



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 360 703**

51 Int. Cl.:

C07D 213/74 (2006.01) **C07D 237/20** (2006.01)
C07D 239/42 (2006.01) **C07D 241/20** (2006.01)
C07D 253/07 (2006.01) **C07D 401/12** (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) **C07D 413/10** (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01) **A61K 31/4418** (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01) **A61K 31/496** (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01) **A61K 31/506** (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01) **A61K 31/5377** (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01) **A61P 37/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04801111 .8**

96 Fecha de presentación : **03.12.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1689715**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.08.2006**

54 Título: **Inhibidores de la tubulina.**

30 Prioridad: **03.12.2003 AU 2003906680**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
08.06.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
08.06.2011

73 Titular/es: **YM BIOSCIENCES AUSTRALIA Pty. Ltd.**
2nd Floor-499 St. Kilda Road
Melbourne, Victoria 3004, AU

72 Inventor/es: **Burns, Christopher, John;**
Wilks, Andrew, Frederick;
Harte, Michael, Francis;
Sikanyika, Harrison;
Fantino, Emmanuelle y
Sims, Colette, Gloria

74 Agente: **Curell Aguilá, Marcelino**

ES 2 360 703 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de la tubulina.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a la supresión del crecimiento de cánceres y otras enfermedades proliferantes mediante la administración de compuestos que actúan uniéndose a la tubulina y a nuevos compuestos heterocíclicos adecuados para dicha administración.

10 **Antecedentes de la invención**

Existen muchas enfermedades humanas y veterinarias procedentes de procesos de proliferación celular incontrolada o anormal. La más importante entre estas enfermedades es el cáncer, nombre genérico de variedad extensa de enfermedades celulares malignas caracterizadas por el crecimiento no regulado y la falta de diferenciación. La psoriasis es otra enfermedad que se caracteriza por la proliferación celular incontrolada o anormal. La psoriasis es una enfermedad de la piel crónica común caracterizada por la presencia de escamas y placas secas. La enfermedad es el resultado de la hiperproliferación de la epidermis y de la diferenciación incompleta de los queratinocitos. La psoriasis implica con frecuencia el cuero cabelludo, codos, rodillas, espalda, glúteos, uñas, cejas y regiones genitales, y puede oscilar en gravedad desde leve a sumamente debilitante, provocando la artritis psoriásica, la psoriasis pustular y la dermatitis psoriásica exfoliativa. No existe, actualmente, ninguna cura terapéutica general para la psoriasis. Aunque los casos más leves son tratados con frecuencia con corticosteroides tópicos, los casos más graves pueden tratarse con agentes antiproliferantes, tales como el antimetabolito metotrexato, la hidroxiurea inhibidora de la síntesis del ADN y la colquicina destructora de microtúbulos.

Otras enfermedades asociadas a un nivel de proliferación celular anormalmente alto incluyen la restenosis, están implicadas las células del músculo liso vascular; enfermedades inflamatorias, en las que están implicadas las células endoteliales, las células inflamatorias y las células glomerulares; el infarto de miocardio, en el que están implicadas las células del músculo cardíaco; la nefritis glomerular, en la que están implicadas las células renales; el rechazo al trasplante, en el que están implicadas las células endoteliales; y las enfermedades infecciosas tales como la infección por el VIH y el paludismo, en las que están implicadas determinadas células inmunitarias y/u otras células infectadas.

La inhibición de la proliferación celular puede ser ocasionada por varios mecanismos, que incluyen: agentes alquilantes; inhibidores de la topoisomerasa; análogos de nucleótidos; antibióticos; antagonistas hormonales; y agentes dañinos para el ácido nucleico; entre otros. Un mecanismo farmacológicamente importante de inhibición de la proliferación celular es mediante la unión de la tubulina. La tubulina es un dímero asimétrico compuesto de subunidades alfa y beta, que polimerizan para formar componentes estructurales del citoesqueleto denominados microtúbulos. Los microtúbulos deben ser muy dinámicos con el fin de llevar a cabo muchas de sus funciones. En determinadas etapas del ciclo celular, o en particulares tipos de células u orgánulos, se necesitan microtúbulos estables, tal como para el transporte en el interior de los axones o para el movimiento ciliar y flagelar. Los microtúbulos se ensamblan durante la fase G2 del ciclo celular, y participan en la formación del huso mitótico lo que facilita la segregación de cromátidas hermanas durante el proceso de la división celular. La función esencial de los microtúbulos en la división celular y la capacidad de los fármacos que interactúan con la tubulina para interferir en el ciclo celular han hecho que la tubulina sea una diana lograda para las aplicaciones que incluyen fármacos contra el cáncer, fungicidas y herbicidas. Los ligandos de tubulina típicos tales como la colquicina, paclitaxel, los alcaloides de los *Vincas* tales como vinblastina, los epotilones, las halicondrinas, benomilo y mebendazol inhiben directamente la división celular uniéndose a la tubulina que conduce a la interrupción del ciclo celular en el límite G2/M de la mitosis. Este mecanismo es la base del valor terapéutico de los compuestos de este tipo, tal como el tratamiento del intestino como colquicina, la restenosis con paclitaxel, el cáncer con paclitaxel, vinblastina, epotilones y halicondrinas, y las infecciones fúngicas con benomilo y el paludismo y los helmintos con mebendazol.

La interferencia con la dinámica o la estabilidad de los microtúbulos pueden inhibir la división celular de varias maneras. Tanto la estabilización de los microtúbulos o la inhibición de su polimerización evitará la reestructuración del citoesqueleto que se necesita en varios puntos en el ciclo celular y conduce a una interrupción de la evolución de la célula desde una etapa en el ciclo celular a la siguiente. Tres clases principales de fármacos que se unen a la tubulina, a saber análogos de colquicina, alcaloides del *vinca* y los taxanos, se han identificado, presentando cada uno un punto de unión específico en la molécula de β -tubulina. EL paclitaxel (TaxolTM) y los taxanos relacionados representan una clase de fármacos que estabilizan los microtúbulos, proceso que conduce por último a la "congelación" de las estructuras tubulares de modo que no pueden reestructurarse (Jordan M. A. y Wilson L., 1998). La interrupción posterior en la mitosis provoca que el mecanismo apoptótico ocasione la muerte celular. Un número de análogos de colquicina, así como varios otros compuestos que se unen en el mismo punto en la β -tubulina que la colquicina desestabilizan la polimerización de la tubulina y desestabilizan la formación microtubular. La vinblastina y varios otros fármacos relacionados con los vinca se unen a otro punto distinto del punto de la colquicina. Los compuestos que se unen al punto de los vinca evitan la formación de microtúbulos y desestabilizan los microtúbulos (Jordan *et al.*, 1986; Rai y Wolff (1996)). Esta invención se refiere por consiguiente a los compuestos que modulan

potencialmente la dinámica de los microtúbulos mediante la unión a la tubulina.

Por lo tanto, el objetivo de la presente invención consiste en proporcionar compuestos que son directa o indirectamente tóxicos para dividir activamente las células y son útiles en el tratamiento del cáncer, las infecciones víricas y bacterianas, la restenosis vascular, las enfermedades inflamatorias, las enfermedades autoinmunitarias o la psoriasis. La presente invención se refiere también a composiciones terapéuticas para el tratamiento de dichas enfermedades. Existen otros aspectos de la invención para proporcionar la destrucción de células activamente proliferantes, tales como células cancerosas, bacterianas o epiteliales, y que tratan todos los tipos de cánceres, infecciones, enfermedades inflamatorias y generalmente proliferantes. Un aspecto adicional se refiere al tratamiento de otras enfermedades caracterizadas por la presencia de células que proliferan rápidamente, tales como la psoriasis y otros trastornos de la piel.

La invención puede utilizarse en el tratamiento de sarcomas, carcinomas y/o leucemias. Las enfermedades ilustrativas para las que puede utilizarse la presente invención sola o como parte de un régimen de tratamiento incluyen: fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiosarcoma, rabdomiosarcoma, carcinoma de colon, cáncer pancreático, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, carcinoma epidermoide, carcinoma basocelular, adenocarcinoma, carcinoma de las glándulas sudoríparas, carcinoma de las glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinoma papilar, cistoadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma del conducto biliar, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilms, cáncer del cuello uterino, tumor testicular, carcinoma pulmonar, carcinoma pulmonar microcítico, carcinoma de vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma y retinoblastoma.

La invención puede utilizarse para tratar trastornos tales como los carcinomas que se forman en el tejido de las mamas, la próstata, el riñón, la vejiga o el colon.

La invención puede utilizarse también para tratar trastornos hiperplásicos o neoplásicos que aparecen en el tejido adiposo, tales como los tumores de los adipocitos, por ejemplo, lipomas, fibrolipomas, lipoblastomas, lipomatosis, hibemomas, hemangiomas y/o liposarcomas.

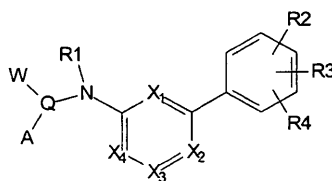
Los agentes infecciosos y parásitos (por ejemplo, bacterias, tripanosomas, hongos, etc.) pueden controlarse también utilizando las presentes composiciones y compuestos.

El documento WO 03/031406 proporciona estructuras de inhibidor de cinasa y procedimientos para su preparación. En particular, el documento WO 03/031406 proporciona procedimientos de síntesis de varios eteroarilos sustituidos que pueden elaborarse más mediante sustitución aromática con aminas a elevadas temperaturas o mediante anilinas, ácidos bóricos y fenoles por reacciones de acoplamiento en cruz catalizadas por paladio. El documento WO 03/026661 proporciona derivados de pirimidina para tratar la diabetes. El documento DE-A-19853278 proporciona 4-amino-2-aryl-ciclopenta[d]pirimidinas sustituidas, su producción y utilización en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. El documento WO 2004/043926, publicado el 27 de mayo del 2004, describe derivados fenílicos o eteroarílicos de aminoalcano que tienen actividad antagonista del receptor de IP.

Sumario de la invención

Se ha descubierto que un grupo de compuestos basados en una estructura heterocíclica sustituida inhiben el crecimiento y la proliferación de las células cancerosas. Se ha demostrado además que estos compuestos pueden unirse a la tubulina. Dichos compuestos serían útiles además en el tratamiento de otros trastornos relacionados con la hiperproliferación.

La invención proporciona un compuesto de fórmula general (V)



o sus profármacos, sales, hidratos, solvatos, formas cristalinas, enantiómeros o diastereómeros farmacéuticamente aceptables, en la que :

X₁ y X₂ son N y X₃ y X₄ son C independientemente sustituidos con Y;

R1 es H, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆NR5R6, alquilo C₁₋₆NR5COR6, alquilo C₁₋₆NR5SO₂R6, alquilo C₁₋₆CO₂R5, alquilo C₁₋₆CONR5R6, en las que R5 y R6 son cada uno independientemente H, alquilo C₁₋₄, arilo, hetarilo, alquil C₁₋₄ arilo, alquil C₁₋₄ hetarilo o pueden estar unidos para formar un anillo de 3 a 8 eslabones opcionalmente sustituido que contiene un átomo seleccionado de entre O, S y NR7;

5

R7 se selecciona de entre H y alquilo C₁₋₄;

R2 se selecciona de entre OH, alquilo OC₁₋₆, alquilo C₁₋₆OH, alquilo OC₂₋₆OH, alquilo C₁₋₆NR8R9, alquilo OC₂₋₆NR8R9, alquilo C₁₋₆NR8COR9, alquilo OC₂₋₆NR8COR9, alquil C₁₋₆ hetarilo, alquil OC₂₋₆ hetarilo, OCONR8R9, NR8COOR9, NR10CONR8R9, CONR8R9 y NR8COR12;

10

R8 y R9 son cada uno independientemente H, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄NR11R13, hetarilo o ciclohetalquil, o pueden estar unidos para formar un anillo de 3 a 8 eslabones opcionalmente sustituido que contiene opcionalmente un átomo seleccionado de entre O, S y NR14;

15

R12 es alquilo C₂₋₄, alquilo C₁₋₄NR11R13, hetarilo o ciclohetalquilo;

R11 y R13 son cada uno independientemente H o alquilo C₁₋₄, o puede unirse para formar un anillo de 3 a 8 eslabones opcionalmente sustituido que contiene un átomo seleccionado de entre O, S y NR14;

20

R14 se selecciona de entre H y alquilo C₁₋₄;

R10 es H o alquilo C₁₋₄;

25

R3 y R4 son cada uno independientemente H, halógeno, alquilo C₁₋₄, OH, alquilo OC₁₋₄, CF₃, u OCF₃;

Q es alquileo C₁₋₄;

W se selecciona de entre alquilo C₁₋₄ y alqueno C₂₋₆; donde alquilo C₁₋₄ y alqueno C₂₋₆ pueden sustituirse opcionalmente con alquilo C₁₋₄, OH, alquilo OC₁₋₄ o NR15R16;

30

R15 y R16 son cada uno independientemente H, alquilo C₁₋₄, alquilC₁₋₄ cicloalquilo, alquilC₁₋₄ ciclohetalquil, arilo o hetarilo, o pueden unirse para formar un anillo de 3 a 8 eslabones opcionalmente sustituido que contiene un átomo seleccionado de entre O, S y NR17;

35

R17 se selecciona de entre H y alquilo C₁₋₄;

A es arilo, hetarilo opcionalmente sustituido con 0 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de entre halógeno, alquilo C₁₋₄, CF₃, arilo, hetarilo, OCF₃, alquilo OC₁₋₄, alquilo OC₂₋₅NR18R19, Oarilo, Ohetarilo, CO₂R18, CONR18R19, NR18R19, alquilo C₁₋₄NR18R19, NR20alquilo C₁₋₄NR18R19, NR18COR19, NR20CONR18R19 y NR18SO₂R19;

40

R18 y R19 son cada uno independientemente H, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ ciclohetalquilo, arilo, hetarilo, alquilC₁₋₄ arilo o alquilC₁₋₄ hetarilo, o pueden unirse para formar un anillo de 3 a 8 eslabones opcionalmente sustituido que contiene un átomo seleccionado de entre O, S y NR21;

45

R21 se selecciona de entre H y alquilo C₁₋₄;

R20 se selecciona de entre H y alquilo C₁₋₄;

50

Y se selecciona de entre H, alquilo C₁₋₄, OH y NR22R23;

R22 y R23 son cada uno independientemente H o alquilo C₁₋₄;

55

en los que los profármacos se seleccionan de entre fosfatos ácidos, sales de fosfato y ésteres de fosfato unidos por un enlace fósforo-oxígeno a un OH libre del compuesto de fórmula general (V),

en la que el compuesto no es N-{2-[4-(benciloxi)fenil]4-pirimidinil}fenilalaninato de metilo ni (N-{2-[4-(benciloxi)fenil]4-pirimidinil}fenilalanina.

60

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición que comprende un vehículo y uno o más de los compuestos descritos anteriormente.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto o composición como el descrito anteriormente para su utilización en el tratamiento de un trastorno relacionado con la hiperproliferación o una enfermedad en un paciente. Preferentemente, el trastorno relacionado con la hiperproliferación se puede tratar por modulación de la

65

polimerización de microtúbulos.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto o composición tal como se describió anteriormente para su utilización en el tratamiento de un trastorno o enfermedad relacionada con la proteína-cinasa en un paciente.

5

Descripción detallada de la invención

En la descripción anterior se apreciará que:

10 Alquilo_{C₁₋₄} hace referencia a una cadena de alquilo lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

Arilo hace referencia a fenilo o naftilo insustituidos u opcionalmente sustituidos.

15 Hetarilo hace referencia a un anillo heteroaromático de 5 ó 6 eslabones y insustituido u opcionalmente sustituido que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre O, N, S.

Cicloalquilo hace referencia a un anillo saturado de 3 a 8 eslabones.

20 Ciclohetalquilo hace referencia a un anillo saturado de 3 a 8 eslabones opcionalmente sustituido que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de entre O, S, NR₂, en el que R₂ es H, alquilo C₁₋₄, arilo o hetarilo.

25 Los compuestos de la presente invención incluyen todos los isómeros con configuración (por ejemplo, isómeros cis y trans). Los compuestos de la presente invención poseen centros asimétricos y por consiguiente existen en diferentes formas enantioméricas y diastereoméricas. La presente invención se refiere a la utilización de todos los isómeros ópticos y estereoisómeros de los compuestos de la presente invención y a mezclas de los mismos, y a todas las composiciones farmacéuticas que los contienen. Los compuestos de fórmula V pueden también existir como tautómeros. Esta invención se refiere a la utilización de todos dichos tautómeros y a las mezclas de los mismos.

30 Los profármacos de la invención son derivados de fosfatos de los compuestos de fórmula V (ácidos, sales de ácidos o ésteres) unidos por un enlace fósforo-oxígeno a un hidroxilo libre de los compuestos de fórmula V. La presente invención comprende asimismo composiciones farmacéuticas que contienen profármacos de los compuestos de fórmula V. Los profármacos pueden utilizarse para tratar o prevenir trastornos que pueden tratarse o prevenirse mediante la modulación de la dinámica microtubular o mediante la destrucción de microtúbulos.

35 En una forma de realización aún más preferida, el compuesto posee quiralidad S en el carbono quiral que lleva W. El compuesto puede utilizarse como isómero purificado o como una mezcla de cualquier relación de isómeros. Resulta por lo tanto preferido que la mezcla comprenda por lo menos 70%, 80%, 90%, 95% o 99% del isómero preferido.

40 En una forma de realización aún más preferida, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado de entre uno de los compuestos 38, 74, 78 a 81 ó 84 de la Tabla 1 y composiciones que comprenden un vehículo y uno o más de los compuestos 38, 74, 78 a 81 ó 84 de la Tabla 1. Esos compuestos pueden utilizarse en el tratamiento de un trastorno relacionado con la hiperproliferación en un paciente. Preferentemente, el trastorno relacionado con hiperproliferación se puede tratar mediante modulación de la polimerización de microtúbulos.

45 Los compuestos de fórmula V pueden utilizarse para el tratamiento de trastornos relacionados con la hiperproliferación. Preferentemente, el trastorno relacionado con la hiperproliferación se puede tratar mediante la modulación de la polimerización de microtúbulos. El trastorno o enfermedad relacionado con la hiperproliferación se puede seleccionar de entre el grupo constituido por cáncer, tales como fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angioarcoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiomasarcoma, rhabdomyosarcoma, carcinoma de colon, cáncer pancreático, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, carcinoma epidermoide, carcinoma basocelular, adenocarcinoma, carcinoma de las glándulas sudoríparas, carcinoma de las glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinoma papilar, cistoadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma del conducto biliar, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilms, cáncer del cuello uterino, tumor testicular, carcinoma pulmonar, carcinoma pulmonar microcítico, carcinoma de vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma y retinoblastoma, y carcinomas que se forman en el tejido de mama, próstata, riñón, vejiga o colon, y trastornos neoplásicos que aparecen en el tejido adiposo, tales como los tumores de adipocitos, por ejemplo, lipomas, fibrolipomas, lipoblastomas, lipomatosis, hibemomas, hemangiomas y/o liposarcomas; enfermedades infecciosas tales como infecciones por virus, palúdicas y bacterianas; restenosis vascular; enfermedades inflamatorias, tales como las enfermedades autoinmunitarias, nefritis glomerular, infarto de miocardio y psoriasis.

65 En el tratamiento o prevención de los trastornos relacionados con la hiperproliferación y/o en los trastornos relacionados con la proteína-cinasa un nivel de dosis apropiado estará generalmente comprendido entre

aproximadamente 0,01 y 500 mg por kg del peso corporal del paciente al día que pueden administrarse en dosis unitarias o múltiples. Preferentemente, el nivel de dosis estará comprendido entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 250 mg/kg al día; más preferentemente entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 100 mg/kg al día. Un nivel de dosis adecuado puede estar entre aproximadamente 0,01 y 250 mg/kg al día, entre aproximadamente 0,05 y 100 mg/kg al día, o entre aproximadamente 0,1 y 50 mg/kg al día. Dentro de este intervalo la dosificación puede estar comprendida entre 0,05 y 0,5, entre 0,5 y 5 o entre 5 y 50 mg/kg al día. Para la administración bucal, las composiciones se proporcionan preferentemente en forma de comprimidos que contienen 1,0 a 1.000 mg de principio activo, particularmente 1,0, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100,0, 150,0, 200,0, 250,0, 300,0, 400,0, 500,0, 600,0, 750,0, 800,0, 900,0 y 1000,0 miligramos del principio activo para el ajuste sintomático de la dosis para el paciente que se está tratando. Los compuestos pueden administrarse en un régimen de 1 a 4 veces al día, preferentemente una vez o dos veces al día.

Debe apreciarse, sin embargo, que el nivel de dosis específica y de frecuencia de la dosis para cualquier paciente en particular puede variarse y dependerá de varios factores incluyendo la actividad del compuesto específico utilizado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de este compuesto, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el modo y momento de la administración, la tasa de excreción, la combinación farmacéutica, la gravedad de la enfermedad en particular y la terapia que experimenta el hospedador.

Además de los primates, tales como los seres humanos (machos o hembras), pueden tratarse varios otros mamíferos según la presente invención. Por ejemplo, pueden tratarse mamíferos que comprende de manera no limitativa, vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, cobayas, ratas u otras especies bovina, ovina, equina, canina, felina, roedor o murina. Pueden tratarse además otras especies, tal como las especies aviares (por ejemplo, pollos).

Las enfermedades y dolencias asociadas a la inflamación y a la infección pueden tratarse utilizando la presente invención. La enfermedad o dolencia es preferentemente aquella en la que las acciones de los eosinófilos y/o linfocitos deben inhibirse o estimularse, para modular la respuesta inflamatoria.

Los compuestos se utilizan en una "cantidad terapéuticamente eficaz", lo que significa una cantidad que produzca la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que está siendo buscado por el investigador, veterinario, doctor en medicina u otro médico.

Las expresiones "administración de" y/o "administrar un" compuesto debe apreciarse que hacen referencia a la provisión de un compuesto de la invención al paciente necesitado de tratamiento.

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden por lo menos uno de los compuestos de fórmula V que puede tratar un trastorno relacionado con la hiperproliferación en una cantidad eficaz por consiguiente, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones de la presente invención pueden contener otros agentes terapéuticos como los descritos a continuación, y puede formularse, por ejemplo, utilizando vehículos sólidos o líquidos convencionales o diluyentes tal como aditivos farmacéuticos de un tipo apropiado al modo de administración deseado (por ejemplo excipientes, aglutinantes, conservantes, estabilizantes, saborizantes, etc.) según las técnicas tales como las bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica.

Los compuestos de fórmula V pueden administrarse por cualesquier medios adecuados, por ejemplo, por vía bucal, tales como en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos o polvos; por vía sublingual; bucal; parenteral, tal como por inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular o inyección intracisternal o técnicas de infusión (por ejemplo, en forma de soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas o suspensiones); por vía nasal tal como por pulverizador para inhalación; por vía tópica tal como en forma de una crema o pomada; o por vía rectal tal como en forma de supositorios; en formulaciones de dosis unitaria que contienen vehículos o diluyentes inocuos, farmacéuticamente aceptables. Los compuestos pueden administrarse, por ejemplo, en una forma adecuada para la liberación inmediata o la liberación prolongada. La liberación inmediata o la liberación prolongada pueden conseguirse mediante la utilización de composiciones farmacéuticas adecuadas que comprenden los presentes compuestos, o, particularmente en el caso de la liberación prolongada, mediante la utilización de dispositivos tales como implantes subcutáneos o bombas osmóticas.

El término "composición" tal como se utiliza en la presente memoria está destinado a comprender un producto que contiene los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que proceda, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. "Farmacéuticamente aceptable" hace referencia a que el vehículo, diluyente o excipiente debe ser compatible con los demás ingredientes de la formulación y que no sea perjudicial para el receptor del mismo.

Las composiciones farmacéuticas para la administración de los compuestos de la presente invención pueden presentarse convenientemente en forma farmacéutica unitaria y pueden presentarse mediante alguno de los procedimientos bien conocidos en la técnica de farmacia. Todos los procedimientos incluyen la etapa que consiste en poner en contacto el principio activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En

5 general, las composiciones farmacéuticas se preparan poniendo en contacto uniforme e íntimamente el principio activo con un vehículo líquido o un vehículo sólido finamente dividido o ambos, y a continuación, si es necesario formar el producto en la fórmula deseada. En la composición farmacéutica el compuesto activo objeto está incluido en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado en el proceso o estado de las enfermedades. Tal como se utiliza en la presente memoria el término "composición" se desea que incluya un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que proceda, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

10 Las composiciones farmacéuticas que contienen el principio activo pueden estar en una forma adecuada para su utilización bucal, por ejemplo, en forma de comprimidos, grageas, pastillas, suspensiones acuosas o aceitosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a utilización bucal pueden prepararse según cualquier procedimiento conocido en la materia para la preparación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados de entre el grupo constituido por agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y de sabor agradable. 15 Los comprimidos contienen el principio activo mezclado con excipientes inoocuos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la preparación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato cálcico, carbonato sódico, lactosa, fosfato cálcico o fosfato sódico; agentes de granulación y dispersantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido alginico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o goma de acacia, y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar descubiertos o pueden estar recubiertos por técnicas conocidas que retardan la disgregación y absorción en el aparato digestivo y de este modo proporcionan una acción prolongada durante un periodo más prolongado. Por ejemplo, puede utilizarse un material retardador tal como el monoestearato de glicerilo o el diestearato de glicerilo. Pueden estar también recubiertos para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para controlar la liberación. 25

30 Las fórmulas de uso bucal pueden presentarse también en forma de cápsulas duras de gelatina en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato cálcico, fosfato cálcico o caolín, o en forma de cápsulas blandas de gelatina en las que el principio activo se mezcla con agua o un medio aceitoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

35 Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos mezclados con excipientes adecuados para la preparación de soluciones acuosas. Dichos excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polividona, goma tragacanto y goma de acacia; agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfolípido natural, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenoxtetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietilensorbitol, o productos de condensación del óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietilensorbitán. Las suspensiones acuosas pueden contener también uno o más conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de etilo o de n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes y uno o más agentes edulcorantes, tal como sacarosa o sacarina. 40

45 Pueden formularse suspensiones aceitosas poniendo en suspensión el principio activo en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como la parafina líquida. Las suspensiones aceitosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes tales como los indicados anteriormente, y los agentes saborizantes para proporcionar una preparación bucal con buen sabor. Estas composiciones pueden prepararse mediante la adición de un antioxidante tal como el ácido ascórbico. 50

55 Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el principio activo mezclado con un agente dispersante o humectante, agente en suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes adecuados y los agentes de suspensión están ilustrados con los ya mencionados anteriormente. Pueden estar también presentes excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.

60 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar también en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase aceitosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezcla de éstos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas naturales, por ejemplo goma de acacia o goma tragacanto, fosfolípidos naturales, por ejemplo soja, lecitina y ésteres o ésteres parciales procedentes de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietileno-sorbitán. Las emulsiones pueden contener también agentes edulcorantes y saborizantes. 65

Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o

sacarosa. Dichas formulaciones pueden contener también un emoliente, un conservante y agentes saborizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de suspensión acuosa u oleaginosas inyectables estériles. Esta suspensión puede formularse según la técnica conocida que utiliza los agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente inocuo aceptable por vía parenteral, por ejemplo en forma de solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden utilizarse están el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro sódico. Además, se utilizan convencionalmente aceites estériles y fijados como medio disolvente o de suspensión. Con este fin puede utilizarse cualquier aceite suave fijado incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido oleico resultan útiles en la preparación de inyectables.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse también en forma de supositorios para la administración renal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas ordinarias pero líquido a la temperatura rectal y por consiguiente se derrite en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales son la manteca de cacao y los polietilenglicoles.

Para la utilización tópica, se utilizan cremas, pomadas, gelatinas, soluciones o suspensiones, etc., que contienen los compuestos de la presente invención. (En el contexto de la presente solicitud, la aplicación tópica incluirá colutorios y enjuagues bucales).

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse también en forma de liposomas. Como es conocido en la técnica, los liposomas proceden generalmente de fosfolípidos u otras sustancias lipídicas. Los liposomas están formados por cristales líquidos hidratados mono- o multilaminares que se dispersan en un medio acuoso. Puede utilizarse cualquier lípido metabolizable y fisiológicamente aceptable, inocuo que puede formar liposomas. Las presentes composiciones en forma de liposoma pueden contener, además de un compuesto de la presente invención, estabilizantes, conservantes, excipientes y similares. Los lípidos preferidos son los fosfolípidos y las fosfatidilcolinas, tanto naturales como sintéticas. Los procedimientos para formar liposomas son conocidos en la técnica.

La composición farmacéutica de la presente invención puede comprender además otros compuestos terapéuticamente activos como los indicados en la presente memoria que se aplican habitualmente en el tratamiento de los procesos patológicos mencionados anteriormente. La selección de los agentes apropiados para su utilización en politerapia pueden ser preparados por cualquier experto en la materia, según los principios farmacéuticos convencionales. La combinación de agentes terapéuticos puede actuar sinérgicamente para efectuar el tratamiento o prevención de varios trastornos descritos anteriormente. Utilizando este método, se puede conseguir eficacia terapéutica con dosis más bajas de cada agente, reduciendo así el potencial para los efectos secundarios adversos.

Los ejemplos de otros agentes terapéuticos incluyen los siguientes:

Inhibidores de tirosina cinasa, tal como imatinib (Glivec™) y gefitinib (Iressa™) entre otros; ciclosporinas (por ejemplo, ciclosporina A), CTLA4-Ig, anticuerpos tales como ICAM-3, receptor anti-IL-2 (anti-Tac), anti-CD45RB, anti-CD2, anti-CD3 (OKT-3), anti-CD4, anti-CD80, anti-CD86, agentes que bloquean la interacción entre CD40 y gp39, tales como los anticuerpos específicos para CD40 y/o gp39 (es decir, CD154), proteínas de fusión construidas a partir de CD40 y gp39 (CD401g y CD8gp39), inhibidores tales como inhibidores de transposición nuclear, de la función B de NF-kappa, tales como desoxiespergualina (DSG), inhibidores de la síntesis de colesterol tales como inhibidores de HMG CoA reductasa (lovastatina y simvastatina), fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) tal como ibuprofeno, aspirina, acetaminofeno y ciclooxigenasa, inhibidores tales como rofecoxib, esteroides tales como prednisolona o dexametasona, compuestos de oro, agentes antiproliferantes tales como metotrexato, FK506 (tacrolimo, Prograf), micofenolato mofetilo, agentes antineoplásicos tales como azatioprina, VP-16, etopósido, fludarabina, cisplatino, doxorubicina, adriamicina, amsacrina, camptotecina, citarabina, gemcitabina, fluorodesoxiuridina, melfalán y ciclofosfamida, inhibidores del FNT- α tales como tenidap, anticuerpos anti-FNT o receptor de FNT soluble y rapamicina (sirolimo o Rapamune) o derivados de los mismos.

Cuando se utilizan otros agentes terapéuticos en combinación con los compuestos de la presente invención pueden utilizarse por ejemplo en cantidades como las indicadas en Physician Desk Reference (PDR) o es de otro modo determinado por cualquier experto en la materia.

La composición farmacéutica de la presente invención puede comprender además otros compuestos terapéuticamente activos como los indicados en la presente memoria que son inhibidores o sustratos conocidos de sistemas de salida del fármaco o sistemas de desintoxicación y excretorios de fármacos. Dichos sistemas incluyen P-glucoproteína, proteína asociada a la resistencia a la politerapia, proteína con resistencia pulmonar e isoenzimas alfa, mu, pi, sigma, theta, zeta y kappa glutatión S-transferasa. La administración conjunta de fármacos conocidos por inhibir o reducir la actividad de estos sistemas pueden aumentar la eficacia de los compuestos descritos en la presente invención al aumentar la cantidad de agente terapéutico en la célula. Utilizando este método, se puede

conseguir eficacia terapéutica con dosis menores, reduciendo de este modo el potencial de efectos secundarios adversos. Los ejemplos de inhibidores o sustratos para estos sistemas incluyen; verapamilo, probenecid, dipiridamol, ácido etacrínico, indometacina, sulfasalazina, butionina sulfoximina, ciclosporina A y tamoxifeno.

5 Aunque en la presente memoria la palabra "comprenden" o variaciones tales como "comprende" o "que comprende" se sobreentiende que implica la inclusión de un elemento indicado, número entero o etapa, o grupo de elementos, números enteros o etapas, pero no la exclusión de cualquier otro elemento, número entero o etapa, o grupo de elementos, números enteros o etapas.

10 Cualquier exposición de documentos, actos, materiales, dispositivos, artículos o similares que se ha incluido en la presente memoria es solamente con objeto de proporcionar un contexto para la presente invención. No debe considerarse una admisión que alguno o todas estas materias forman parte de la base de la técnica anterior o eran conocimiento general común en el campo relevante para la presente invención como existía antes de la fecha de prioridad de cada reivindicación de la presente solicitud.

15 Ejemplos

Materiales y procedimientos:

20 *Síntesis de compuestos*

Se preparan generalmente en un procedimiento de 2 etapas partiendo de un dihaloheterociclo.

La primera etapa es sustitución nucleófila aromática para generar un compuesto intermedio monoamino-monohalo.

25 La sustitución nucleófila aromática se lleva a cabo por lo general por adición de una amina primaria o secundaria al heterociclo dihalogenado en un disolvente tal como etanol, isopropanol, terc-butanol, dioxano, THF, DMF, etoxietanol, tolueno o xileno. La reacción se lleva a cabo por lo general a temperatura elevada en presencia de amina en exceso o de una base no nucleófila tal como trietilenamina o diisopropiletilenamina o una base inorgánica tal como carbonato potásico o carbonato sódico.

30 Alternativamente, el sustituyente amino puede introducirse mediante una reacción de aminación catalizada por metal de transición. Los catalizadores típicos para tales transformaciones incluyen Pd(OAc)₂/P(t-Bu)₃, Pd₂(dba)₃/BINAP y Pd(OAc)₂/BINAP. Estas reacciones se llevan a cabo por lo general en disolventes tales como tolueno o dioxano, en presencia de bases tales como carbonato de cesio o terc-butoxido de sodio o de potasio a temperaturas comprendidas entre la temperatura ambiente y la de reflujo.

40 Las aminas utilizadas en la primera etapa de la síntesis de estos compuestos se obtienen comercialmente o se preparan utilizando procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia. De particular interés son las α-alquibencilaminas que pueden prepararse por reducción de las oximas. Los reductores típicos incluyen el hidruro de litio y aluminio, el gas hidrógeno en presencia de paladio sobre catalizador de carbón activo, Zn en presencia de ácido clorhídrico, borohidruro sódico en presencia de ácido de Lewis tales como TiCl₃, ZrCl₄, NiCl₂ y MoO₃, o borohidruro sódico junto con la resina de intercambio iónico Amberlyst H15 y LiCl.

45 Las α-alquibencilaminas pueden prepararse también por aminación reductora de las cetonas correspondientes. Un procedimiento clásico para dicha transformación es la reacción de Leuckart-Wallach, aunque pueden utilizarse también condiciones catalíticas (HCO₂NH₄, [(CH₃)₅C₅RhCl₂]₂) o procedimientos alternativos (por ejemplo NH₄OAc, Na(CN)BH₃).

50 Las α-alquibencilaminas pueden prepararse también a partir de los alcoholes α-alquibencílicos correspondientes. Dichos procedimientos incluyen la modificación del hidroxilo como mesilato o tosilato y desplazamiento con un nitrógeno nucleófilo, tal como ftalamida o azida que se convierte en la amina primaria utilizando procedimientos de síntesis convencionales; o, desplazamiento del hidroxilo con un nitrógeno nucleófilo adecuado en condiciones similares a las de Mitsunobu. Los alcoholes α-alquibencílicos pueden prepararse por reducción de las correspondientes cetonas con un agente reductor tal como borohidruro sódico en un disolvente tal como metanol. Alternativamente, pueden obtenerse alcoholes α-alquibencílicos por adición de una especie de alquil metálico (tal como un reactivo de Grignard) a un derivado de benzaldehído realizado por lo general a temperatura ambiente o inferior en disolventes tales como tetrahidrofurano.

60 Las α-alquibencilaminas de alta pureza óptica pueden prepararse a partir de alcoholes α-alquibencílicos quirales utilizando los procedimientos esbozados anteriormente. Los alcoholes α-alquibencílicos quirales pueden obtenerse por reducción quiral de las correspondientes cetonas. Los procedimientos de reducción quiral son actualmente bien conocidos en química orgánica e incluyen procesos enzimáticos, procedimientos de hidrogenación asimétrica y oxazaborolidinas quirales.

65 La segunda etapa de la síntesis implica por lo general un acoplamiento en cruz mediado por paladio del producto

intermedio monoamino-monocloro con un acompañante de acoplamiento adecuadamente funcionalizado. Los acompañantes de acoplamiento típicos son los ácidos o ésteres bóricos (acoplamiento de Suzuki: véase por ejemplo Miyaura, N. y Suzuki, *Chem. Rev.*, 1995, 95, 2457), estannanos (acoplamiento de Stille: véase por ejemplo Stille, J.K., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1986, 25, 508), reactivos de Grignard (acoplamiento de Kumada: Kumada, M.; Tamao, K.; Sumitani, K., *Org. Synth.*, 1998, Coll. Vol. 6, 407) o especies de organozinc (acoplamiento de Negishi: Negishi, E.; *J. Organomet. Chem.*, 2002, 653, 34).

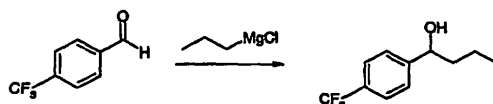
El acoplamiento de Suzuki es el procedimiento de acoplamiento preferido y se realiza por lo general en un disolvente tal como DME, THF, DMF, etanol, propanol, tolueno o 1,4-dioxano en presencia de una base tal como carbonato potásico, hidróxido de litio, carbonato de cesio, hidróxido sódico, fluoruro potásico o fosfato potásico. La reacción puede realizarse a temperaturas elevadas y el catalizador de paladio utilizado puede seleccionarse de entre Pd(PPh₃)₄, Pd(OAc)₂, [PdCl₂(dPPf)], Pd₂(dba)₃/Pd(t-Bu)₃.

Los productos formados a partir de esta secuencia de reacción pueden modificarse más utilizando técnicas bien conocidas por los expertos en la materia. Alternativamente, puede emprenderse la modificación del compuesto intermedio mono-amino mono-halo antes del desplazamiento del sustituyente halo. Esta modificación por lo general implica la funcionalidad originalmente presente en la especie amina y utiliza procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia.

Alternativamente la secuencia de preparación puede invertirse comenzando por la reacción de acoplamiento cruzado mediada por paladio para proporcionar una especie mono-halo heterocíclica. El desplazamiento de la amina del sustituyente halo puede emprenderse a continuación utilizando procedimientos esbozados anteriormente.

Experimento 1

1-[4-(trifluorometil)fenil]butan-1-ol



Una solución 2 M de cloruro de propilmagnesio en éter (4 ml, 8 mmoles) se añadió a una solución del aldehído (1,14 g, 6,6 moles) en THF anhidro (10 ml) enfriado a 0°C bajo N₂. La mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente, tras las cuales se añadió solución saturada de cloruro amónico. Se extrajo el producto en acetato de etilo y la capa de acetato de etilo, se secó y concentró para proporcionar el producto puro (1,4 g, 98%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ 0,94 (t, 3H, J= 7,2Hz, CH₃), 1,41 (m, 2H, CH₂), 1,75 (m, CH₂, 2H), 4,77 (br s, 1H, CH), 7,44-7,62 (m, 4H, ArH)

Experimento 2

1-(1-azidobutil)-4-(trifluorometil)benceno

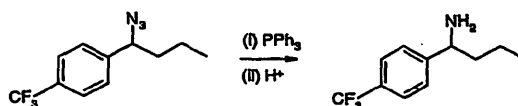


Una solución de 1-[4-(trifluorometil)fenil]butan-1-ol (1,4 g, 6,4 mmoles) y difenilfosforil azida (28 ml, 12,8 mmoles) en THF (6 ml) enfriada a -10°C bajo N₂ se trató con DBU (1,9 ml, 12,8 mmoles). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y a continuación se diluyó con una mezcla de éter y H₂O. La fase orgánica se secó y se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna utilizando hexano:acetato de etilo (10:1) como eluyente para proporcionar azida pura (0,85 g, 54%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ 0,94 (t, 3H, J= 7,2Hz, CH₃), 1,37 (m, 2H, CH₂), 1,75 (m, 2H, CH₂), 4,50 (t, 1H, CH), 7,42 (d, J= 7,8 Hz, 2H, ArH), 7,64 (d 2H, J= 7,8Hz, ArH)

Experimento 3

1-[4-(trifluorometil)fenil]butan-1-amina



Una mezcla de 1-(1-azidobutil)-4-(trifluorometil)benceno (0,84 g, 3,5 mmoles) y trifetilfosfina (1,8 g, 6,9 mmoles) en acetato de etilo (6 ml) y HCl al 10% (6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 64 h. La fase acuosa se recogió y la fase orgánica se extrajo con HCl al 10% (3 x 5 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se basificaron con NaOH 5 M, y a continuación se extrajo con acetato de etilo (5 x 15 ml). La fase orgánica se secó y concentró para proporcionar la amina pura (0,4 g, 54%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 0,91 (t, $J=7,4$ Hz, 3H CH_3), 1,31 (m, 2H, CH_2), 1,62 (m, 2H, CH_2), 3,97 (m, 1H, CH), 7,43 (AA'XX', 2H, ArH), 7,58 (AA'XX', 2H, ArH)

Experimento 4

3-fluoro-*N*-metoxi-*N*-metilbenzamida

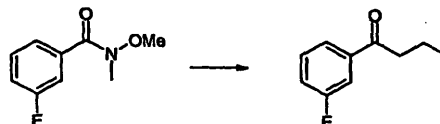


A una suspensión de ácido 3-fluorobenzoico (140 mg, 1 mmol) e hidrocloreto de *N,O*-dimetilhidroxilamina (107 mg, 1,1 mmoles) en diclorometano (2,5 ml) se le añadió hidrocloreto de 1-(3-(dimetilamino)propil)-3-etilcarbodiimida (EDC) (211 mg, 1,1 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 75 h. Se eliminaron los solventes a presión reducida y el residuo se cromatografió utilizando acetato de etilo:hexano (4:6) para separar el producto puro (130 mg, 71%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 3,36 (s, 3H, N-Me), 3,5 (s, 3H, N-OMe), 7,1,-7,2 (m, 1H, ArH), 7,3-7,5 (m, 3H, Ar)

Experimento 5

1-(3-fluorofenil)butan-1-ona

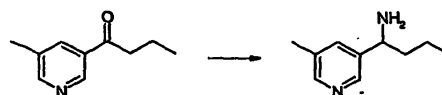


A una solución de 3-fluoro-*N*-metoxi-*N*-metilbenzamida (130 mg, 0,71 mmoles) en THF anhidro (2 ml) enfriado a -10°C se le añadió cloruro de propilmagnesio (532 μl , solución 2 M en éter, 1,1 mmoles) bajo nitrógeno. La solución se agitó a -10°C durante 1 h y a temperatura ambiente durante 75 min. La solución se vertió en cloruro amónico acuoso saturado y se extrajo el producto en acetato de etilo (3 x 25 ml). Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4) y se concentraron para dar un aceite amarillo pálido, que se purificó por cromatografía utilizando acetato de etilo-hexano (1:9) para separar el producto puro (78 mg, 66%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,01 (t, 3H, $J=7,4$ Hz, Me), 1,77 (m, 2H, CH_2CH_3), 2,93 (t, $J=7,2$ Hz, 2H, COCH_2), 7,15-7,30 (m, 1H, Ar), 7,35-7,50 (m, 1H, Ar), 7,60-7,70 (m, 1H, Ar), 7,70-7,80 (m, 1H, Ar).

Experimento 6

1-(5-metilpiridin-3-il)butan-1-amina



A una solución de 1-(5-metilpiridin-3-il)butan-1-ona (800 mg, 4,9 mmoles) y formiato amónico (1,55 g, 24,5 mmoles) en metanol (5 ml) bajo nitrógeno se le añadió el dímero dicloro(pentametilciclopentadienil)rodio (III) (45 mg, 0,074 mmoles). Se calentó a reflujo la solución durante 8 h tras las cuales se enfrió la solución a temperatura ambiente y se acidificó a $\text{pH} \sim 2$ con HCl 2 M. Se lavó la mezcla con diclorometano (3 x 15 ml) y la fase acuosa se basificó a continuación a $\text{pH} \sim 12$ mediante la adición de KOH sólido. Se extrajo la fase acuosa con diclorometano (3 x 15 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para dar un producto puro (620 mg, 77%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 0,91 (t, 3H, $J=7,4$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,14-1,82 (m, 6H, 2 x CH_2 , NH), 2,33 (s, 3H, CH_3), 3,91 (t,

1H, J= 6,8 Hz, $\underline{\text{CHNH}_2}$), 7,47 (s, 1H, ArH), 832 (br s, 2H, Ar).

Experimento 7

5 (1R)-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol



10 Se añadió gota a gota el complejo dietilnilina-borano (2,4 ml, 13,4 mmoles) durante 5 min. a una solución de (1S,2R)-1-aminoindan-2-ol (201 mg, 1,4 mmoles) en THF anhidro (20 ml) enfriado a 0°C bajo nitrógeno. Después de 40 min. se añadió gota a gota una solución de la cetona en THF (40 ml) durante 90 min. Se retiró a continuación el baño de enfriamiento y después la solución se agitó a t.a. durante 5 h. Se añadió acetona (6 ml) y la solución resultante se agitó a t.a. durante 60 min. antes de que se retiraran los disolventes a presión reducida. Se disolvió el residuo en tolueno (100 ml) y se lavó sucesivamente con H₂SO₄ 1 M (4 x 50 ml), H₂O (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), y a continuación se secó (Na₂SO₄).

15 ¹H-RMN (CDCl₃) δ 0,93 (t, 3H, J=7,2 Hz, CH₂ CH₂ CH₃), 1,17-1,51 (m, 2H, CH₂CH₂CH₃), 1,58-1,82 (m, 2H, CH₂CH₂CH₃), 4,66 (t, J=6,6 Hz, $\underline{\text{CHNH}_2}$), 6,98-7,07 (m, 2H, ArH), 7,26-7,34 (m, 2H, ArH).

Experimento 8

20 (1R)-1-piridin-3-ilbutan-1-ol



25 A una solución de S-(-)-α,α-difenil-2-pirrolidinmetanol (500 mg, 2 mmoles) y trimetilborato (0,27 ml, 2,4 mmoles) en THF (20 ml) se le añadió el complejo de borano-sulfuro de dimetilo (20 ml, 2 M en THF, 40 mmoles). Se enfrió la mezcla a 0°C y se añadió gota a gota 1-piridin-3-ilbutan-1-ona durante 4 h. Se agitó la solución a t.a. durante la noche y a continuación se trató con HCl 2 M (175 ml) y se continuó agitando durante 4 h. Se eliminaron los volátiles a presión reducida y la solución turbia resultante se basificó a pH 11 con amoníaco acuoso. Se extrajo el producto en acetato de etilo (3 x 100 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron (Na₂SO₄). La eliminación del solvente a presión reducida proporcionó ~3 g de producto.

35 ¹H-RMN (CDCl₃) δ 0,94 (t, 3H, J=7,4 Hz, CH₂ CH₂CH₃), 1,20-1,54 (m, 2H, CH₂CH₂CH₃), 1,60-1,91 (m, 2H, CH₂CH₂CH₃), 2,64 (br s, 1H, OH), 4,73 (t, 1H, J= 6,6 Hz, $\underline{\text{CHOH}}$), 7,24-7,30 (m, 1H, Ar), 7,68-7,74 (m, 1H, Ar), 8,47-8,52 (m, 2H, Ar).

Experimento 9

40 3-amino-3-fenilpropan-1-ol

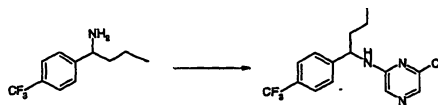


45 A una suspensión de ácido 3-amino-3-fenilpropanoico (2,0 g, 12,1 mmoles) en THF anhidro (45 ml) enfriado a 0°C en N₂ se añadió en porciones durante 20 minutos LiAlH₄ sólido (920 mg, 24,2 mmoles). Se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 24 h tras las cuales se añadió Na₂SO₄·10H₂O sólido con agitación hasta que estaba presente solamente un precipitado blanco pesado. Se diluyó la capa orgánica con éter y se filtró a través de Celite® y se concentró al vacío. Se disolvió el residuo en acetato de etilo (50 ml) y se extrajo con HCl 1 N (3 x 40 ml). Se combinaron las capas acuosas y se basificaron a pH ~12 con NaOH 5 M. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 50 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío para separar el producto que se utilizó sin purificación adicional (0,9 g, 49%).

55 ¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,84-1,94 (m, 2H, CH₂CH₂OH), 2,68 (br s, 1H, NH₂), 3,79 (t, 2H, J=5,8 Hz, CH₂CH₂OH), 4,08-4,15 (m, 1H, $\underline{\text{CHNH}_2}$), 4,77 (q, 1H, CH), 7,21-7,38 (m, 5H, ArH)

Experimento 10

6-cloro-N-[1-(metilfenil)butil]pirazin-2-amina

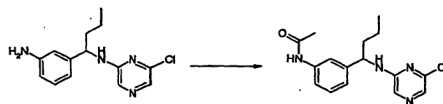


A una solución de 1-[4-(trifluorometil)fenil]butan-1-amina (0,40 g, 1,9 mmoles) y 2,6-dicloropirazina (0,55 g, 3,7 mmoles) en 1,4-dioxano (6 ml) se le añadió carbonato potásico anhidro (0,39 g, 2,8 mmoles). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 18 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se diluyó la mezcla con acetato de etilo y H₂O. Se recogió la fase orgánica, se secó y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo-hexano (1:1) para proporcionar el producto puro (0,03 g, 5%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ 0,95 (t, 3H, J= 7,4 Hz, CH₃), 1,39 (m, 2H, CH₂), 1,81 (m, 2H, CH₂), 4,77 (q, 1H, CH), 5,09 (br d, 1H, NH), 7,42-7,62 (m, 5H, ArH), 7,80 (s, 1H, piraz.-H)

Experimento 11

N-(3-{1-[(6-cloropirazin-2-il)amino]butil}fenil)acetamida

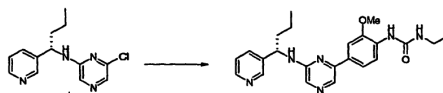


A una solución agitada de *N*-[1-(3-aminofenil)butil]-6-cloropirazin-2-amina (0,10 g, 0,36 mmoles) y trietilamina (100 µl, 0,72 mmoles) en diclorometano (3 ml) enfriado a 0°C se le añadió cloruro de acetilo (31 µl, 0,43 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, a continuación se diluyó con diclorometano (10 ml) y se lavó con H₂O (10 ml) y salmuera (10 ml). La fase orgánica se recogió, se secó y se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo-hexano (1:1) para dar el producto puro (94 mg, 82%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ 0,93 (t, 3H, J= 7,4 Hz, Me), 1,28-1,43 (m, 2H, CH₂), 1,76-1,85 (m, 2H, CH₂), 2,16 (s, 3H, COCH₃), 4,48-4,59 (m, 1H, CHCH₂CH₂CH₃), 5,15 (br d, J= 6,8 Hz, 1H, NH), 7,06 (d, 1H, J= 7,4 Hz, Ar), 7,23-7,33 (m, 3H, Ar), 7,54 (s, 1H, CONH), 7,60 (s, 1H, piraz.-H), 7,77 (s, 1H, piraz.-H).

Experimento 12

N-[2-metoxi-4-(6-[(1*S*)-1-piridin-3-ilbutil]amino]pirazin-2-il)fenil]-*N'*-etilurea

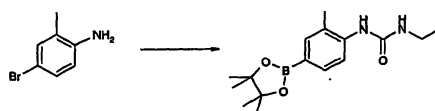


Bajo una atmósfera de nitrógeno una mezcla de 6-cloro-*N*-[(1*S*)-1-piridin-3-ilbutil]pirazin-2-amina (53 g, 0,2 mmoles), diéster pinacólico del ácido 4-[(etilamino)carbonyl]amino-3-metoxifenilbórico (69 mg, 0,23 mmoles), tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) (23 mg, 0,02 mmoles) en tolueno-*n*-propanol (2,6 ml, 3:1) se trató con solución acuosa 2 M de carbonato sódico (0,15 ml, 0,3 mmoles). La mezcla resultante se agitó intensamente mientras se estaba calentando a 100°C durante 22 horas. Una vez fría se añadió acetato de etilo (10 ml) y se lavó la mezcla con H₂O (6 x 10 ml) y salmuera (10 ml) y a continuación se secó (Na₂SO₄). La eliminación del disolvente al vacío a continuación proporcionó el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna utilizando diclorometano-metanol-amoniaco acuoso (93:7:1) como eluyente para proporcionar el producto (60 mg).

¹H-RMN (CDCl₃) δ 0,98 (t, 3H, J=7,4 Hz, CH₃), 1,14 (t, 3H, J= 7,2 Hz, CH₃), 1,36-1,52 (m, 2H, CH₂), 1,78-1,98 (m, 2H, CH₂), 2,27 (s, 3H, CH₃), 3,23-3,37 (m, 2H, CH₂), 4,84-4,94 (m, 2H, CH, NHCONH), 5,19 (d, 1H, J= 6,2 Hz, CHNH), 6,31 (s, 1H, ArNH), 7,24-7,30 (m, 1H, ArH), 7,55-7,73 (m, 4H, ArH), 7,75 (s, 1H, piraz.-H), 8,21 (s, 1H, piraz.-H), 8,49-8,52 (m, 1H, ArH), 8,69 (d, 1H, J= 2,0 Hz, ArH).

Experimento 13

Diéster pinacólico del ácido 4-[(etilamino)carbonyl]amino-3-metoxifenilbórico



Se disolvió anilina (500 mg, 2,7 mmoles) en piridina (5 ml) y a ésta se le añadió isocianato de etilo (424 μ l, 5,4 mmoles). La solución resultante se agitó toda la noche durante la cual se formó un precipitado espeso que se filtró y se secó al vacío para dar la etilurea (595 mg, 86%).

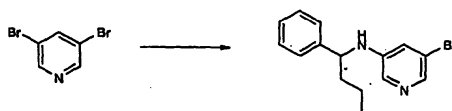
5 $^1\text{H-RMN}$ (d_6 -DMSO) δ 1,05 (t, 3H, J= 7,4 Hz, CH_3), 2,15 (s, 3H, CH_3), 3,09 (dq, 2H, J = 7,4, 5,4 Hz, CR_2), 6,55 (br t, 1H, J= 5,4 Hz, NH), 7,24 (dd, 1H, J= 8,8, 22 Hz, Ar-H), 7,30 (d, 1H, J= 12 Hz, Ar-H), 7,66 (s, 1H, NH), 7,82 (d, 1H, J= 8,8 Hz, ArH).

10 A una suspensión desgasificada del bromuro de etilurea (514 mg, 2 mmoles), acetato potásico (784 mg, 8 mmoles) y bis(pinacolato)diboro (508 mg, 2 mmoles) en una mezcla de etanol (10 ml) y dioxano (2 ml) se le añadió el aducto dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (44 mg, 0,06 mmoles). Se calentó la solución a reflujo durante 2 h y a continuación se dejó enfriar a t.a. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se disolvió el residuo en diclorometano (60 ml). Ésto se lavó con H_2O (2 x 30 ml) y salmuera (30 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió utilizando acetato de etilo-hexano (1:1) como eluyente para separar el producto puro en forma sólida (351 mg, 58%).

15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,12 (t, 3H, J= 6,8 Hz, CH_3), 1,34 (s, 12H, CH_3), 2,26 (s, 3H, CH_3), 3,09 (dq, 2H, J= 6,8, 52 Hz, CH_2), 4,69 (br t, 1H, MH), 6,06 (s, 1H, NH), 7,49 (d, 1H, J= 7,8 Hz, Ar-H), 7,67 (m, 2H, ArH).

20 Experimento 14

5-bromo-N-(1-fenilbutil)piridin-3-amina

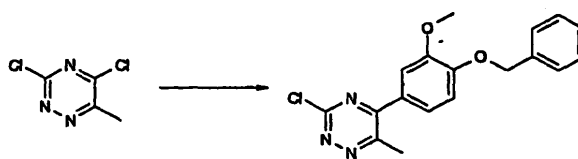


25 A una solución desgasificada de 3,5-dibromopiridina (0,4 g, 1,7 mmoles), terc-butóxido sódico (227 mg, 3,6 mmoles), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (145 mg, 0,09 mmoles) y *rac*-BINAP (105 mg, 0,2 mmoles) en tolueno anhidro (10 ml) se le añadió 1-fenilbutan-1-amina (0,2 ml). Se calentó la mezcla a reflujo durante 24 h y durante el enfriamiento a temperatura ambiente se diluyó con éter y se lavó con salmuera (3 x 30 ml). Se secó la solución (Na_2SO_4), se concentró y se cromatografió el residuo utilizando acetato de etilo-hexano (40:60) como eluyente. A partir de las primeras fracciones se obtuvieron 97 mg del producto puro.

30 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 0,94 (t, 3H, J= 7,2 Hz, CH_3), 1,21-1,53 (m, 2H, CH_2), 1,68-1,87 (m, 2H, CH_2), 4,19-4,32 (m, 2H, CH y NH), 6,86 (t, 1H, J= 2,0 Hz, ArH), 7,24-7,38 (m, 5H, ArH), 7,88 (d, 1H, J= 2,0 Hz, ArH), 7,92 (d, 1H, J=2,0 Hz, ArH).

35 Experimento 15

5-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]-3-cloro-6-metil-1,2,4-triazina

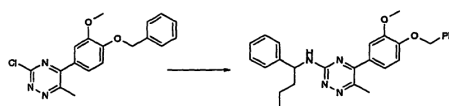


45 Una solución desgasificada de 3,5-dicloro-6-metil-1,2,4-triazina (151 mg, 0,9 mmoles), ácido 4-(benciloxi)-3-metoxibenceno bórico (236 g, 0,9 mmoles), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (55 mg, 0,05 mmoles) y fosfato tripotásico (249 mg, 1,2 mmoles) en dimetoxietano (5 ml) se calentó a reflujo durante 24 h. Durante el enfriamiento a temperatura ambiente se diluyó la solución con CHCl_3 y se filtró a través de Celite[®]. Se concentró el filtrado al vacío y se purificó el producto por cromatografía en columna utilizando acetato de etilo-hexano (25:75) como eluyente para proporcionar (75 mg, 22%).

50 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 0,88 (s, 3H, Ar- CH_3), 3,98 (s, 3H, OCH_3), 5,26 (s, 2H, CH_2), 6,99 (d, 1H, J=8,5 Hz, ArH), 7,25-7,44 (m, 7H, ArH).

55 Experimento 16

5-[4-(benciloxi)-3-metoxifenil]-6-metil-N-(1-fenilpropil)-1,2,4-triazin-3-amina

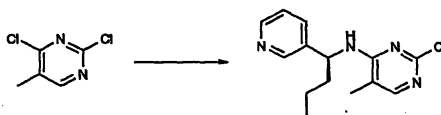


Una solución de triazeno (50 mg, 0,14 mmoles), en etoxietanol (2,5 ml) se trató con diisopropilamina (50 μ l, 0,28 mmoles) y 1-fenilbutan-1-amina (46 μ l, 0,28 mmoles) y la solución resultante se calentó a 110°C durante 3 días. El disolvente se eliminó a continuación al vacío para proporcionar un residuo naranja que se cromatografió utilizando acetato de etilo-diclorometano (20:80) como eluyente para separar el producto como un sólido amarillo pálido (60 mg, 90%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 0,94 (t, 3H, CH_3), 1,21-1,53 (m, 2H, CH_2), 1,78-1,97 (m, 2H, CH_2), h,62 (s, 3H, Ar- CH_3), 3,89 (s, 3H, OCH_3), 5,10 (br q, 1H, CH_2), 5,22 (s, 2H, CH_2), 5,65 (br s, 1H, NH), 6,87 (d, 1H, J= 9,2 Hz, ArH), 7,12-7,44 (m, 12H, Ar-H).

Experimento 17

2-cloro-5-metil-N-[(1S)-1-piridin-3-ilbutil]pirimidin-4-amina

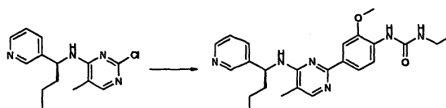


A una solución de (1S)-1-piridin-3-ilbutan-1-amina (600 mg, 4,0 mmoles) en etanol (20 ml) se le añadió 2,4-dicloro-5-metilpirimidina (717 mg, 4,4 mmoles) y diisopropilamina (1,4 ml, 8 mmoles). Se calentó la solución a reflujo durante 24 h después del cual el disolvente se eliminó a presión reducida. Se disolvió el residuo en acetato de etilo (30 ml) y se lavó con H_2O (2 x 15 ml), salmuera (15 ml) y se secó (Na_2SO_4). El residuo restante después de la concentración al vacío se cromatografió utilizando acetato de etilo-hexano (9:1) como eluyente para separar el producto deseado (370 mg).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 0,96 (t, 3H, J= 7,2 Hz, CH_3), 1,23-1,52 (m, 2H, CH_2), 1,85-1,99 (m, 2H, CH_2), 2,03 (d, 3H, J= 0,8 Hz, Ar-Me), 5,03 (br d, 1H, J= 7,2 Hz, NH), 5,22 5,33 (m, 1H, CH), 7,24-7,30 (m, 1H, ArH), 7,65-7,71 (m, 1H, ArH), 7,81 (d, 1H, J= 0,8 Hz, ArH), 8,51 (dd, J=5,6, 1,4 Hz, 1H, ArH), 8,64 (d, 1H, J= 1,8 Hz, ArH).

Experimento 18 (Ejemplo 78 de la Tabla 1)

N-etil-N'-[2-metoxi-4-(5-metil-4-[(1S)-1-piridin-3-ilbutil]amino]pirimidin-2-il)fenil]urea

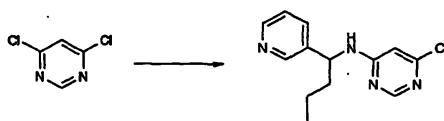


Bajo una atmósfera de nitrógeno, una mezcla de 2-cloro-5-metil-N-[(1S)-1-piridin-3-ilbutil]pirimidin-4-amina (277 mg, 1,0 mmoles), diéster pinacolínico del ácido 4-[(etilamino)carbonil]amino-3-metoxifenilbórico (416 mg, 1,3 mmoles), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (116 mg, 0,1 mmoles) en tolueno-n-propanol (12 ml, 3:1) se trató con solución acuosa 2 M de carbonato sódico (750 μ l, 1,5 mmoles). La mezcla resultante se agitó intensamente mientras se estaba calentando a 100°C durante 17 horas. Una vez fría se añadió acetato de etilo (25 ml) y la mezcla se lavó con H_2O (6 x 15 ml), salmuera (20 ml) y se secó (Na_2SO_4). La eliminación del disolvente al vacío proporcionó a continuación el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna utilizando diclorometano-metanol amoniacal acuoso (93:7:1) como eluyente para proporcionar el producto (110 mg, 57%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 0,99 (t, 3H, J=7,4 Hz, CH_3), 1,18 (t, 3H, J= 72 Hz, CH_3), 1,33-1,60 (m, 2H, CH_2), 1,82-2,02 (m, 2H, CH_2), 2,11 (s, 3H, Ar-Me), 3,25-3,39 (m, 2H, CH_2), 3,87 (s, 3H, OMe), 4,80-4,96 (m, 2H, 2 x NH), 526-536 (m, 1H, CH), 6,98 (br s, 1H, Ar-NHCONH), 7,22-7,28 (m, 1H, ArH), 7,67-7,72 (m, 2H, ArH), 7,83-7,88 (m, 1H, ArH), 8,05 (d, 1H, J= 0,8 Hz, ArH), 8,10 (d, 1H, J= 8,2 Hz, ArH), 8,47 (dd, 1H, J= 6,6, 1,8 Hz, ArH), 8,69 (d, 1H, J= 2,0 Hz, ArH).

Experimento 19

6-cloro-N-(1-piridin-3-ylbutil)pirimidin-4-amina

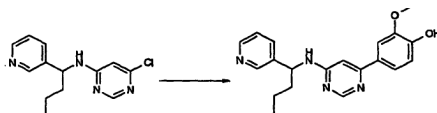


A una solución de 1-piridin-3-ilbutan-1-amina (100 mg, 0,67 mmoles) en etanol (4 ml) se le añadió 4,6-dicloropiridina (109 mg, 0,73 mmoles) y diisopropiletilamina (232 μ l, 1,33 mmoles). Se agitó la solución durante 3 días después de los cuales se eliminó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en acetato de etilo (25 ml) y se lavó con H₂O (3 x 15 ml), salmuera (15 ml) y se secó (Na₂SO₄). El residuo restante después de la concentración al vacío se cromatografió utilizando acetato de etilo-hexanos (4:6 – 9:1) como eluyente para separar el producto deseado (28 mg).

¹H-RMN (CDCl₃) 8 0,96 (t, 3H, J= 7,2 Hz, CH₃), 1,22-1,51 (m, 2H, CH₂), 1,76-1,96 (m, 2H, CH₂), 4,76 (br s, 1H, CH), 5,63 (br s, 1H, NH), 6,23 (s, 1H, ArH), 7,26-732 (m, 1H, ArH), 7,59-7,65 (m, 1H, ArH), 8,33 (s, 1H, ArH), 8,53-856 (m, 1H, ArH), 8,60 (d, 1H, J=1,8 Hz, ArH).

Experimento 20

2-metoxi-4-{6-[(1-piridin-3-ilbutil)amino]pirimidin-4-il}fenol



Utilizando un procedimiento análogo al que se describió en el Experimento 12, la reacción de 6-cloro-N-(1-piridin-3-ilbutil)pirimidin-4-amina (24 mg, 0,09 mmoles) con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan -2-il)fenol (27 mg, 0,11 mmoles) proporcionó el producto deseado en forma de una espuma marrón (12 mg).

¹H-RMN (CDCl₃) 8 0,97 (t, 3H, J= 7,2 Hz, CH₃), 1,32-155 (m, 2H, CH₂), 1,83-1,95 (m, 2H, CH₂), 3,94 (s, 3H, OMe), 4,87 (br s, 1H, CH), 5,43 (br s, 1H, NH), 6,50 (s, 1H, ArH), 6,93 (d, 1H, J= 8,4 Hz, ArH), 7,25-7,31 (m, 2H, ArH), 7,55 (d, 1H, J= 2,0 Hz, ArH), 7,66-7,71 (m, 1H, ArH), 8,53 (dd, 1H, J = 4,9,1,6 Hz, ArH), 8,58 (d, 1H, J=1,6 Hz, ArH), 8,66 (d, 1H, J= 2,0 Hz, ArH).

Detección sistemática

Dilución de los compuestos

En aras de la detección sistemática, se diluyeron los compuestos en placas de 96 pocillos a una concentración de 20 μ M. Se calentaron las placas a 36°C durante 30 minutos antes del ensayo.

Cultivo y mantenimiento de estirpes celulares de cáncer

K562 (leucemia mieloide crónica), PC3 (cáncer de próstata) y DU145 (cáncer de próstata) se adquirieron en la American Type Culture Collection (ATCC). K562 se cultivó en RPMI, con FBS al 10% con Glutamx añadido. Las células DU145 se cultivaron en DMED, con FBS al 10% y Glutamx y se añadieron aminoácidos no esenciales MEM. Se cultivaron células PC3 en medio F12K, con FBS al 10% y Glutamx y se añadieron aminoácidos no esenciales MEM. Todas las células se cultivaron a 37°C en CO₂ al 5%.

Creación de estirpes celulares TEL:JAK

La zona de codificación que comprende los nucleótidos 1 a 487 de TEL se amplió por RCP utilizando los oligonucleótidos 5TEL (5'-GGA GGA TCC TGA TACT CTC TCG CTG TGA GAC-3') y 3TEL (5'-AGGC GTC GAC TTC TTC TTC ATG GTT CTG-3') y ARNm con U937 como plantilla. Una secuencia BamH I estaba presente en el cebador 5TEL, una secuencia Sal I se incorporó en el cebador 3TEL. Las zonas que comprenden los dominios de cinasa de JACK2 (nucleótidos 2994 a 3914; JAK2F 5'-ACGC GTC GAC GGT GCC TTT GAA GAC CGG GAT-3'; JAK2R 5'-ATA GTT TAG CGG CCG CTC AGA ATG AAG GTC ATT T-3') y JAK3 (nucleótidos 2520 a 3469; JAK3F 5'-GAA GTC GAC TAT GCC TGC CAA GAC CCC ACG ATC TT-3'; JAK3R 5'-GGA TCT AGA CTA TGA AAA GGA CAG GGA GTG TTT-3') se generaron por RCP utilizando Taq ADN polimerasa (Gifco/BRL) y ARNm con U937 como plantilla. Se incorporó una secuencia Sal I como cebador directo para JAK2 y JAK3, se incorporó una secuencia Not I en el cebador inverso JAK2 y se añadió una secuencia Xba I al cebador inverso de JAK3.

Se generó una fusión TEL/Jak2 por digestión del producto TEL de la RCP con BamH I/Sal I, digestión del producto JAK2 de la RCP con Sal I/Not I seguido de ligadura y subclonación en el vector pTRE2 de expresión de mamífero (Clontech) digerido con BamH I-Not I (pTEIJK2). Para el producto de la RCP del dominio de cinasa escindido con

JAK3 Sal I/Not I se ligó con el producto TEL escindido con BamH I/Sal I seguido de ligadura en pTRE2 escindido con BamH I/Not I (pTELJAK3).

5 La estirpe celular BaF3 mielomonocítica dependiente del factor de crecimiento que lleva el plásmido pTET-off (Clontech) se transfirió con pTELJAK2 o pTELJAK3 y las células seleccionadas para el factor de crecimiento independiente. Se cultivaron células BaF3 naturales en DMEM FCS al 10%, medio acondicionado con WEHI 3B al 10%. Se cultivaron las células BaF3 TELJAK en DMEM al 10% en FBS aprobado por el sistema Tet (sin medio WEHI 3B acondicionado).

10 Se llevaron a cabo ensayos celulares de la forma siguiente:

15 Se prepararon suspensiones celulares recolectando las células del cultivo. (Células utilizadas en este ensayo estarían en una fase última de crecimiento logarítmico y alta viabilidad). Se diluyeron las células en medio de crecimiento correcto a 1,1 x concentración final (desde 50.000 células/ml hasta 200.000 células/ml, dependiendo de la estirpe celular).

20 Se añadieron los compuestos que van a someterse a ensayo (10 µl, 10 x concentración final) a una placa de 96 pocillos de fondo plano. Se añadió la suspensión celular (90 µl por pocillo), y se incubó la placa durante 40 h a 37°C, CO₂ al 5%. Se añadió MTT (20 µl por pocillo, 5 mg/ml en PBS) y las placas se devolvieron a la incubadora durante 6 horas más. Se añadió tampón de lisis (100 µl por pocillo, SDS al 10%, HCl 0,01 N) y se guardó la placa en la incubadora durante la noche. Se leyó la placa a continuación a 590 nm.

Ensayo de tubulina

25 Se realizaron ensayos turbidométricos del montaje microtubular incubando la proteína microtubular en cubetas a 37°C en un espectrofotómetro controlado por termostato midiendo el cambio en absorbancia a 340 nm a lo largo del tiempo. La proteína microtubular se incubó con cada compuesto de ensayo a 0°C y se inició la polimerización por adición de GTP 1 mM calentando a 37°C.

30 Resultados

35 En las Tablas 1 y 2 se presenta la actividad de una gama de compuestos. Los compuestos que presentaban una capacidad para inhibir más del 50% del cultivo celular a una concentración de 20 µM se designan como "+"; los compuestos que no presentaban 50% de crecimiento celular a 20 µM se designan como "-"; los compuestos que no fueron ensayados se designan "NT". Así mismo, los compuestos que inhibían la polimerización de la tubulina en más del 50% en 50 µM se designan como "+"; los compuestos que no presentaban polimerización de la tubulina en el 50% a 50 µM se designan como "-"; y los compuestos que no se ensayaron se designan como "NT".

Tabla 1

40

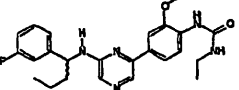
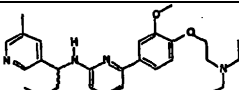
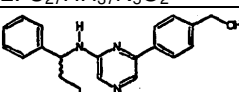
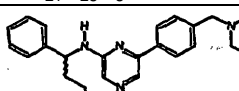
QUÍMICA*	DU145	PC3	K562	TelJak2	TelJak3	Tubulina
 1. C ₂₄ H ₂₈ FN ₅ O ₂	+	+	+	+	+	+
 2. C ₂₇ H ₃₇ N ₅ O ₂			+	+	+	NT
 3. C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O	+	+	+	+	+	+
 4. C ₂₆ H ₃₂ N ₄				+	+	NT

Tabla 1 (continuación)

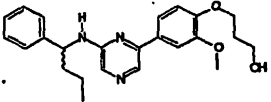
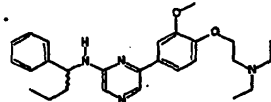
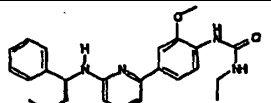
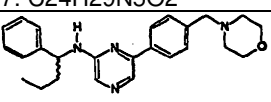
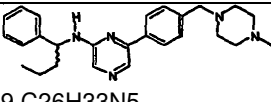
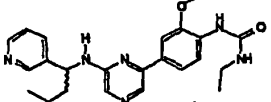
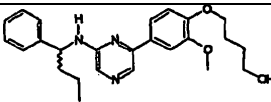
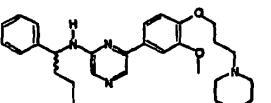
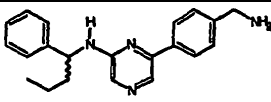
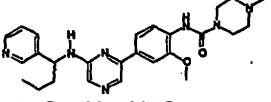
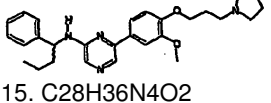
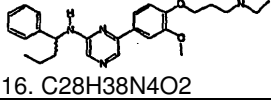
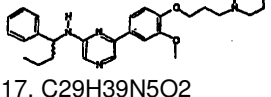
QUÍMICA*	DU145	PC3	K562	TelJak2	TelJak3	Tubulina
 5. C24H29N3O3	+	+	+	+	+	+
 6. C27H36N4O2	+	+	+	+	+	+
 7. C24H29N5O2	+	+	+	+	+	+
 8 C25H30N4O	-	-	-	+	-	NT
 9 C26H33N5	-	-	-	+	+	NT
 10. C23H28N6O2	+	+	+	+	+	+
 11. C26H31N3O3	+	+	+	+	+	+
 12. C28H36N4O3	-	+	+	+	+	NT
 13. C21H24N4	+	+	+	+	+	+
 14. C26H33N7O2	-	+		+	+	NT
 15. C28H36N4O2	+	+	+	+	+	+
 16. C28H38N4O2	+	+	+	+	+	+
 17. C29H39N5O2	+	+	+	+	+	+

Tabla 1 (continuación)

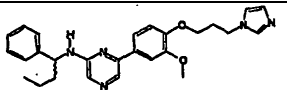
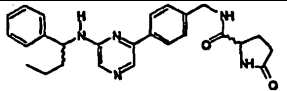
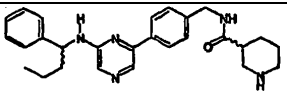
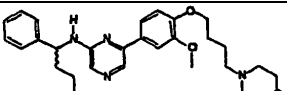
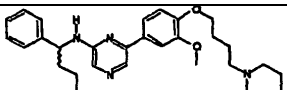
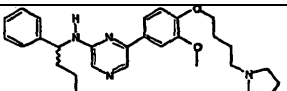
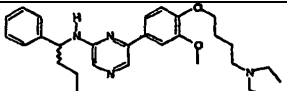
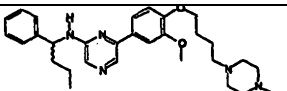
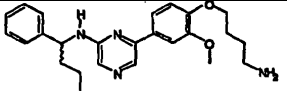
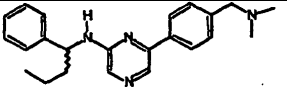
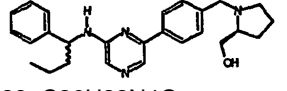
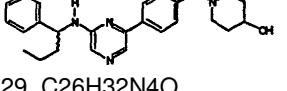
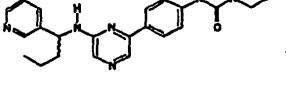
QUÍMICA*	DU145	PC3	K562	TelJak2	TelJak3	Tubulina
 18. C27H31N5O2	+	+	+	+	+	+
 19. C26H29N5O2	-	-	+	+	+	NT
 20. C27H33N5O	+	+	+	+	+	+
 21. C29H38N4O3	-	-	+	+	+	NT
 22. C30H40N4O2	+	+	+	+	+	+
 23. C29H38N4O2	+	+	+	+	+	+
 24. C29H40N4O2	+	+	+	+	+	+
 25. C30H41N5O2	+	+	+	+	+	+
 26. C25H32N4O2	+	+	+	+	+	+
 27. Chemistry 646	-	-	+	+	+	NT
 28. C26H32N4O	-	-	+	+	+	NT
 29. C26H32N4O	-	-	+	+	+	NT
 30. C22H26N6O	-	-	+	+	+	NT

Tabla 1 (continuación)

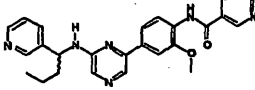
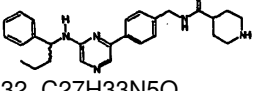
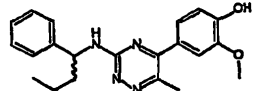
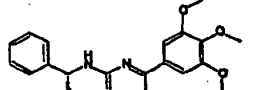
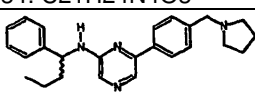
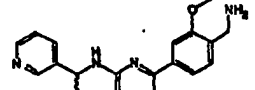
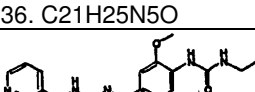
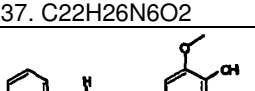
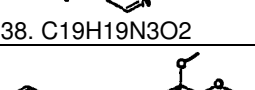
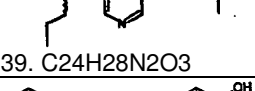
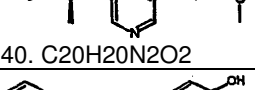
QUÍMICA*	DU145	PC3	K562	TelJak2	TelJak3	Tubulina
 31. C ₂₆ H ₂₆ N ₆ O ₂	-	-	+	+	+	NT
 32. C ₂₇ H ₃₃ N ₅ O	+	+	+	+	+	+
 33. C ₂₁ H ₂₄ N ₄ O ₂	+	+	+	+	+	+
 34. C ₂₁ H ₂₄ N ₄ O ₃	-	-	-	+	+	NT
 35. C ₂₅ H ₃₀ N ₄	+	+	+	+	+	+
 36. C ₂₁ H ₂₅ N ₅ O	+	+	+	+	+	+
 37. C ₂₂ H ₂₆ N ₆ O ₂	+	+	+	+	+	+
 38. C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₂	+	+	+	+	+	+
 39. C ₂₄ H ₂₈ N ₂ O ₃	-	+	+	+	+	NT
 40. C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₂	+	+	+	+	+	+
 41. C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₂	+	+	+	+	+	+

Tabla 1 (continuación)

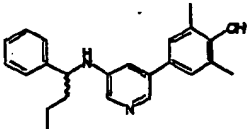
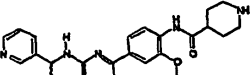
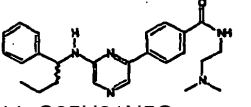
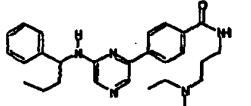
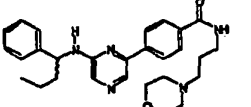
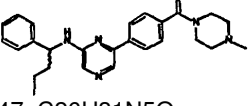
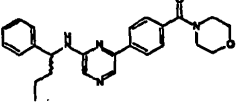
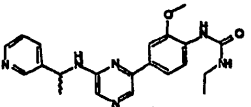
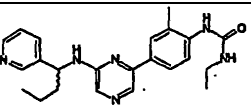
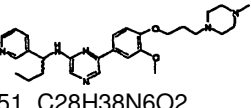
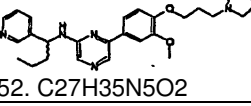
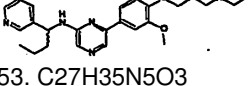
QUÍMICA*	DU145	PC3	K562	TelJak2	TelJak3	Tubulina
 42. C23H26N2O	+	+	+	+	+	+
 43. C26H32N6O2	-	-	+	+	-	NT
 44. C25H31N5O	-	-	-	+	+	NT
 45. C28H37N5O	+	-	+	+	+	NT
 46. C28H35NSO2	-	-	-	+	+	NT
 47. C26H31N5O	NT	-	-	+	+	NT
 48. C25H28N4O2	NT	-	-	+	+	NT
 49. C21H24N6O2	NT	-	NT	+	+	NT
 50. C23H28N6O	+	+	+	+	+	+
 51. C28H38N6O2	-	-	-	+	+	NT
 52. C27H35N5O2	-	-	+	+	+	NT
 53. C27H35N5O3	-	-	-	+	+	NT

Tabla 1 (continuación)

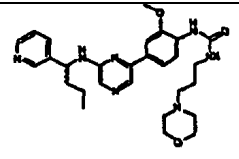
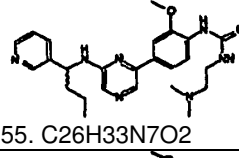
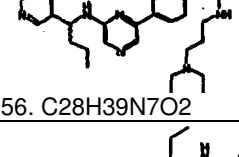
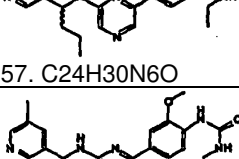
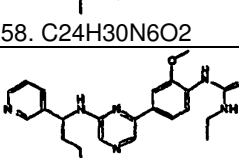
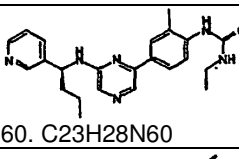
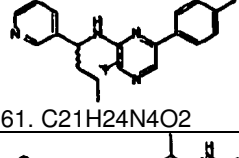
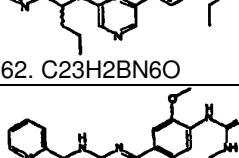
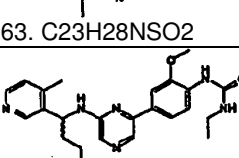
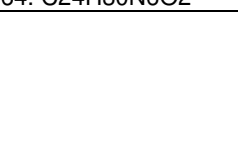
QUÍMICA*	DU145	PC3	K562	TelJak2	TelJak3	Tubulina
 54. C ₂₈ H ₃₇ N ₇ O ₃	+	+	+	+	+	+
 55. C ₂₆ H ₃₃ N ₇ O ₂	+	+	+	+	+	+
 56. C ₂₈ H ₃₉ N ₇ O ₂	-	-	-	+	+	NT
 57. C ₂₄ H ₃₀ N ₆ O	+	+	+	+	+	+
 58. C ₂₄ H ₃₀ N ₆ O ₂	+	+	+	+	+	+
 59. C ₂₃ H ₂₈ N ₆ O ₂	+	+	+	+	+	+
 60. C ₂₃ H ₂₈ N ₆ O	+	+	+	+	+	+
 61. C ₂₁ H ₂₄ N ₄ O ₂	-	-	+	+	+	NT
 62. C ₂₃ H ₂ BN ₆ O	+	+	+	+	+	+
 63. C ₂₃ H ₂₈ NSO ₂	+	+	+	+	+	+
 64. C ₂₄ H ₃₀ N ₆ O ₂	+	+	+	+	+	+

Tabla 1 (continuación)

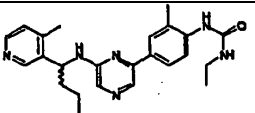
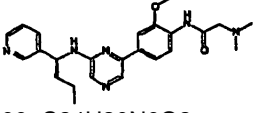
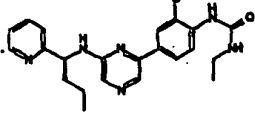
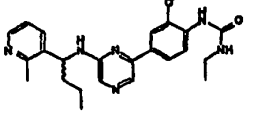
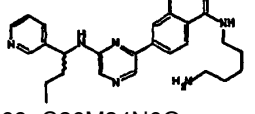
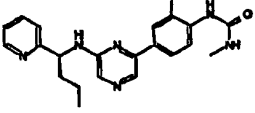
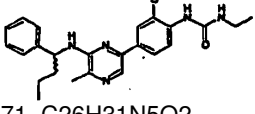
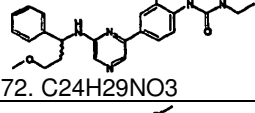
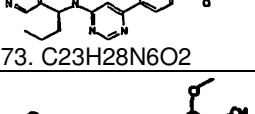
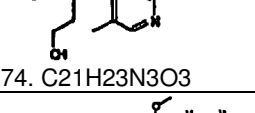
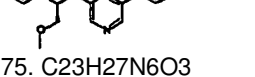
QUÍMICA*	DU145	PC3	K562	TelJak2	TelJak3	Tubulina
 65. C24H30N6O	+	+	+	+	+	+
 66. C24H30N6O2	+	+	+	+	+	NT
 67. C23H28N6O2	+	+	+	+	+	+
 68. C24H30N6O2	+	+	+	+	+	+
 69. C26M34N6O	-		+	+	+	NT
 70. C22H26NSO2	+	+	+	+	+	+
 71. C26H31N5O2	+	+	+	+	+	+
 72. C24H29NO3	+	+	+	+	+	+
 73. C23H28N6O2	+	+	+	+	+	+
 74. C21H23N3O3	+	-	+	+	+	NT
 75. C23H27N6O3	+	+	+	+	+	+

Tabla 1 (continuación)

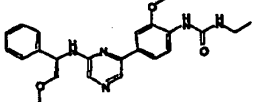
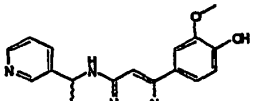
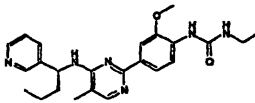
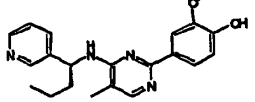
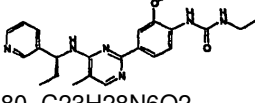
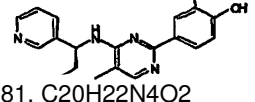
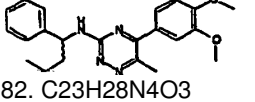
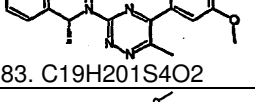
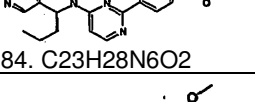
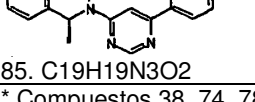
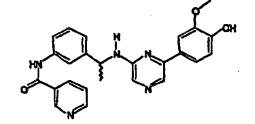
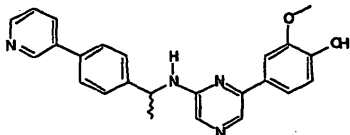
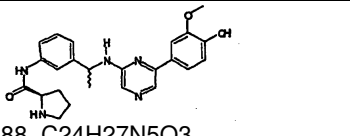
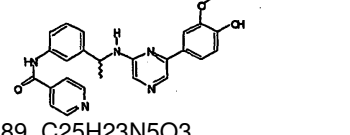
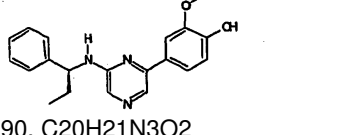
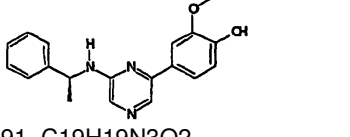
QUÍMICA*	DU145	PC3	K562	TelJak2	TelJak3	Tubulina
 76. C ₂₄ H ₂₉ N ₆ O ₃	+	+	+	+	+	+
 77. C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₂	+	+	+	+	+	+
 78. C ₂₄ H ₃₀ N ₆ O ₂	+	+	+	+	+	+
 79. C ₂₁ H ₂₄ N ₄ O ₂	+	+	+	+	+	+
 80. C ₂₃ H ₂₈ N ₆ O ₂	+	+	+	+	+	+
 81. C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₂	+	+	+	+	+	+
 82. C ₂₃ H ₂₈ N ₄ O ₃	-	-	+	+	+	NT
 83. C ₁₉ H ₂₀ S ₄ O ₂	-	-	+	+	+	NT
 84. C ₂₃ H ₂₈ N ₆ O ₂	+	+	+	+	+	+
 85. C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₂	+	+	+	+	+	+
* Compuestos 38, 74, 78 a 81 y 84 son ejemplos de la invención. Los compuestos 1 a 37, 39 a 73, 75 a 77, 82, 83 y 85 a 91 son ejemplos de referencia.						
 86. C ₂₅ H ₂₃ N ₅ O ₃	+	+	+	+		

Tabla 1 (continuación)

QUÍMICA*	DU145	PC3	K562	TelJak2	TelJak3	Tubulina
 87. C ₂₄ H ₂₂ N ₄ O ₂	+	+	+	+		
 88. C ₂₄ H ₂₇ N ₅ O ₃	+	+	+	+		
 89. C ₂₅ H ₂₃ N ₅ O ₃	+	+	+	+		
 90. C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₂	+	+	+	+		
 91. C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₂	+	+	+	+		

Referencias

5

1. Jordan M A. y Wilson L. (1998) Microtubules and actin filaments: dynamic targets for cancer chemotherapy. *Curr. Op. Cell Biol.*, 10, 123-130.

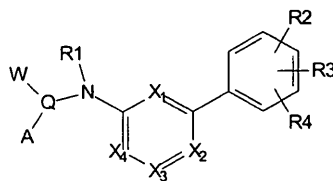
10

2. Jordan MA, Margolis RL, Himes RH, Wilson L., (1986) Identification of a distinct class of vinblastine binding sites on microtubules. *J. Mol. Biol.* 187:61-73

3. Rai SS, y Wolff J., (1996) Localization of the vinblastine-binding site on β -tubulin. *J. Biol Chem.* 271:14707-11

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula general (V)



5

o sus profármacos, sales, hidratos, solvatos, formas cristalinas, enantiómeros o diastereómeros farmacéuticamente aceptables, en la que:

10 X_1 y X_2 son N y X_3 y X_4 son C sustituidos independientemente con Y;

R1 es H, alquilo C_{1-6} , alquilo $C_{1-6}NR5R6$, alquilo $C_{1-6}NR5COR6$, alquilo $C_{1-6}NR5SO_2R6$, alquilo $C_{1-6}CO_2R5$, alquilo $C_{1-6}CONR5R6$, en la que R5 y R6 son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-4} , arilo, hetarilo, alquil C_{1-4} arilo, alquil C_{1-4} hetarilo o pueden estar unidos para formar un anillo de 3 a 8 eslabones opcionalmente sustituido que contiene un átomo seleccionado de entre O, S y NR7;

15

R7 se selecciona de entre H y alquilo C_{1-4} ;

R2 se selecciona de entre OH, alquilo OC_{1-6} , alquilo $C_{1-6}OH$, alquilo $OC_{2-6}OH$, alquilo $C_{1-6}NR8R9$, alquilo $OC_{2-6}NR8R9$, alquilo $C_{1-6}NR8COR9$, alquilo $OC_{2-6}NR8COR9$, alquil C_{1-6} hetarilo, alquil OC_{2-6} hetarilo, OCONR8R9, NR8COOR9, NR10CONR8R9, CONR8R9 y NR8COR12;

20

R8 y R9 son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-4} , alquilo $C_{1-4}NR11R13$, hetarilo o ciclohetalquil, o pueden estar unidos para formar un anillo de 3 a 8 eslabones sustituido opcionalmente que contiene opcionalmente un átomo seleccionado de entre O, S y NR14;

25

R12 es alquilo C_{2-4} , alquilo $C_{1-4}NR11R13$, hetarilo o ciclohetalquilo;

R11 y R13 son cada uno independientemente H o alquilo C_{1-4} , o puede unirse para formar un anillo de 3 a 8 eslabones sustituido opcionalmente que contiene un átomo seleccionado de entre O, S y NR14;

30

R14 se selecciona de entre H y alquilo C_{1-4} ;

R10 es H o alquilo C_{1-4} ;

35

R3 y R4 son cada uno independientemente H, halógeno, alquilo C_{1-4} , OH, alquilo OC_{1-4} , CF_3 , u OCF_3 ;

Q es alquilo C_{1-4} ;

W se selecciona de entre alquilo C_{1-4} y alqueno C_{2-6} ; en la que alquilo C_{1-4} o alqueno C_{2-6} pueden sustituirse opcionalmente con alquilo C_{1-4} , OH, alquilo OC_{1-4} o NR15R16;

40

R15 y R16 son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} cicloalquilo, alquil C_{1-4} ciclohetalquil, arilo o hetarilo, o pueden unirse para formar un anillo de 3 a 8 eslabones sustituido opcionalmente que contiene un átomo seleccionado de entre O, S y NR17;

45

R17 se selecciona de entre H y alquilo C_{1-4} ;

A es arilo, hetarilo sustituido opcionalmente con 0 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de entre halógeno, alquilo C_{1-4} , CF_3 , arilo, hetarilo, OCF_3 , alquilo OC_{1-4} , alquilo $OC_{2-5}NR18R19$, Oarilo, Ohetarilo, CO_2R18 , CONR18R19, NR18R19, alquilo $C_{1-4}NR18R19$, NR20alquilo $C_{1-4}NR18R19$, NR18COR19, NR20CONR18R19 y NR18SO₂R19;

50

R18 y R19 son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} ciclohetalquilo, arilo, hetarilo, alquil C_{1-4} arilo o alquil C_{1-4} hetarilo, o pueden unirse para formar un anillo de 3 a 8 eslabones sustituido que contiene un átomo seleccionado de entre O, S y NR21;

55

R21 se selecciona de entre H y alquilo C_{1-4} ;

60 R20 se selecciona de entre H y alquilo C_{1-4} ;

Y se selecciona de entre H, alquilo C₁₋₄, OH y NR₂₂R₂₃;

R₂₂ y R₂₃ son cada uno independientemente H o alquilo C₁₋₄;

en los que los profármacos se seleccionan de entre fosfatos ácidos, sales de fosfato y ésteres de fosfato unidos por un enlace fósforo-oxígeno a un OH libre del compuesto de fórmula general (V),

en la que el compuesto no es N-{2-[4-(benciloxi)fenil]4-pirimidinil}fenilalaninato de metilo ni (N-{2-[4-(benciloxi)fenil]4-pirimidinil}fenilalanina.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R₂ se selecciona de entre alquilo C₁₋₆OH, alquilo OC₂₋₆OH, alquilo C₁₋₆NR₈R₉, alquilo OC₂₋₆NR₈R₉, alquilo C₁₋₆NR₈COR₉, alquilo OC₂₋₆NR₈COR₉, alquil C₁₋₆ hetarilo, alquil OC₂₋₆ hetarilo, OCONR₈R₉, NR₈COOR₉, NR₁₀CONR₈R₉, CONR₈R₉ y NR₈COR₁₂.

3. Compuesto según la reivindicación 2, en el que:

R₁ es H, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆NR₅R₆, en la que R₅ y R₆ son cada uno independientemente H, alquilo C₁₋₄, arilo, hetarilo, o pueden estar unidos para formar un anillo de 3 a 8 eslabones opcionalmente sustituido que contiene un átomo seleccionado de entre O, S y NR₇;

Q es CH;

W se selecciona de entre alquilo C₁₋₄ y alqueno C₂₋₆; en el que alquilo C₁₋₄ o alqueno C₂₋₆ pueden sustituirse opcionalmente con alquilo C₁₋₄, OH, alquilo OC₁₋₄ o NR₁₅R₁₆;

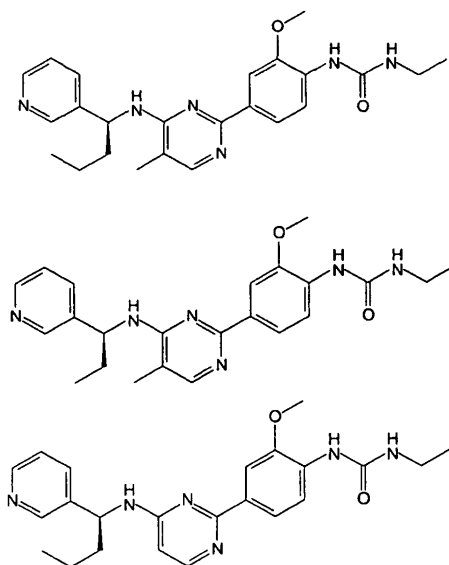
R₁₅ y R₁₆ son cada uno independientemente H, alquilo C₁₋₄, o pueden unirse para formar un anillo de 3 a 8 eslabones opcionalmente sustituido que contiene un átomo seleccionado de entre O, S y NR₁₇;

A es arilo o hetarilo opcionalmente sustituido con 0 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, alquilo C₁₋₄, CF₃, arilo, hetarilo, OCF₃, alquilo OC₁₋₄, alquilo OC₂₋₅NR₁₈R₁₉, Oarilo, Ohetarilo, CO₂R₁₈, CONR₁₈R₁₉, NR₁₈R₁₉, alquilo C₁₋₄NR₁₈R₁₉, NR₂₀alquilo C₁₋₄NR₁₈R₁₉, NR₁₈COR₁₉, NR₂₀CONR₁₈R₁₉ y NR₁₈SO₂R₁₉; e

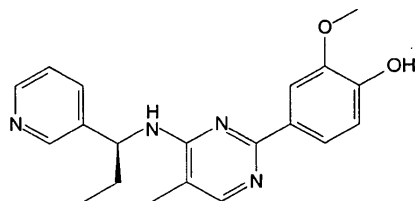
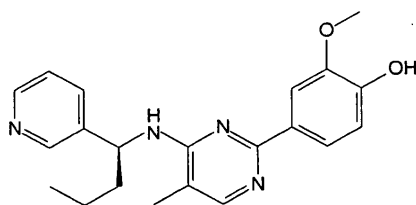
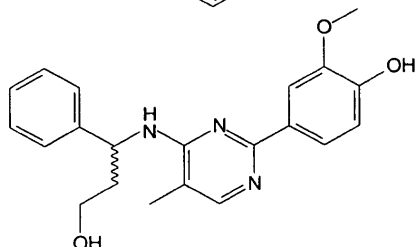
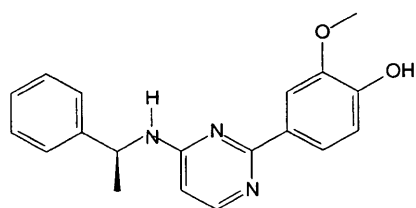
Y se selecciona de entre H, alquilo C₁₋₄, OH y NR₂₂R₂₃.

4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que cuando A es arilo es fenilo o naftilo insustituido.

5. Compuesto según la reivindicación 2, en el que el compuesto se selecciona de entre el grupo constituido por:

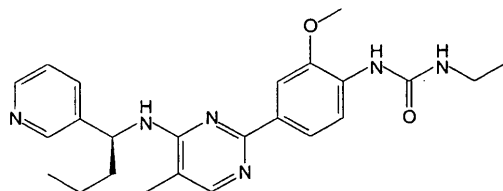


6. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de entre el grupo constituido por:



5

7. Compuesto según la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula:



10

o su profármaco, sal, hidrato, solvato, forma cristalina, enantiómero o diastereómero.

8. Composición que comprende un vehículo y por lo menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

15

9. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o composición según la reivindicación 8 para su utilización en el tratamiento de un trastorno o enfermedad relacionado con la hiperproliferación en un paciente.

20

10. Compuesto o composición según la reivindicación 9, en el que el trastorno o enfermedad relacionado con la hiperproliferación se puede tratar mediante la modulación de la polimerización de microtúbulos.

11. Compuesto o composición según la reivindicación 9 ó 10, en el que el trastorno o enfermedad relacionado con la hiperproliferación se selecciona de entre el grupo constituido por cáncer, enfermedades infecciosas, restenosis vascular o enfermedades inflamatorias.

25

12. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o composición según la reivindicación 8 para su utilización en el tratamiento de un trastorno o enfermedad relacionado con la proteína-cinasa en un paciente.

30

13. Compuesto o composición según la reivindicación 12, en el que el trastorno o enfermedad relacionado con la proteína-cinasa se selecciona de entre el grupo constituido por atopía, hipersensibilidad mediada por células, enfermedades reumáticas, otras enfermedades autoinmunitarias y enfermedades víricas.

14. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o composición según la reivindicación 8 para su utilización en el tratamiento de enfermedades y afecciones asociadas a la inflamación y la infección.

5 15. Utilización de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o de una composición según la reivindicación 8 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de (a) un trastorno o enfermedad relacionado con la hiperproliferación, (b) un trastorno o enfermedad relacionado con la proteína-cinasa, o (c) enfermedades o afecciones asociadas a la inflamación y la infección.