismo, método que comprende la etapa de administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición acorde con la reivindicación 10.

21. Un método para disminuir los niveles sanguíneos de glucosa en un paciente en necesidad del mismo, método que comprende la etapa de administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición acorde con la reivindicación 10.

22. Un método de inhibir la producción de proteína Tau hiperfosforilada en un paciente en necesidad del mismo, método que comprende la etapa de administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición acorde con la reivindicación 10.

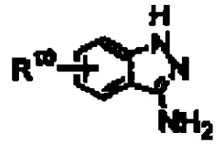
23. Un método para inhibir la fosforilación de β-catenina en un paciente en necesidad del mismo, método que comprende la etapa de administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición acorde con la reivindicación 10.

24. Un método para tratar una enfermedad que es aliviada por el tratamiento con un inhibidor de la Aurora, método que comprende la etapa de administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición acorde con la reivindicación 10.

25. El método de acuerdo con la reivindicación 24, que comprende además la etapa de administrar a dicho paciente un segundo agente terapéutico.

26. El método de acuerdo con la reivindicación 24, en donde dicha enfermedad es cáncer.

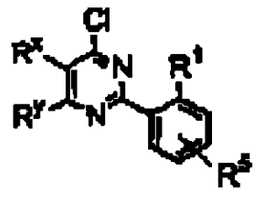
27. Un compuesto de fórmula A:



A

en donde R^{10} es de uno a tres substituyentes que son cada uno independientemente seleccionados de fluoro, bromo, haloalquilo C_{1-6}, nitro, o 1-pirrolilo.

28. Un compuesto de fórmula B:



B

en donde:

R^1 se selecciona de Cl, F, CF_3, CN, o NO_2;

R^5 es de uno a tres substituyentes que son cada uno independientemente seleccionados de H, Cl, F, CF_3, NO_2, o CN; con la condición de que R^1 y R^5 no sean simultáneamente Cl;

R^x y R^y son independientemente seleccionados de T-R^3, o R^x y R^y son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo fusionado, insaturado o parcialmente insaturado, de 5-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionados de oxígeno, azufre, o nitrógeno, en donde cualquier carbono substituible en dicho anillo fusionado formado por R^x y R^y es opcionalmente e independientemente substituido por T-R^3, y cualquier nitrógeno substituible en dicho anillo formado por R^x y R^y es substituido por R^4;

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

R^3 es seleccionado de -R, halógeno, -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 C_{1-6} opcionalmente substituido), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, -C=N-OR, $-N(R^7)CON(R^7)_2$, $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, o $-OC(=O)N(R^7)_2$;

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

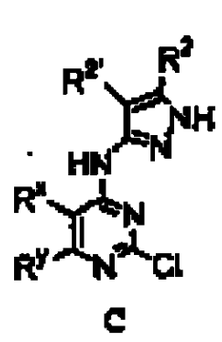
cada R^4 es independientemente seleccionado de $-R^7$, $-COR^7$, $-CO_2$(alifático C_{1-6} opcionalmente substituido), $-CON(R^7)_2$, o $-SO_2R^7$, o dos R^4 en el mismo nitrógeno son tomados juntos para formar un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5-8 miembros; y

cada R^7 es independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente substituido, o

dos R^7 en el mismo nitrógeno son tomados junto con el nitrógeno para formar un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5-8 miembros.

29. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 28, en donde R^1 es CF_3.

30. Un compuesto de fórmula C:



C

en donde:

R^2 y $R^{2'}$ son independientemente seleccionados de -R, -T-W-R^6, o R^2 y $R^{2'}$ son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo fusionado de 5-8 miembros, insaturado o parcialmente insaturado, anillo que tiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, en donde cada carbono substituible en dicho anillo fusionado formado por R^2 y $R^{2'}$ es substituido por halógeno, oxo, -CN, $-NO_2$, $-R^7$, o $-V-R^6$, y cualquier nitrógeno substituible en dicho anillo formado por R^2 y $R^{2'}$ es substituido por R^4;

R^x y R^y son independientemente seleccionados de T-R^3, o R^x y R^y son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo fusionado, insaturado o parcialmente insaturado, de 5-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionados de oxígeno, azufre, o nitrógeno, en donde cualquier carbono substituible en dicho anillo fusionado formado por R^x y R^y es opcionalmente e independientemente substituido por T-R^3, y cualquier nitrógeno substituible en dicho anillo formado por R^x y R^y es substituido por R^4;

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

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 $-CON(R^6)-$;

R^3 es seleccionado de -R, halógeno, -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 C_{1-6} opcionalmente substituido), -

$N(R^4)N(R^4)_2$, $-C{=}NN(R^4)_2$, $-C{=}N{-}OR$, $-N(R^7)CON(R^7)_2$, $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, o $-OC(=O)N(R^7)_2$;

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

cada R^4 es independientemente seleccionado de $-R^7$, $-COR^7$, $-CO_2$(alifático C_{1-6} opcionalmente substituido), $-CON(R^7)_2$, o $-SO_2R^7$, o dos R^4 en el mismo nitrógeno son tomados juntos para formar un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5-8 miembros;

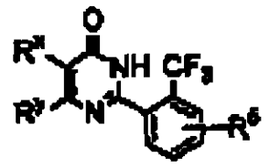
cada R^6 es independientemente seleccionado de hidrógeno, un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente substituido, o dos grupos R^6 en el mismo átomo de nitrógeno son tomados junto con el átomo de nitrógeno para formar un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5-6 miembros; y

cada R^7 es independientemente seleccionado de hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente substituido, o dos R^7 en el mismo nitrógeno son tomados junto con el nitrógeno para formar un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5-8 miembros.

31. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 30, en donde R^x y R^y son cada uno metilo, o R^x y R^y son tomados junto con el anillo pirimidina para formar un anillo quinazolina o tetrahidroquinazolina.

32. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 31, en donde R^2 y $R^{2'}$ son tomados junto con el anillo pirazol para formar un anillo indazol.

33. Un compuesto de fórmula D:



D

en donde:

R^x y R^y son independientemente seleccionados de $T-R^3$, o R^x y R^y son tomados junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo fusionado, insaturado o parcialmente insaturado, de 5-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionados de oxígeno, azufre, o nitrógeno, en donde cualquier carbono substituible en dicho anillo fusionado formado por R^x y R^y es opcionalmente e independientemente substituido por $T-R^3$, y cualquier nitrógeno substituible en dicho anillo formado es substituido por R^4;

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

R^3 es seleccionado de -R, halógeno, -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 C_{1-6} opcionalmente substituido), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, -C=N-OR, $-N(R^7)CON(R^7)_2$, $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, o $-OC(=O)N(R^7)_2$;

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

cada R^4 es independientemente seleccionado de $-R^7$, $-COR^7$, $-CO_2$(alifático C_{1-6} opcionalmente substituido), $-CON(R^7)_2$, o $-SO_2R^7$, o dos R^4 en el mismo nitrógeno son tomados juntos para formar un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5-8 miembros; y

cada R^5 es independientemente seleccionado de -R, halógeno, -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 C_{1-6} opcionalmente substituido), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, o $-OC(=O)N(R^4)_2$.

34. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 33, en donde R^x y R^y son cada uno metilo, o R^x y R^y son tomados junto con el anillo pirimidina para formar un anillo quinazolina o tetrahidroquinazolina.

432

NIT : 800176089 SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO Folios: 466
Radicacion : 03021895 00000000
Fecha (AMD): 2003-03-14 17:20:27
Tramite : 811 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 18,960
FECHA : MARZO 13 DE 2003

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
PARRA RODRIGUEZ & CAVELIECONSIGNACION		BANCO POPULAR	050-00110-6	4972908	13/03/2003	2,150,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
		TOTAL : $	400,000.00

CON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

Industria y Comercio

FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS

Royal Technologies S.A.

Item	Expediente No	03-021895 No de unidades	No de Folio ✓
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	1	✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:
Sobre contiene arte final

454

ET 795388383 US

PCT REQUEST 00-129-1

Original (for SUBMISSION) - printed on 14.09.2001 04:35:36 PM

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	

0-4	Form - PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.03.2001)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	Applicant's or agent's file reference	00-129-1
I	Title of invention	PYRAZOLE COMPOUNDS USEFUL AS PROTEIN KINASE INHIBITORS
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED
II-5	Address:	Patent Department 130 Waverly Street Cambridge, MA 02139-4242 United States of America
II-6	State of nationality	US
II-7	State of residence	US
II-8	Telephone No.	617-444-6438
II-9	Facsimile No.	617-444-6483
II-10	e-mail	Tina_Powers@vpharm.com
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is:	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	DAVIES, Robert
III-1-5	Address:	65 Orient Avenue Arlington, MA 02474 United States of America
III-1-6	State of nationality	US
III-1-7	State of residence	US

PCT REQUEST 00-129-1

Original (for SUBMISSION) - printed on 14.09.2001 04:35:38 PM

III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is:	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	REBBINGTON, David
III-2-5	Address:	6 Linden Close Newbury, Berkshire R61410A United Kingdom
III-2-6	State of nationality	GB
III-2-7	State of residence	GB
III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is:	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	KNEGTEL, Ronald
III-3-5	Address:	3 Bath Court, Bath Street Abingdom, Bath and South East Somerset OX1X1EE United Kingdom
III-3-6	State of nationality	GB
III-3-7	State of residence	GB
III-4	Applicant and/or inventor	
III-4-1	This person is:	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	WANNAMAKER, Marion
III-4-5	Address:	375 Harvard Road Stow, MA 01775 United States of America
III-4-6	State of nationality	US
III-4-7	State of residence	US
III-5	Applicant and/or inventor	
III-5-1	This person is:	applicant and inventor
III-5-2	Applicant for	US only
III-5-4	Name (LAST, First)	LI, Pan
III-5-5	Address:	15 Mystic View Terrace Arlington, MA 02474 United States of America
III-5-6	State of nationality	CN
III-5-7	State of residence	US

PCT REQUEST 00-129-1

Original (for SUBMISSION) - printed on 14.09.2001 04:35:36 PM

III-6	Applicant and/or inventor	
III-6-1	This person is:	applicant and inventor
III-6-2	Applicant for	US only
III-6-4	Name (LAST, First)	FORRESTER, Cornelia
III-6-5	Address:	8 Nancy Avenue Pelham, NH 03076 United States of America
III-6-6	State of nationality	US
III-6-7	State of residence	US
III-7	Applicant and/or inventor	
III-7-1	This person is:	applicant and inventor
III-7-2	Applicant for	US only
III-7-4	Name (LAST, First)	PIERCE, Albert
III-7-5	Address:	123 Orchard Street Apartment 36 Somerville, MA 02144 United States of America
III-7-6	State of nationality	US
III-7-7	State of residence	US
III-8	Applicant and/or inventor	
III-8-1	This person is:	applicant and inventor
III-8-2	Applicant for	US only
III-8-4	Name (LAST, First)	KAY, David
III-8-5	Address:	4 Church Path Purton Purton, Wiltshire 02144 United Kingdom
III-8-6	State of nationality	GB
III-8-7	State of residence	GB
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	SILVERMAN, Ian
IV-1-2	Address:	Vertex Pharmaceuticals Inc. 130 Waverly Street Cambridge, MA 02139-4242 United States of America
IV-1-3	Telephone No.	617-577-6692
IV-1-4	Facsimile No.	617-577-6683
IV-1-5	e-mail	Andrew_Marks@vpharm.com

PCT REQUEST

00-129-1

Original (for SUBMISSION) - printed on 14/08/2001 04:35:36 PM

IV-2	Additional agent(s)	agent
IV-2-1	Name (LAST, First)	GOVINDARAJAN, Mandakumar
IV-2-2	Address:	138 Waverly Street Cambridge, MA 02139-4242 United States of America
IV-2-3	Telephone No.	617-444-6692
IV-2-4	Facsimile No.	617-444-6483
IV-2-5	e-mail	Kumar_Govindarajan@vpharm.com
IV-3	Additional agent(s)	agent
IV-3-1	Name (LAST, First)	MARKS, Andrew
IV-3-2	Address:	138 Waverly Street Cambridge, MA 02139-4242 United States of America
IV-3-3	Telephone No.	617-577-6692
IV-3-4	Facsimile No.	617-577-6483
IV-3-5	e-mail	Andrew_Marks@vpharm.com
IV-4	Additional agent(s)	agent
IV-4-1	Name (LAST, First)	ROBIDOUX, Andrea
IV-4-2	Address:	138 Waverly Street Cambridge, MA 02139-4242 United States of America
IV-4-3	Telephone No.	617-444-6692
IV-4-4	Facsimile No.	617-444-6483
IV-4-5	e-mail	Andrea_Robidoux@vpharm.com
IV-5	Additional agent(s)	agent
IV-5-1	Name	FISH AND NEAVE
IV-5-2	Address:	1212 Avenue of the Americas New York, NY 10020 United States of America
IV-5-3	Telephone No.	212-596-9000
IV-5-4	Facsimile No.	212-596-9090
IV-5-5	e-mail	JEALEXF[illegible].COM
IV-6	Additional agent(s)	agent
IV-6-1	Name (LAST, First)	WALKER, Shelby
IV-6-2	Address:	138 Waverly Street Cambridge, MA 02139-4242 United States of America
IV-6-3	Telephone No.	617-444
IV-6-4	Facsimile No.	617-444-6483
IV-6-5	e-mail	Shelby_Walker@vpharm.com

458

PCT REQUEST 00-129-1

Original (for SUBMISSION) - printed on 14.09.2001 04:35:36 PM

V	Designation of States	
V-1	Regional Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZW and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT EP: AT BE CH&LI CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE TR and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG and any other State which is a Member State of OAPI and a Contracting State of the PCT
V-2	National Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ PH PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TR TT TZ UA UG US UZ VN YU ZA ZW
V-3	Precautionary Designation Statement In addition to the designations made under items V-1, V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under item V-5 below. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit.	
V-5	Exclusion(s) from precautionary designations	NONE
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI-1-1	Filing date	15 September 2000 (15.09.2000)
VI-1-2	Number	60/232,795
VI-1-3	Country	US

459

PCT REQUEST 00-129-1

Original (for SUBMISSION) - printed on 14.09.2001 04:35:36 PM

VI-2	Priority claim of earlier national application		
VI-2-1	Filing date	21 December 2000 (21.12.2000)	
VI-2-2	Number	60/257,887	
VI-2-3	Country	US	
VI-3	Priority claim of earlier national application		
VI-3-1	Filing date	27 April 2001 (27.04.2001)	
VI-3-2	Number	60/286,949	
VI-3-3	Country	US	
VI-4	Priority document request The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1, VI-2, VI-3	
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purpose of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	7	-
IX-2	Description	342	-
IX-3	Claims	16	-
IX-4	Abstract	1	EZABST00.TXT
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	366	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-17	PCT-EASY diskette	-	Diskette
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name (LAST, First)	ROBIDOUX, Andrea	

460

PCT REQUEST 00-129-1

Original (for SUBMISSION) - printed on 14.09.2001 04:35:36 PM

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	

461

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

00-129-1

Original (for SUBMISSION) - printed on 14.09.2001 04:26:36 PM

(This sheet is not part of and does not count as a sheet of the international application)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	Date stamp of the receiving Office	

0-4	Form - PCT/RO/101 (Annex) PCT Fee Calculation Sheet				
0-4-1	Prepared using		PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.03.2001)		
0-9	Applicant's or agent's file reference		00-129-1		
2	Applicant		VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED, et al.		
12	Calculation of prescribed fees		fee amount/multiplier	total amounts (USD)	
12-1	Transmittal fee	T	⇨	240	
12-2	Search fee	S	⇨	846	
12-3	International fee Basic fee (first 30 sheets)	b1	382		
12-4	Remaining sheets		336		
12-5	Additional amount	(X)	9		
12-6	Total additional amount	b2	3,024		
12-7	b1 + b2 =	B	3,406		
12-8	Designation fee Number of designations contained in international application		90		
12-9	Number of designation fees payable (maximum 6)		6		
12-10	Amount of designation fee	(X)	82		
12-11	Total designation fee	D	492		
12-12	PCT-EASY fee reduction	R	-117		
12-13	Total international fee (B+D-R)	I	⇨	3,781	
12-14	Fee for priority document Number of priority documents requested		3		
12-15	Fee per document	(X)	15		
12-16	Total priority document fee	P	⇨	45	
12-17	TOTAL FEES PAYABLE (T+S+I+P)		⇨	4,912	
12-19	Mode of payment		authorization to charge deposit account		
12-20	Deposit account instructions The receiving Office:		United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)		
12-20-1	Authorization to charge the total fees indicated above.		✓		

462

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET) 00-128-1

Original (for SUBMISSION) - printed on 14.09.2001 04:35:36 PM

12-20-2	Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.	✓
12-20-3	Authorization to charge the fee for priority document.	✓
12-21	Deposit account No.	50-0725
12-22	Date	14 September 2001 (14.09.2001)
12-23	Name and signature	ROBIDOUX, Andrea

VALIDATION LOG AND REMARKS

13-2-7	Validation messages Contents	Yellow! The power of attorney or a copy of the general power of attorney will need to be furnished unless all applicants sign the request form.
		Green? The international application contains no drawings. Please verify.
13-2-8	Validation messages Fees	Green? Please confirm that fee schedule utilized is the latest available
13-2-9	Validation messages Payment	Green? Please ensure that you have a valid deposit account with the receiving Office selected.

PATENT COOPERATI N TREATY CKETED FOR: 463

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

To:
VERTEX PHARMACEUTICALS INC.
Attn. Siverman, Ian
130 Waverly Street
Cambridge, MA 02139-4242
UNITED STATES OF AMERICA

Date of mailing (day/month/year)	22/01/2002
Applicant's or agent's file reference: 00-129-I	FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below
International application No.: PCT/US 01/28940	International filing date (day/month/year): 14/09/2001
Applicant: VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED	

1. [X] The applicant is hereby notified that the International Search Report has been established and is transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:
The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the International Search Report; however, for more details, see the notes on the accompanying sheet.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. [ ] The applicant is hereby notified that no International Search Report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect is transmitted herewith.

3. [ ] With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

[ ] the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

[ ] no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Further action(s): The applicant is reminded of the following:

Shortly after 18 months from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

Within 19 months from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later).

Within 20 months from the priority date, the applicant must perform the prescribed acts for entry into the national phase before all designated Offices which have not been elected in the demand or in a later election within 19 months from the priority date or could not be elected because they are not bound by Chapter II.

Name and mailing address of the International Searching Authority	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Eva Bleijs

Form PCT/ISA/220 (July 1998)

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

464

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under Article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the PCT Applicant's Guide, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only.

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When? Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How? Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Administrative Instructions, Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

465

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

(i) the claim is unchanged;

(ii) the claim is cancelled;

(iii) the claim is new;

(iv) the claim replaces one or more claims as filed;

(v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]: "Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."

2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]: "Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."

3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]: "Claims 1 to 8 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or "Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."

4. [Where various kinds of amendments are made]: "Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under article 19(1)" (Rule 46.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequences if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the same time of filing the amendments with the International Bureau, also file a copy of such amendments with the International Preliminary Examining Authority (see Rule 62.2(a), first sentence).

Consequences with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, where upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Offices, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

466

PATENT COOPERATI N TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION	see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.
00-129-1		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/US 01/ 28940	14/09/2001	15/09/2000

Applicant

VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 5 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

   a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

   [ ] the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

   b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing :

   [ ] contained in the international application in written form.

   [ ] filed together with the international application in computer readable form.

   [ ] furnished subsequently to this Authority in written form.

   [ ] furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

   [ ] the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

   [ ] the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

2. [X] Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. [ ] Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

   [X] the text is approved as submitted by the applicant.

   [ ] the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

   [X] the text is approved as submitted by the applicant.

   [ ] the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.

   [ ] as suggested by the applicant.

   [ ] because the applicant failed to suggest a figure.

   [ ] because this figure better characterizes the invention.

   [X] None of the figures.

INT NATIONAL SEARCH REP RT

International Application No
PCT/US 01/28940

467

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D403/12 C07D401/14 A61K31/506 A61K31/4155 A61P35/00
C07D403/14 C07D405/14 C07D409/14 C07D471/04 C07D487/04
C07D401/12 C07D493/04 C07D498/04 C07D513/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00 21955 A (PASQUET GEORGES ;HENNEQUIN LAURENT FRANCOIS AND (FR); ZENECA PHARM) 20 April 2000 (2000-04-20) examples 16-20	1,17,24, 26
A	WO 00 39101 A (BREAULT GLORIA ANNE ;PEASE JANET ELIZABETH (GB); ASTRAZENECA UK LT) 6 July 2000 (2000-07-06) example 50	1,24,26
X	example 88	30
A	WO 95 15758 A (HSU CHIN YI JENNY ;ZILBERSTEIN ASHER (US); JOHNSON SUSAN E (US); M) 15 June 1995 (1995-06-15) page 15, line 22	1,24,26

-/-

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
7 January 2002	22/01/2002

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	De Jong, B

2

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	TRAXLER P ET AL: "USE OF A PHARMACOPHORE MODEL FOR THE DESIGN OF EGF-R TYROSINE KINASE INHIBITORS: 4-(PHENYLAMINO)PYRAZOLO3,4-DPYRIMIDINES" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 40, no. 22, 1997, pages 3601-3616, XP001009913 ISSN: 0022-2623 page 3603	1,24,26
A	WO 98 14450 A (CIBA GEIGY AG ;TRAXLER PETER (CH); BOLD GUIDO (CH); FREI JOERG (CH) 9 April 1998 (1998-04-09) claim 1; examples	1,24,26
X	E.W. PARNELL: "2-Cyano-4-nitrophenylhydrazine and 3-Amino-5-nitroindazole" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY., 1959, pages 2363-2365, XP002185285 CHEMICAL SOCIETY. LETCHWORTH., GB compound (I)	27
X	US 3 935 183 A (BARON THOMAS DOUGLAS ET AL) 27 January 1976 (1976-01-27) column 5, line 9	27
X	DE 24 58 965 A (BAYER AG) 16 June 1976 (1976-06-16) example 14	27
X	US 3 133 081 A (LAFFERTY ET AL) 1964 examples 1,2,5,6	27
X	M. PATRIDGE ET AL: "Cyclic Amidines." JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY. C, no. 19, 1970, pages 2641-2647, XP002185286 CHEMICAL SOCIETY. LETCHWORTH., GB compounds of formula (III)	28
X	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; BAIG, GHOUSE UNISSA ET AL: "Triazines and related products. Part 27. Thermolysis of 4-anilino-1,2,3-benzotriazines" retrieved from STN Database accession no. 101:151814 XP002185287 compound with RN=91961-09-0 & J. CHEM. SOC., PERKIN TRANS. 1 (1984), (5), 999-1003 ,	28

-/—

2

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; MEDWID, JEFFREY B. ET AL: "Preparation of triazolo'1,5-c!pyrimidines as potential antiasthma agents" retrieved from STN Database accession no. 112:216851 XP002185288 compound with RN=125904-00-9 & J. MED. CHEM. (1990), 33(4), 1230-41 ,	28
X	US 3 998 951 A (HARNISH WAYNE NELSON ET AL) 21 December 1976 (1976-12-21) example VI	28
X	US 4 493 726 A (BURDESKA KURT ET AL) 15 January 1985 (1985-01-15) compound 67	28
X	WO 99 62518 A (CADUS PHARMACEUTICAL CORP ;MCKIBBEN BRYAN (US); WITTER DAVID J (US) 9 December 1999 (1999-12-09) page 66, line 1	28
X	WO 93 22681 A (NEUROGEN CORP ;HUTCHISON ALAN (US); SHAW KENNETH (US); TALLMAN JOH) 11 November 1993 (1993-11-11) example X	28
X	US 5 972 946 A (ITOH MARI ET AL) 26 October 1999 (1999-10-26) reference examples 42,44	28
X	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; TORIYABE, KEIJI ET AL: "Preparation of sulfur-containing arylthiazoles and insecticides" retrieved from STN Database accession no. 132:93314 XP002185289 compound with RN=254995-13-6 & JP 2000 026421 A (KUMIAI CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD., JAPAN;IHARA CHEMICAL INDUSTRY CO.,) 25 January 2000 (2000-01-25)	28
P,X	WO 01 60816 A (AMGEN INC) 23 August 2001 (2001-08-23) example 10	30

2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 01/28940 470

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 12-26 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

INT NATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US 01/28940

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0021955 A	20-04-2000	AU 6112899 A	01-05-2000
		BR 9914326 A	26-06-2001
		CN 1322202 T	14-11-2001
		EP 1119567 A1	01-08-2001
		WO 0021955 A1	20-04-2000
		NO 20011739 A	07-06-2001
WO 0039101 A	06-07-2000	AU 1874300 A	31-07-2000
		BR 9916590 A	23-10-2001
		EP 1140860 A1	10-10-2001
		WO 0039101 A1	06-07-2000
		NO 20013038 A	22-08-2001
WO 9515758 A	15-06-1995	US 5480883 A	02-01-1996
		US 5710158 A	20-01-1998
		AU 1305095 A	27-06-1995
		EP 0871448 A1	21-10-1998
		SG 54172 A1	16-11-1998
		WO 9515758 A1	15-06-1995
		US 5795889 A	18-08-1998
		US 5646153 A	08-07-1997
		US 5721237 A	24-02-1998
		US 5714493 A	03-02-1998
		US 6057320 A	02-05-2000
		US RE36256 E	20-07-1999
WO 9814450 A	09-04-1998	AU 720135 B2	25-05-2000
		AU 4864297 A	24-04-1998
		WO 9814450 A1	09-04-1998
		EP 0929553 A1	21-07-1999
		JP 2001501216 T	30-01-2001
		US 6251911 B1	26-06-2001
US 3935183 A	27-01-1976	BE 761823 A1	20-07-1971
		CH 556892 A	13-12-1974
		DE 2103612 A1	25-11-1971
		FR 2077324 A5	22-10-1971
		GB 1308917 A	07-03-1973
		NL 7100628 A	28-07-1971
DE 2458965 A	16-06-1976	DE 2458965 A1	16-06-1976
		AT 343653 B	12-06-1978
		AT 939775 A	15-10-1977
		AU 8717075 A	09-06-1977
		BE 836528 A1	11-06-1976
		CA 1059523 A1	31-07-1979
		CH 622250 A5	31-03-1981
		CS 189731 B2	30-04-1979
		DD 125484 A5	20-04-1977
		DK 567275 A ,B,	14-06-1976
		ES 443429 A1	16-04-1977
		FI 753493 A	14-06-1976
		FR 2293928 A1	09-07-1976
		GB 1490306 A	02-11-1977
		HK 52580 A	26-09-1980
		HU 173557 B	28-06-1979
		IE 42208 B1	18-06-1980
		IL 48642 A	30-12-1979

INT NATIONAL SEARCH REP RT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US 01/28940

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 2458965 A		JP 51082266 A	19-07-1976
		KE 3078 A	03-10-1980
		LU 73993 A1	11-11-1976
		NL 7514521 A	15-06-1976
		NO 754024 A ,B,	15-06-1976
		SE 419645 B	17-08-1981
		SE 7513990 A	14-06-1976
		SU 604487 A3	25-04-1978
		US 4051252 A	27-09-1977
		YU 315275 A1	28-02-1982
		ZA 7507777 A	24-11-1976
US 3133081 A		NONE	
US 3998951 A	21-12-1976	US B450870 I5	16-03-1976
US 4493726 A	15-01-1985	AT 32065 T	15-02-1988
		AU 558710 B2	05-02-1987
		AU 7884081 A	01-07-1982
		BG 37221 A3	15-04-1985
		BR 8108383 A	13-10-1982
		CA 1220953 A1	28-04-1987
		CS 8109672 A2	15-08-1985
		DD 202798 A5	05-10-1983
		DE 3176621 D1	25-02-1988
		DK 571281 A ,B,	24-06-1982
		EP 0055693 A1	07-07-1982
		ES 508254 D0	01-11-1982
		ES 8300322 A1	16-01-1983
		GR 76379 A1	06-08-1984
		HU 191339 B	27-02-1987
		IL 64612 A	30-09-1988
		IN 159209 A1	11-04-1987
		KR 8901062 B1	22-04-1989
		LV 5152 A3	10-10-1993
		MX 6720 E	07-11-1985
		NZ 199360 A	11-04-1986
		OA 6972 A	31-07-1983
		PH 19369 A	02-04-1986
		PL 234418 A1	02-08-1982
		PT 74181 A	02-01-1982
		PT 74181 B	04-01-1985
		RO 83451 A1	21-02-1984
		SU 1482505 A3	23-05-1989
		US 4674229 A	23-06-1987
		YU 305881 A1	30-04-1984
		ZW 30681 A1	14-07-1982
		JP 1634449 C	20-01-1992
		JP 2053402 B	16-11-1990
		JP 61246102 A	01-11-1986
		JP 1417415 C	22-12-1987
		JP 57131702 A	14-08-1982
		JP 62025641 B	04-06-1987
		LT 2607 R3	25-03-1994
		ZA 8108852 A	29-12-1982
WO 9962518 A	09-12-1999	AU 4226599 A	20-12-1999
		BR 9911612 A	06-02-2001

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

INT NATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US 01/28940

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)			Publication date
WO 9962518	A		CN	1311680	T	05-09-2001
			EP	1082120	A1	14-03-2001
			NO	20006090	A	31-01-2001
			WO	9962518	A1	09-12-1999
WO 9322681	A	11-11-1993	US	5597920	A	28-01-1997
			AT	158414	T	15-10-1997
			AU	691470	B2	21-05-1998
			AU	4117793	A	29-11-1993
			CA	2134227	A1	11-11-1993
			DE	69314024	D1	23-10-1997
			DE	69314024	T2	16-04-1998
			DK	639275	T3	14-04-1998
			EP	0639275	A1	22-02-1995
			ES	2110090	T3	01-02-1998
			GR	3025698	T3	31-03-1998
			JP	8500333	T	16-01-1996
			WO	9322681	A1	11-11-1993
			US	5688654	A	18-11-1997
US 5972946	A	26-10-1999	AU	694647	B2	23-07-1998
			AU	5287496	A	30-10-1996
			BR	9604894	A	14-07-1998
			CA	2218033	A1	17-10-1996
			CN	1186487	A	01-07-1998
			CZ	9703223	A3	18-02-1998
			EP	0826673	A1	04-03-1998
			HU	9801688	A2	29-03-1999
			IL	117659	A	06-12-2000
			WO	9632383	A1	17-10-1996
			NO	974685	A	12-12-1997
			NZ	304982	A	29-03-1999
			PL	322819	A1	16-02-1998
			SK	137497	A3	06-05-1998
			ZA	9602438	A	01-10-1996
JP 2000026421	A	25-01-2000	NONE			
WO 0160816	A	23-08-2001	AU	3704101	A	27-08-2001
			WO	0160816	A1	23-08-2001

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1998)

PATENT COOPERATION TRE /

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

474

To:

VOSSIUS & PARTNER
Siebertstrasse 4
81675 München
ALLEMAGNE

EINGEGANGEN
Vossius & Partner
25. Juli 2002
Frist
bearb.:

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing *(day/month/year)*	23/07/2002
Applicant's or agent's file reference: G1686 PCT	IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US 01/ 28940	14/09/2001	15/09/2000

Applicant

VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.

2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.

3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. **REMINDER**

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices)(Article 39(1))(see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

For the purpose of deciding whether the claimed invention is patentable or not, the elected Offices may apply criteria additional to or different from the criteria on which the international preliminary examination report is based (see Articles 27 (5), 33 (5)). Additional criteria may include e.g. exemptions from patentability and the requirements of enabling disclosure and of clarity and support of claims.

Name and mailing address of the IPEA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Netherlands Tel.: (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016	CARDENAS C E Tel. (+49-89) 2399 2828

Form PCT/IPEA/416 (28/06/2002) P20473

PATENT COOPERATION TRE /

475

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
G1686 PCT		
International application No.	International filing date (day/month/year)	Priority date (day/month/year)
PCT/US 01/ 28940	14/09/2001	15/09/2000
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC		
C07D403/12		
Applicant		
VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consists of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand	Date of completion of this report
15/04/2002	18/07/2002
Name and mailing address of the IPEA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Netherlands Tel.: (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016	VERHULST W Tel. (+49-89) 2399 2828

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No PCT/US 01/ 28940

I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66.1(e) PCT); see also international search report).

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims, which have been the subject of an international search report, does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

477

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
21 March 2002 (21.03.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/22607 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 403/12, 401/14, A61K 31/506, 31/4155, A61P 35/00, C07D 403/14, 405/14, 409/14, 471/04, 487/04, 401/12, 493/04, 498/04, 513/04

(21) International Application Number: PCT/US01/28940

(22) International Filing Date:
14 September 2001 (14.09.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/232,795	15 September 2000 (15.09.2000)	US
60/257,887	21 December 2000 (21.12.2000)	US
60/286,949	27 April 2001 (27.04.2001)	US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED [US/US]; Patent Department, 130 Waverly Street, Cambridge, MA 02139-4242 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: DAVIES, Robert [US/US]; 65 Orient Avenue, Arlington, MA 02474 (US). BEBBINGTON, David [GB/GB]; 6 Linden Close, Newbury, Berkshire R6141QA (GB). KNEGTEL, Ronald [GB/GB]; 3 Bath Court, Bath Street, Abingdon, Bath and South East Somerset OX1X1BR (GB). WANNAMAKER, Marlon [US/US]; 375 Harvard Road, Stow, MA 01775 (US). LI, Pan [CN/US]; 15 Mystic View Terrace, Arlington, MA 02474 (US). FORESTER, Cornelia [US/US]; 8 Nancy Avenue, Pelham, NH 03076 (US). PIERCE, Albert [US/US]; 123 Orchard Street, Apartment 36, Somerville, MA 02144 (US). KAY, David [GB/GB]; 4 Church Path, Purton, Purton, Wiltshire 02144 (GB).

(74) Agents: SILVERMAN, Ian et al.; Vertex Pharmaceuticals Inc., 130 Waverly Street, Cambridge, MA 02139-4242 (US).

(81) Designated States *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated States *(regional)*: ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *with international search report*
— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*
— *entirely in electronic form (except for this front page) and available upon request from the International Bureau*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/22607 A1

(54) Title: PYRAZOLE COMPOUNDS USEFUL AS PROTEIN KINASE INHIBITORS

(57) Abstract: This invention describes novel pyrazole compounds of formula II: wherein Ring C is selected from a phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, or 1, 2, 4-triazinyl ring, and R^1, R^2, R^4, and R^7 are as described in the specification. Ring C has an ortho substituent and is optionally substituted in the non-ortho positions. R^1 and R^2 are optionally taken together with their intervening atoms to form a fused ring system, such as an indazole ring; and R^4 and R^7 are optionally taken together with their intervening atoms to form a fused ring system, such as a quinazoline ring. The compounds are useful as protein kinase inhibitors, especially as inhibitors of GSK-3, for treating diseases such as diabetes and Alzheimer's disease.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

418

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
Ernesto Cavaller Franco
Apoderado
Vertex Pharmaceuticals Incorporated.

Oficio N° 07740

ASUNTO:	Radicación N°	03-21895
	Solicitud Internacional	PCTUS01/28940
	Fecha inicio fase nacional	15/04/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento el el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- Los dibujos adjuntos no son legibles o copiables para trámites posteriores de publicación y título.
- La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).
- La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

13 SET. 2003

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha_____.

202061

Copia del oficio 2918/03