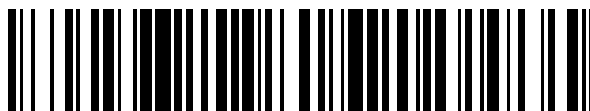


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 369 282**

51 Int. Cl.:
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06708816 .1**
96 Fecha de presentación: **27.03.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1869037**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.12.2007**

54 Título: **INHIBIDORES HETEROBICÍCLICOS DE VHC.**

30 Prioridad:
25.03.2005 US 665151 P
12.05.2005 US 680405 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.11.2011

73 Titular/es:
TIBOTEC PHARMACEUTICALS
EASTGATE VILLAGE EASTGATE LITTLE ISLAND
CO CORK, IE

72 Inventor/es:
SIMMEN, Kenneth Alan;
CHAKRAVARTY, Sarvajit;
HART, Barry;
SURLERAUX, Dominique Louis Nestor Ghislain;
LIN, Tse-I;
LENZ, Oliver y
RABOISSON, Pierre, Jean-Marie, Bernard

74 Agente: **Lehmann Novo, Isabel**

ES 2 369 282 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 heterobíciclicos del VHC.

- 5 La invención se refiere al uso de ciertos compuestos de pirimidina bicíclicos fusionados que tienen un grupo 4-piridilamina sustituido con amida en el anillo pirimidina para la fabricación de un medicamento para tratar trastornos asociados con hepatitis C.

Antecedentes técnicos

- 10 El factor de crecimiento transformante beta (TGF β) define una súper familia de proteínas que incluye, por ejemplo, TGF β 1, TGF β 2 y TGF β 3, que son moduladores pleiotrópicos del crecimiento y la diferenciación celular, el desarrollo embrionario y óseo, la formación de la matriz extracelular, la hematopoyesis, y las respuestas inmunitaria e inflamatoria (Roberts y Sporn Handbook of Experimental Pharmacology (1990) 95:419-58; Massague, et al., Ann. Rev. Cell. Biol. (1990) 6:597-646). Otros miembros de esta súper familia incluyen activina, inhibina, la proteína morfogenética del tejido óseo y la sustancia inhibidora de Mullerian. Los miembros de la familia de TGF β inician las vías de señalización intracelulares que conducen en último término a la expresión de los genes que regulan el ciclo celular, controlan las respuestas proliferativas, o se relacionan con las proteínas de la matriz extracelular que hacen de mediadoras en la señalización celular de afuera hacia adentro, la adhesión celular, la migración y la comunicación intercelular.

- 25 Por consiguiente, los inhibidores de la vía de señalización intracelular de TGF β son tratamientos útiles para las enfermedades fibroproliferativas. Específicamente, las enfermedades fibroproliferativas incluyen trastornos renales asociados con una actividad de TGF β no regulada y una fibrosis excesiva que incluyen glomerulonefritis (GN), como GN proliferativa mesangial, GN inmunitaria y GN creciente. Otras afecciones renales incluyen nefropatía diabética, fibrosis renal intersticial, fibrosis renal en pacientes trasplantados que reciben ciclosporina y nefropatía asociada con VIH. Los trastornos vasculares del colágeno incluyen esclerosis sistémica progresiva, polimiositis, esclerodermia, dermatomiositis, fascitis eosinofílica, morfea, o los trastornos asociados con la aparición del síndrome de Raynaud. Las fibrosis pulmonares que resultan de una excesiva actividad de TGF β incluyen síndrome de dificultad respiratoria en adultos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis pulmonar idiopática y fibrosis pulmonar intersticial a menudo asociada con trastornos autoinmunitarios, como lupus eritematoso sistémico y esclerodermia, contacto con productos químicos o alergias. Otra enfermedad autoinmunitaria asociada con características fibroproliferativas es la artritis reumatoide. Las afecciones fibroproliferativas se pueden asociar con procedimientos quirúrgicos oculares. Dichos procedimientos incluyen cirugía de reparación de desprendimiento de retina acompañada de vitreorretinopatía proliferativa, extirpación de cataratas con implantación de lentilla intraocular e implantación de drenaje post cirugía de glaucoma

- 40 Además, los miembros de la familia de TGF β se asocian con el progreso de varios cánceres. M.P. de Caestecker, E. Piek, y A.B. Roberts, J. National Cancer Inst., 92(17), 1388-1402 (2000). Por ejemplo, se encontró que TGF β 1 inhibe la formación de tumores, probablemente por inhibición de la proliferación de células no transformadas. Sin embargo, una vez que se forma el tumor, TGF β 1 promueve el crecimiento del mismo. N. Dumont y C.L. Arteaga, Breast Cancer Res., Vol. 2, 125-132 (2000). Por consiguiente los inhibidores de la vía de TGF β también son útiles para el tratamiento de muchas formas de cáncer, como cáncer de pulmón, cáncer de piel y cáncer colorrectal. En particular, son útiles para tratar el cáncer de mama, de páncreas y de cerebro, inclusive glioma.

- 50 Los compuestos de la invención son derivados de pirimidina que tienen un anillo adicional fusionado a la pirimidina. La publicación PCT WO01/47921 describe compuestos de pirimidina y triazina que son inhibidores de las actividades de las quinasas asociadas con varias afecciones inflamatorias, a diferencia del tratamiento de trastornos fibroproliferativos descrito en este documento. La publicación PCT mencionada antes, describe el uso de los compuestos dados a conocer únicamente para el tratamiento de los aspectos inflamatorios de ciertas enfermedades autoinmunitarias. Por otra parte, los compuestos descritos difieren de los descritos en este documento en virtud de las sustituciones requeridas en el núcleo de pirimidina; entre otras diferencias, los compuestos dados a conocer en la publicación PCT no incluyen fenilo unido directamente al anillo pirimidina.

- 55 Dos solicitudes de patente de los Estados Unidos publicadas, publicaciones N° US 2004-0132159-A1 y US 2005/0004143-A1 dan a conocer compuestos relacionados, algunos de los cuales tienen un grupo 4-piridilamina en C-4 de la pirimidina. Esas solicitudes, sin embargo, dan a conocer una preferencia por ciertos sustituyentes dadores de electrones en el anillo piridina del grupo 4-piridilamina, incluidos los grupos alquilo, amina y alcoxi, y no dan a conocer una posición preferida para los sustituyentes. La presente invención estipula compuestos que incluyen específicamente una 4-piridilamina que contiene un grupo carboxamida esencial unido en la posición 3 del anillo piridina.

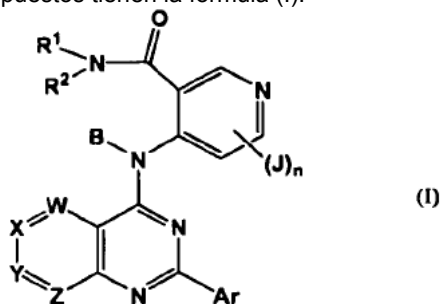
La patente de los Estados Unidos N° 6,476,031 también da a conocer compuestos que contienen un anillo quinazolina, que puede ser un derivado bicíclico fusionado de una pirimidina; incluye compuestos en los que el anillo

quinazolina esta enlazado a un grupo arilo en el C-4 de la quinazolina. Se informa que los compuestos actúan en el sitio de TGFβ, y los compuestos pueden incluir un grupo 4-piridilamina como el grupo arilo enlazado a la quinazolina en el C-4. No obstante, esa patente sólo da a conocer un compuesto quinazolina enlazado a un piridilo sin sustituir. No da a conocer ningún compuesto con un 4-piridilo que incluya un sustituyente amida como los que están en la posición 3 del grupo 4-piridilo en los compuestos de la presente invención.

WO 2003/097615 y WO 2004/047818 también dan a conocer derivados de quinazolina, su actividad inhibitoria de TGFβ y su uso en el tratamiento de trastornos que se benefician de la inhibición de TGFβ.

Divulgación de la invención

La invención apunta al uso de ciertos compuestos para la fabricación de un medicamento que se usa para tratar una infección por VHC. Los compuestos tienen la fórmula (I):



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde:

R¹ representa H u OH, o un grupo alquilo, alcoxi, heteroalquilo, amino, acilo, heteroacilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

R² representa H o un grupo alquilo, heteroalquilo, acilo, heteroacilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

B representa H o un grupo acilo C1-C8 que puede estar sustituido o sin sustituir;

cada uno de W, X, Y y Z es independientemente C-H, C-J o N, siempre que no más de dos de W, X, Y y Z representen N;

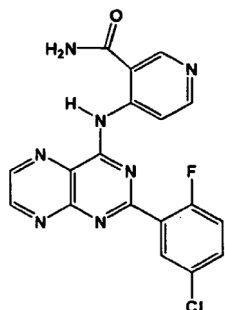
Ar representa un anillo fenilo opcionalmente sustituido;

cada J representa independientemente halo, OH, SH, o alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, heteroalqueno, heteroalquino, arilo, acilo, heteroacilo, o heteroarilo opcionalmente sustituidos, o NR¹R², NO₂, CN, CF₃, COOR, CONR₂, o SO₂R, donde cada R es independientemente H o un grupo alquilo, alqueno, alquino, acilo, arilo, heteroalquilo, heteroalqueno, heteroalquino, heteroacilo o heteroarilo opcionalmente sustituido,

R¹ y R² de cualquier NR¹R² se pueden ciclar para formar un anillo de 3-8 miembros que puede ser saturado, insaturado o aromático, y contener 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como miembros del anillo, y estar opcionalmente sustituido; y

n es 0-3;

cada una de las porciones alquilo, alqueno y alquino definidas en este documento es de cadena lineal, de cadena ramificada o cíclica; y



siempre que el compuesto no sea 4-[2-(5-cloro-2-fluorofenilo)-pteridin-4-ilamino]-nicotinamida.

Modos de llevar a cabo la invención

Los compuestos de fórmula (I) son útiles para tratar la infección por VHC.

Los compuestos de la presente invención muestran además actividad antiviral contra el virus de la hepatitis C.

Los compuestos de la invención

5 Los compuestos útiles de la invención son derivados bicíclicos fusionados de pirimidina que contienen sustituyentes obligatorios en las posiciones correspondientes a las posiciones 2 y 4 del anillo pirimidina. Las pirimidinas bicíclicas tienen además otro anillo aromático fusionado a la pirimidina en las posiciones 5 y 6 del anillo pirimidina. Incluyen además un grupo 4-piridilamina en la posición 4 del anillo pirimidina y un grupo fenilo en la posición 2 del anillo pirimidina. Opcionalmente, el grupo 4-piridilo puede ser un piridina-N-óxido. Los compuestos incluyen además un grupo amida que está unido en la posición 3 del anillo piridilo a través del carbono de su grupo carbonilo. También puede haber otros sustituyentes en los anillo pirimidina, piridina y fenilo y en el anillo aromático fusionado a la pirimidina.

15 Según se usa en este documento, los términos "alquilo", "alquenilo" y "alquinilo" incluyen radicales hidrocarburo monovalentes de cadena lineal, de cadena ramificada y cíclicos, y sus combinaciones, que contienen sólo C e H cuando no están sustituidos. Los ejemplos incluyen metilo, etilo, isobutilo, ciclohexilo, ciclopentiletilo, 2-propenilo, 3-butenilo y análogos. El número total de átomos de carbono en cada uno de dichos grupos se describe a veces en este documento, por ejemplo, como 1-10C o como C1-C10 cuando el grupo puede contener hasta diez átomos de carbono. Cuando es posible que los átomos de carbono sean reemplazados por heteroátomos (N, O y típicamente S) como en los grupos heteroalquilo, por ejemplo, los números que describen al grupo representan la suma del número de átomos de carbono del grupo más el número de dichos heteroátomos que están reemplazando átomos de carbono.

25 Típicamente, los sustituyentes alquilo, alquenilo y alquinilo de la invención contienen 1-10C (alquilo) o 2-10C (alquenilo o alquinilo). Preferentemente contienen 1-8C (alquilo) o 2-8C (alquenilo o alquinilo). Algunas veces contienen 1-4C (alquilo) o 2-4C (alquenilo o alquinilo). Un grupo individual puede incluir más de un tipo de enlaces múltiples o más de un enlace múltiple; dichos grupos están incluidos en la definición del término "alquenilo" cuando contienen al menos un doble enlace carbono-carbono, y están incluidos en el término "alquinilo" cuando contienen al menos un triple enlace carbono-carbono. Los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo están a menudo sustituidos en la medida en que dichas sustituciones tengan sentido químicamente. Los sustituyentes típicos incluyen, pero no exclusivamente, halo, =O, =N-CN, =N-OR, =NR, OR, NR₂, SR, SO₂R, SO₂NR₂, NRSO₂R, NRCONR₂, NRCOOR, NRCOR, CN, COOR, CONR₂, OOCR, COR y NO₂, donde cada R es independientemente H, alquilo C1-C8, heteroalquilo C2-C8, acilo C1-C8, heteroacilo C2-C8, alquenilo C2-C8, heteroalquenilo C2-C8, alquinilo C2-C8, heteroalquinilo C2-C8, arilo C6-C10 o heteroarilo C5-C10, y cada R estar opcionalmente sustituido con halo, =O, =N-CN, =N-OR, =NR', OR', NR'₂, SR', SO₂R', SO₂NR'₂, NR'SO₂R', NR'CONR'₂, NR'COOR', NR'COR', CN, COOR', CONR'₂, OOCR', COR' y NO₂, donde cada R' es independientemente H, alquilo C1-C8, heteroalquilo C2-C8, acilo C1-C8, heteroacilo C2-C8, arilo C6-C10 o heteroarilo C5-C10. "Heteroalquilo", "heteroalquenilo" y "heteroalquinilo" se definen de manera similar a los grupos hidrocarburo correspondientes (alquilo, alquenilo y alquinilo), pero el término "hetero" se refiere a grupos que contienen 1-3 heteroátomos de O, S o N o sus combinaciones en el esqueleto; por lo tanto al menos un átomo de carbono de un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo correspondiente es reemplazado por uno de los heteroátomos especificados para formar un grupo heteroalquilo, heteroalquenilo o heteroalquinilo. Los tamaños típicos y preferidos para las heteroformas de los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo son los mismos que para los grupos hidrocarburo correspondientes, y los sustituyentes que pueden estar presentes en las heteroformas son los mismos que los descritos antes para los grupos hidrocarburo. Por razones de estabilidad química, se comprende también que, a menos que se indique algo diferente, dichos grupos no incluyen más de dos heteroátomos contiguos excepto cuando está presente un grupo oxo en N o S como en un grupo nitro o sulfonilo.

50 Si bien "alquilo" según se usa en este documento incluye los grupos cicloalquilo y cicloalquilalquilo, el término "cicloalquilo" se puede usar en este documento para describir un grupo carbocíclico no aromático que está típicamente conectado a través de un átomo de carbono del anillo, y "cicloalquilalquilo" se puede usar para describir un grupo carbocíclico no aromático que está conectado a la molécula a través de cualquier grupo de enlace alquilo. De manera similar, "heterociclilo" se puede usar para describir un grupo cíclico no aromático que contiene al menos un heteroátomo como miembro del anillo y que está típicamente conectado a la molécula a través de un átomo del anillo, que puede ser C o N; y "heterocicilalquilo" se puede usar para describir un grupo como ese que está conectado a otra molécula a través de un grupo de enlace. Los tamaños y sustituyentes que son adecuados para los grupos cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo son los mismos que los descritos antes para los grupos alquilo. Según se usa en este documento, esos términos también incluyen anillos que contienen uno o dos enlaces dobles, siempre y cuando el anillo no sea aromático.

60 Según se usa en este documento, "acilo" abarca grupos que comprenden un radical alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo o arilalquilo unido a una de las dos posiciones de valencia disponibles de un átomo de carbono de un grupo carbonilo, y heteroacilo se refiere a los grupos correspondientes donde al menos un carbono diferente del carbono

del grupo carbonilo ha sido reemplazado por un heteroátomo elegido entre N, O y S. Por lo tanto heteroacilo incluye, por ejemplo, $-C(=O)OR$ y $-C(=O)NR_2$ así como $-C(=O)$ -heteroarilo.

Los grupos acilo y heteroacilo están enlazados a cualquier grupo o molécula a los cuales están unidos a través de la Valencia abierta del átomo de carbono del grupo carbonilo. Típicamente, son grupos acilo C1-C8, que incluyen formilo, acetilo, pivaloilo y benzoilo, y grupos heteroacilo C2-C8, que incluyen metoxiacetilo, etoxicarbonilo y 4-piridinilo. Los grupos hidrocarburo, los grupos arilo y las heteroformas de dichos grupos que comprenden un grupo acilo o heteroacilo pueden estar sustituidos con los sustituyentes descritos en este documento como sustituyentes generalmente adecuados para cada uno de los componentes correspondientes del grupo acilo o heteroacilo.

Porción "aromática" o porción "arilo" se refiere a una porción monocíclica o bicíclica fusionada que tiene las características bien conocidas de la aromaticidad; los ejemplos incluyen fenilo y naftilo. De manera similar, "heteroaromático" y "heteroarilo" se refieren a ese tipo de sistemas de anillo monocíclicos o bicíclicos fusionados que contienen como miembros del anillo uno o más heteroátomos seleccionados entre O, S y N. La inclusión de un heteroátomo permite la aromaticidad en anillos de 5 miembros así como en anillos de 6 miembros. Los sistemas heteroaromáticos típicos incluyen grupos monocíclicos aromáticos C5-C6 como piridilo, pirimidilo, pirazinilo, tienilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, oxazolilo e imidazolilo y las porciones bicíclicas fusionadas formadas mediante fusión de uno de esos grupos monocíclicos con un anillo fenilo o con cualquiera de los grupos monocíclicos heteroaromáticos para formar un grupo bicíclico C8-C10 como indolilo, bencimidazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, isoquinolilo, quinolilo, benzotiazolilo, benzofuranilo, pirazolopiridilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo y análogos. Cualquier sistema de anillo monocíclico o bicíclico fusionado que tenga las características de aromaticidad en términos de la distribución de electrones en todo el sistema de anillo está incluido en esta definición. También incluye grupos bicíclicos en los que al menos el anillo que está directamente unido al resto de la molécula tiene las características de aromaticidad. Típicamente, el sistema de anillo contiene 5-12 átomos en el anillo. Preferentemente los heteroarilos monocíclicos contienen 5-6 miembros en el anillo y los heteroarilos bicíclicos contienen 8-10 miembros en el anillo

Las porciones arilo y heteroarilo pueden estar sustituidas con diversos sustituyentes que incluyen halo, alquilo C1-C8, alquenilo C2-C8, alquinilo C2-C8, OR, NR_2 , SR, SO_2R , SO_2NR_2 , $NRSO_2R$, $NRCONR_2$, $NRCOOR$, $NRCOR$, CN, $COOR$, $CONR_2$, $OOOR$, COR y NO_2 , donde cada R es independientemente H, alquilo C1-C8, heteroalquilo C2-C8, alquenilo C2-C8, heteroalquenilo C2-C8, alquinilo C2-C8, heteroalquinilo C2-C8, arilo C6-C10, heteroarilo C5-C10, arilalquilo C7-C12 o heteroarilalquilo C6-C12, y cada R está opcionalmente sustituido como se describe antes para los grupos alquilo.

De manera similar, "arilalquilo" y "heteroarilalquilo" se refieren a sistemas de anillo aromáticos y heteroaromáticos que están enlazados a su punto de unión a través de un grupo de enlace como un alquileo, incluidos los grupos de enlace, sustituidos o sin sustituir, saturados e insaturados, cíclicos o acíclicos. Típicamente el grupo de enlace es alquilo C1-C8 o una de sus heteroformas. Estos grupos de enlace pueden también incluir un grupo carbonilo, que los hace capaces de proporcionar sustituyentes como porciones acilo o heteroacilo. Un anillo arilo o heteroarilo en un grupo arilalquilo o heteroarilalquilo puede estar sustituido con los mismos sustituyentes descritos antes para los grupos arilo. Preferentemente, un grupo arilalquilo incluye un anillo fenilo opcionalmente sustituido con los grupos definidos antes para los grupos arilo y un alquileo C1-C4 sin sustituir o sustituido con uno o dos grupos alquilo C1-C4 o grupos heteroalquilo, donde los grupos alquilo o heteroalquilo se pueden ciclar opcionalmente para formar un anillo como ciclopropano, dioxolano o oxaciclopentano. De manera similar, un grupo heteroarilalquilo incluye un grupo heteroarilo monocíclico C5-C6 que está opcionalmente sustituido con los grupos descritos antes como sustituyentes típicos en los grupos arilo y un alquileo C1-C4 sin sustituir o sustituido con uno o dos grupos alquilo C1-C4 o grupos heteroalquilo, o incluye un anillo fenilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo monocíclico C5-C6 y un heteroalquileo C1-C4 sin sustituir o sustituido con uno o dos grupos alquilo C1-C4 o heteroalquilo, donde los grupos alquilo o heteroalquilo pueden ciclarse opcionalmente para formar un anillo como ciclopropano, dioxolano u oxaciclopentano.

Cuando un grupo arilalquilo o heteroarilalquilo se describe como opcionalmente sustituido, los sustituyentes pueden estar en la porción alquilo o heteroalquilo o en la porción arilo o heteroarilo del grupo. Los sustituyentes opcionalmente presentes en la porción alquilo o heteroalquilo son los mismos descritos antes para los grupos alquilo en general, los sustituyentes opcionalmente presentes en la porción arilo o heteroarilo son los mismos que los descritos antes para los grupos arilo en general.

Los grupos "arilalquilo" según se usa en este documento son grupos hidrocarburo que no están sustituidos, y se describen por el número total de átomos de carbono en el anillo y el alquileo o grupo de enlace similar. Por lo tanto un grupo bencilo es un grupo arilalquilo C7 y feniletilo es un arilalquilo C8. "Heteroarilalquilo" según se describió antes se refiere a una porción que comprende un grupo arilo que está unido a través de un grupo de enlace y difiere de "arilalquilo" en que al menos un átomo del anillo de la porción arilo o un átomo del grupo de enlace es un heteroátomo seleccionado entre N, O y S. Los grupos heteroarilalquilo se describen en este documento de acuerdo con el número total de átomos en el anillo y el grupo de enlace combinados, e incluyen grupos arilo enlazados a

través de un grupo de enlace heteroalquilo, grupos heteroarilo enlazados a través de un grupo de enlace hidrocarburo como un alquileo; y grupos heteroarilo enlazados a través de un grupo de enlace heteroalquilo. Por lo tanto, por ejemplo, heteroarilalquilo C7 incluiría piridilmetilo, fenoxi y N-pirrolilmetoxi.

- 5 "Alquileo" según se usa en este documento se refiere a un grupo hidrocarburo divalente; y por ser divalente se puede enlazar a otros dos grupos. Típicamente se refiere a $-(CH_2)_n-$ donde n es 1-8 y preferentemente n es 1-4, aunque cuando se especifique, un alquileo también puede estar sustituido con otros grupos, y puede tener otras longitudes, y las valencias abiertas no necesitan estar en extremos opuestos de la cadena. Por lo tanto $-CH(Me)-$ y $-C(Me)_2-$ también pueden ser mencionados como alquileos, al igual que grupos cíclicos como ciclopropan-1,1-diilo.
- 10 Cuando un grupo alquileo está sustituido, los sustituyentes incluyen los que están típicamente presentes en los grupos alquilo según se describió en este documento.

15 En general, cualquier grupo alquilo, alqueno, alquino, acilo, arilo o arilalquilo, o cualquiera de las heteroformas de esos grupos que esté contenida en un sustituyente puede a su vez ella misma estar opcionalmente sustituida con sustituyentes adicionales. La naturaleza de esos sustituyentes es similar a la de los descritos con respecto a los propios sustituyentes primarios, si los sustituyentes no se describen de otra manera. Por consiguiente, cuando una realización de, por ejemplo, R^7 es alquilo, este alquilo puede estar opcionalmente sustituido con los sustituyentes restantes listados como realizaciones para R^7 cuando esto tenga sentido químico, y cuando esto no socave el límite de tamaño provisto para el alquilo *per se*; por ejemplo, alquilo sustituido con alquilo o con alqueno simplemente extenderían el límite superior de los átomos de carbono para esas realizaciones, y no está incluido. No obstante, alquilo sustituido con arilo, amino, alcoxi, =O y análogos, estaría incluido en el alcance de la invención, y los átomos de esos grupos sustituyentes no están contabilizados en el número utilizado para describir el grupo alquilo, alqueno, etc. que se está describiendo. Cuando no se especifique el número de sustituyentes, cada uno de dichos grupos alquilo, alqueno, alquino, acilo o arilo puede estar sustituido con un número de sustituyentes de acuerdo con sus valencias disponibles; en particular, cualquiera de esos grupos puede estar sustituido, por ejemplo, con átomos de flúor en cualquiera o en todas sus valencias disponibles.

20

25

30 "Heteroforma" según se usa en este documento se refiere a un derivado de un grupo como un alquilo, arilo o acilo, donde al menos un átomo de carbono del grupo carbocíclico designado ha sido reemplazado por un heteroátomo seleccionado entre N, O y S. Por lo tanto las heteroformas de alquilo, alqueno, alquino, acilo, arilo y arilalquilo son heteroalquilo, heteroalqueno, heteroalquino, heteroacilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, respectivamente. Se entiende que no más de dos átomos de N, O o S están corrientemente conectados secuencialmente, excepto cuando un grupo oxo esta unido a N o S para formar un grupo nitro o sulfonilo.

35 "Opcionalmente sustituido" según se usa en este documento indica que el grupo o grupos particulares que se están describiendo pueden no tener sustituyentes que no sean hidrógeno, o el grupo o los grupos pueden tener uno o más sustituyentes que no sean hidrógeno. A menos que se especifique lo contrario, el número total de dichos sustituyentes que pueden estar presentes es igual al número de átomos de H presentes en la forma sin sustituir del grupo que se está describiendo. Cuando un sustituyente opcional está unido a través de un doble enlace, como un oxígeno de un grupo carbonilo (=O), el grupo toma dos valencias disponibles, de modo que el número total de sustituyentes que puede estar incluido se reduce en concordantemente.

40

"Halo" según se usa en este documento incluye fluoro, cloro, bromo y yodo. A menudo se prefieren fluoro o cloro.

45 "Amino" según se usa en este documento se refiere a NH_2 , pero cuando un amino se describe como "sustituido" u "opcionalmente sustituido", el término incluye $NR'R''$ donde cada R' y R'' es independientemente H, o es un grupo alquilo, alqueno, alquino, acilo, arilo o arilalquilo o una de las heteroformas de esos grupos, y cada uno de los grupos alquilo, alqueno, alquino, acilo, arilo o arilalquilo o las heteroformas de uno de esos grupos está opcionalmente sustituido con los sustituyentes descritos en este documento como adecuados para el grupo correspondiente. El término también incluye formas en las que R' y R'' están enlazados entre sí para formar un anillo de 3-8 miembros que puede ser saturado, insaturado o aromático y contener 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S como miembros del anillo, y estar opcionalmente sustituido con los sustituyentes descritos como adecuados para los grupos alquilo o, si $NR'R''$ es un grupo aromático, estar opcionalmente sustituido con los sustituyentes descritos como típicos para grupos heteroarilo.

50

55

Los compuestos de la invención incluyen un anillo pirimidina, y otro anillo aromático de seis miembros está fusionado en las posiciones C5 y C6 de la pirimidina. La posición C2 de la pirimidina está ocupada por un grupo fenilo opcionalmente sustituido al que se hace mención en la fórmula (I) como Ar. La posición C4 de la pirimidina está enlazada a través de un nitrógeno al carbono C-4 de un anillo piridina. La piridina está sustituida con un grupo amida en la posición 3 del anillo piridilo, y también puede oxidarse a su forma N-óxido. La piridina está opcionalmente sustituida con hasta tres sustituyentes J. En las realizaciones preferidas, la piridina no está oxidada ($m = 0$).

60

Los sustituyentes J pueden estar presentes en el anillo piridina de fórmula (I) en cualquiera o en todas las posiciones que estén expresamente ocupadas. Por lo tanto n en la fórmula (I) puede ser 0-3. En muchas realizaciones preferidas, n es 0; en algunas realizaciones n es 1 o 2.

5 Las realizaciones típicas de J en la fórmula (I) incluyen los sustituyentes descritos en este documento como los sustituyentes para un grupo arilo en general. Las realizaciones preferidas para J incluyen CF_3 y CN, así como halo, C1-C4 alquilo, OR, SR y NR_2 , donde cada R es independientemente H o alquilo C1-C4 o heteroalquilo C1-C4, donde cada alquilo o heteroalquilo está opcionalmente sustituido con los sustituyentes descritos antes para los grupos alquilo, y donde dos grupos R en el N se pueden ciclar opcionalmente para formar un anillo de 3-8 miembros que
10 contenga uno o dos heteroátomos seleccionados entre N, O y S como miembros del anillo. A menudo se prefieren halo, metilo, metoxi y CF_3 para cada J presente.

Ar representa fenilo que puede estar sin sustituir, pero está típicamente sustituido con al menos uno y preferentemente dos o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C1-C4, CN, CF_3 , OR, NO_2 , COOR, $CONR_2$, SO_2R , NR_2 y acilo C1-C8, donde cada R es independientemente H, alquilo C1-C4, acilo C1-C8 o heteroacilo C2-C8. En ciertas realizaciones, Ar está sustituido con uno o dos sustituyentes.

Los sustituyentes de Ar pueden estar en cualquier posición disponible del anillo fenilo, pero frecuentemente un sustituyente ocupa una posición en el anillo adyacente a la del átomo a través del cual Ar está enlazado al anillo pirimidina. Por conveniencia, la posición del anillo fenilo que está unido al anillo pirimidina en la fórmula (I) se indica como posición 1, y las otras posiciones del anillo fenilo se enumeran en relación con esa posición. Las realizaciones preferidas a menudo tienen Ar como un anillo fenilo que está sustituido por al menos un sustituyente halo, que puede estar en la posición 2 de dicho fenilo. Una realización preferida incluye un anillo fenilo sustituido con dos grupos, que pueden ser ambos halo. A menudo se prefiere específicamente 2,5-dihalofenilo, particularmente cuando cada halo es F o Cl; y se prefiere especialmente 2-fluoro-5-clorofenilo.

La carboxamida en el anillo piridina en la fórmula (1) tiene sustituyentes R^1 y R^2 al anillo piridilo específicamente en la posición 3. La elección de R^1 y R^2 es importante por su efecto sobre la actividad intrínseca de los compuestos inhibidores de TGF β , y también puede influir mucho sobre sus propiedades relacionadas con la biodisponibilidad. En algunas realizaciones R^1 es H, OH o NH_2 ; en otras realizaciones R^1 es un grupo alquilo, heteroalquilo, alcoxi, amino, acilo, heteroacilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido. Típicamente, R^1 es alcoxi C1-C8, amino, alquilo C1-C8, heteroalquilo C2-C8, arilo C6-C10, heteroarilo C5-C10, arilalquilo C7-C12, o heteroarilalquilo C6-C12, donde cada uno de los grupos precedentes excepto H está opcionalmente sustituido con los sustituyentes descritos en este documento como sustituyentes adecuados para esos grupos.

Los sustituyentes preferidos para el grupo que contiene R^1 incluyen halo, OH, NH_2 , alquilo C1-C8, heteroalquilo C2-C8, CN, mono- y di-alquil(C1-C8)aminas, COOR, $CONR_2$, $-NC(O)R$, $-C(O)NR_2$, $-NRC(O)OR$, SO_2R SO_2NR_2 , y, cuando las valencias disponibles lo permiten, =O, =N-OR, =N-CN y =N-R. Cada R en esos sustituyentes es independientemente H, alquilo C1-C8, heteroalquilo C2-C8, arilo C6-C10, heteroarilo C5-C10, acilo C1-C8 o heteroacilo C2-C8. Las realizaciones preferidas de R^1 incluyen H, alcoxi C1-C8, NH_2 , alquilo C1-C8 y heteroalquilo C2-C8, donde cada alquilo o heteroalquilo está opcionalmente sustituido como se acaba de describir. Típicamente, no más de uno de R^1 y R^2 es H, de esa manera en muchas realizaciones la amida es una amida secundaria o terciaria.

45 En los compuestos de fórmula (I), R^2 es H, o un grupo alquilo, acilo, heteroacilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^2 es H o un grupo alquilo C1-C8, y en otras es un grupo acilo C1-C8 o heteroacilo C2-C8 o un grupo arilalquilo C7-C12 o heteroarilalquilo C6-C12; en cada una de esas realizaciones cuando R^2 no es H, el grupo representado por R^2 está opcionalmente sustituido con los sustituyentes descritos antes para R^1 . Realizaciones más preferidas son aquellas en las que R^2 representa H u
50 opcionalmente alquilo C1-C8 sustituido, y a menudo se prefiere $R^2 = H$. Los sustituyentes preferidos para R^2 cuando R^2 no es H incluyen halo, OR, NR_2 , COOR y $CONR_2$, donde cada R es independientemente H, alquilo C1-C4 o heteroalquilo C1-C4.

En algunas realizaciones, R^1 y R^2 de $-C(=O)NR^1R^2$, se pueden ciclar para formar un anillo de 3-8 miembros que puede ser saturado, insaturado o aromático, y puede contener 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como miembros del anillo, y puede estar sustituido. En algunas realizaciones preferidas, R^1 y R^2 se ciclan para formar un anillo de 3 a 6 miembros que puede ser saturado o insaturado y contener 0 o 1 heteroátomos además del N al cual están unidos R^1 y R^2 . En otras realizaciones preferidas, R^1 y R^2 se ciclan para formar un anillo saturado de 6 miembros que contiene un heteroátomo que es O o N además del N al cual están unidos R^1 y R^2 .

60 En cada caso, cualquier anillo que esté formado mediante enlace de R^1 y R^2 de NR^1R^2 está opcionalmente sustituido con los sustituyentes que se describen en este documento como sustituyentes adecuados para los grupos alquilo si el anillo así formado no es aromático, o con los sustituyentes descritos antes para los grupos arilo si el anillo formado mediante enlace de R^1 y R^2 es aromático. Los sustituyentes preferidos para el anillo formado por R^1 y R^2

cuando se ciclan incluyen alquilo C1-C4, OR, NR₂, COOR, CONR₂, =O, fenilo y fenil-(CH₂)₁₋₄-, donde cada R es independientemente H o alquilo C1-C4 que está opcionalmente sustituido con los grupos descritos antes como sustituyentes adecuados para los grupos alquilo, y cada fenilo está opcionalmente sustituido con los sustituyentes descritos antes como adecuados para los grupos arilo.

En ciertas realizaciones, R¹ o R² incluye al menos una subestructura que comprende C=O, S=O, P=O o C=N, y en algunas realizaciones al menos uno de R¹ y R² comprende -OH o -NH o una amina terciaria que no está acilada de modo que puede actuar como un aceptor de enlaces de hidrógeno. En ciertas realizaciones elegidas para reducir la posibilidad de metabolismo de la porción amida, R² es H y el grupo amida que se muestra en la fórmula (1) como -C(=O)-NR¹R² no tiene la fórmula -C(=O)-NH-CH₂-CH(OH)-R donde R es H o un grupo hidrocarburo que puede estar sustituido. Los ejemplos de subestructuras que pueden estar presentes en R¹ y/o R² incluyen éteres, aminas, alcoholes, ésteres, amidas, carbamatos, cetonas, sulfonas, sulfonamidas, ésteres fosfato, grupos alquilo o cicloalquilo polihidroxilados incluidos derivados de monosacáridos, amidinas, oximas, guanidinas, cianoguanidinas y análogos. En ciertas realizaciones, al menos uno y preferentemente dos de dichos grupos polares están incluidos en los compuestos de fórmula (1).

B en la fórmula (1) puede ser H o un grupo acilo C1-C8 opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, B es H. Cuando B es un grupo acilo, el compuesto puede servir como profármaco para liberar un compuesto en el que B sea H luego de la hidrólisis metabólica o química para escindir el grupo acilo.

Cada uno de W, X, Y y Z en la fórmula (I) es independientemente CH, CJ o N, siempre que no más de dos de W, X, Y y Z representen N. Por lo tanto la combinación de W, X, Y y Z, junto con los átomos de carbono del anillo pirimidina a los cuales W y Z están unidos, forma un anillo de seis miembros que es aromático. En algunas realizaciones preferidas al menos uno de W, X, Y y Z es N, y en algunas de éstas, al menos uno de W y Z es N. En ciertas realizaciones Z es N, en tanto que W, X e Y cada uno independientemente representa CH o CJ, y en otras realizaciones, cada uno de W y Z es N, y cada uno de X e Y representa CH o CJ. Algunas realizaciones tienen W, X, Y y Z en que cada uno representa independientemente CH o C-J, formando por lo tanto un anillo carbocíclico que, en conjunto con el anillo pirimidina, forman un núcleo quinazolina. Cada realización del anillo que contiene W, X, Y y Z está opcionalmente sustituida como se describe en este documento.

Las realizaciones preferidas incluyen aquellas en las que el anillo fusionado que contiene W, X y Z es fenilo o piridilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido como se definió antes. A veces se prefiere más que este anillo sea piridilo, especialmente cuando Z o W representan el nitrógeno del anillo piridilo.

Otra realización preferida del anillo fusionado que contiene W, X, Y y Z es una pirazina en la que W y Z son ambos N, y X e Y cada uno representa CH o CJ.

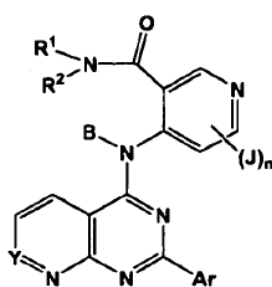
En algunas realizaciones preferidas, los anillos aromáticos fusionados preferidos mencionados están sustituidos con al menos un grupo como halo, alquilo C1-C8 opcionalmente sustituido, COOR, CONR₂, OR o NR₂, donde cada R es independientemente H, alquilo C1-C8 o heteroalquilo C2-C8, y cada alquilo o heteroalquilo que comprende R está opcionalmente sustituido con los sustituyentes definidos antes para los grupos alquilo. Por lo tanto en esas realizaciones, al menos uno de W, X, Y y Z representa C-J, mientras que otras representan N o CH. En dichas realizaciones, a veces se prefiere que J comprenda NH; y en ciertas realizaciones, el NH comprendido en J está directamente enlazado al átomo de carbono del grupo C-J.

En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula (1), Y representa C-J, donde J comprende un grupo amina, amida o carbamato. Especialmente cuando Z representa N, Y es a menudo C-J, es decir, un carbono sustituido. Si bien J en dichas realizaciones puede ser cualquiera de los grupos provistos en este documento como sustituyentes adecuados para un anillo aromático, en muchas realizaciones, y especialmente cuando Z representa N, Y representa C-J donde J es un grupo amina o amina sustituida. Los ejemplos típicos incluyen NH₂, monoalquilaminas C1-C4 donde el grupo alquilo puede estar sustituido con, por ejemplo, uno o dos grupos alcoxi C1-C4, amino, alquilamino C1-C4 o di-alquil-(C1-C4)amino. En cada caso, cuando puede haber presente una dialquilamina, puede representar un grupo cíclico como pirrolidina, piperidina, morfolina y análogos, que pueden estar sustituidos. En otras realizaciones, cuando Y representa C-J, J puede ser un grupo arilalquilamina como un sustituyente bencilamino; y el grupo bencilo puede estar sustituido con los grupos que se describen en este documento como típicos para un anillo arilo si está en la porción fenilo, o con cualquiera de los grupos adecuados para un grupo alquilo si la sustitución es en la porción alquilenos del grupo arilalquilo. Los sustituyentes preferidos para el anillo fenilo de un bencilo en dichas realizaciones incluyen halo, CF₃, alquilo C1-C4 y alcoxi C1-C4.

Como se indicó antes, a menos que se describa lo contrario, cualquier grupo arilo, alquilo, heteroarilo, heteroalquilo, acilo, heteroacilo, arilalquilo o heteroarilalquilo incluido en un sustituyente puede él mismo estar sustituido con los sustituyentes descritos antes como típicos para dichos grupos arilo, alquilo, acilo o arilalquilo. Esos sustituyentes pueden ocupar todas las posiciones disponibles del grupo, preferentemente 1-2 posiciones, o más preferentemente sólo una posición.

Cuando hay dos sustituyentes presentes en un único átomo, por ejemplo pero no exclusivamente NR_2 de una amina o amida, los dos sustituyentes se pueden enlazar entre sí para formar un anillo que sea químicamente razonable. Dichos anillos pueden ser saturados o insaturados y se pueden seguir sustituyendo si la sustitución es permitida por los sustituyentes enlazados para formar el anillo. Se prevé específicamente que R^1 y R^2 o cualesquiera dos grupos R en un N se pueden ciclar para formar un anillo de 3-8 miembros que puede ser saturado o insaturado, y puede incluir 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, el cual puede estar opcionalmente sustituido como se describe para los sustituyentes o los grupos R que se enlazaron para formar el anillo. Cuando cualquiera de las porciones arilo o cíclica, incluidas las descritas en la fórmula (I) y especialmente las porciones fenilo, puede contener opcionalmente al menos dos sustituyentes, si esos sustituyentes ocupan posiciones adyacentes en un anillo o están en un solo átomo, también se pueden enlazar entre sí para formar un anillo carbocíclico de 5-7 miembros o un anillo heterocíclico que contenga 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S. Los ejemplos de dichos anillos incluyen un dioxolano fusionado a un anillo fenilo; oxazol fusionado a un anillo piridina; un acetónido de un 1,2-diol o un 1,3-diol; y un cetal cíclico.

Una realización de la presente invención se refiere a los compuestos pirido[2,3-d]pirimidina de fórmula (II),



(II)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o de sus profármacos, donde:

R^1 representa H u OH, o un grupo alquilo, alcoxi, heteroalquilo, amino, acilo, heteroacilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

R^2 representa H o un grupo alquilo, heteroalquilo, acilo, heteroacilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

B representa H o un grupo acilo C1-C8 que puede estar, o no, sustituido;

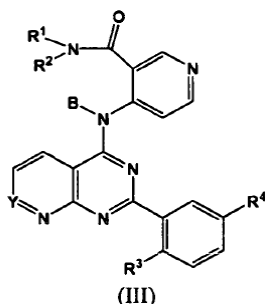
Y es C-H o C-J;

Ar representa un anillo fenilo opcionalmente sustituido;

cada J representa independientemente halo, OH, SH, o alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, heteroalqueno, heteroalquino, arilo, acilo, heteroacilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos, o NR^1R^2 , NO_2 , CN, CF_3 , COOR, CONR_2 , o SO_2R , donde cada R es independientemente H o un grupo alquilo, alqueno, alquino, acilo, arilo, heteroalquilo, heteroalqueno, heteroalquino, heteroacilo o heteroarilo opcionalmente sustituido,

R^1 y R^2 de cualquier NR^1R^2 se pueden ciclar para formar un anillo de 3-8 miembros que puede ser saturado, insaturado o aromático, y contener 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como miembros del anillo, y estar opcionalmente sustituido; y n es 0-3.

Otra realización de la presente invención se refiere a los compuestos pirido[2,3-d]pirimidina de fórmula (III),



(III)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o de sus profármacos, donde:

R^1 representa H u OH, o un grupo alquilo, alcoxi, heteroalquilo, amino, acilo, heteroacilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

R² representa H o un grupo alquilo, heteroalquilo, acilo, heteroacilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

B representa H o un grupo acilo C1-C8 que puede estar, o no, sustituido;

Y es C-H o C-J;

R³ representa H o halo;

R⁴ representa halo;

cada J representa independientemente halo, OH, SH, o alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, heteroalqueno, heteroalquino, arilo, acilo, heteroacilo, o heteroarilo opcionalmente sustituidos, o NR¹R², NO₂, CN, CF₃, COOR, CONR₂ o SO₂R, donde cada R es independientemente H o un grupo alquilo, alqueno, alquino, acilo, arilo, heteroalquilo, heteroalqueno, heteroalquino, heteroacilo o heteroarilo opcionalmente sustituido.

Los compuestos de la presente invención se pueden suministrar en forma de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables que incluyen las sales de ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, sulfúrico, bromhídrico o fosfórico o de ácidos orgánicos como ácido acético, tartárico, succínico, benzoico, salicílico, cítrico, alquilsulfónico, arilsulfónico, glucurónico y análogos. Si hay presente una porción carboxilo en los compuestos de la presente invención, el compuesto también se puede suministrar como una sal con un catión farmacéuticamente aceptable, como una sal de sodio, potasio o amonio.

Los compuestos de la presente invención también se pueden suministrar en forma de un "profármaco" que esté diseñado para liberar los compuestos de la presente invención cuando se administre a un sujeto. Los diseños de profármacos son bien conocidos en el área y dependen de los sustituyentes contenidos en los compuestos de la presente invención. Por ejemplo, un sustituyente que contenga sulfhidrido se podría acoplar a un excipiente que torne el compuesto biológicamente inactivo hasta que sea extraído por enzimas endógenas o, por ejemplo, por enzimas dirigidas a un receptor o una ubicación particulares en el sujeto. De manera similar, se pueden emplear uniones éster y amida para enmascarar grupos hidroxilo, amino o carboxilo en una molécula activa dentro del alcance de la invención, y dichos grupos pueden ser escindidos enzimáticamente *in vivo* para liberar la molécula activa. En el contexto específico de la fórmula (1), B puede representar un grupo acilo que se seleccione por su capacidad para hidrolizarse a una velocidad adecuada *in vivo*; por lo tanto B podría ser acetilo o formilo, o B-N en la fórmula (1) puede ser una amida formada a partir del carboxilato de un aminoácido o un dipéptido, cada uno de los cuales podría hidrolizarse rápidamente del nitrógeno flanqueado por dos anillos heteroarilo en la fórmula (1). Concordantemente, dichas amidas en las que B es un grupo acilo son adecuadas como profármacos para administrar un compuesto de fórmula (1) en el que B es H.

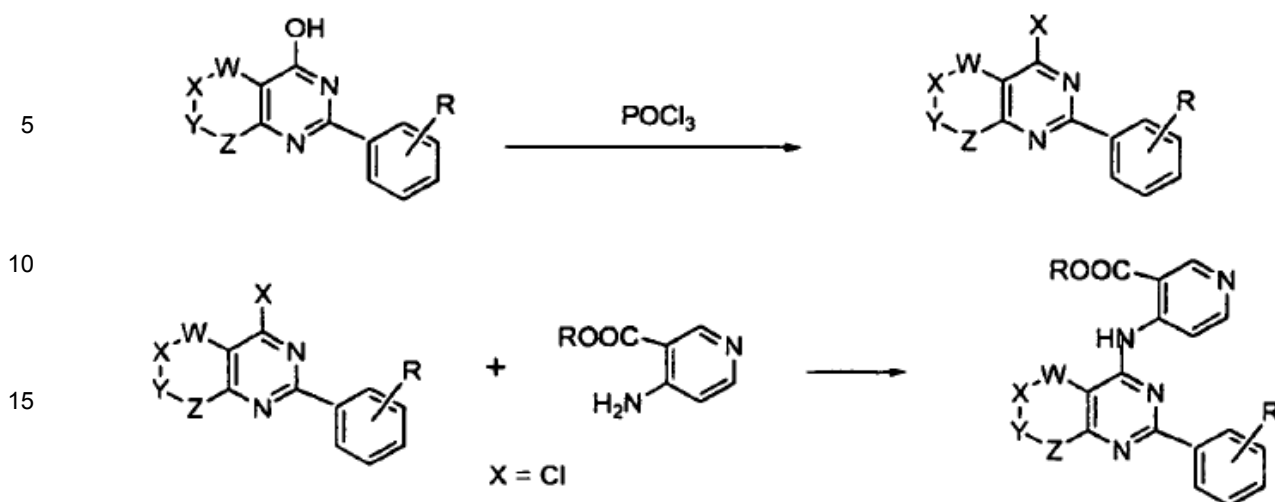
En el caso de que cualquiera de los sustituyentes de los compuestos de la presente invención contenga centros quirales o isómeros rotacionales (atropisómeros), como algunos ciertamente tienen, la invención incluye cada una de sus formas estereoisoméricas, tanto el estereoisómero aislado como en calidad de componente de una mezcla de esas formas estereoisoméricas. Dichas mezclas de estereoisómeros pueden ser racémicas o pueden estar enriquecidas en un enantiómero de un par de enantiómeros en los que hay un único centro quiral presente. Cuando hay presente más que un centro estereoisomérico, la invención incluye mezclas en las que cualquiera, ninguno o cada centro está enriquecido en una forma estereoisomérica.

Síntesis de los compuestos de la invención

Se pueden emplear varias rutas de síntesis para producir los compuestos de la invención. En general, se pueden sintetizar a partir de materiales de partida convencionales usando reacciones conocidas en el área. Rutas específicas y de reacciones adecuadas para la síntesis de muchos de los compuestos de la invención se describen en la patente de los Estados Unidos N° 6,476,031, y en la solicitud PCT publicada WO 2004/024159, y en la solicitud de los Estados Unidos publicada US2005/0004143 A1 y en la solicitud PCT publicada US2004/032430.

Típicamente, el sistema de inicio fusionado se construye a partir de un anillo arilo que corresponde al anillo de la fórmula (1) que contiene W, X, Y y Z; ese anillo arilo tendría un grupo acilante adyacente a un grupo amina o un grupo saliente que se puede usar para introducir una amina. El grupo acilante del anillo aromático se usa para acilar una fenilamida, cuyo grupo fenilo corresponde a Ar en la fórmula (1). Después la ciclación se efectúa en condiciones conocidas para producir un sistema de anillo fusionado con una 4-hidroxipirimidina. Un ejemplo de esta condensación se ilustra en el esquema 5 más adelante. Después el grupo hidroxilo se convierte en halo (por ejemplo Cl o I), que es desplazado con un derivado de 4-aminopiridina como se muestra en el esquema 1.

Esquema 1. Método general para unir una 4-aminopiridina a una pirimidina bicíclica.

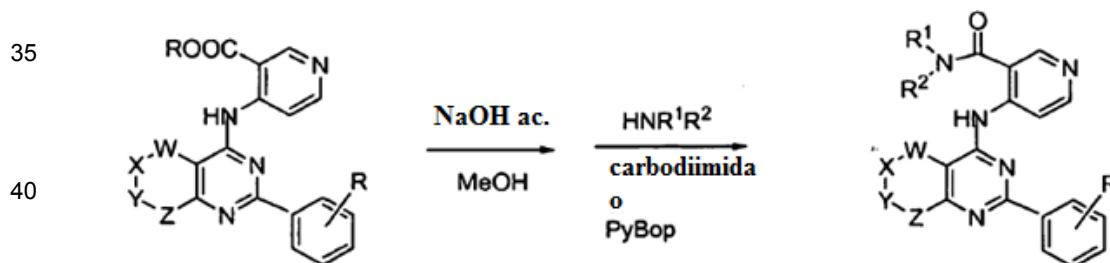


20 El esquema 1 muestra como una 4-hidroxipirimidina se puede convertir en una 4-halopirimidina, que después se acopla a una 4-aminopiridina. El acoplamiento se hace usando un catalizador de paladio, y se puede llevar a cabo en algunos casos con el derivado 4-cloropirimidina, pero, en algunos casos, se hizo con el derivado 4-yodo.

25 El grupo requerido 3-carboxamida puede estar presente en la 4-aminopiridina cuando la piridina se agrega a la pirimidina, o el grupo piridilo puede contener un éster en la posición 3 como se ilustra en el esquema 1. En ese caso, el éster se puede hidrolizar con base para formar un ácido carboxílico después de que se instala el grupo piridina. Este ácido carboxílico se acopla fácilmente con una gran diversidad de grupos amina por métodos bien conocidos en el área para formar enlaces amida, como se ilustra en el esquema 2. Debido a la gran diversidad de aminas que están disponibles y a la generalidad de esta reacción de formación de amida, este método proporciona acceso a una

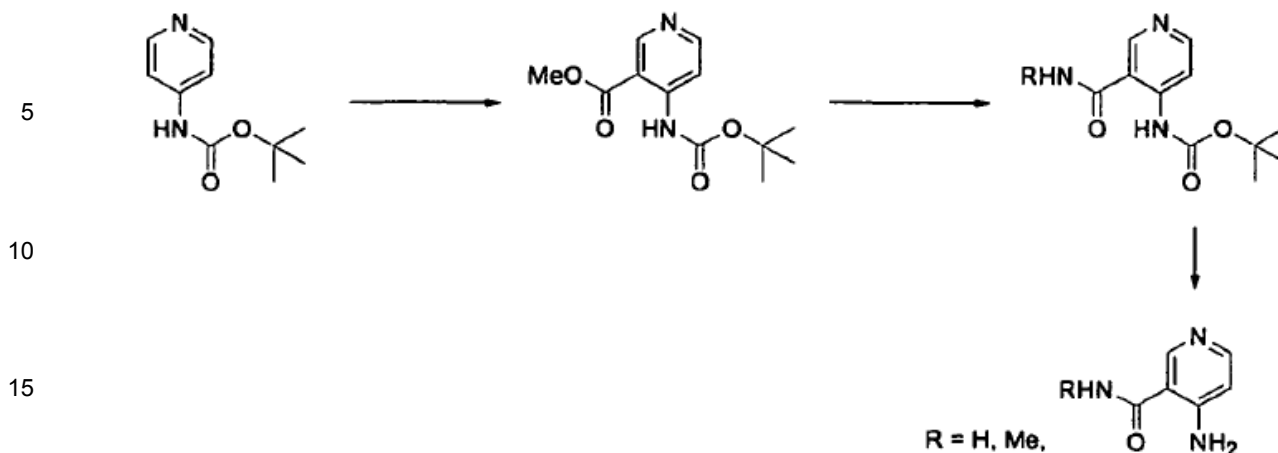
30 tremenda diversidad de compuestos de la presente invención.

Esquema 2. Conversión de un éster en una carboxamida de fórmula (I).



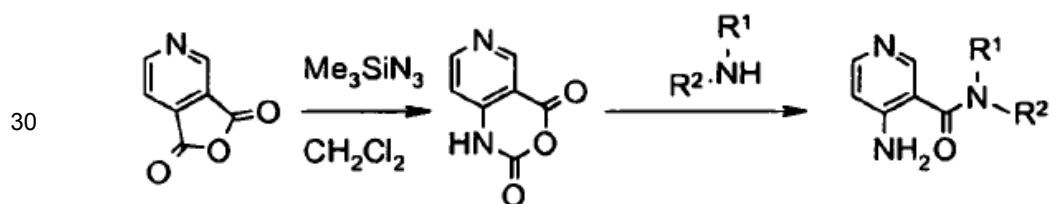
45 Alternativamente, la amida se puede formar en el anillo piridina antes de ser acoplada a la pirimidina. La preparación de dichas 3-carboxamida-4-aminopiridinas se muestra en los esquemas 3a y 3b.

50 Esquema 3a. Preparación de 3-carboxamida-4-aminopiridinas.



20 El esquema 3a proporciona una ruta para preparar el núcleo de piridilo y su posterior sustitución. Aunque el sustituyente R se ejemplifica como hidrógeno o metilo en el esquema anterior, también puede incluir los otros sustituyentes indicados en las definiciones de R¹ y R².

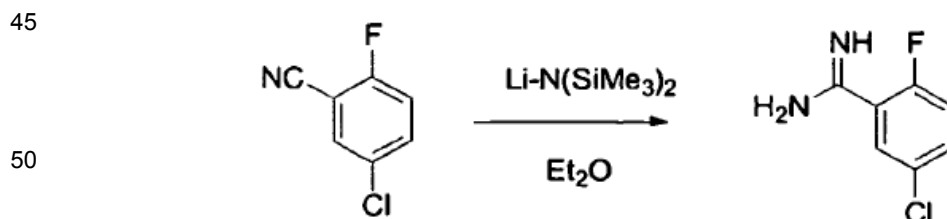
25 Esquema 3b. Preparación alternativa de 3-carboxamida-4-aminopiridinas.



35 Un modo alternativo de preparar las 3-carboxamida-4-aminopiridinas se ilustra en el esquema 3b usando un anhídrido azaisatoico.

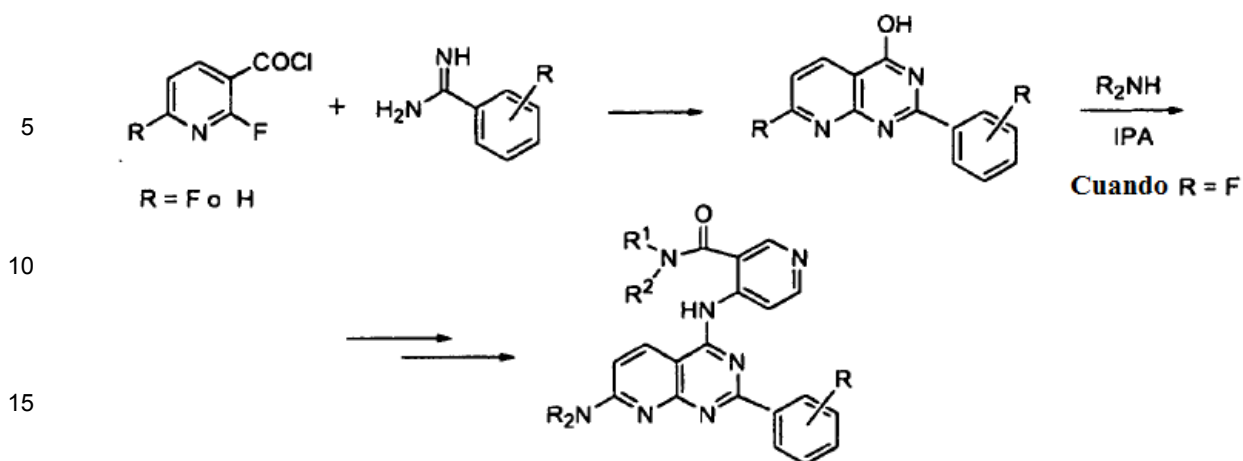
40 Se pueden usar varios métodos para preparar los materiales de partida necesarios para esta metodología. Por ejemplo, en el esquema 5 se ilustra la preparación de pirimidinas fusionadas a un anillo aromático que pueden ser transformadas en productos finales según se describe antes, las amidinas de partida se pueden preparar como se ilustra en el esquema 4.

45 Esquema 4. Preparación de arilamidinas.



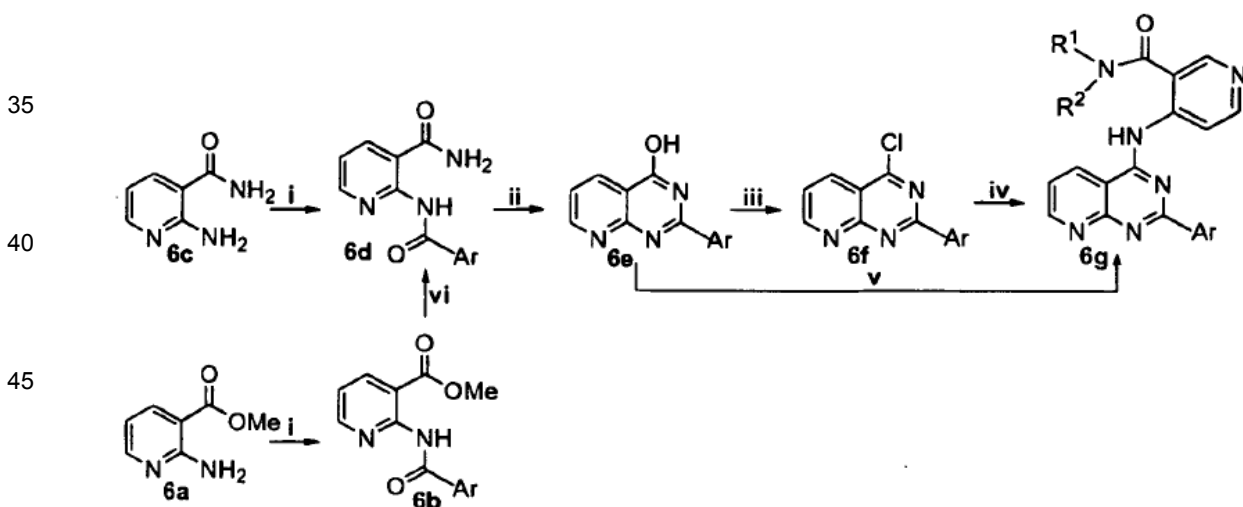
55 El esquema 5 ilustra una secuencia general en la que un compuesto de anillo fusionado de fórmula (1) en el que Z representa N se puede preparar a partir de un derivado de piridina adecuado y una fenilamidina. También ilustra cómo un compuesto adecuadamente sustituido de ese tipo puede ser modificado posteriormente, luego de haber sido sintetizado, para proporcionar otros compuestos de fórmula (1).

Esquema 5. Preparación de pirimidinas fusionadas a un anillo aromático.



A partir de los productos intermedios del proceso ilustrado en los esquemas 1-5 también se pueden preparar otros compuestos mediante selección de los materiales de partida adecuados. Por ejemplo, para proveer de una mayor variedad de los sustituyentes agregados en el esquema 5, se pueden usar otros nucleófilos además de las aminas para desplazar el fluoruro, como es bien sabido en el área. Por otra parte, se puede usar una amina protegida como bis-(*p*-metoxibencil)amina para desplazar el sustituyente fluoruro, y la amina protegida puede después ser desprotegida y modificada posteriormente por reacciones bien conocidas como acilación o alquilación para variar los grupos R del sustituyente amina agregado al anillo fusionado. Por lo tanto, cuando R₂NH es bis-(*p*-metoxibencil)amina, R₂N en el esquema 5 representa una bis(*p*-metoxibencil)amina; los grupos *p*-metoxibencilo pueden ser escindidos por métodos bien conocidos como reducción o tratamiento con un ácido fuerte, dejando NH₂, que se puede derivatizar por métodos bien conocidos en el área.

Esquema 6. Preparación de pirido[2,3-d]pirimidinas

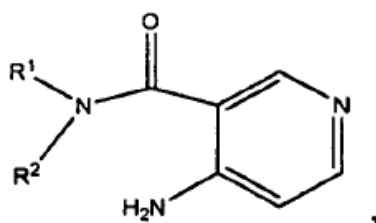


Los compuestos de fórmula (I) que son pirido[2,3-d]pirimidinas, como los compuestos de las fórmulas (II) o (III) especificados antes, también se pueden preparar como se bosqueja en los esquemas siguientes, donde las pirido[2,3-d]pirimidina resultantes están representadas por la fórmula (6g).

Se hace reaccionar 2-amino-3-piridinacarboxilato de metilo (6a) con un cloruro de aroilo en presencia de un solvente adecuado como cloroformo o piridina para obtener 2-aroilaminopiridin-3-carboxilatos (6b). Los carboxilatos anteriores (6b) se convierten en 2-acilaminopiridin-3-amidas (6d), por ejemplo haciendo reaccionar los carboxilatos de partida con amoniaco. Alternativamente, las 2-acilaminopiridin-3-amidas (6d) se pueden obtener directamente por aroilación de una 2-amino-3-piridinamina (6c).

Después las 2-acilaminopiridin-3-amidas (6d) se ciclan por adición de una base para formar derivados de pirido[2,3-d]pirimidin-4-ol de fórmula (6e). El grupo alcohol en los compuestos anteriores se puede reemplazar después por un halógeno con ayuda de un agente de halogenación como cloruro de tionilo en un solvente adecuado como cloroformo, dicloroetano o tetrahidrofurano (THF), preferentemente en presencia de una cantidad catalítica de

dimetilformamida (DMF). A continuación, los productos intermedios así obtenidos (6f) se convierten en los productos finales deseados (6g) mediante reacción de sustitución nucleofílica con una aminopiridinamida de fórmula

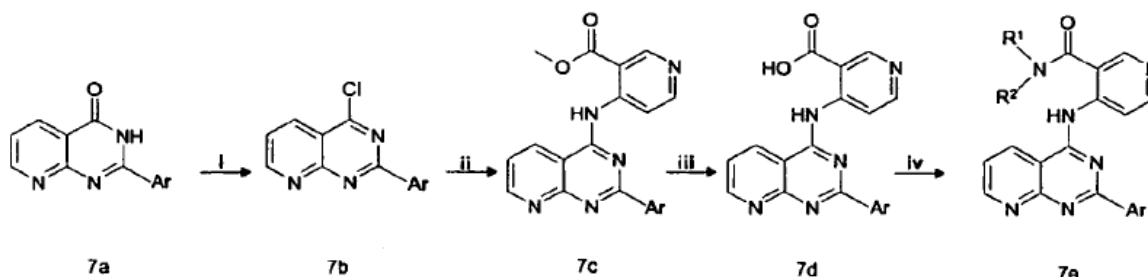


preferentemente en presencia de una base adecuada, por ej. una amina terciaria como TEA o DIPEA, en un solvente orgánico como DCM, THF o DMF.

Alternativamente, las 2-aroilaminopiridin-3-amidas (6e) se pueden convertir en un procedimiento en un recipiente en las pirido[2,3-d]pirimidinas de fórmula (II) haciendo reaccionar (6e) con una aminopiridinamida como la especificada en el párrafo anterior, con una base adecuada, en particular una amina terciaria como TEA o DIPEA, en presencia de hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio (PyBOP).

Esquema 7. Preparación de pirido[2,3-d]pirimidinas

Los compuestos de fórmula (I) que son pirido[2,3-d]pirimidinas, representados de aquí en adelante por la fórmula (7e) también se pueden preparar a partir de una piridopirimidinona correspondiente (7a) mediante una reacción de halogenación, por ej. con cloruro de tionilo, en un solvente como DMF. En un paso siguiente, el grupo halo (en particular cloro) en (7b) se sustituye por la aminopiridinamida como se describe antes. La pirimidinamina en esta reacción puede ser un éster alquílico del ácido 4-aminonicotínico como el éster metílico, que se convierte después de la reacción de sustitución en el ácido correspondiente (7d) y después se condensa con una amina HNR^1R^2 usando un agente formador de amidas como carbodiimida o PyBOP.



Cuando se desean los N-óxidos de piridina, los compuestos de piridina de la presente invención se pueden oxidar a N-óxidos usando reactivos de oxidación conocidos comúnmente como, por ejemplo, ácido meta-cloroperoxibenzoico o ácido peracético,

Administración y uso

Los compuestos de la invención son útiles para tratar la infección por VHC. Por lo tanto, los compuestos de la invención o sus sales farmacéuticamente aceptables o sus profármacos también son útiles para la fabricación de un medicamento para el tratamiento profiláctico o terapéutico de mamíferos, inclusive humanos, con relación a una infección por VHC.

El modo de administración y formulación de los compuestos útiles de la invención y los compuestos relacionados dependerán de la naturaleza de la afección, la gravedad de la misma, el sujeto particular que se va a tratar y el juicio del médico tratante; la formulación dependerá del modo de administración. Como los compuestos de la invención son moléculas pequeñas, se administran convenientemente por vía oral combinándolos con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables de modo de proporcionar comprimidos, cápsulas, jarabes y análogos. Las formulaciones adecuadas para administración oral pueden además incluir componentes menores como tampones, saborizantes y análogos. Típicamente, la cantidad de principio activo en las formulaciones estará en el rango de 5%-95% de la formulación total, pero se permite una amplia variación dependiendo del excipiente. Los excipientes adecuados incluyen sacarosa, pectina, estearato de magnesio, lactosa, aceite de cacahuate, aceite de oliva, agua y análogos.

Los compuestos útiles de la invención también se pueden administrar mediante supositorios y otros vehículos transmucósicos. Típicamente, dichas formulaciones incluirán excipientes que faciliten el pasaje del compuesto a través de la mucosa como detergentes farmacéuticamente aceptables.

5 Los compuestos también se pueden administrar tópicamente, para afecciones tópicas como psoriasis, o en una formulación destinada a penetrar la piel. Éstas incluyen lociones, cremas, ungüentos y análogos que se pueden formular por métodos conocidos.

10 Los compuestos también se pueden administrar mediante inyección, incluidas la inyección intravenosa, intramuscular, subcutánea o intraperitoneal. Las formulaciones típicas para ese uso son formulaciones líquidas en vehículos isotónicos como solución de Hank o de Ringier.

15 Las formulaciones alternativas incluyen aerosoles nasales, formulaciones en liposomas, formulaciones de liberación retardada, y análogos, como se conoce en el área.

Se puede usar cualquier formulación adecuada. Una recopilación de las formulaciones conocidas se encuentra en Remington's Pharmaceutical Sciences, última edición, Mack Publishing Company, Easton, PA. La consulta de este manual es de rutina en el área.

20 Las dosis de los compuestos de la invención dependerán de una serie de factores que variarán de paciente a paciente. Sin embargo, se cree que generalmente la dosis oral de rutina utilizará 0.001-100 mg/kg de peso corporal total, preferentemente de 0.01-50 mg/kg y más preferentemente aproximadamente 0.01 mg/kg-10 mg/kg. Las dosis se administrarán típicamente al menos una vez al día, pero la pauta posológica variará, dependiendo de las afecciones en tratamiento y del juicio del médico tratante. Para algunos usos, los compuestos o composiciones se pueden administrar varias veces por día y para otros usos se pueden administrar con menor frecuencia que una vez por día.

30 Se debe notar que los compuestos de la presente invención se pueden administrar como principios activos individuales, o como mezclas de varias realizaciones de esta fórmula. Los compuestos de la invención se pueden usar como agentes terapéuticos individuales o en combinación con otros agentes terapéuticos. Los fármacos que se podrían combinar útilmente con estos compuestos incluyen corticoesteroides naturales o sintéticos, particularmente prednisona y sus derivados, anticuerpos monoclonales dirigidos a células del sistema inmunitario, anticuerpos o receptores solubles o proteínas de fusión del receptor dirigidas a citocinas inmunitarias o no, e inhibidores de molécula pequeña de la división celular, la síntesis de proteínas, o la transcripción o traducción del ARNm, o inhibidores de la diferenciación o activación de células inmunitarias.

35 Según se indicó antes, aunque los compuestos de la invención se pueden usar en humanos, también están disponibles para el uso veterinario para tratar sujetos animales.

40 Los compuestos de la invención, en particular los compuestos de fórmula (II) o (III), tiene propiedades iniciales y en particular son activos contra VHC. Los compuestos de la invención por consiguiente son útiles en el tratamiento de individuos infectados por VHC y para el tratamiento profiláctico de individuos que corren riesgo de ser infectados. Los compuestos de la presente invención también se pueden usar en el tratamiento de animales de sangre caliente infectados con flavivirus. Las afecciones que pueden ser prevenidas o tratadas con compuestos de la presente invención, son afecciones asociadas con VHC u otros flavivirus patógenos, como el de la fiebre amarilla, el dengue (tipos 1-4), la fiebre hemorrágica, las encefalitis (encefalitis de St. Louis, encefalitis japonesa, encefalitis del valle de Murray), el virus del Nilo occidental y el virus Kunjin. Las afecciones asociadas con VHC incluyen fibrosis hepática progresiva, inflamación y necrosis que culminan en cirrosis, enfermedad hepática en estadio final, y CHC.

50 Los compuestos de la invención y en particular los compuestos de fórmula (II) o (III) o cualquiera de sus subgrupos, pueden por consiguiente ser utilizado como medicamentos contra las afecciones mencionadas antes. Dicho uso como un medicamento o un método de tratamiento comprende la administración sistémica a sujetos infectados con VHC de una cantidad eficaz para combatir las afecciones asociadas con VHC y otros flavivirus patógenos. Consecuentemente, los compuestos de la presente invención se pueden usar en la fabricación de un medicamento útil para tratar afecciones asociadas con VHC y otros flavivirus patógenos.

60 En una realización, la invención se refiere al uso de un compuesto de la invención y en particular un compuesto de fórmula (II) o (III) o cualquiera de sus subgrupos según se definieron en este documento, en la fabricación de un medicamento para tratar o combatir la infección o enfermedad asociada con la infección por VHC en un mamífero. La invención también se refiere a un método para tratar una infección flaviviral, o una enfermedad asociada con una infección por flavivirus que comprende administrar a un mamífero que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de la invención y en particular de un compuesto de fórmula (II) o (III) o de uno de sus subgrupos según se definieron en este documento.

En otra realización, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la invención y en particular un compuesto de fórmula (II) o (III) o cualquiera de sus subgrupos según se definieron en este documento, en la fabricación de un medicamento útil para inhibir la actividad viral en un mamífero infectado con flavivirus, en particular con VHC.

En otra realización, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (II) o (III) o cualquiera de sus subgrupos según se definieron en este documento, para la fabricación de un medicamento útil para inhibir la actividad viral en un mamífero infectado con flavivirus, o en particular infectado con VHC, donde la replicación de dichos flavivirus o VHC está inhibida.

La invención se refiere además a combinaciones de un compuesto de esta invención, en particular un compuesto de fórmula (II) o (III) según se especifica en este documento, y otro compuesto anti-VHC. La invención también considera métodos para tratar animales de sangre caliente, en particular humanos, que sufren de infección por VIH o afecciones asociadas con infección por VHC, como se mencionó antes, dichos métodos comprenden la administración de una combinación de un compuesto de esta invención, en particular un compuesto de fórmula (II) o (III) según se especificó en este documento, y otro compuesto anti-VHC. Los compuestos anti-VHC comprenden, por ejemplo, interferón- α (IFN- α), interferón- α pegilado y/o ribavirina. Las combinaciones de un compuesto de la invención y en particular de un compuesto de fórmula (II) o (III), con otro compuesto anti-VHC se pueden usar como un medicamento en terapia de combinación. La expresión "terapia de combinación" se refiere a un producto que contiene (a) un compuesto de la invención, en particular un compuesto de fórmula (II) o (III), y (b) otro compuesto anti-VHC, como una preparación combinada para usar en forma simultánea, por separado o consecutiva en el tratamiento de infecciones por VHC, en particular en el tratamiento de infecciones por VHC tipo 1. Por lo tanto, para combatir o tratar infecciones por VHC, los compuestos de la invención, y en particular los compuestos de fórmula (II) o (III) pueden ser coadministrados en combinación con, por ejemplo, interferón- α (IFN- α), interferón- α pegilado y/o ribavirina, así como productos terapéuticos basados en anticuerpos dirigidos contra epítomos de VHC, ARN de interferencia pequeño (ARN ip), ribozimas, ADN enzimas, ARN antisentido, antagonistas de molécula pequeña por ejemplo de proteasa NS3, helicasa NS3 y polimerasa NS5B.

Concordantemente, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la invención, en particular un compuesto de fórmula (II) o (III) o cualquiera de sus subgrupos según se definieron antes, para la fabricación de un medicamento útil para inhibir la actividad de VHC en un mamífero infectado con virus VHC, donde dicho medicamento se usa en una terapia de combinación, dicha terapia de combinación comprende preferentemente un compuesto de fórmula (II) o (III) y IFN- α (pegilado) y/o ribavirina, y posiblemente un compuesto anti-VHC.

Los expertos entenderán que los compuestos de la invención se pueden ensayar en un sistema de replicación de VHC celular basado en Lohmann et al. (1999) Science 285:110-113, con las modificaciones posteriores descritas por Krieger et al. (2001) Journal of Virology 75: 4614-4624, que se ejemplifica aún más en la sección de ejemplos. Este modelo, si bien no es un modelo de infección completa por VHC, es ampliamente aceptado como el modelo más robusto y eficiente de la replicación autónoma del ARN de VHC disponible en la actualidad. Los compuestos que tienen actividad anti-VHC en este modelo celular se consideran candidatos para el desarrollo posterior en el tratamiento de infecciones por VHC en mamíferos. Se entenderá que es importante distinguir entre los compuestos que interfieren específicamente con las funciones del VHC de aquellos que ejercen efectos citotóxicos o citostáticos en el modelo de replicación del VHC, y como consecuencia causan una disminución en la concentración del ARN del VHC o la enzima reportera ligada. Se conocen ensayos en el área para la evaluación de la citotoxicidad celular basados por ejemplo en la actividad de las enzimas mitocondriales que usan colorantes fluorogénicos redox como resazurina. Por otra parte, existen sistemas celulares de cribado inverso para la evaluación de la inhibición no selectiva de la actividad del gen reportero ligado como la luciferasa de luciérnaga. Se pueden equipar tipos celulares adecuados mediante transfección estable con un gen reportero luciferasa cuya expresión dependa de un gen promotor constitutivamente activo, y dichas células se pueden usar como cribado inverso para eliminar inhibidores no selectivos.

Los ejemplos siguientes pretenden ilustrar la invención pero no limitarla. Representan ejemplos de los métodos y productos intermedios adecuados para preparar los compuestos de la presente invención. Otras combinaciones y modificaciones de estas reacciones y otras bien conocidas en el área se pueden utilizar para proporcionar muchos otros compuestos de la presente invención.

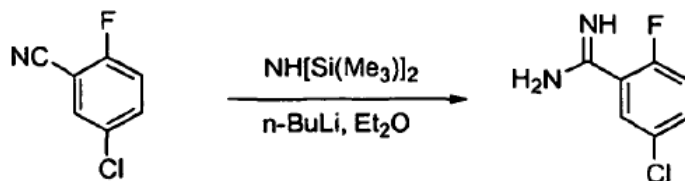
Ejemplos

Ejemplo 1

Síntesis de amidinas

Los productos intermedios de amidinas adecuados para preparar ciertos compuestos de fórmula (I) se pueden sintetizar usando bis(trimetilsilil)amida de litio.

5

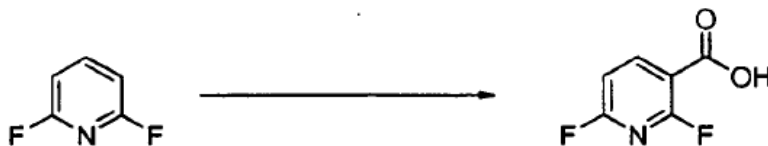


10 A una solución en agitación a 0 °C de 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (63 mL, 0.3 mol) en éter dietílico seco se le agregó gota a gota n-butilitio (2 M en hexanos, 150 mL, 0.3 mol). Se formó una suspensión blanca a la cual se le agregó 2-fluoro-5-clorobenzonitrilo (21.0 g, 0.14 mol) en el transcurso de 5 min. Se permitió que la mezcla anaranjada resultante alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y la reacción se detuvo por adición de HCl (ac.) 3 M. (240 mL). La mezcla se agitó durante 0.5 h y después se le agregó agua (600 mL). La capa orgánica color púrpura se descartó y la capa acuosa se basificó hasta pH 14 con NaOH (ac.) saturado. La capa acuosa se extrajo con CHCl₃ (5 x 100 mL) y los extractos orgánicos se secaron en Na₂SO₄. La evaporación dio el producto deseado como un sólido amarillo (16.2 g, 73% de rendimiento).

20 Ejemplo 2

Síntesis del ácido 4-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-7-(2-dimetilamino-etilamino)-pirido-[2,3-d]pirimidin-4-il amino]-nicotínico.

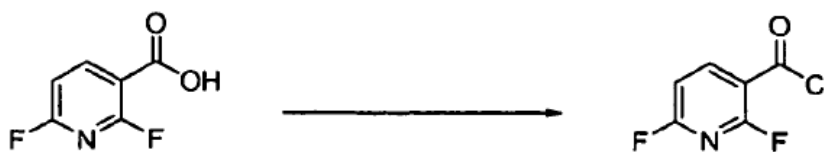
25



30 Ácido 2,6-difluoro-nicotínico. A una solución de THF anhidro (50 mL) y diisopropilamina (14.02 mL) enfriada hasta -78 °C se le agregó n-BuLi (2 M, 50 mL). Se permitió que la mezcla se calentara hasta 0 °C durante 30 minutos y se enfrió a -78 °C. Se agregó 2,6-difluoropiridina (11.5 g) disuelta en THF (200 mL) a la mezcla de LDA a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 2 h, se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos. La mezcla se enfrió hasta -78 °C y se hizo pasar una corriente de CO₂ (g) a través de la mezcla durante 15 minutos hasta que mezcla se volvió transparente. La mezcla se agitó durante 1 h a -78 °C y se le agregó H₂O (100 ml). Se retiró el baño de hielo y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente. Se eliminó el THF a presión reducida y se agregó H₂O (200 mL) seguido de acidificación hasta pH 3.5 con HCl. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en MgSO₄, se filtraron y se evaporaron para obtener el ácido 2,6-difluoronicotínico (9.4 g). Este material se utilizó sin purificación posterior.

40

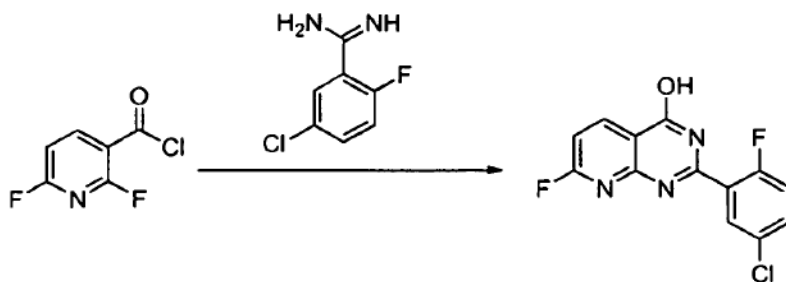
45



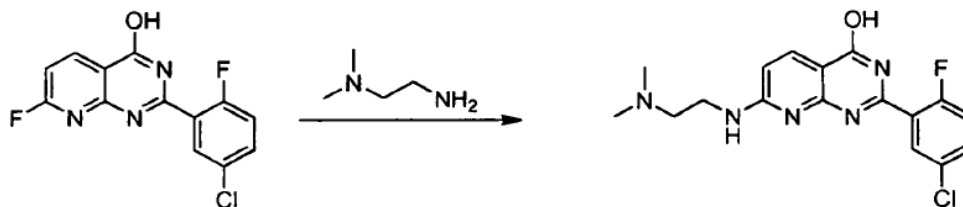
50 Cloruro de 2,6-difluoronicotinoilo. Una mezcla de ácido 2,6-difluoronicotínico (6.2 g), cloruro de tionilo (15 mL) y CH₂Cl₂ (100 mL) se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla se evaporó hasta sequedad, se le agregó CH₂Cl₂ y se evaporó hasta sequedad para obtener 1.1 g del cloruro del ácido 2,6-difluoronicotínico. Este material se utilizó sin purificación posterior.

55

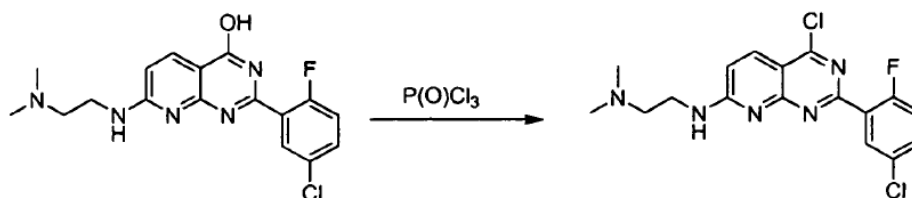
60



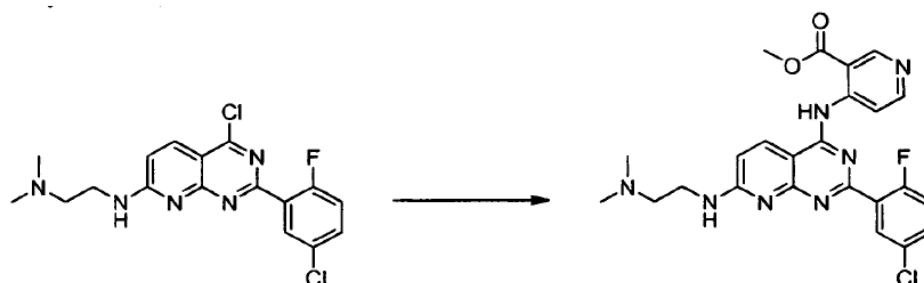
2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-7-fluoro-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ol. A una mezcla de cloruro del ácido 2,6-difluoronicotínico (6.4 g), disuelto en acetonitrilo (200 mL) se le agregó 2-fluoro-5-cloro benzamidina (6.73 g) y diisopropil etil amina (24 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas y después se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida. El precipitado se filtró y se lavó con éter y se secó a presión reducida para obtener el 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-7-fluoro-pirido [2,3-d]pirimidin-4-ol que se usó sin purificación posterior.



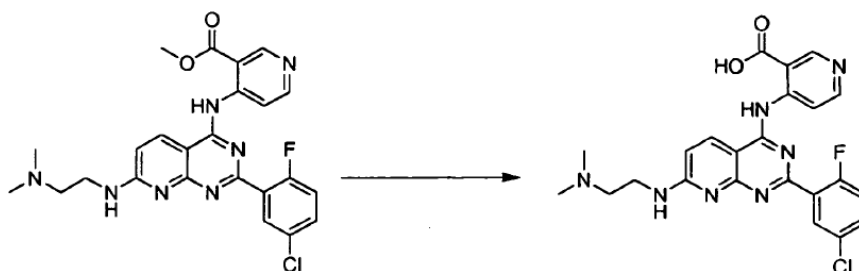
2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-7-(2- dimetilamino-etilamino)-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ol. A una solución de 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-7-fluoro-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ol (0.16 g) en isopropanol (20 mL) se le agregó 2-dimetilaminoetilamina (0.051 g). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h y se redujo en volumen para obtener un precipitado que se filtró y se secó. El sólido aislado, 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-7-(2- dimetilamino-etilamino)-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ol se usó sin purificación posterior.



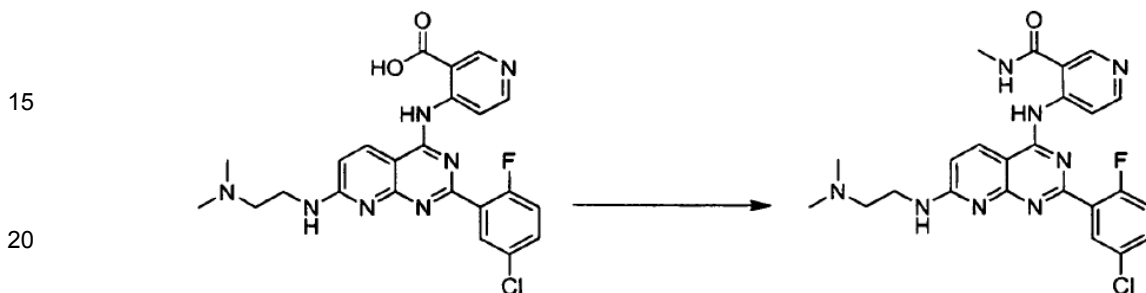
N'-[4-cloro-2-(5-chloro-2-fluoro-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-N,N-dimetil-etano-1,2- diamina. El 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-7-(2-dimetilamino-etilamino)-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ol (0.18 g) se disolvió en P(O)Cl₃ (10 mL) y se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se redujo en volumen y se le agregó NaHCO₃ (sat. ac.). La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (x 3). Los extractos se combinaron y se secaron en MgSO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad para obtener N'-[4-cloro-2-(5-chloro-2-fluoro-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-N,N-dimetil-etano-1,2- diamina.



Ester metílico del ácido 4-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-7-(2-dimetilamino-etilamino)pirido-[2,3-d]pirimidin-4-il amino]-nicotínico. Haluro de imino crudo, N'-[4-cloro-2-(5-chloro-2-fluoro-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-N,N-dimetil-etano-1,2-diamina (0.58 g) disuelta en dioxano (80 ml) se le agregó Pd(OAc)₂ (0.077 g) seguido de BINAP (0.115 g), 4-amino-piridinil-3-carboxilato (0.232 g) y Cs₂CO₃ (0.748 g). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de Celite® y el material crudo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita en columna en gel de sílice (acetato de etilo/hexano 3:2) para dar éster metílico del ácido 4-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-7-(2-dimetilamino-etilamino)-pirido[2,3-d]-pirimidin-4-ilamino]-nicotínico (0.300 g).



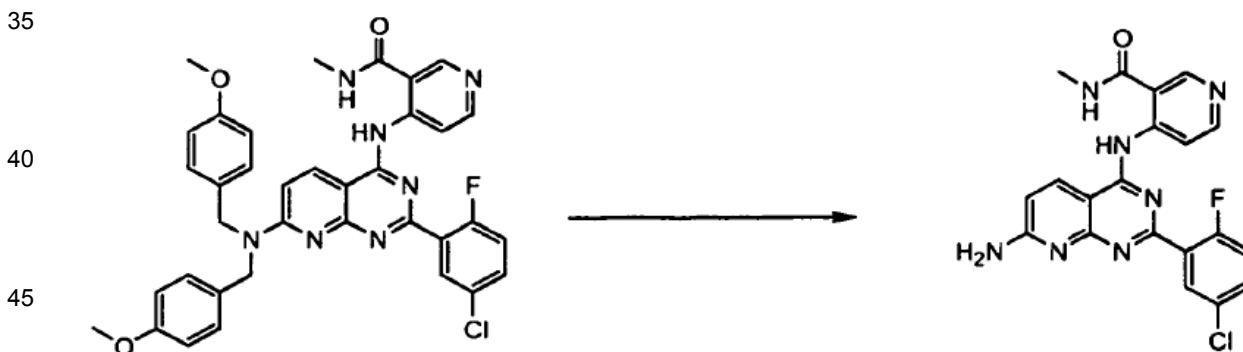
Ácido 4-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-7-(2-dimetilamino-etilamino)-pirido[2,3-d]-pirimidin-4-ilamino]-nicotínico. A una suspensión del éster, éster metílico del ácido 4-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-7-(2-dimetilamino-etilamino)-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino]-nicotínico (0.300 g) en MeOH (20 ml) se le agregó NaOH (ac.) 1 N (1.0 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. Se agregó agua (50 ml) al material crudo y la capa acuosa se acidificó con HCl (1 N) y la mezcla se colocó en el congelador. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó para dar ácido 4-[2-(5-cloro-2-fluorofenil)-7-(2-dimetilamino-etilamino)-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino]-nicotínico como un sólido de color crema. Este material se utilizó sin purificación posterior.



25 4-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-7-(2-dimetilamino-etilamino)-pirido[2,3-d]-pirimidin-4-il amino]-N-metil-nicotinamida. A una suspensión de ácido nicotínico sustituido, ácido 4-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-7-(2-dimetilamino-etilamino)-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino]-nicotínico (0.030 g) en DMF seco (1 ml) se le agregó carbonildiimidazol (0.020 g) seguido de metilamina (156 μ L, solución 2 M en THF). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El residuo crudo se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo/agua gradiente 5% a 95%) para dar 4-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-ilamino]-N-metil-nicotinamida (280 mg, 68%) como un sólido blanco.

30 Ejemplo 3

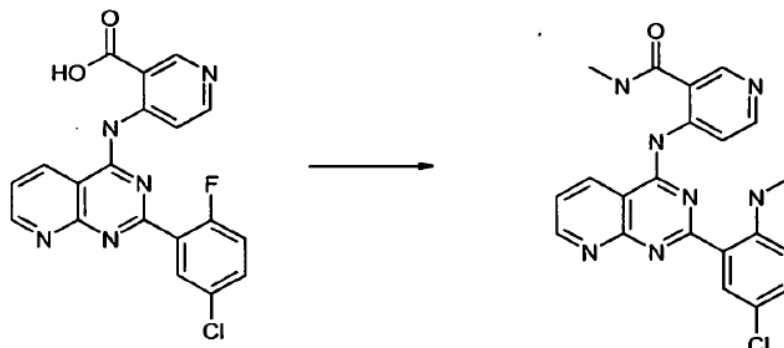
Síntesis de 4-[7-amino-2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino]-N-metil-nicotinamida.



50 4-[7-amino-2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino]-N-metil-nicotinamida. Usando los métodos descritos en el ejemplo 2, se preparó el compuesto de amina protegida, 4-[7-[Bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-2-(5-cloro-2-fluorofenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino]-N-metil-nicotinamida. Los dos grupos protectores metoxibencilo se eliminaron de la manera siguiente. Una suspensión de 4-[7-[Bis-(metoxi-bencil)-amino]-2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino]-N-metil-nicotinamida (1.96 g; 3.14 mmol) en ácido trifluoroacético puro (30 mL) se calentó a 40 °C durante 30 h. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y se purificó por cromatografía en gel de sílice (diclorometano/EtOAc gradiente 95/5 a 5/95) para obtener 4-[7-Amino-2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino]-N-metil-nicotinamida (0.78 g).

Ejemplo 4

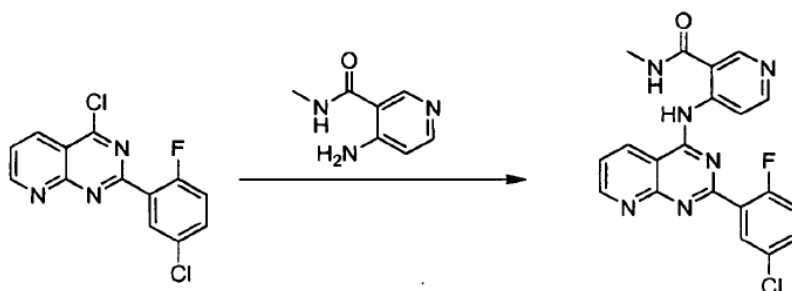
Preparación de 4-[2-(5-cloro-2-metilamino-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino]-N-metil-nicotinamida.



4-[2-(5-cloro-2-metilamino-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino]-N-metil-nicotinamida. Se agregó carbonildiimidazol (180 mg, 1.11 mmol,) a una suspensión en agitación del ácido, ácido 4-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino]-nicotínico (240 mg, 0.56 mmol) en DMF seco (15 ml). La reacción se calentó a 60 °C durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se le agregó MeNH₂ (2 M en THF, 5 equivalentes) y la reacción se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se particionó entre CHCl₃ (50 mL) y agua (50 mL). La capa orgánica se lavó posteriormente con agua (3 x 50 mL). El producto precipitó de la solución de CHCl₃ y se filtró para dar el compuesto 4-[2-(5-cloro-2-metilamino-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino]-N-metil-nicotinamida (47 mg, 19% de rendimiento).

Ejemplo 5

Síntesis de 4-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino]-N-metil-nicotinamida.



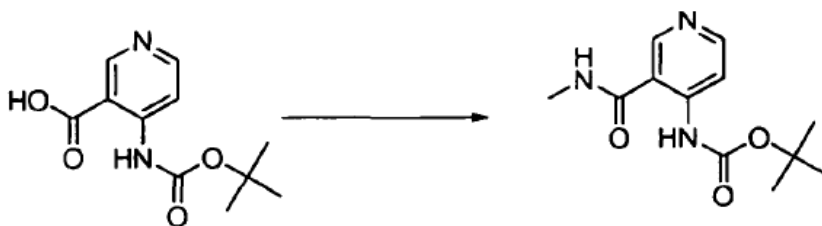
4-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino]-N-metil-nicotinamida. Este compuesto se preparó por el método de síntesis descrito en el ejemplo 2 precedentemente.

Ejemplo 6

Síntesis de 4-aminopiridinil-3-carboxamidas.



Ácido 4-tert-butoxicarbonilamino-nicotínico. A una solución de éster metílico del ácido 4-tert-butoxicarbonilamino-nicotínico (6.02 g, 23.86 mmol) en dioxano (100 mL) se le agregó hidróxido de sodio ac. (solución 0.970 N, 28.05 mL, 27.20 mmol). La solución se calentó a 60 °C durante 1 h y después se enfrió. Se agregó ácido clorhídrico acuoso (solución 1.031 M, 26.99 mL, 27.20 mmol) y la mezcla se extrajo con cloroformo (5 x 100 mL). Los extractos se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron para dar ácido 4-tert-butoxicarbonilamino-nicotínico, un sólido color crema (4.70 g, 83% de rendimiento).



10 Ester tert-butílico del ácido (3-(N-metilaminocarbonyl)-piridin-4-il)-carbámico. El ácido, ácido 4-tert-butoxicarbonylamino-nicotínico (1.0 g, 4.20 mmol) se suspendió en DMF seca (50 mL) seguida de carbonil-diimidazol (CDI, 1.36 g, 8.40 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 1 h y después se enfrió. Se agregó metilamina en THF a la solución seguido de evaporación de la mezcla. El residuo se disolvió en agua (20 mL)/cloroformo (50 mL) y se agitó y después se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo posteriormente con cloroformo (3 x 50 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se evaporaron para dar un sólido oleoso amarillo. La cromatografía en gel de sílice (CH₂Cl₂, gradiente 0-15% MeOH) dio el producto deseado, éster tert-butílico del ácido (3-(N-metilaminocarbonyl)-piridin-4-il)-carbámico, como un sólido amarillo.



30 4-Amino-3-(N-metilaminocarbonyl)-piridina. La amida, éster tert-butílico del ácido (3-metilcarboximetilamido-piridin-4-il)-carbámico se trató con ácido trifluoroacético (TFA, 20 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 45 min, después se evaporó para dar la amina deseada, 4-amino-N-metil-nicotinamida, como su sal de TFA (892 mg, 85% de rendimiento a partir del éster metílico del ácido 4-tert-butoxicarbonylamino-nicotínico).

Ejemplo 7

Síntesis de 2-(4-fluorofenil)-4-cloro-pteridina

35 Los compuestos de fórmula (I) en los que W y Z representan cada uno N se pueden preparar por los métodos de los ejemplos anteriores, usando un producto intermedio 2-fenil-4-cloropteridina. Dichos productos intermedios se pueden preparar usando los métodos siguientes: se agregó piridina (2.1 mL, 0.025 mol) a 3-amino-2-pirazina carboxilato de metilo la (3 g, 0.020 mol) en CHCl₃ seco (50 mL) y se agitó durante 5 minutos en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, se agregó lentamente cloruro de 4-fluorobenzoilo (3.5 mL, 0.029 mol) a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó durante 18 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se lavó con solución de Na₂CO₃ al 5% (2 x 200 mL), agua (2 x 200 mL), solución saturada de cloruro de sodio (2 x 200 mL), se secó (MgSO₄) y el solvente se eliminó al vacío. El producto deseado aminopirazina acilada se obtuvo por recristalización de acetato de etilo (1.6 g, 30% de rendimiento). EIMS: M⁺ = 275.

45 Se agregó NH₄OH (28% NH₃ en H₂O, 10 mL) a una suspensión en agitación de la amida Ib (0.69 g) en EtOH (30 mL) y se agitó durante 1 h. Se agregó NaOH 10 M (2 mL) y se calentó a reflujo durante 1 h. El solvente se eliminó al vacío. El sólido se resuspendió en agua y se acidificó con HCl 4 M hasta que la solución alcanzó pH 1. El producto, 4-hidroxi-2-(4-fluorofenil)pteridina, se filtró y se lavó con agua y acetona y se secó al vacío a 45 °C durante 18 - 24 horas (0.25 g, 42% de rendimiento). EIMS: M⁺ = 242. Se agregó cloruro de tionilo (0.4 mL, 0.005 mol) a la suspensión en agitación de la hidroxipteridina del paso anterior (0.25 g, 0.001 mol) en CHCl₃ seco (15 mL) y DMF seco (0.5 mL). La mezcla de reacción se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. El solvente se eliminó al vacío para dar 2-(4-fluorofenil)-4-cloropteridina como un sólido, que se secó en la bomba de alto vacío durante 1 hora y se usó directamente en la reacción siguiente, acoplándola con una 4-aminopiridina adecuadamente sustituida.

Ejemplo 8

Actividad de los compuestos de la invención

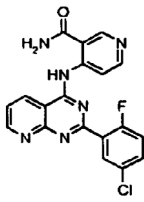
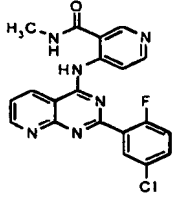
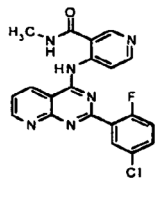
60 Se probó la capacidad de los compuestos de la invención para inhibir a TGFβ mediante un protocolo de autofosforilación de TGFβ R¹. Esto se llevó a cabo de la manera siguiente: Las diluciones de los compuestos y los reactivos se prepararon en el momento. Los compuestos se diluyeron a partir de soluciones madre de DMSO a 2 veces la concentración del ensayo deseada, manteniendo la concentración final de DMSO en el ensayo menor o

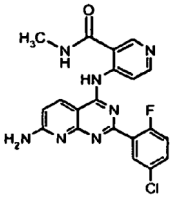
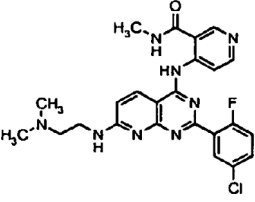
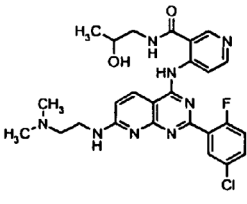
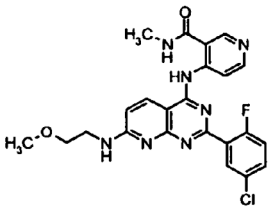
igual que 1%. Se diluyó TGFβ R1 a 4 veces la concentración de ensayo deseada en tampón + DTT. Se diluyó ATP 4x en el tampón de la reacción, y se agregó gamma-³³P-ATP a una concentración de 60 μCi/mL.

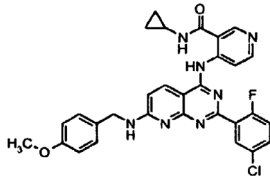
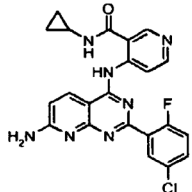
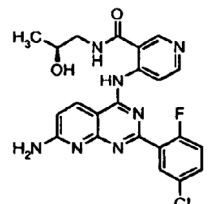
5 El ensayo se realizó agregando 10 μl de la enzima a 20 μl de la solución del compuesto. La reacción se inició mediante adición de 10 μl de la mezcla de ATP. Las condiciones finales del ensayo incluyeron ATP 10 μM, TGFβ R1 170 nM y DTT 1 M en MOPS 20 mM, pH7. Las reacciones se incubaron a temperatura ambiente durante 20 minutos. Las lecciones se detuvieron transfiriendo 23 μl de la mezcla de reacción a una placa de filtro de 96 pocillos de fosfocelulosa, que había sido humedecida previamente con 15 μl de H₃PO₄ 0.25 M por pocillo. Después de 5 minutos, los pocillos se lavaron 4 veces con H₃PO₄ 75 mM y una vez con etanol al 95%. La placa se secó, se agregó cóctel de centelleo a cada pocillo, y los pocillos se contaron en un contador de centelleo para microplacas Packard TopCount.

15 Los compuestos de la tabla 1 se prepararon por los métodos expuestos en este documento. Los compuestos se caracterizaron al menos por LC-espectrometría de masas. Para cada compuesto de la tabla, el producto observado por cromatografía líquida (LC) proporcionó el ión molecular esperado para el producto deseado; el ión característico se indica en la tabla 1 para cada compuesto, junto con el tiempo de retención para la cromatografía líquida (LC). Estos compuestos proporcionan, en este ensayo, valores de CI₅₀ en el rango de 0.01-12 micromolar.

Tabla 1

Compuesto N°	Estructura	m/z (M+H ⁺), tiempo de retención (min)	CI ₅₀ para inhibición de la quinasa
1	 <p>Nombre Autonom: 4-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino]-nicotinamida</p>	395.0, 2.040 ^a	0.02
2	 <p>Nombre Autonom: 4-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino]-N-metil-nicotinamida</p>	408.9, 2.180 ^a	0.07
3	 <p>Nombre Autonom: 4-[2-(5-cloro-2-metilamino-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino]-N-metil-nicotinamida</p>	4 19.9, 1.01	1.60

Compuesto N°	Estructura	m/z (M+H ⁺), tiempo de retención (min)	Cl ₅₀ para inhibición de la quinasa
4	 <p>Nombre Autonom: 4-[7-amino-2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il-amino]-N-metil-nicotinamida</p>	422.1	0.03
5	 <p>Nombre Autonom: 4-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-7-(2-dimetilamino-etilamino)-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il-amino]-N-metil-nicotinamida</p>	494, 0.87	6.04
6	 <p>Nombre Autonom: 4-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-7-(2-dimetilamino-etilamino)-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il-amino]-N-(2-hidroxi-propil)-nicotinamida</p>	539,0.81	12.20
7	 <p>Nombre Autonom: 4-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-7-(2-metoxi-etilamino)-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il-amino]-N-metil-nicotinamida</p>	481, 1.07	0.98

Compuesto N°	Estructura	m/z (M+H ⁺), tiempo de retención (min)	CI ₅₀ para inhibición de la quinasa
8	<p>Nombre Auton</p>  <p>4-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-7-(4-metoxi-bencilamino)-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino]-N-ciclo-propil-nicotinamida</p>	571, 1.41	1.40
9	<p>Nombre Autonom:</p>  <p>4-[7-amino-2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il-amino]-N- ciclopropil-nicotinamida</p>	449, 1.04	2.70
10	<p>Nombre Autonom:</p>  <p>4-[7-amino-2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il-amino]-N-(2-hidroxi-propil)-nicotinamida</p>	467, 0.92	5.01

Condiciones de HPLC utilizadas para los compuestos de la tabla:

Solventes de HPLC:	A: agua con 0.1% de ácido trifluoroacético,
	B: acetonitrilo con 0.1 % de ácido trifluoroacético.
Columna de HPLC:	columna Merck AGA Chromolith Flash (25 x 4.6 mm).
Gradiente estándar: 5% de B a 95% de B en 2.5 minutos con una velocidad de flujo de 3.0 mL/min	

^a Gradiente alternativo: 5% de B a 95% de B en 4 minutos con una velocidad de flujo de 3.0 mL/min.

5

Ejemplo 9

Actividad de los compuestos de la invención en los ensayos del replicón del VHC

- 10 Los compuestos pirido[2,3-d]pirimidina de la presente invención se examinaron con respecto a su capacidad de inhibición de la replicación del ARN del VHC en un ensayo celular. El ensayo demostró que los compuestos probados tenían actividad contra replicones funcionales del VHC en un cultivo celular. El ensayo celular se basó en un constructo de expresión bicistrónico como el descrito por Lohmann et al. (1999) Science vol. 285 pp. 110-113 con

las modificaciones descritas por Krieger et al. (2001) Journal of Virology 75: 4614-4624, en una estrategia de detección selectiva de múltiples blancos. En esencia, el método fue el siguiente.

5 El ensayo utilizó la línea celular transinfectada establemente Huh-7 luc/neo (de aquí en adelante denominada Huh-Luc). Esta línea celular abrigaba un ARN que codifica un constructo de expresión bicistrónico que comprende las regiones de tipo nativo NS3-NS5B del VHC tipo 1b traducidas desde un sitio interno de entrada al ribosoma (SIER) del virus de la encefalomiocarditis (VEMC), precedidas por una porción del reportero (FfL-luciferasa), y una porción del marcador seleccionable (neo^R, neomicina fosfotransferasa). El constructo estaba bordeado por las regiones no traducidas (NTR) 5' y 3' del VHC tipo 1b. El cultivo continuo de las células del replicón en presencia de G418 (neo^R) fue dependiente de la replicación del ARN del VHC. Las células del replicón establemente transinfectadas que expresaban el ARN del VHC, que se replicaban autónomamente y en altos niveles, codificando entre otras luciferasa, se usaron para la detección selectiva de los compuestos antivirales.

15 Las células del replicón se distribuyeron en placas de 384 pocillos en presencia de los compuestos de prueba y de control que se agregaron en varias concentraciones. Luego de una incubación durante tres días, se midió la replicación del VHC ensayando la actividad de luciferasa (usando los sustratos y reactivos del ensayo estándar de luciferasa y un equipo para imágenes de microplacas Perkin Elmer ViewLux™ ultraHTS). Las células del replicón en los cultivos de control presentaron una elevada expresión de luciferasa en ausencia de cualquier inhibidor. La actividad inhibitoria del compuesto sobre la actividad de luciferasa se controló en las células Huh-Luc, haciendo posible una curva dosis-respuesta para cada compuesto de prueba. Después se calcularon los valores de CE₅₀, que representa la cantidad del compuesto necesaria para disminuir en 50% el nivel de actividad de la luciferasa detectada, o más específicamente, la capacidad del ARN del replicón del VHC genéticamente ligado para replicarse.

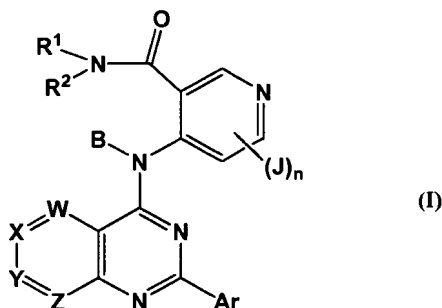
25 En la tabla 2, se proporciona la actividad del replicón del VHC para los compuestos de prueba.

Tabla 2

Número de compuesto	Actividad del replicón del VHC (CE ₅₀ en μM)
1	0.76
2	11.9

REIVINDICACIONES

1. El uso de un compuesto para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección por VHC, donde el compuesto tiene la fórmula (I):



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde:

R¹ representa H u OH, o un grupo alquilo, alcoxi, heteroalquilo, amino, acilo, heteroacilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

R² representa H o un grupo alquilo, heteroalquilo, acilo, heteroacilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

B representa H o un grupo acilo C1-C8 que puede estar, o no, sustituido;

cada uno de W, X, Y y Z es independientemente C-H, C-J o N, siempre que no más de 2 de W, X, Y y Z representen N;

Ar representó un anillo fenilo opcionalmente sustituido;

cada J representa independientemente halo, OH, SH, o alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, heteroalqueno, heteroalquino, arilo, acilo, heteroacilo, o heteroarilo opcionalmente sustituidos, o NR¹R², NO₂, CN, CF₃, COOR, CONR₂, o SO₂R, donde cada R es independientemente H o un grupo alquilo, alqueno, alquino, acilo, arilo, heteroalquilo, heteroalqueno, heteroalquino, heteroacilo o heteroarilo opcionalmente sustituido,

R¹ y R² de cualquier NR¹R² se pueden ciclar para formar un anillo de 3-8 miembros que puede ser saturado, insaturado o aromático, y contener 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como miembros del anillo, y estar opcionalmente sustituido; y

n es 0-3; y

cada una de las porciones alquilo, alqueno y alquino definidas en este documento es de cadena lineal, de cadena ramificada o cíclica;

siempre que el compuesto no sea 4-[2-(5-cloro-2-fluorofenil)-pteridin-4-ilamino]-nicotinamida.

2. El uso de la reivindicación 1 donde B es H.

3. El uso de la reivindicación 1 donde R² es H.

4. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde R¹ comprende un grupo polar seleccionado entre C=O, S=O, P=O y C=N.

5. El uso de la reivindicación 4, donde R¹ es alquilo C1-C8 opcionalmente sustituido.

6. El uso de la reivindicación 4, donde R¹ comprende un cicloalquilo o anillo heterocíclico C3-C6 opcionalmente sustituido.

7. El uso de la reivindicación 5, donde R¹ y R² se ciclan para formar un anillo de 3-8 miembros que contenga 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S.

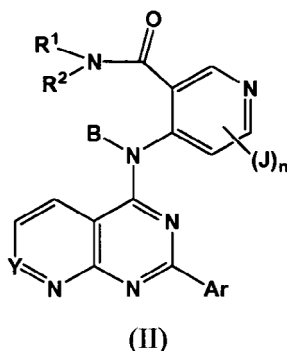
8. El uso de la reivindicación 5, donde n es 1 o 2, y cada J en el anillo piridilo en la fórmula (1) se selecciona del grupo que consiste en halo, alquilo C1-C8, heteroalquilo C2-C8, COOR, CONR₂ y NR₂, donde cada R es independientemente H o acilo C1-C8, heteroacilo C2-C8, alquilo C1-C8 o heteroalquilo C2-C8 opcionalmente sustituidos.

9. El uso de la reivindicación 8, donde cada J se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, metilo, CF₃ y OMe.

10. El uso de la reivindicación 1 o la reivindicación 9, donde el anillo que contiene W, X, Y y Z no está sustituido.

11. El uso de la reivindicación 1 o la reivindicación 9, donde el anillo que contiene W, X y Z está sustituido.
12. El uso de la reivindicación 11, donde el anillo que contiene W, X, Y y Z es carbocíclico.
- 5 13. El uso de la reivindicación 11, donde al menos uno de W, X, Y y Z representa N.
14. El uso de la reivindicación 12 o 13, donde el anillo que contiene W, X, Y y Z está sustituido con al menos un grupo J, donde J comprende un grupo amino sustituido o sin sustituir.
- 10 15. El uso de la reivindicación 14, donde al menos uno de W y Z representa N.
16. El uso de la reivindicación 13, donde Y representa C-J.
17. El uso de la reivindicación 16, donde Y representa C-J y donde J de dicho C-J comprende un grupo amino opcionalmente sustituido.
- 15 18. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-17, donde Ar es fenilo sustituido.
19. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-17, donde Ar es fenilo sustituido con al menos un halo.
- 20 20. El uso de la reivindicación 19, donde Ar es fenilo sustituido con dos o más sustituyentes halo.
21. El uso de la reivindicación 20, donde Ar es un grupo fenilo que tiene un sustituyente en la posición 2.
- 25 22. El uso de la reivindicación 21, donde Ar es un 2,5-dihalo fenilo.
23. El uso de la reivindicación 1, donde el compuesto tiene la fórmula (II),

30



35

40

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde R^1 , R^2 , B, Ar, J, y n son los definidos en la reivindicación 1; e Y es C-H o C-J.