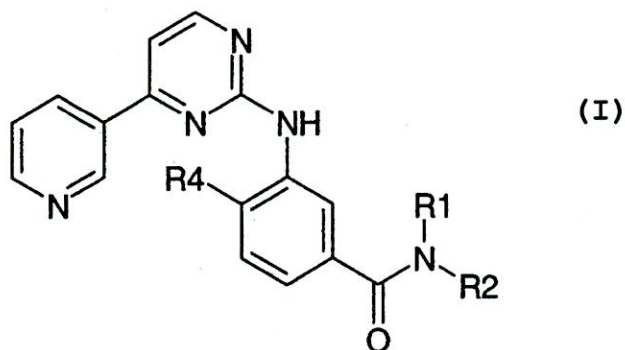


REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula:

5



10 en donde:

R_1 representa hidrógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior-alquilo inferior, aciloxialquilo inferior, carboxialquilo inferior, alcoxilo inferior-carbonilalquilo inferior, o fenilalquilo inferior;

15 R_2 representa hidrógeno, alquilo inferior, opcionalmente sustituido por no o más radicales idénticos o diferentes R_3 , cicloalquilo benzcicloalquilo, heterociclilo, un grupo arilo, o un grupo heteroarilo mono- ó bicíclico que comprende 0, 1, 2, ó 3 átomos del anillo, y 0 ó 1 átomo de oxígeno, y 0 ó 1 átomo de azufre, cuyos grupos en cada caso
20 están insustituídos ó mono- ó poli-sustituídos; y

R_3 representa hidroxilo, alcoxilo inferior, aciloxilo, carboxilo alcoxilo inferior-carbonilo, carbamoílo, carbamoílo N-mono- ó N,N-di-sustituído, amino mono- ó di-
25 sustituido, cicloalquilo, heterociclilo, un grupo arilo, o un

grupo heteroarilo mono- ó bicíclico que comprende 0, 1, 2, ó 3 átomos de nitrógeno del anillo, y 0 ó 1 átomo de oxígeno, y 0 ó 1 átomo de azufre, cuyos grupos en cada caso están insustituídos ó mono- ó poli-sustituídos; o en donde:

5 R₁ y R₂ representan juntos alquileo con 4, 5, ó 6 átomos de carbono, opcionalmente mono- ó di-sustituído por alquilo inferior, cicloalquilo, heterociclilo, fenilo, hidroxilo, alcoxilo inferior, amino mono- ó di-sustituído, oxo, piridilo, pirazinilo, ó pirimidinilo; benzalquileo con
10 4 ó 5 átomos de carbono; oxa-alquileo con un oxígeno y 3 ó 4 átomos de carbono; ó aza-alquileo con un nitrógeno y 3 ó 4 átomos de carbono, en donde el nitrógeno está insustituído o sustituído por alquilo inferior, fenilalquilo inferior, alcoxilo inferior-carbonilalquilo inferior, carboxialquilo
15 inferior, carbamoilalquilo inferior, carbamoilalquilo inferior N-mono- ó N,N-di-sustituído, cicloalquilo, alcoxilo inferior-carbonilo, carboxilo, fenilo, fenilo sustituído, piridinilo, pirimidinilo, ó pirazinilo;

20 R₄ representa hidrógeno, alquilo inferior, o halógeno;

y un N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable de este compuesto.

2. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

25 R₁ representa hidrógeno, alquilo inferior, alcoxilo

inferior-alquilo inferior, aciloxialquilo inferior,
carboxialquilo inferior, alcoxilo inferior-carbonilalquilo
inferior, ó fenilalquilo inferior;

R_2 representa hidrógeno, alquilo inferior,
5 opcionalmente sustituido por 1 ó 2 radicales idénticos o
diferentes R_3 , cicloalquilo, benzocicloalquilo,
heterociclilo, un grupo arilo, ó un grupo heteroarilo mono- ó
bicíclico que comprende 1, 2, ó 3 átomos de nitrógeno o 1
átomo de azufre, cuyos grupos arilo y heteroarilo en cada
10 caso están insustituídos ó mono- ó poli-sustituídos; y

R_3 representa hidroxilo, alcoxilo inferior,
aciloxilo, carboxilo, alcoxilo inferior-carbonilo,
carbamoílo, carbamoílo N-mono- ó N,N-disustituído, amino,
amino mono- ó di-sustituído, cicloalquilo, heterociclilo, un
15 grupo arilo, furanoílo, tienoílo, o un grupo heteroarilo
mono- ó bicíclico que comprende 1, 2, ó 3 átomos de nitrógeno
del anillo, 0 ó 1 átomo de oxígeno del anillo, y 0 ó 1 átomo
de azufre del anillo, cuyos grupos arilo y heteroarilo en
cada caso están insustituídos ó mono- ó poli-sustituídos; o
20 en donde:

R_1 y R_2 representan juntos alquilenos con 4 ó 5
átomos de carbono, opcionalmente mono- ó disustituído por
alquilo inferior, cicloalquilo, heterociclilo, fenilo,
hidroxilo, alcoxilo inferior, amino, amino mono- ó
25 disustituído, piridilo, pirazinilo, ó pirimidinilo;

benzalquileno con 4 ó 5 átomos de carbono en el grupo
alquileno; oxa-alquileno con 1 oxígeno y 3 ó 4 átomos de
carbono, ó aza-alquileno con 1 nitrógeno y 3 ó 4 átomos de
carbono, en donde el nitrógeno está insustituido o sustituido
5 por alquilo inferior, fenilalquilo inferior, alcoxilo
inferior-carbonilalquilo inferior, carboxialquilo inferior,
carbamoilalquilo inferior, carbamoilalquilo inferior N-mono-
ó N,N-disustituido, cicloalquilo, alcoxilo inferior-
carbonilo, fenilo, fenilo sustituido, piridinilo,
10 pirimidinilo, o pirazinilo;

R₄ representa hidrógeno, alquilo inferior, ó
halógeno; y un N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable
de este compuesto.

3. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la
15 reivindicación 1, en donde:

R₁ representa hidrógeno, alquilo inferior, alcoxilo
inferior-alquilo inferior, alcoxilo inferior-carbonilalquilo
inferior, o fenilalquilo inferior;

R₂ representa hidrógeno, alquilo inferior,
20 opcionalmente sustituido por 1 ó 2 radicales idénticos o
diferentes R₃, ciclopentilo, benzociclopentilo, ciclohexilo,
pirrolidinilo, oxazolinilo, piperidinilo, piperidinilo N-
sustituido, morfolinilo, azepinilo, oxo-azepinilo,
oxazepinilo, fenilo, naftalinilo, tetrahidronaftalinilo, o un
25 grupo heteroarilo mono- ó bicíclico que comprende 1 ó 2

átomos de nitrógeno, cuyos grupos fenilo, naftalinilo, y heteroarilo en cada caso están insustituídos ó mono- ó polisustituídos, tienilo, o alcoxilo inferior-carbonilalquilo inferior-tienilo; y

5 R_3 representa hidroxilo, alcoxilo inferior, aciloxilo, carboxilo, alcoxilo inferior-carbonilo, carbamoílo, carbamoílo N-mono- ó N,N-disustituído, amino, alquilo inferior-amino, dialquilo inferior-amino, fenilamino, N-alquilo inferior-N-fenilamino, pirrolidinilo, 10 oxopirrolidino, piperidino, morfolino, imidazolino, oxoimidazolino, cicloalquilo, heterociclilo, furilo, fenilo, naftalinilo, tetrahidronaftalinilo, ó un grupo heteroarilo mono- ó bicíclico que comprende 1 ó 2 átomos de nitrógeno, cuyos grupos fenilo, naftalinilo, y heteroarilo están 15 insustituídos o mono- ó poli-sustituídos; o en donde:

R_1 y R_2 representan juntos alquilenos con 4 ó 5 átomos de carbono, opcionalmente mono- ó disustituídos por alquilo inferior, cicloalquilo, heterociclilo, fenilo, hidroxilo, alcoxilo inferior, amino, amino mono- ó 20 disustituído, piridilo, pirazinilo, ó pirimidinilo; benzalquileno con 4 ó 5 átomos de carbono en el grupo alquilenos; oxa-alquilenos con 1 oxígeno y 4 átomos de carbono; o aza-alquilenos con 1 nitrógeno y 4 átomos de carbono, en donde el nitrógeno está insustituído o sustituído por alquilo 25 inferior, fenilalquilo inferior, alcoxilo inferior-

carbonilalquilo inferior, carboxialquilo inferior,
carbamoilalquilo inferior, carbamoilalquilo inferior N-mono-
ó N,N-disustituido, cicloalquilo, alcoxilo inferior-
carbonilo, fenilo, fenilo sustituido, piridinilo,
5 pirimidinilo, ó pirazinilo;

R₄ representa hidrógeno, alquilo inferior, o
halógeno;

y un N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable
de este compuesto.

10 4. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la
reivindicación 1, en donde:

R₁ representa hidrógeno, alquilo inferior, alcoxilo
inferior-alquilo inferior, alcoxilo inferior-carbonilalquilo
inferior, ó fenilalquilo inferior;

15 R₂ representa hidrógeno; alquilo inferior,
opcionalmente sustituido por un radical R₃, por dos grupos
fenilo, por dos grupos alcoxilo inferior-carbonilo, por
fenilo y alcoxilo inferior-carbonilo, o por hidroxifenilo y
alcoxilo inferior-carbonilo; ciclopentilo; benzociclopentilo;
20 ciclohexilo; pirrolidinilo; oxazolinilo; piperidinilo; N-
alquilo inferior-piperidinilo; N-bencilpiperidinilo; N-
pirimidinilpiperidinilo; morfolinilo, azepinilo; oxo-
azepinilo; oxazepinilo; fenilo, naftalinilo,
tetrahidronaftalinilo, o un grupo heteroarilo mono- ó
25 bicíclico que comprende 1 ó 2 átomos de nitrógeno, cuyos

grupos fenilo, naftalinilo, y heteroarilo en cada caso están insustituídos o sustituídos por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo inferior, trifluoroalquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxilo inferior-alquilo inferior, aminoalquilo inferior, alquilo inferior-aminoalquilo inferior, dialquilo inferior-aminoalquilo inferior, N-ciclohexil-N-alquilo inferior-aminoalquilo inferior, alcoxilo inferior-carbonilpiperidinoalquilo inferior, N-alquilo inferior-piperazinoalquilo inferior, alcoxilo inferior-carbonilalquilo inferior, hidroxilo, alcoxilo inferior, trifluoroalcoxilo inferior, 1H-imidazolilalcoxilo inferior, alcanoiloxilo inferior, benzoiloxilo, carboxilo, alcoxilo inferior-carbonilo, carbamoilo, alquilo inferior-carbamoilo, amino, alcanóilo inferior-amino, benzoilamino, amino mono- ó disustituído por alquilo inferior, por hidroxialquilo inferior, o por alcoxilo inferior-alquilo inferior, 1H-imidazolilo, mono- ó di-alquilo inferior-1H-imidazolilo, pirrolidinilo, piperidino, piperazino, N-alquilo inferior-piperazino, morfolino, sulfamoilo, alquilo inferior-sulfonilo, fenilsulfonilo, alquilo inferior-sulfinilo, fenilsulfinilo, tioalquilo inferior, tiofenilo, fenilo, piridilo, halogenilo, o benzoílo; tienilo; o alcoxilo inferior-carbonilalquilo inferior-tienilo; y

25 R_3 representa hidroxilo, alcoxilo inferior,

aciloxilo, carboxilo, alcoxilo inferior-carbonilo,
carbamoílo, carbamoílo mono- ó disustituido por alquilo
inferior, fenilo, o alquilenos inferior, amino, alquilo
inferior-amino, dialquilo inferior-amino, fenilamino, N-
5 alquilo inferior-N-fenilamino, pirrolidino, oxopirrolidino,
piperidino, morfolino, imidazolino, oxoimidazolino,
cicloalquilo, heterociclico, furilo; fenilo, naftalinilo,
tetrahidronaftalinilo, o un grupo heteroarilo mono- ó
biciclico que comprende 1 ó 2 átomos de nitrógeno, cuyos
10 grupos fenilo, naftalinilo, y heteroarilo están insustituídos
o sustituidos por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados a partir
del grupo que consiste en alquilo inferior, trifluoroalquilo
inferior, alcoxilo inferior-carbonilalquilo inferior,
hidroxilo, alcoxilo inferior, trifluoroalcoxilo inferior,
15 alcanoiloxilo inferior, benzoiloxilo, carboxilo, alcoxilo
inferior-carbonilo, carbamoílo, amino, alcanoil inferior-
amino, benzoilamino, amino mono- ó disustituido por alquilo
inferior, por hidroxialquilo inferior, o por alcoxilo
inferior-alquilo inferior, pirrolidino, piperidino,
20 morfolino, piperazino, N-alquilo inferior-piperazino, N-
alcoxilo inferior-carbonilpiperazino, fenilo, piridilo, 1H-
imidazolilo, alquilo inferior-1H-imidazolilo, sulfamoílo,
alquilo inferior-sulfonilo, fenilsulfonilo, alquilo inferior-
sulfinilo, fenilsulfinilo, tioalquilo inferior, tiofenilo,
25 halogenilo, o benzoílo; o en donde:

R_1 y R_2 representan juntos alquileno con 4 ó 5 átomos de carbono, opcionalmente mono- ó disustituido por alquilo inferior, cicloalquilo, fenilo, hidroxilo, alcoxilo inferior, amino, benzoilamino, piperidino, piridilo, 5 pirazinilo, ó pirimidinilo; benzalquileno con 4 ó 5 átomos de carbono en el grupo alquileno; oxa-alquileno con 1 oxígeno y 4 átomos de carbono; o aza-alquileno con 1 nitrógeno y 4 átomos de carbono, en donde el nitrógeno está insustituido o sustituido por alquilo inferior, fenilalquilo inferior, 10 alcoxilo inferior-carbonilalquilo inferior, carboxialquilo inferior, carbamoilalquilo inferior, carbamoilalquilo inferior N-mono- ó N,N-disustituido por alquilo inferior, fenilo, alquileno inferior y oxa-alquileno inferior, cicloalquilo, alcoxilo inferior-carbonilo, fenilo, 15 metoxifenilo, trifluorometilfenilo, trifluorometoxifenilo, piridinilo, pirimidinilo, ó pirazinilo;

R_4 representa hidrógeno o alquilo inferior;

y un N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable de este compuesto.

20 5. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

R_1 representa hidrógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior-alquilo inferior, o bencilo;

R_2 representa alquilo inferior, opcionalmente 25 sustituido por un radical R_3 , por dos grupos fenilo, por dos

grupos alcoxilo inferior-carbonilo, por fenilo y alcoxilo inferior-carbonilo, o por hidroxifenilo y alcoxilo inferior-carbonilo; ciclopentilo; benzociclopentilo; ciclohexilo; pirrolidinilo; piperidinilo; N-alquilo inferior-piperidinilo; 5 N-bencilpiperidinilo; N-piperidinilo; morfolinilo; azepinilo; oxoazepinilo; fenilo; naftalinilo; tetrahidronaftalinilo; piridilo; alquilo inferior-piridilo; quinolinilo; tienilo; alcoxilo inferior-carbonilmetiltienilo; o fenilo sustituido por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que 10 consiste en alquilo inferior, trifluoroalquilo inferior, hidroxialquilo inferior, aminoalquilo inferior, alquilo inferior-aminoalquilo inferior, dialquilo inferior-aminoalquilo inferior, N-ciclohexil-N-alquilo inferior-aminoalquilo inferior, alcoxilo inferior- 15 carbonilpiperidinoalquilo inferior, N-alquilo inferior-piperazinoalquilo inferior, alcoxilo inferior-carbonilalquilo inferior, hidroxilo, alcoxilo inferior, trifluoroalcoxilo inferior, 1H-imidazolilalcoxilo inferior, alcanoiloxilo inferior, benzoiloxilo, carboxilo, alcoxilo inferior- 20 carbonilo, carbamoílo, alquilo inferior-carbamoílo, amino, alcanoiló inferior-amino, benzoilamino, amino mono- ó disustituido por alquilo inferior, por hidroxialquilo inferior, ó por alcoxilo inferior-alquilo inferior, 1H-imidazolilo, alquilo inferior-1H-imidazolilo, pirrolidino, 25 piperidino, pirazino, N-alquilo inferior-piperazino,

morfolino, sulfamoílo, alquilo inferior-sulfonilo, fenilo, piridilo, halogenilo, o benzoílo; y

R₃ representa hidroxilo, alcoxilo inferior, alcanoiloxilo inferior, benzoiloxilo, carboxilo, alcoxilo inferior-carbonilo, carbamoílo, amino, alquilo inferior-amino, dialquilo inferior-amino, fenilamino, N-alquilo inferior-N-fenilamino, pirrolidino, oxopirrolidino, piperidino, morfolino, imidazolino, oxoimidazolino, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidrofuranilo, fenilo, naftalinilo, tetrahidronaftalinilo, furilo, un grupo heteroarilo mono- ó bicíclico que comprende 1 ó 2 átomos de nitrógeno, cuyo grupo heteroarilo está insustituido ó mono- ó disustituido por alquilo inferior, hidroxilo y alcoxilo inferior, o fenilo sustituido por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo inferior, trifluoroalquilo inferior, alcoxilo inferior-carbonilalquilo inferior, hidroxilo, alcoxilo inferior, trifluoroalcoxilo inferior, alcanoiloxilo inferior, benzoiloxilo, carboxilo, alcoxilo inferior-carbonilo, carbamoílo, amino, alcanóilo inferior-amino, benzoilamino, amino mono- ó disustituido por alquilo inferior, por hidroxialquilo inferior, o por alcoxilo inferior-alquilo inferior, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino, N-alquilo inferior-piperazino, N-alcoxilo inferior-carbonilpiperazino, fenilo, piridilo, 1H-imidazolilo, alquilo

inferior-1H-imidazolilo, sulfamoilo, alquilo inferior-sulfonilo, halogenilo, o benzoilo; o en donde:

R₁ y R₂ representan juntos alquilenos con 4 ó 5 átomos de carbono, opcionalmente mono- ó disustituido por
5 fenilo, hidroxilo, amino, benzoilamino, o piperidino; benzalquilenos con 4 ó 5 átomos de carbono en el grupo alquilenos; oxa-alquilenos con 1 oxígeno y 4 átomos de carbono; o aza-alquilenos con 1 nitrógeno y 4 átomos de carbono, en donde el nitrógeno está insustituido o sustituido por alquilo
10 inferior, fenilalquilo inferior, alcoxilo inferior-carbonilalquilo inferior, carbamoilalquilo inferior, pirrolidinocarbonilalquilo inferior, morfolinocarbonilalquilo inferior, ciclopentilo, alcoxilo inferior-carbonilo, fenilo, metoxifenilo, trifluorometilfenilo, piridinilo; pirimidinilo,
15 o pirazinilo;

R₄ representa hidrógeno o metilo;

y un N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable de este compuesto.

6. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la
20 reivindicación 1, en donde:

R₁ representa hidrógeno;

R₂ representa fenilo sustituido por trifluorometilo, y opcionalmente un sustituyente adicional seleccionado a partir del grupo que consiste en
25 hidroxialquilo inferior, alquilo inferior-amino,

hidroxialquilo inferior-amino, dialquilo inferior-amino, 1H-imidazolilo, alquilo inferior-1H-imidazolilo, carbamoílo, alquilo inferior-carbamoílo, pirrolidino, piperidino, piperazino, alquilo inferior-piperazino, morfolino, alcoxilo inferior, trifluoroalcoxilo inferior, fenilo, piridilo, y halogenilo;

R₄ representa metilo;

y un N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable de este compuesto.

10 7. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

R₁ representa hidrógeno;

R₂ representa fenilo sustituido por 3-trifluorometilo, y opcionalmente un sustituyente adicional
15 seleccionado a partir del grupo que consiste en 1-hidroxi-1-metiletilo, metilamino, etilamino, 2-hidroxi-1-propilamino, 2-hidroxi-2-propilamino, dietilamino, 1H-imidazolilo, 2- y 4-metil-1H-imidazolilo, carbamoílo, metilcarbamoílo, pirrolidino, piperidino, piperazino, 4-metilpiperazino, morfolino, metoxilo, trifluorometoxilo, 2,2,2-trifluoroetoxilo, fenilo, 2-, 3-, y 4-piridilo, cloro, y flúor;

R₄ representa metilo;

25 y un N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable de este compuesto.

8. El compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

R_1 representa hidrógeno;

R_2 representa 3-(1-hidroxi-1-metiletil)-5-(trifluorometil)fenilo;

R_4 representa metilo;

y un N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable de este compuesto.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

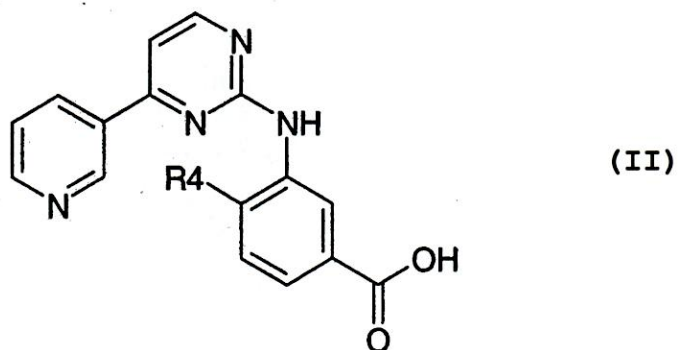
R_1 es hidrógeno,

R_2 representa fenilo que está mono- ó disustituido por imidazolalcoxilo inferior, alquilo inferior-amino, trifluorometilo, hidroxialquilo inferior-amino, bis-(alcoxilo inferior-alquilo inferior)-amino, alquilo inferior-piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, fenilo, piridilo, imidazolilo que está insustituido o mono- ó disustituido por alquilo inferior o N-alquilo inferior-carbamoílo;

R_4 es alquilo inferior;

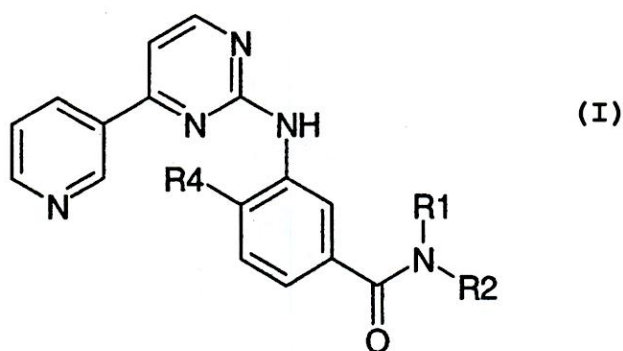
y un N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable de este compuesto.

10. Un compuesto de la fórmula:

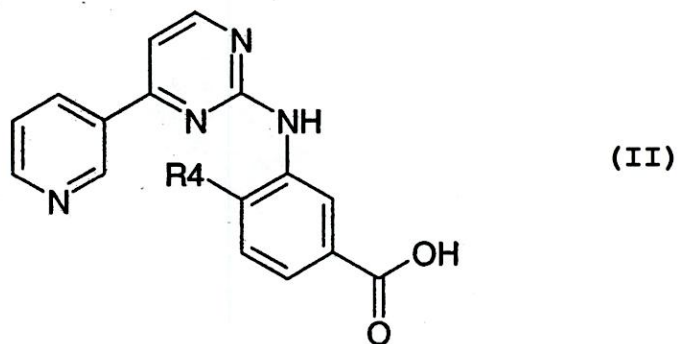


en donde R_4 es metilo o hidrógeno.

11. Un proceso para la síntesis de un compuesto de la fórmula:



o un N-óxido o una sal del mismo, en donde los símbolos R_1 , R_2 , y R_4 son como se definen en la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II:



en donde R_4 es como se define para un compuesto de la fórmula I, o un derivado del mismo, en donde el grupo carboxilo $-COOH$ está en una forma activada, con una amina de la fórmula III:

5



(III)

en donde R_1 y R_2 son como se definen para un compuesto de la fórmula I, opcionalmente en la presencia de un agente de deshidratación y una base inerte y/o un catalizador adecuado, y opcionalmente en la presencia de un solvente inerte;

en donde los compuestos de partida II y III anteriores también pueden estar presentes con grupos funcionales en una forma protegida si es necesario, y/o en la forma de sales, en el entendido de que esté presente un grupo formador de sal y sea posible la reacción en forma de sal;

se remueven cualesquiera grupos protectores en un derivado protegido de un compuesto de la fórmula I;

y si se desea, un compuesto que se pueda obtener de la fórmula I se convierte en otro compuesto de la fórmula I ó en un N-óxido del mismo, un compuesto libre de la fórmula I se convierte en una sal, una sal que se pueda obtener de un compuesto de la fórmula I se convierte en el compuesto libre o en otra sal, y/o una mezcla de compuestos isómeros de la

169
157

fórmula I se separa en los isómeros individuales.

12. Una composición farmacéutica que comprende,
como un ingrediente activo, un compuesto de la fórmula I de
acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o un
5 N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

13. Un método para el tratamiento de una
enfermedad que responda a la inhibición de la actividad de la
cinasa de proteína, el cual comprende administrar un
10 compuesto de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las
reivindicaciones 1 a 10, ó un N-óxido o una sal
farmacéuticamente aceptable el mismo.

14. El uso de un compuesto de la fórmula I de
acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o un
15 N-óxido o un posible tautómero del mismo, o de una sal
farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de
una composición farmacéutica para el tratamiento de una
enfermedad que responda a la inhibición de la actividad de la
cinasa de proteína.

20

25