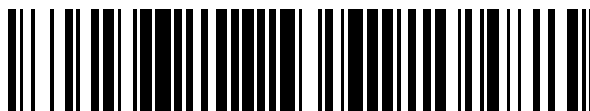


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 678**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07760927 .9**

96 Fecha de presentación: **19.04.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2015748**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.01.2009**

54 Título: **Un inhibidor de la quinasa C-Kit para su uso en el tratamiento de tumores del estroma gastrointestinal o mastocitosis**

30 Prioridad:
20.04.2006 US 793471 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
30.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
30.10.2012

73 Titular/es:
**JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)
TURNHOUTSEWEG 30
2340 BEERSE, BE**

72 Inventor/es:
**ILLIG, CARL, R.;
BALLENTINE, SHELLEY, K.;
CHEN, JINGSHENG;
MEEGALLA, SANATH, K.;
WALL, MARK, J;
WILSON, KENNETH, J.;
RUDOLPH, M., JONATHAN;
DESJARLAIS, RENEE, L.;
MOLLOY, CHRISTOPHER, J.;
MANTHEY, CARL, L. y
FLORES, CHRISTOPHER**

74 Agente/Representante:
CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 389 678 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

Un inhibidor de la quinasa C-Kit para su uso en el tratamiento de tumores del estroma gastrointestinal o mastocitosis

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a compuestos para su uso en métodos de tratamiento de un tumor del estroma gastrointestinal o mastocitosis de un sujeto.

Antecedentes de la invención

10 Las proteínas quinasas son componentes enzimáticos de las vías de transducción de la señal que catalizan la transferencia del fosfato terminal del ATP al grupo hidroxilo de los residuos tirosina, serina y/o treonina de las proteínas. Por lo tanto, los compuestos que inhiben las funciones proteína quinasa son herramientas valiosas para evaluar las consecuencias fisiológicas de la activación de la proteína quinasa. La sobreexpresión o la expresión inadecuada de las proteínas quinasas normales o mutantes en mamíferos ha sido el objeto de extensos estudios y se ha demostrado que juega un papel importante en el desarrollo de muchas enfermedades, incluidas diabetes, angiogénesis, psoriasis, reestenosis, enfermedades oculares, esquizofrenia, artritis reumatoide, aterosclerosis, enfermedad cardiovascular y cáncer. Los beneficios cardiotónicos de la inhibición de la quinasa también se han estudiado. En resumen, los inhibidores de las proteínas quinasas tienen una utilidad particular en el tratamiento de las enfermedades humanas y animales.

15 El receptor de tipo tirosina quinasa C-KIT y su ligando el factor de células madre (SCF) son esenciales para la hematopoyesis, la melanogénesis y la fertilidad. El SCF actúa a múltiples niveles de la jerarquía hematopoyética para promover la supervivencia, proliferación, diferenciación, adhesión y activación funcional de la célula. Tiene una importancia particular en los linajes de mastocitos y eritroide, aunque también actúa sobre células madre y progenitoras multipotenciales, los megacariocitos y un subconjunto de progenitores linfoides (véase, Int J Biochem Cell Biol. 1999 Oct;31(10):1037-51). Las mutaciones esporádicas de C-KIT, así como los mecanismos de activación autocrina/paracrina de la vía SCF/C-KIT se han implicado en varios tipos de tumores. La activación de C-KIT contribuye a la aparición de metástasis intensificando el crecimiento tumoral y reduciendo la apoptosis. Además, C-KIT está presente en algunos cánceres de pulmón (véase, Leuk Res. 2004 May;28 Suppl 1:S11-20). El receptor C-KIT también se expresa en más del 10% de los blastos en el 64% de las leucemias mielógenas agudas (LMA) y en el 95% de las LMA recidivadas. C-kit media en la proliferación y efectos anti-apoptóticos en la LMA (véase, Curr Hematol Rep. 2005 Jan;4(1):51-8).

20 La expresión de C-Kit se ha documentado en una amplia variedad de tumores humanos, incluidos mastocitosis, leucemia de mastocitos, tumor del estroma gastrointestinal, linfoma sinonasal de células asesinas naturales/linfocitos T, seminoma, disgerminoma, carcinoma de tiroides, carcinoma de pulmón microcítico, melanoma maligno, carcinoma cístico adenoide, carcinoma de ovarios, leucemia mielógena aguda, linfoma anaplásico de células grandes, angiosarcoma, carcinoma endometrial, LLA de linfocitos T pediátrica, linfoma, carcinoma de mama y carcinoma de próstata. Véase, Heinrich, Michael C. et al. Review Article: Inhibition of KIT Tyrosine Kinase Activity: A Novel Molecular Approach to the Treatment of KIT-Positive Malignancies. Journal of Clinical Oncology, Vol 20, No 6 (March 15), 2002; pp 1692-1703.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona compuestos para su uso en métodos de tratamiento de un tumor del estroma gastrointestinal o mastocitosis de un sujeto.

40 Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la descripción detallada de la invención y de las reivindicaciones.

Descripción detallada de la invención

Los términos "que comprende", "que incluye" y "que contiene" se usan en la presente invención en su sentido abierto, no limitado.

Abreviaturas

Como se usa en la presente invención, las siguientes abreviaturas tienen como objetivo los siguientes significados (las abreviaturas adicionales se incluyen cuando sea necesario a lo largo de toda la memoria descriptiva):

ATP	adenosina trifosfato
Boc o BOC	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
DCM	diclorometano
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido

EDCI	1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida clorhidrato
EDTA	ácido etilendiaminatetraacético
EtOAc	acetato de etilo
FP	polarización de fluorescencia
HOBT o HOBt	1-hidroxibenzotriazol hidrato
LC/MS (ESI)	Cromatografía líquida/espectro de masas (ionización por electronebulización)
MeOH	Alcohol metílico
NMR	Resonancia magnética nuclear
TA	temperatura ambiente
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía de capa fina

Definiciones

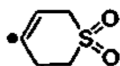
5 El término "**alquilo**" se refiere a radicales de cadena lineal y ramificada de hasta 12 átomos de carbono, preferiblemente hasta 6 átomos de carbono, salvo que se indique otra cosa, aunque no se limita a metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, octilo, 2,2,4-trimetilpentilo, nonilo, decilo, undecilo y dodecilo.

El término "**hidroxialquilo**" se refiere a radicales de cadena lineal y ramificada de hasta 6 átomos de carbono, en la cual un átomo de hidrógeno se ha sustituido por un grupo OH.

El término "**hidroxialquilamino**" se refiere a un grupo hidroxialquilo en el cual un átomo de hidrógeno de la cadena de carbono se ha sustituido por un grupo amino, en el cual el nitrógeno es el punto de unión al resto de la molécula.

10 El término "**cicloalquilo**" se refiere a un anillo saturado o parcialmente insaturado compuesto de 3 a 8 átomos de carbono. En el anillo pueden estar presentes hasta cuatro sustituyentes alquilo. Ejemplos incluyen ciclopropilo, 1,1-dimetil-ciclobutilo, 1,2,3-trimetilciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y 4,4-dimetilciclohexenilo.

El término "**dihidrosulfonopiraniolo**" se refiere al siguiente radical:



15 El término "**hidroxialquilo**" se refiere a al menos un grupo hidroxilo unido a cualquier átomo de carbono de una cadena alquilo.

El término "**aminoalquilo**" se refiere a al menos un grupo amino primario o secundario unido a cualquier átomo de carbono de una cadena alquilo, en donde un grupo alquilo es el punto de unión al resto de la molécula.

20 El término "**alquilamino**" se refiere aun amino con un sustituyente alquilo, en el que el grupo amino es el punto de unión al resto de la molécula.

El término "**dialquilamino**" se refiere a un amino con dos sustituyentes alquilo, en el que el grupo amino es el punto de unión al resto de la molécula

25 El término "**heteroaromático**" o "**heteroarilo**" se refiere a sistemas de anillo aromáticos monocíclicos de 5 a 7 elementos o bicíclicos de 8 a 10 elementos, pudiendo consistir cualquier anillo en uno a cuatro heteroátomos seleccionados de N, O u S, donde los átomos de nitrógeno y azufre pueden existir en cualquier estado de oxidación permitido. Ejemplos incluyen benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, furilo, imidazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinolinilo, tiazolilo y tienilo.

El término "**heteroátomo**" se refiere a un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, donde los átomos de nitrógeno y azufre pueden existir en cualquier estado de oxidación permitido.

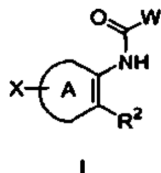
30 El término "**alcoxi**" se refiere a radicales de cadena lineal y ramificada de hasta 12 átomos de carbono, salvo que se indique otra cosa, unido a un átomo de oxígeno. Ejemplos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y butoxi.

El término "**arilo**" se refiere a sistemas de anillo aromáticos monocíclicos o bicíclicos que contienen de 6 a 12 carbonos en el anillo. En el anillo pueden estar opcionalmente presentes sustituyentes alquilo. Ejemplos incluyen benceno, bifenilo y naftaleno,

35 El término "**aralquilo**" se refiere aun grupo alquilo C₁₋₆ que contiene un sustituyente arilo. Ejemplos incluyen bencilo, feniletilo o 2-naftilmetilo.

El término "sulfonilo" se refiere al grupo $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_a$, donde R_a es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroalquilo. Un "agente sulfonilante" añade el grupo $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_a$ a una molécula.

Se divulgan procedimientos para la preparación de compuestos de Fórmula 1:



5 o un solvato, hidrato, tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

A es

fenilo o piridilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno de cloro, fluoro, metilo, $-\text{N}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo})$, $-\text{N}(\text{alquilo})_2$, $-\text{S}(\text{alquilo})$, $-\text{O}(\text{alquilo})$ o 4-aminofenilo;

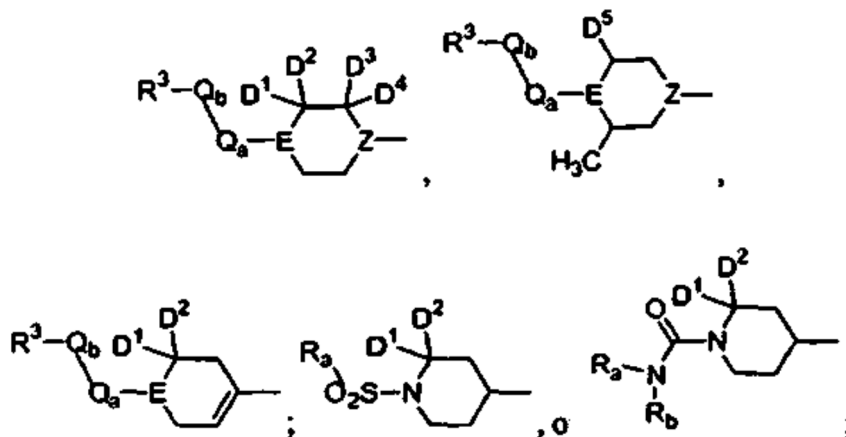
W es

10 pirrolilo (incluyendo 1*H*-pirrol-2-il), imidazolilo, (incluyendo 1*H*-imidazol-2-il), isoxazolilo, oxazolilo, 1,2,4-triazolilo o furanilo (incluyendo furan-2-il), cualquiera de los cuales puede estar unido a través de cualquier átomo de carbono, en el que el pirrolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, 1,2,4-triazolilo o furanilo puede contener una sustitución $-\text{Cl}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OMe}$ o $-\text{CF}_3$, unida a cualquier otro carbono;

R² es

15 cicloalquilo (incluyendo ciclohexenilo, ciclopentenilo), tiofenilo, dihidrosulfonopirano, fenilo, furanilo, tetrahidropiridilo o dihidropirano, cualquiera de los cuales puede estar independientemente sustituido con uno o dos de cada uno de los siguientes: cloro, fluoro y alquilo $\text{C}_{(1-3)}$ (incluyendo, 4,4-dimetil-ciclohexenilo, 4-metil-ciclohexenilo, 2-metil-tiofenilo, 3-metil-tiofenilo), con la condición de que el tetrahidropiridilo esté unido al anillo A a través de un enlace carbono-carbono;

20 **X** es



Z es

CH o N;

D¹ y **D²** son

25 cada uno de ellos hidrógeno o tomados juntos forman un doble enlace con un oxígeno;

D³ y **D⁴** son

cada uno de ellos hidrógeno o tomados juntos forman un doble enlace con un oxígeno;

D⁵ es

hidrógeno o $-\text{CH}_3$, en donde dicho $-\text{CH}_3$ puede estar relativamente orientado como *sin* o *anti*;

30 **R_a** y **R_b** son independientemente

hidrógeno, cicloalquilo, haloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroalquilo;

E es

N, S, O, SO o SO₂, con la condición de que E pueda no ser N si se cumplen simultáneamente las tres condiciones siguientes: Q_a está ausente, Q_b está ausente y R³ es un grupo amino o un radical amino cíclico, en el que el punto de unión a E es N;

5 **Q_a es**
ausente, -CH₂-, -CH₂CH₂- o C(O);

Q_b es
ausente, -NH-, -CH₂-, -CH₂CH₂- o C(O), con la condición de que Q_b pueda no ser C(O) si Q_a es C(O) y con la condición adicional de que Q_b pueda no ser —NH- si E es N y Q_a está ausente, y con la condición adicional de que Q_b pueda no ser -NH- si R³ es un grupo amino o un radical amino cíclico en el que el punto de unión a Q_b es N;

10 **R³ es**
hidrógeno, fenilo, hidroxialquilamino (incluyendo 2-hidroxi-etilamino), (hidroxialquilo)₂amino, hidroxialquil(alquil) amino (incluyendo 1-hidroxiet-2-il(metil)amino), alquilamino (incluyendo metilamino), aminoalquilo (incluyendo 2-amino isopropilo), dihidroxialquilo (incluyendo 1,3-dihidroxi-isopropilo, 1,2-dihidroxi-etilo), alcoxi (incluyendo metoxi), dialquilamino (incluyendo dimetilamino), hidroxialquilo (incluyendo 1-hidroxi-et-2-ilo), -COOH, -CONH₂, -CN, -SO₂-alquil-R⁴ (incluyendo -SO₂CH₃), -NH₂ o un anillo de 5 ó 6 elementos que contiene al menos un heteroátomo N y puede contener opcionalmente un heteroresto adicional seleccionado de S, SO₂, N y O y el anillo de 5 ó 6 elementos puede ser saturado, parcialmente insaturado o aromático (incluyendo piperidinilo, morfolinilo, imidazolilo y piridilo) en el que el nitrógeno aromático en el anillo de 5 ó 6 elementos puede estar presente como N-óxido (incluyendo N-óxido de piridilo) y el anillo de 5 ó 6 elementos puede estar opcionalmente sustituido con metilo, halógeno, alquilamino o alcoxi (incluyendo 1 metil-imidazolilo); R³ puede estar también ausente, con la condición de que R³ no esté ausente cuando E sea nitrógeno;

20 **R⁴ es**
25 hidrógeno, -OH, alcoxi, carboxi, carboxamido o carbamoilo.

Los compuestos de la presente invención son:

{2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-dimetilaminoacetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico y solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

30 Como se usa en la presente invención, la expresión "los compuestos de la presente invención" deben incluir también solvatos, hidratos, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Sales farmacéuticamente aceptables

Como se ha señalado, los compuestos de la presente invención también pueden estar presentes en forma de sales farmacéuticamente aceptables.

35 Para su uso en medicamentos, las sales de los compuestos de la presente invención se refieren a "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. Las sales farmacéuticamente aceptables aprobadas por la FDA (*Ref. International J. Pharm.* 1986, 33, 201-217; *J. Pharm. Sci.*, 1977, Jan, 66(1), p1) incluyen sales ácidas/aniónicas o básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables.

40 Sales ácidas/aniónicas o básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitarse a, acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, glicceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsenilato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidrobromuro, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, bromuro de metilo, nitrato de metilo, sulfato de metilo, mucato, napsilato, nitrato, pamoato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tannato, tartrato, teocato, tosilato y trietiyoduro. Ácidos orgánicos o inorgánicos también incluyen, y no se limitan a, ácido perclórico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido metanosulfónico, ácido hidroxietanosulfónico, ácido oxálico, ácido 2-naftalensulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido ciclohexanosulfámico, ácido sacarínico o ácido trifluoroacético.

50 Sales básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitarse a, aluminio, 2-amino-2-hidroximetil-propano-1,3-diol (también conocido como tris(hidroximetil)aminometano, trometano o "TRIS"), amoniaco, benzatina, *t*-butilamina, calcio, gluconato cálcico, hidróxido cálcico, cloroprocaína, colina, bicarbonato de colina, cloruro de colina, ciclohexilamina, dietanolamina, etilendiamina, litio, LiOMe, L-lisina, magnesio, meglumina, NH₃, NH₄OH, N-metil-D-glucamina, piperidina, potasio, *t*-butóxido potásico, hidróxido potásico (acuoso), procaína, quinina, sodio, carbonato sódico, 2-etilhexanoato sódico (SEH), hidróxido sódico o zinc.

55 Profármacos

También se divulgan los profármacos de los compuestos de la presente invención. En general, dichos profármacos, serán derivados funcionales de los compuestos que son fácilmente convertibles *in vivo* en un compuesto activo. Por lo tanto, en los métodos de tratamiento para los cuales se usan los compuestos de la presente invención, el término "administración" debe abarcar los significados de tratamiento, mejoría o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad descritos en la presente invención con los compuestos de la presente invención o un profármaco del mismo. Procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados adecuados de profármacos se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985

Isómeros estereoquímicos

El experto en la materia reconocerá que algunos compuestos de la presente invención tienen uno o más átomos de carbono asimétricos en su estructura. Se pretende que la presente invención incluya dentro de su ámbito formas enantioméricas individuales de los compuestos de la presente invención, mezclas racémicas y mezclas de enantiómeros en las cuales existe un exceso enantiomérico.

El término "enantiómero individual" como se usa en la presente invención define todas las formas homoquirales y que pueden poseer los compuestos de la presente invención y sus N-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias y derivados fisiológicamente funcionales puede poseer.

Las formas estereoquímicamente puras se pueden obtener mediante la aplicación de principios conocidos. Los diastereoisómeros se pueden separar mediante métodos de separación física, tales como cristalización fraccionada y técnicas cromatográficas y los enantiómeros se pueden separar uno de otro por cristalización selectiva de las sales diastereoisómeras con ácidos o bases ópticamente activos o mediante cromatografía quiral. Los estereoisómeros puros también se pueden separar sintéticamente de materiales de partida estereoquímicamente puros apropiados o utilizando reacciones estereoselectivas.

El término "isómero" se refiere a compuestos que tienen la misma composición y peso molecular, pero que difieren en sus propiedades físicas y/o químicas. Dichas sustancias tienen el mismo número y tipo de átomos, pero difieren en estructura. La diferencia estructural puede ser en constitución (isómeros geométricos) o en su capacidad de rotar el plano de la luz polarizada (enantiómeros).

El término "estereoisómero" se refiere a isómeros de constitución idéntica que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio. Los enantiómeros y diastereoisómeros son ejemplos de estereoisómeros.

El término "quiral" se refiere a la característica estructural de una molécula que hace que sea imposible superponerla sobre su imagen especular.

El término "enantiómero" se refiere a un par de especies moleculares que son imágenes especulares una de otra y que no son superponibles.

El término "diastereoisómero" se refiere a estereoisómeros que no son imágenes especulares.

Los símbolos "R" y "S" representan la configuración de sustituyentes alrededor de un átomo(s) de carbono quiral.

El término "racemato" o "mezcla racémica" se refiere a una composición compuesta de cantidades equimolares de dos especies enantioméricas, en donde la composición carece de actividad óptica.

El término "homoquiral" se refiere a un estado de pureza enantiomérica.

El término "actividad óptica" se refiere al grado en el cual una molécula homoquiral o mezcla no racémica de moléculas quirales rota un plano de luz polarizada.

Se entiende que los diferentes estereoisómeros sustituyentes, isómeros geométricos y mezclas de los mismos usados para preparar los compuestos de la presente invención están comercializados, se pueden preparar por síntesis a partir de materiales de partida comercializados o se pueden preparar como mezclas isoméricas y obtenerse después como isómeros resueltos utilizando técnicas bien conocidas por el experto en la materia.

Los descriptores isoméricos "R" y "S" se usan como se describe en la presente invención para indicar la configuración(es) de los átomos respecto a una molécula central y se pretende que se usen como se define en la literatura (IUPAC Recommendations for Fundamental Stereochemistry (Section E), Pure Appl. Chem., 1976, 45:13-30).

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar como un isómero individual mediante síntesis específica del isómero o resolverse a partir de una mezcla isomérica. Las técnicas de resolución convencionales incluyen la formación de la base libre de cada isómero de un par isomérico utilizando una sal ópticamente activa (seguido de cristalización fraccionada y regeneración de la base libre), formando un éster o amida de cada uno de los isómeros de un par isomérico (seguido de separación cromatográfica y eliminación de la auxiliar quiral) o resolución de una mezcla isomérica de un material de partida o un producto final usando TLC preparativa (cromatografía de capa fina) o una columna de HPLC quiral.

Polimorfos y solvatos

Además, los compuestos de la presente invención pueden tener una o más formas cristalinas polimorfas o amorfas. Además, los compuestos pueden formar solvatos, por ejemplo, con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos frecuentes.

- 5 Como se usa en la presente invención, el término "solvato" significa una asociación física de los compuestos de la presente invención con una o más moléculas de disolvente. Esta asociación física implica varios grados de enlace iónico y covalente, incluyendo enlace de hidrógeno. En determinados casos, el solvato será susceptible de aislarse, por ejemplo, cuando una o más moléculas de disolvente se incorporan en la red cristalina del sólido cristalino. El término "solvato" pretende abarcar tanto solvatos en fase de solución como aislables. Ejemplos no limitativos de solvatos adecuados incluyen etanolatos, metanolatos y similares.

10 Se pretende que la presente invención incluya dentro de su alcance solvatos de los compuestos de la presente invención. Por lo tanto, en los métodos de tratamiento para los cuales se usan los compuestos de la presente invención, el término "administración" debe abarcar los compuestos de la presente invención o un solvato de los mismos para su uso en un método de tratamiento, los compuestos de la presente invención o un solvato de los mismos.

N-Óxidos

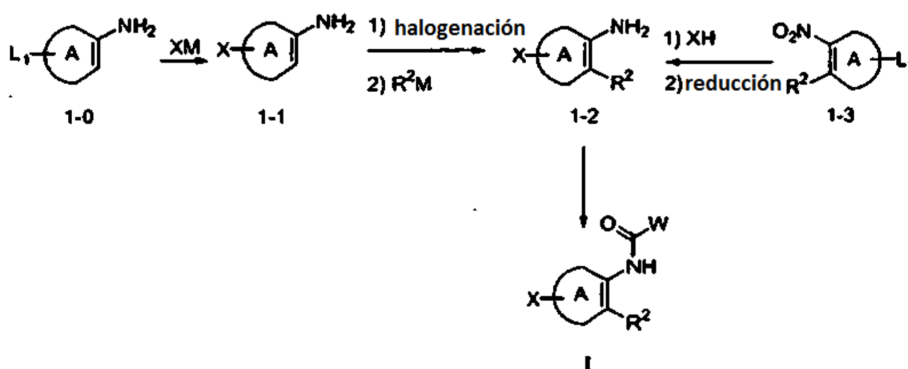
Los compuestos de la presente invención se pueden convertir en la correspondiente forma N-óxido siguiendo los procedimientos conocidos en la técnica para convertir un nitrógeno trivalente en su forma N-óxido. Dicha reacción de N-oxidación puede llevarse a cabo generalmente haciendo reaccionar el material de partida con un peróxido orgánico o inorgánico adecuado. Peróxidos orgánicos adecuados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metales alcalinos o peróxidos de metales alcalinotérreos, por ej., peróxido sódico, peróxido potásico, peróxidos orgánicos adecuados pueden comprender ácidos peroxi, tales como, por ejemplo, ácido bencenocarboxiperoxi o ácido bencenocarboxiperoxi sustituido con halo, por ej., ácido 3-clorobencenocarboxiperoxi, ácidos peroxoalcanoicos, por ej., ácido peroxoacético, hidroperóxidos de alquilo, por ej., hidroperóxido de *t*-butilo. Disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, alcoholes inferiores, por ej., etanol y similares, hidrocarburos, por ej., tolueno, cetonas, por ej., 2-butanona, hidrocarburos halogenados, por ej., diclorometano y mezclas de dichos disolventes.

Formas tautómeras

Los compuestos de la presente invención también pueden existir en sus formas tautómeras.

Preparación de los compuestos de la presente invención

30 Durante cualquiera de los procedimientos para la preparación de los compuestos de la presente invención, podría ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos o cualquiera de las moléculas implicadas. Esto se puede lograr mediante los grupos protectores convencionales, tales como los descritos en Protecting Groups, P. Kocienski, Thieme Medical Publishers, 2000; and T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd ed. Wiley Interscience, 1999. Los grupos protectores se pueden eliminar en una etapa posterior conveniente utilizando métodos conocidos en la técnica.

Métodos de preparación**Esquema 1**

El Esquema 1 ilustra la metodología general para la preparación de compuestos de Fórmula I. Los compuestos de

Fórmula 1-2 se pueden obtener mediante ortohalogenación, preferiblemente bromación de los compuestos amino de Fórmula 1-1 seguido de las reacciones de acoplamiento catalizadas con metal con ácidos borónicos o ésteres de boronato (reacciones de Suzuki, donde R²M es R²B(OH)₂ o un éster borónico) o reactivos de estaño (reacciones de Stille donde R²M es R²Sn(alquil)₃) (para revisiones, véase N. Miyaura, A. Suzuki, Chem. Rev., 95:2457 (1995), J. K. Stille, Angew. Chem, Int. Ed. Engl., 25: 508024 (1986) y A. Suzuki en Metal-Catalyzed Coupling Reactions, F. Deiderich, P. Stang, Eds., Wiley-VCH, Weinheim (1988)). Los compuestos de Fórmula 1-1 están comercializados o se pueden usar las reacciones de transacoplamiento mediadas por paladio anteriores descritas anteriormente para generar compuestos de Fórmula 1-1 a partir del material de partida 1-0.

Condiciones preferidas para la bromación de 1-1 son N-bromosuccinimida (NBS) en un disolvente apropiado, tal como *N,N*-dimetilformamida (DMF), diclorometano (DCM) o acetonitrilo. Los acoplamientos catalizados por metal, preferiblemente reacciones de Suzuki, se pueden realizar de acuerdo con la metodología estándar, preferiblemente en presencia de un catalizador de paladio, tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (Pd(PPh₃)₄), una base acuosa, tal como Na₂CO₃ ac. y un disolvente adecuado, tal como tolueno, etanol, dimetoxietano (DME) o DMF.

Los compuestos de Fórmula I se pueden preparar por reacción de los compuestos de Fórmula 1-2 con ácidos carboxílicos WCOOH de acuerdo con los procedimientos estándar para la formación de enlace amida (para una revisión; véase: M. Bodansky and A. Bodansky, The Practice of Peptide Synthesis, Springer-Verlag, NY (1984)) o mediante reacción con cloruros de ácido WCOCl o ésteres activados WCO₂Rq (donde Rq es un grupo saliente, tal como pentafluorofenilo o *N*-succinimida). Las condiciones de reacción preferidas para el acoplamiento con WCOOH son: cuando W es un furano, cloruro de oxalilo en DCM con DMF como catalizador para formar el cloruro de ácido WCOCl y después el acoplamiento en presencia de una trialkilamina, tal como DIEA; cuando W es un pirrol, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) y clorhidrato de 1-hidroxibenzotriazol-6-sulfonamidometilo (HOBt) y cuando W es un imidazol, las condiciones preferidas son hexafluorofosfato de bromotripirrolidinfosfonio (PyBrOP) y diisopropiletilamina (DIEA) en DCM.

Se entiende que la sustitución opcional presente en el anillo A de la Fórmula I puede estar presente en los materiales de partida 1-1 o 1-3 y, en tales casos, se llevaría a cabo mediante la síntesis señalada en el Esquema 1. En otra alternativa, diversos sustituyentes de los compuestos de Fórmula I se pueden introducir de formas diferentes descritas a continuación para proporcionar la sustitución opcional indicada para la Fórmula I. El grupo saliente "L₁" presente en el anillo A de la Fórmula 1-0 o 1-3, se puede sustituir antes o en cualquier paso durante el Esquema 1. Cuando dichos grupos salientes (preferiblemente flúor o cloro) están activados por el grupo nitro de Fórmula 1-2 para el ataque nucleófilo, estos se pueden someter a sustitución aromática nucleófila con amoníaco y anión azida o con aminas, alcoholes, tioles y otros nucleófilos en presencia de una base adecuada, tal como K₂CO₃, *N,N*-diisopropiletilamina (DIEA) o NEt₃. Cuando el grupo saliente es adecuado para los acoplamientos catalizados por metal (preferiblemente, bromo o trifluorometanosulfonilo), se pueden llevar a cabo diversas reacciones de transacoplamiento (tales como las reacciones de Suzuki o Stille como se ha descrito anteriormente para la introducción de R²). Otras reacciones de acoplamiento catalizadas por metal que se pueden emplear incluyen la aminación y la amidación aromática y heteroaromática (para revisiones, véase: S. L. Buchwald, et al, Top. Curr. Chem., 219:131-209 (2001) y J. F. Hartwig en "Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis," Wiley Interscience, NY (2002). Se pueden utilizar reacciones de transacoplamiento catalizadas por metal con 2,4,6-trimetilciclotriboroxano si L₁ es bromo, yodo o cloro activado por nitro para generar una sustitución con metilo opcional (véase M. Gray, et al, Tetrahedron Lett., 41: 6237-40 (2000)).

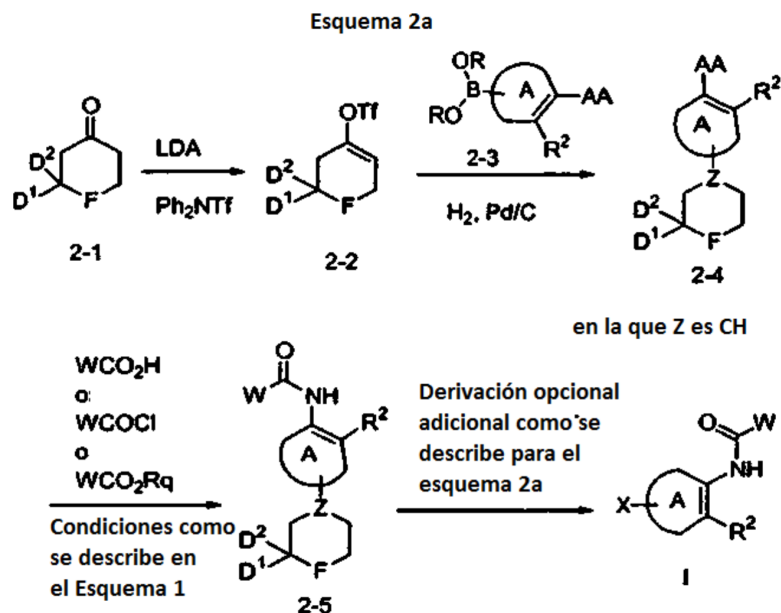
En algunos casos, los sustituyentes iniciales se pueden derivar adicionalmente, como se describe a continuación, para proporcionar la sustitución final de la Fórmula I.

Un método alternativo para la introducción de sustituyentes heterociclos que contienen nitrógeno en el anillo A es formar el heterociclo a partir de un grupo amino del anillo A. El grupo amino puede estar presente originalmente en el material de partida en forma protegida o no protegida o puede resultar de la reducción de un grupo nitro, el cual también puede estar presente originalmente en el material de partida o se puede unir mediante una reacción de nitración. Además, el grupo amino se puede formar mediante reducción de un grupo azida, el cual puede estar presente en el material o puede resultar de la sustitución aromática nucleófila de un haluro activado mediante un anión azida como se ha mencionado anteriormente. El grupo amino también puede resultar de la sustitución aromática nucleofílica de un haluro activado (en, por ejemplo, un compuesto nitrohalo) por amoníaco o por el anión de un equivalente de amoníaco protegido, por ejemplo, carbamato de *t*-butilo. Si se introduce en una forma protegida, la amina se puede desproteger de acuerdo con los métodos estándar de la literatura. (Para ejemplos de grupos protectores de amina y métodos de desprotección, véase: Theodore W. Greene and Peter G. M. Wuts, John Wiley and Sons, Inc., NY (1991). La reacción de formación del anillo implica el tratamiento del grupo amino de la anilina con un dielectrófilo opcionalmente sustituido adecuado, preferiblemente un compuesto dihaluro o dicarbonilo, la cual da lugar a dos sustituciones en el grupo amino para formar un heterociclo opcionalmente sustituido. En el caso de los dihaluros, se puede añadir cualquiera de diversas bases adecuadas como depurador de ácido, tal como, carbonato potásico, hidróxido sódico o una trialkilamina, tal como trietilamina. Por lo tanto, el tratamiento con una bis(2-haloetil)amina, tal como bis(2-cloroetil)amina o bis(2-bromoetil)amina daría un anillo piperazina (véase, por ejemplo, J. Med. Chem., 29: 640-4 (1986) y J. Med. Chem., 46: 2837 (2003)). La sustitución opcional en el nitrógeno de la amina del reactivo incorporaría una sustitución opcional en la amina terminal de la piperazina. Por ejemplo, el tratamiento con *N,N*-bis(2-cloroetil)anilina daría un grupo *N*-fenilpiperazino. El tratamiento con un bis(2-haloetil)éter o

bis(2-haloetil) tioéter daría un anillo morfolina o tiomorfolina, respectivamente.

Otro método alternativo para la sustitución directa para introducir sustituyentes heterocíclicos en el anillo A es formar el heterociclo a partir de un aldehído (es decir, de un grupo formilo del anillo A). El grupo formilo puede estar originalmente presente en el material de partida de forma protegida o desprotegida o puede proceder de una cualquiera de diversa reacciones de formilación conocidas en la literatura, incluida la reacción de Vilsmeier-Haack (para una revisión de la química de formilación, véase: G. A. Olah, et al, Chem Rev., 87: (1987)) o mediante paraformilación de nitroaromáticos (véase: A. Katritzky and L. Xie, Tetrahedron Lett., 37:347-50 (1996)).

Por último, se entiende que los compuestos de Fórmula 1 pueden derivarse adicionalmente. Los grupos protectores de los compuestos de Fórmula I se pueden eliminar de acuerdo con metodologías sintéticas estándar (Theodore W. Greene and Peter G. M. Wuts, John Wiley and Sons, Inc., NY (1991)) y a continuación se pueden someter a una derivación adicional. Ejemplos de derivación adicional de los compuestos I incluyen, pero sin limitarse a: cuando los compuestos de Fórmula I contienen una amina primaria o secundaria, la amina puede reaccionar con aldehídos o cetonas en presencia de un agente reductor, tal como triacetoxiborohidruro sódico (véase Abdel-Magid J.Org. Chem. 61, pp. 3849-3862, (1996)) para dar reductivamente alquilatos; con cloruros ácidos o ácidos carboxílicos y un reactivo formador de enlace amida como se ha descrito anteriormente para formar amidas; con cloruros de sulfonilo para formar sulfonamidias; con isocianatos para formar ureas; con haluros de arilo o heteroarilo en presencia de un catalizador de paladio como se ha descrito anteriormente (véase las referencias anteriores de Buchwald and Hartwig) para formar arilaminas y heteroarilaminas. Además, cuando los compuestos de Fórmulas I contienen un haluro de arilo o un haluro de heteroarilo, estos compuestos se pueden someter a reacciones catalizadas por metal con ácidos borónicos (por ejemplo, acoplamientos de Suzuki o Stille, como se ha descrito más arriba), o aminas o alcoholes (acoplamientos de tipo (Buchwald o Hartwig, véase las referencias de Buchwald y Hartwig anteriores). Cuando los compuestos de Fórmulas I contienen un grupo ciano, este grupo se puede hidrolizar en amidas o ácidos en condiciones ácidas o básicas. Las aminas básicas se pueden oxidar en N-óxidos y, al contrario, los N-óxidos, se pueden reducir en aminas básicas. Cuando los compuestos de Fórmula I contienen un sulfuro, acíclico o cíclico, el sulfuro se puede oxidar adicionalmente en los correspondientes sulfóxidos o sulfonas. Los sulfóxidos se pueden obtener por oxidación utilizando un oxidante adecuado, tal como un equivalente de (ácido *meta*-cloroperbenzoico) MCPBA o por tratamiento con NaIO₄ (véase, por ejemplo, J. Regan, et al, J. Med. Chem., 46: 4676-86 (2003)) y las sulfonas se pueden obtener usando dos equivalentes de MCPBA o mediante tratamiento con N-óxido de 4-metilmorfolina y tetróxido de osmio catalítico (véase, por ejemplo, solicitud PCT WO 01/47919).



El **Esquema 2a** ilustra una ruta para obtener los compuestos de Fórmula I. F representa -N_{Q_aQ_bR³-, -O-, S, SO o SO₂, y AA representa -NH₂ o -NO₂. D¹ y D² se muestran sólo con fines ilustrativos; el experto en la materia sabe que también pueden estar presentes D⁵, D⁶, D⁷ y D⁸. Las cetonas de Fórmula 2-1 se pueden convertir en triflato de vinilo de Fórmula 2-2 por tratamiento con una base no nucleófila, tal como LDA y después atrapando el enolato resultante con un reactivo triflato, tal como anhídrido trifluorometanosulfónico o preferiblemente N-feniltrifluorometanosulfonimida. El acoplamiento de Suzuki de ácidos borónicos o ésteres boronato de Fórmula 2-3 a triflatos de vinilo de Fórmula 2-2 puede proporcionar los compuestos de Fórmula 2-4, donde Z es C (Synthesis, 993 (1991)).}

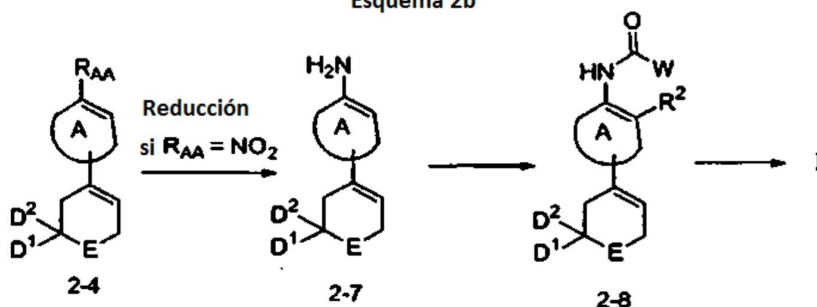
Para los compuestos de Fórmula 2-4, el tratamiento con Pd/C puede reducir la olefina (y el nitro si AA es NO₂) para dar Z que es CH, AA es NH₂. Los compuestos de Fórmula 2-4 donde F representa -SO₂ se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula 2-4 donde AA es -NO₂ y F es un sulfuro (F es -S-) por oxidación con MCPBA u otros

métodos descritos en el Esquema 1. El grupo nitro se puede reducir a continuación con Pd/C para reducir el nitro y la olefina.

Los compuestos de Fórmula 2-4 (AA es NH₂) se convierten a continuación en compuestos de Fórmula 2-5 (los cuales pueden representar también compuestos de Fórmulas I si no se requieren modificaciones adicionales) como se describe en el Esquema 1.

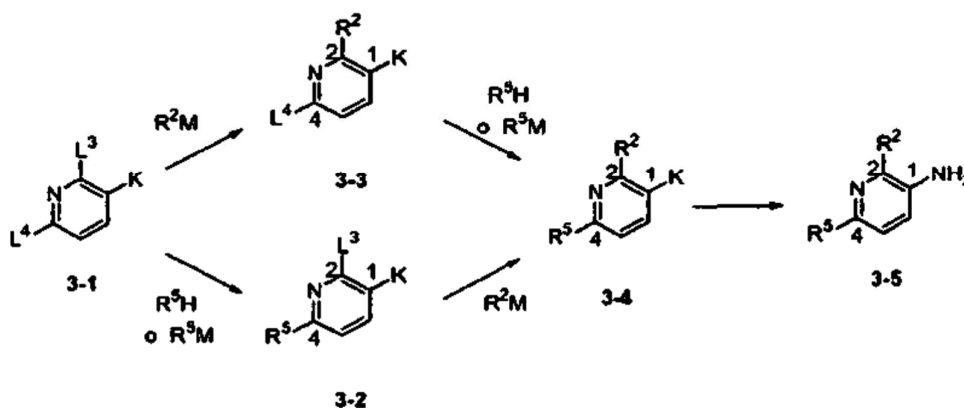
Los compuestos de Fórmula 2-5 se pueden modificar aún más para proporcionar compuestos adicionales de Fórmula I. Por ejemplo, en los casos donde F es -NQ_aQ_bR³-, Q_aQ_b es un enlace directo y R₃ representa un grupo protector BOC (CO₂tBu), el grupo BOC se puede eliminar de acuerdo con la metodología estándar, tal como con ácido trifluoroacético (TFA) en DCM (Greene and Wuts, *ibid.*) para proporcionar una amina secundaria que se puede derivar adicionalmente para proporcionar los compuestos de Fórmula I. La derivación adicional incluye, pero no se limita a: reacciones con aldehídos o cetonas en presencia de un agente reductor, tal como triacetoxiborohidruro sódico para proporcionar compuestos de Fórmula II donde F es -NCH₂R³ (A. F. Abdel-Magid, *ibid.*); con cloruros de ácido o con ácidos carboxílicos y un reactivo formador de enlace amida (como se describe en el Esquema 1) para proporcionar compuestos de Fórmula II donde F es -NCOR³; con cloruros de sulfonilo (como se describe en el Esquema 1) para proporcionar compuestos de Fórmula I donde F es -NSO₂R_a; con isocianatos (como se describe en el Esquema 1) para proporcionar compuestos de Fórmula II donde F es -NCONR_aR_b; sometimiento a reacciones de sustitución catalizadas con metal como se señala en el Esquema 1 para proporcionar compuestos de Fórmula I donde F es -NR³. (S. L. Buchwald, et al, *ibid.*; J. H. Hartwig, *ibid.*). Para el ejemplo anterior, R_a y R_b son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo.

Esquema 2b



El Esquema 2b ilustra una modificación del Esquema 2^a para sintetizar compuestos parcialmente insaturados de Fórmula I. E representa -NQ_aQ_bR³-, -O- (D¹ y D²son H), -S- (D¹ y D²son H), -(D¹ y D²son H) o -SO₂- (D¹ y D²son H) y R_{AA} representa -NH₂ o -NO₂. Los compuestos de Fórmula 2-4 se preparan como se muestra en el Esquema 2. Si R_{AA} es -NO₂, el grupo nitro debe reducirse mediante un método que no reduce olefinas, tal como cloruro de hierro y amonio. Si R_{AA} de Fórmula 2-4 es un grupo amino, entonces, no es necesaria ninguna etapa y los compuestos de Fórmula 2-4 también son compuestos de Fórmula 2-7. Para preparar los compuestos de Fórmula 2-7 donde E es -SO₂- o -SO-, la oxidación del sulfuro debe realizarse en el compuesto 2-4 donde R_{AA} es -NO₂ como se ha descrito anteriormente, seguido de la reducción del nitro.

Esquema 3



El Esquema 3 ilustra la preparación de intermedios para la síntesis de compuestos de Fórmula I, donde el anillo A es piridilo y R⁵ es la sustitución opcional en el anillo A o uno de los sustituyentes heterocíclicos como se define en la

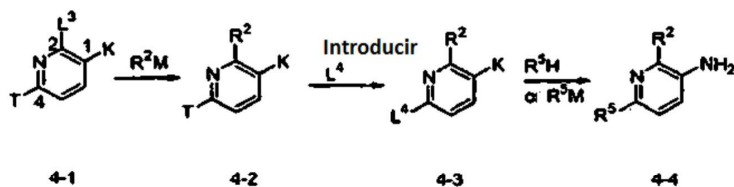
Fórmula I. K es NH₂ u otros grupos funcionales, tales como NO₂, COOH o COOR, los cuales pueden convertirse eventualmente en un grupo amino mediante métodos conocidos en la literatura, tales como reducciones para el NO₂ (como se describe para el Esquema 1) o reordenación de Curtius para COOH (para una revisión, véase *Organic Reactions*, 3: 337 (1947)). L³ y L⁴ son halógenos. (K igual a COOH se puede formar también cuando K es COOR mediante hidrólisis catalizada por base o ácido). En general, la selectividad y el orden de introducción de R² y R⁵ se puede lograr mediante la reactividad relativa de los halógenos L³ y L⁴ elegidos en el compuesto (3-1), la selectividad intrínseca del heterociclo y/o las condiciones de reacción empleadas. Un ejemplo de uso de la reactividad relativa de los halógenos L³ y L⁴ en la introducción selectiva de R² y R⁵ incluiría la situación en la que, en los compuestos de Fórmula 3-1, donde L³ es un grupo fluoro y L⁴ es un grupo bromo, se puede lograr el desplazamiento selectivo del grupo fluoro por un nucleófilo seguido de la sustitución del grupo bromo restante mediante química de sustitución catalizada por metal (tales como las reacciones de transacoplamiento de Suzuki o Stille, como se describe a continuación). De forma similar, en los compuestos de Fórmula 3-1, donde uno de L³ y L⁴ es un grupo yodo y el otro es un grupo bromo o cloro, se puede realizar la química de sustitución catalizada por metal (tales como las reacciones de transacoplamiento de Suzuki o Stille o las aminaciones de Buchwald/Hartwig como se describe a continuación) seguido de la sustitución del grupo bromo o cloro restante mediante otra sustitución catalizada por metal.

Como se ha ilustrado en el Esquema 3, el grupo saliente L³ en la Fórmula 3-1 se puede sustituir primero para obtener compuestos de Fórmula 3-3 o el grupo saliente L⁴ se puede sustituir primero para obtener el compuesto de Fórmula 3-2. Los compuestos 3-2 o 3-3 se pueden hacer reaccionar a continuación para desplazar L³ o L⁴ para dar el compuesto de Fórmula 3-4.

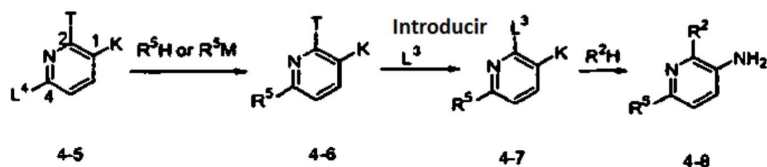
Por lo tanto, se puede usar un desplazamiento nucleófilo directo o aminación catalizada por metal del compuesto de Fórmula 3-1 con una amina secundaria, amoníaco o una amina protegida, tal como carbamato de *tert*-butilo (para revisión, véase *Modern Amination Methods*: Ricci, A., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2000), para introducir R⁵ en las Fórmulas 3-2 o 3-3 donde R⁵ es una amina primaria o secundaria, un grupo amino (NH₂) y una amina equivalente o un grupo amino protegido. El acoplamiento catalizado por metal del compuesto 3-1 con ácidos borónicos o ésteres boronatos (reacción de Suzuki, M es un grupo ácido borónico o grupo éster boronato) o con compuestos de organoestaño (reacción de Stille, M es SnR₃, donde R es alquilo y los otros sustituyentes lo definido anteriormente, como se describe en el Esquema I), puede proporcionar compuestos de Fórmulas 3-2 o 3-3.

El compuesto 3-2 se puede convertir además en el compuesto 3-4 mediante acoplamiento de Suzuki o Stille catalizado por metal como se ha descrito anteriormente. L⁴ en el compuesto 3-3 también se puede sustituir posteriormente con R⁵ para obtener compuestos de Fórmula 3-4, de nuevo, mediante una sustitución nucleófila directa o reacción catalizada por metal con un nucleófilo o mediante la misma reacción de acoplamiento catalizada por metal como se ha descrito anteriormente. Cuando R⁵ en las Fórmulas (3-2, 3-3 o 3-4) es una amina protegida y K no es un grupo amino, este se puede desproteger para desenmascarar la funcionalidad amino. Esta funcionalidad amino puede derivarse adicionalmente como se describe en el Esquema 1. Cuando el grupo K en la Fórmula 3-4 no es un grupo amino (como una funcionalidad descrita anteriormente), este se puede convertir en un grupo amino de acuerdo con los métodos conocidos en la literatura (véase, por ejemplo *Comprehensive Organic Transformations*: Larock, R.S.; Wiley and Sons Inc., USA, 1999) y la amina resultante 3-5 se puede emplear en reacciones de formación de un enlace amida como se ha descrito en el Esquema (1) para obtener los compuestos de Fórmula I. Cuando K en la Fórmula 3-4 es un grupo amino, este se puede usar directamente en un acoplamiento de amida como se ha descrito anteriormente.

Esquema 4a



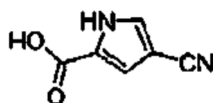
Esquema 4b



Los **Esquemas 4a y 4b** ilustran la preparación de intermedios que se pueden modificar adicionalmente de acuerdo con el Esquema 3 partiendo de un compuesto sustituido con monohalo de Fórmulas 4-1 y 4-5 introduciendo el segundo grupo saliente después de que se ha completado la sustitución del primero. Estos se pueden usar también para la síntesis de los compuestos de Fórmula 1 donde el anillo A es una piridina y R⁵ es la sustitución opcional en el Anillo A o uno de los sustituyentes heterocíclicos. Al igual que en el Esquema 3, las restantes posiciones del anillo piridina se pueden sustituir como se describe en la Fórmula 1. K es NH₂ u otros grupos funcionales, tales como NO₂, COOH o COOR, los cuales eventualmente se pueden convertir en un grupo amino mediante métodos conocidos en la literatura, tales como reducciones o reordenamiento de Curtis, como se describe en el Esquema 3. L³ y L⁴ son halógenos. En estos compuestos, T es H o es un grupo funcional, tal como OH, que se puede convertir en grupos salientes L³ o L⁴, tales como halógeno, triflato o mesilato mediante métodos conocidos en la literatura (véase, por ejemplo, Nicolai, E., et al., J. Heterocyclic Chemistry, 31, (73), (1994)). El desplazamiento de L³ en el compuesto de Fórmula 4-1 o L⁴ en la Fórmula 4-5 mediante los métodos descritos en el Esquema 3, puede dar compuestos de Fórmulas 4-2 y 4-6. En este punto, el sustituyente T de los compuestos 4-2 o 4-6 se puede convertir en un grupo saliente L⁴ o L³ (preferiblemente un halógeno) mediante métodos estándar para proporcionar compuestos de Fórmulas 4-3 y 4-5. Por ejemplo, cuando T es OH, los reactivos preferidos para realizar esta transformación son cloruro de tionilo, PCl₅, POCl₃ o PBr₃ (véase, por ejemplo, Kolder, den Hertog., Recl. Trav. Chim. Pays-Bas; 285, (1953) e Iddon, B, et. al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1., 1370, (1980)). Cuando T es H, este se puede halogenar directamente (preferiblemente bromar) para proporcionar los compuestos de Fórmulas 4-3 o 4-7 (véase, por ejemplo, Canibano, V. et al., Synthesis, 14, 2175, (2001)). Las condiciones preferidas de bromación son NBS en un disolvente adecuado, tal como DCM o acetonitrilo. Los compuestos de Fórmulas 4-3 o 4-7 se pueden convertir en los compuestos de Fórmulas 4-4 o 4-8 por introducción de los grupos restantes R² o R⁵, respectivamente, mediante los métodos descritos anteriormente y después en los compuestos de Fórmula I, mediante los métodos descritos en el Esquema 3 para la conversión de los compuestos de Fórmulas 3-4 y 3-5 en los compuestos de Fórmula I.

Ejemplo 2

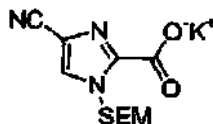
25 *Ácido 4-ciano-1H-pirrol 2 carboxílico*



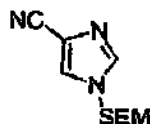
El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento de la literatura (Loader and Anderson, Canadian J. Chem. 59: 2673 (1981)). ¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 12,70 (s a, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,13 (s, 1H).

Ejemplo 3

30 *4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxilato, sal potásica*

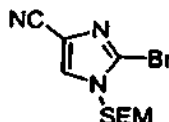


a) *1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-carbonitrilo*



35 Se agitó un matraz cargado con imidazol-4-carbonitrilo (0,5 g, 5,2 mmol) (Synthesis, 677, 2003), cloruro de 2-(trimetilsilil) etoximetilo (SEMCl) (0,95 ml, 5,3 mmol), K₂CO₃ (1,40 g, 10,4 mmol) y acetona (5 ml) durante 10 h a TA. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml) y la capa orgánica se secó sobre MgSO₄. El producto bruto se eluyó en un cartucho de SPE de 20 g (sílice) con EtOAc 30%/hexano para dar 0,80 g (70%) del compuesto del título como un aceite incoloro. Espectro de masas (CI (CH₄), m/z) Calc. para C₁₀H₁₇N₃OSi, 224,1 (M+H), hallado 224,1.

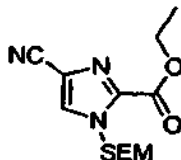
40 b) *2-Bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-carbonitrilo*



A una solución de 1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-carbonitrilo (0,70 g, 3,1 mmol) (preparado en el paso

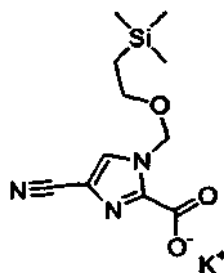
previo) en CCl_4 (10 ml) se añadió NBS (0,61 g, 3,4 mmol) y AIBN (cat) y la mezcla se calentó a 60°C durante 4 h. La reacción se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con NaHCO_3 (2 x 30 ml) y salmuera (30 ml) y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y después se concentró. El compuesto del título se eluyó en un cartucho de SPE de 20 g (sílice) con EtOAc 30%/hexano para dar 0,73 g (77%) de un sólido amarillo. Espectro de masas (CI (CH_4), m/z) Calc. para $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{OSi}$, 302,0/304,0 (M+H), hallado 302,1/304,1.

c) Éster etílico del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico



A una solución de 2-bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-carbonitrilo (0,55 g, 1,8 mmol) (preparado en el paso previo) en THF (6 ml) a -40°C , se añadió got a a gota una solución de *i*-PrMgCl 2M en THF (1 ml). La reacción se dejó agitar durante 10 min a -40°C y después se enfrió hasta -78°C y se añadió cianoformiato de etilo (0,3 g, 3,0 mmol). La reacción se dejó llegar hasta TA y se agitó durante 1 h. La reacción se interrumpió con NH_4Cl ac sat, se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con salmuera (2 x 20 ml) y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y después se concentró. El compuesto del título se eluyó en un cartucho de SPE de 20 g (sílice) con EtOAc 30%/hexano para dar 0,4 g (74%) de un aceite incoloro. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{Si}$, 296,1 (M+H), hallado 296,1.

d) 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxilato, sal potásica

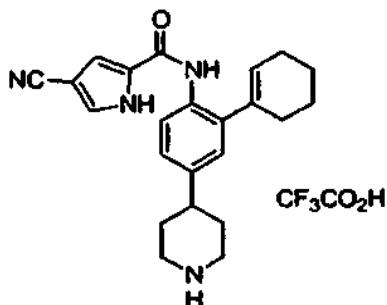


A una solución de éster etílico del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico (0,4 g, 1,3 mmol) (preparado en el paso previo) en etanol (3 ml) se añadió una solución de KOH 6M (0,2 ml) y la reacción se agitó durante 10 min y después se concentró para dar 0,40 g (100%) del compuesto del título como un sólido amarillo. ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,98 (s, 1H), 5,92 (s, 2H), 3,62 (m, 2H), 0,94 (m, 2H), 0,00 (s, 9H). Espectro de masas (ESI-neg, m/z) Calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{Si}$, 266,1 (M-H), hallado 266,0.

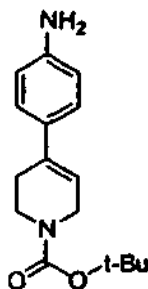
Ejemplo 13

Ácido 4-ciano-1H-pirrol 2 carboxílico, sal de la (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido trifluoroacético

25

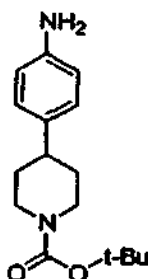


a) Éster *terc-butílico* del ácido 4-(4-Amino-fenil)-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-carboxílico



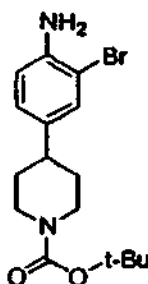
5 El compuesto del título se preparó mediante acoplamiento de Suzuki de 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilamina con éster *terc-butílico* del ácido 4-trifluorometanosulfonilo-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-carboxílico (Synthesis, 993, (1991)) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 35, paso (b). Espectro de masas (ESI, *m/z*): Calc. para $C_{16}H_{22}N_2O_2$, 275,2 (*M+H*), hallado 275,1.

b) Éster *terc-butílico* del ácido 4-(4-amino-fenil)-piperidin-1-carboxílico



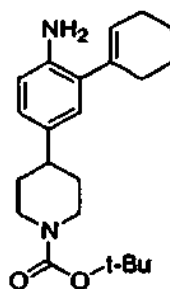
10 Se hidrogenó una solución de éster *terc-butílico* del ácido 4-(4-amino-fenil)-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-carboxílico (0,35 g, 1,2 mmol) (preparado en el paso previo) en metanol sobre Pd/C 10% a 20 psi durante 1 h. La solución se filtró y se concentró para dar 0,35 g (100%) del compuesto del título como un sólido amarillo: Espectro de masas (ESI, *m/z*): Calc. para $C_{16}H_{24}N_2O_2$, 277,2 (*M+H*), hallado 277,1.

c) Éster *terc-butílico* del ácido 4-(4-amino-3-bromo-fenil)-piperidin-1-carboxílico



15 A una solución de éster *terc-butílico* del ácido 4-(4-amino-fenil)-piperidin-1-carboxílico (0,20 g, 0,71 mmol) (preparado en el paso previo) en DCM (3 ml), se añadió N-bromosuccinimida (NBS) (0,13 g, 0,71 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 10 h. La reacción se diluyó con EtOAc (10 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml). La concentración de la capa orgánica dio 0,26 g (100%) del compuesto del título como una espuma amarilla. Espectro de masas (ESI, *m/z*): Calc. para $C_{16}H_{23}BrN_2O_2$, 355,1 (*M+H*), hallado 355,1.

20 d) Éster *terc-butílico* del ácido 4-(4-amino-3-ciclohex-1-enil-fenil)-piperidin-1-carboxílico



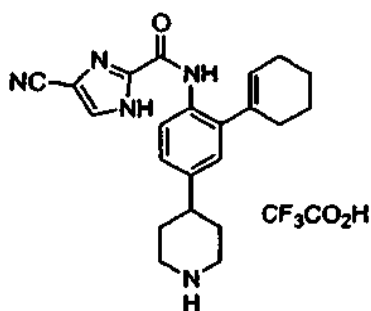
Se cargó un matraz conéster terc-butílico del ácido 4-(4-amino-3-bromo-fenil)-piperidin-1-carboxílico (0,13 g, 0,36 mmol) (preparado en el paso previo), ácido ciclohex-1-enil borónico (0,060 g, 0,48 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,04 g, 10 mol%), Na₂CO₃ 2M acuoso (1,5 ml), etanol (1,5 ml) y tolueno (3 ml) y se calentó a 80°C durante 3 h. La reacción se diluyó con EtOAc (10 ml), se lavó con NaHCO₃ (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml) y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y después se concentró. El compuesto del título se eluyó en un cartucho de SPE de 20 g (sílice) con EtOAc 30%/hexano para dar 0,10 g (85%) del compuesto del título como un aceite amarillo. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₂H₃₂N₂O₂, 357,2 (M+H), hallado 357,1.

e) *Ácido 4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico, sal de la (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido trifluoroacético*

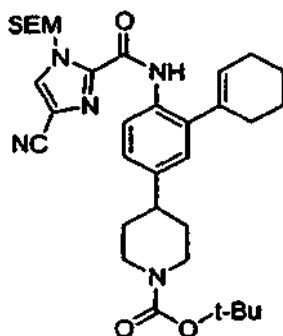
Se cargó un matraz conéster terc-butílico del ácido 4-(4-amino-3-ciclohex-1-enil-fenil)-piperidin-1-carboxílico (0,050 g, 0,14 mmol) (preparado en el paso previo), ácido 4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico (0,019 g, 0,14 mmol) (como la preparada en el Ejemplo 2), EDCI (0,040 g, 0,21 mmol), HOBT (0,019 g, 0,14 mmol), DIEA (0,073 ml, 0,42 mmol) y DCM (0,5 ml) y se agitó a 25°C durante 10 h. La reacción se cargó directamente en un cartucho de extracción en fase sólida (SPE) de 10 g (sílice) y el intermedio resultante se eluyó con EtOAc 30%/hexano. Este compuesto se agitó a TA durante 1 h en TFA 50%/DCM (2 ml) y después se concentró y se purificó mediante RP-HPLC (C18), eluyendo con CH₃CN 30-50% en TFA 0,1%/H₂O durante 12 min para dar el compuesto del título (0,052 g, 77%). ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7,59 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,16 (m, 2H), 5,74 (m, 1H), 3,54 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,94 (m, 1H), 2,29 (m, 2H), 2,15 (m, 4H), 1,92 (m, 2H), 1,72 (m, 4H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₃H₂₆N₄O, 375,2 (M+H), hallado 375,1.

Ejemplo 14

Ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, sal de la (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido trifluoroacético



a) *Éster terc-butílico del ácido 4-(4-[[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil)-piperidin-1-carboxílico*



A una solución de 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxilato, sal potásica (3,34 g, 10,9 mmol)

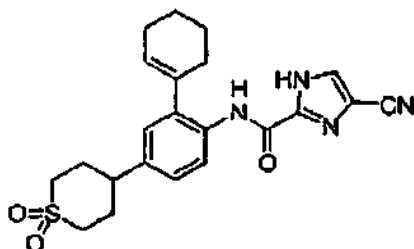
(como la preparada en el Ejemplo 3, paso (d)) en 20 ml de DCM, se añadió DIEA (3,8 ml, 21,8 mmol) y PyBroP (5,6 g, 12,0 mmol) y la reacción se agitó a 25°C durante 15 min. Se añadió una solución de éster terc-butílico del ácido 4-(4-amino-3-ciclohex-1-enil-fenil)-piperidin-1-carboxílico (3,9 g, 10,9 mmol) (como la preparada en el Ejemplo 13, paso (d)) en 10 ml de DCM y la reacción se agitó durante 8 h a 25°C. La reacción se diluyó con EtOAc (60 ml) y se lavó con NaHCO₃ (2 x 60 ml) y salmuera (100 ml) y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y después se concentró. El compuesto del título se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 2% EtOAc/DCM para dar 5,5 g (85%) del compuesto del título como un aceite amarillo. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₃H₄₇N₅O₄Si, 606,2 (M+H), hallado 606,2.

b) *Ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, sal de la (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido trifluoroacético*

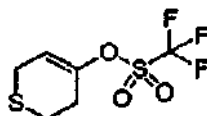
A una solución del éster terc-butílico del ácido 4-(4-([4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino)-3-ciclohex-1-enil-fenil)-piperidin-1-carboxílico (1,5 g, 2,5 mmol) (preparado en el paso previo) en 10 ml de DCM y 0,3 ml de EtOH, se añadieron 3 ml de TFA y la solución se agitó durante 3 h a 25°C. La reacción se diluyó con 5 ml de EtOH y después se concentró. El residuo cristalizó en metanol y éter etílico dando 0,85 g (70%) del compuesto del título como un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,18 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,12 (d, 1H), 5,76 (m, 1H), 3,54 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,92 (m, 1H), 2,30 (m, 4H), 2,10 (m, 2H), 1,75 (m, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₂H₂₅N₅O, 376,2 (M+H), hallado 376,2.

Ejemplo de referencia 35

[2-(1,1-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-4-piperidin-4-il-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

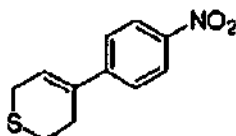


a) *Éster 3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-ílico del ácido trifluorometanosulfónico*



Se añadió una solución de tetrahidro-tiopiran-4-ona (1,00 g, 8,61 mmol) en 10 ml de THF a una solución de LDA (2,0 M, 4,52 ml, 9,04 mmol) en 20 ml de THF a -78°C en atmósfera de Ar. La mezcla se calentó hasta TA y se agitó durante 0,5 h, y a continuación se enfrió de nuevo hasta -78°C. Se añadió una solución de N-feniltrifluorometanosulfonimida (3,42 g, 9,47 mmol) en 10 ml de THF. La mezcla resultante se calentó hasta TA y se agitó durante 0,5 h en atmósfera de Ar. Tratada con 200 ml de EtOAc, la mezcla se lavó con H₂O (3 x 50 ml), salmuera (50 ml) y se secó (Na₂SO₄). La eliminación del disolvente a presión reducida seguido de cromatografía ultrarrápida del residuo sobre gel de sílice (hexano-3% EtOAc/hexano) dio 810 mg (38%) del compuesto del título como un aceite incoloro. ¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 6,01 (m, 1H), 3,30 (m, 2H), 2,86 (dd, 2H, J = 5,7, 5,7 Hz), 2,58-2,64 (m, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₆H₇F₃O₃S₂, 249,0 (M+H), hallado 249,3.

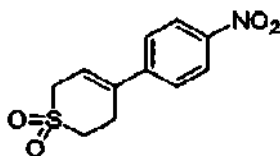
b) *4-(4-Nitro-fenil)-3,6-dihidro-2H-tiopirano*



A una mezcla de ácido 4-nitrofenilborónico (418 mg, 2,50 mmol), éster 3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-ílico del ácido trifluorometanosulfónico (preparado en el paso previo, 931 mg, 3,75 mmol), Pd(PPh₃)₄ (433 mg, 0,375 mmol) y cloruro de litio (LiCl) (212 mg, 5,0 mmol) en 20 ml de 1,4-dioxano, se añadió una solución de Na₂CO₃ 2,0 M (3,13 ml, 6,25 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80°C durante 2 h y a continuación se enfrió hasta TA. Tratada con 200 ml de EtOAc, la mezcla se lavó con H₂O (2 x 30 ml), salmuera (30 ml) y se secó (Na₂SO₄). La eliminación del disolvente a presión reducida seguido de cromatografía ultrarrápida del residuo en gel de sílice (1-3% EtOAc/hexano) dio 470 mg (85%) del compuesto del título como un aceite marrón claro. ¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 8,19 (d, 2H, J = 9,1 Hz), 7,48 (d, 2H, J = 9,1 Hz), 6,36 (m, 1H), 3,39 (m, 2H), 2,91 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 2,72 (m, 2H).

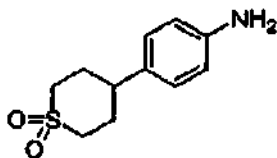
Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $C_{11}H_{11}NO_2S$, 222,1 (M+H), hallado 222,3.

c) 4-(4-Nitro-fenil)-3,6-dihidro-2H-tiopiran 1,1-dióxido



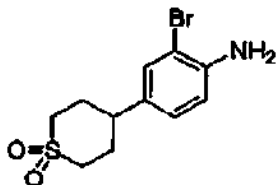
- 5 Se añadió lentamente una solución de ácido 3-cloroperoxibenzoico (1,04 g, 4,62 mmol, 77%) en 15 ml de diclorometano (DCM) a una solución de 4-(4-nitro-fenil)-3,6-dihidro-2H-tiopiran (preparado en el paso previo, 465 mg, 2,10 mmol) en 15 ml de DCM a $-78^{\circ}C$ en atmósfera de Ar. La mezcla se agitó a $-78^{\circ}C$ durante 0,5 h y después se calentó hasta TA. Tratada con 100 ml de EtOAc, la mezcla se lavó con Na_2SO_3 al 10% (2 x 15 ml), una solución acuosa sat de $NaHCO_3$ (20 ml), H_2O (20 ml), salmuera (20 ml) y se secó (Na_2SO_4). La eliminación del disolvente a presión reducida seguido de cromatografía ultrarrápida del residuo en gel de sílice (2-5% EtOAc/DCM) dio 518 mg (97%) del compuesto del título como un sólido blanco. 1H -RMN ($CDCl_3$; 400 MHz): δ 8,23 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,52 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 6,04 (m, 1H), 3,86 (m, 2H), 3,26-3,31 (m, 2H), 3,18-3,23 (m, 2H).

d) 4-(1,1-Dioxo-hexahidro-1 λ^6 -tiopiran-4-il)-fenilamina



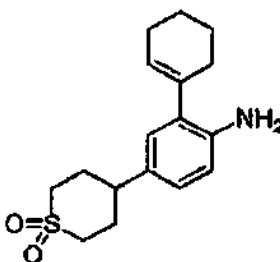
- 15 Una mezcla de 4-(4-nitro-fenil)-3,6-dihidro-2H-tiopiran 1,1-dióxido (preparado en el paso previo, 502 mg, 1,98 mmol) y Pd/C al 10% (250 mg, 50% en peso) en 15 ml de MeOH se agitó a TA en atmósfera de H_2 (presión de balón) durante 2 h. El catalizador de Pd se eliminó por filtración sobre Celite y el filtrado se concentró dando 314 mg (70%) del compuesto del título como un sólido ligeramente amarillo. 1H -RMN ($CDCl_3$; 400 MHz): δ 7,03 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 6,67 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 3,51-3,79 (s a, 2H), 3,11-3,17 (m, 4H), 2,70 (dddd, 1H, J = 12,3, 12,3, 2,9, 2,9 Hz), 2,31-2,43 (m, 2H), 2,15-2,23 (m, 2H).

20 e) 2-Bromo-4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 λ^6 -tiopiran-4-il)-fenilamina



- 25 A una suspensión de 4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 λ^6 -tiopiran-4-il)-fenilamina (preparado en el paso previo, 174 mg, 0,77 mmol) en 20 ml de 3:1 DCM/MeOH a $0^{\circ}C$, se añadió N-bromosuccinimida (NBS) (137 mg, 0,77 mmol) en 5 ml de DCM en atmósfera de Ar. La mezcla se calentó hasta TA y se agitó durante 1 h en atmósfera de Ar. Tratada con 100 ml de EtOAc, la mezcla se lavó con H_2O (2 x 20 ml), salmuera (20 ml) y se secó (Na_2SO_4). La eliminación del disolvente a presión reducida seguido de cromatografía ultrarrápida del residuo en gel de sílice (2-3% EtOAc/DCM) dio 155 mg (66%) del compuesto del título como un sólido blanco. 1H -RMN ($CDCl_3$; 400 MHz): δ 7,28 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 6,97 (dd, 1H, J = 8,3, 2,0 Hz), 6,73 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 4,07 (s a, 2H), 3,09-3,14 (m, 4H), 2,66 (dddd, 1H, J = 12,1, 12,1, 3,3, 3,3 Hz), 2,26-2,39 (m, 2H), 2,12-2,21 (m, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $C_{11}H_{14}BrNO_2S$, 304,0 (M+H), hallado 304,1.

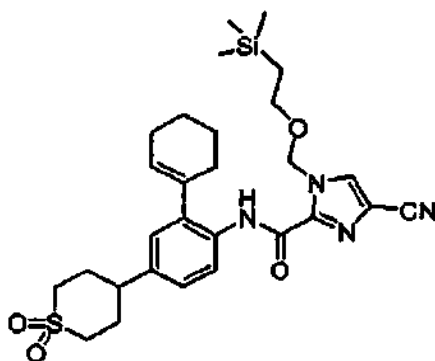
f) 2-Ciclohex-1-enil-4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 λ^6 -tiopiran-4-il)-fenilamina



A una mezcla de 2-bromo-4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 λ^6 -tiopiran-4-il)-fenilamina (preparado en el paso previo, 150 mg,

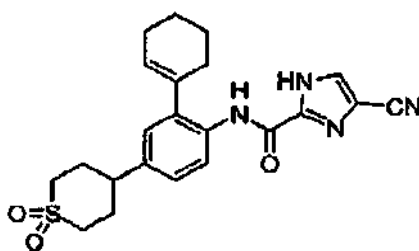
0,493 mmol), ácido ciclohexen-1-il borónico (70 mg, 0,542 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (57 mg, 0,0493 mmol) en 5 ml de 1,4-dioxano se añadió una solución ac de Na₂CO₃ 2,0 M (2,0 ml, 4,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80°C durante 8 h en atmósfera de Ar y a continuación se enfrió hasta TA. Tratada con 50 ml de EtOAc, la mezcla se lavó con H₂O (3 x 15 ml), salmuera (20 ml) y se secó (Na₂SO₄). La eliminación del disolvente a presión reducida seguido de cromatografía ultrarrápida del residuo en gel de sílice (2-5% EtOAc/DCM) dio 130 mg (86%) del compuesto del título como un sólido marrón. ¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 6,89 (dd, 1H, J = 8,4, 2,3 Hz), 6,84 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 6,65 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 5,74 (m, 1H), 3,74 (s a, 2H), 3,08-3,17 (m, 4H), 2,66 (dddd, 1H, J = 12,1, 12,1, 3,1, 3,1 Hz), 2,29-2,42 (m, 2H), 2,13-2,25 (m, 6H), 1,73-1,81 (m, 2H), 1,65-1,73 (m, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₁₇H₂₃NO₂S, 306,1 (M+H), hallado 306,1.

g) [2-ciclohex-1-enil-4-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico



A una mezcla de 2-ciclohex-1-enil-4-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-fenilamina (preparado en el paso previo, 122 mg, 0,50 mmol), 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxilato potásico (preparado en el Ejemplo 3, paso (d), 134 mg, 0,44 mmol) y hexafluorofosfato de bromotri(pirrolidin)fosfonio (PyBroP) (205 mg, 0,44 mmol) en 5 ml de DMF, se añadió DIEA (209 μl, 1,20 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante 18 h en atmósfera de Ar y seguidamente se enfrió hasta TA. Tratada con 50 ml de EtOAc, la mezcla se lavó con H₂O (3 x 10 ml), salmuera (10 ml) y se secó (Na₂SO₄). La eliminación del disolvente a presión reducida seguido de cromatografía ultrarrápida del residuo en gel de sílice (1-3% EtOAc/DCM) dio 161 mg (73%) del compuesto del título como un aceite incoloro. ¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 9,69 (s, 1H), 8,29 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,78 (s, 1H), 7,14 (dd, 1H, J = 8,4, 2,2 Hz), 7,04 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 5,95 (s, 2H), 5,83 (m, 1H), 3,66 (t, 2H, J = 8,2 Hz), 3,11-3,20 (m, 4H), 2,77 (dddd, 1H, J = 12,1, 12,1, 3,2, 3,2 Hz), 2,35-2,47 (m, 2H), 2,17-2,33 (m, 6H), 1,74-1,89 (m, 4H), 0,97 (t, 2H, J = 8,2 Hz), 0,00 (s, 9H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₈H₃₈N₄O₉SSi, 555,2 (M+H), hallado 555,3.

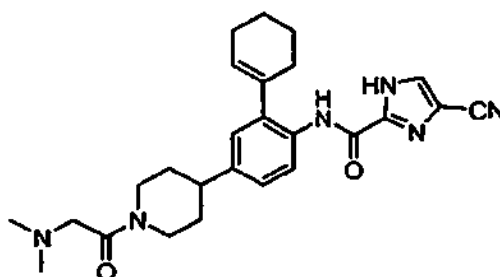
h) [2-ciclohex-1-enil-4-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



A una solución de [2-ciclohex-1-enil-4-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-fenilo]-amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico (preparado en el paso previo, 145 mg, 0,261 mmol) en 6 ml de DCM, se añadieron 0,20 ml de EtOH seguido de 2 ml de TFA. La solución resultante se agitó a TA durante 3 h. La eliminación del disolvente a presión reducida seguido de cromatografía ultrarrápida del residuo en gel de sílice (20-25% EtOAc/DCM) dio 83 mg (90%) del compuesto del título como un sólido blanco. ¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 12,34 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,35 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,75 (s, 1H), 7,30 (dd, 1H, J = 8,4, 2,2 Hz), 7,08 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 5,86 (m, 1H), 3,11-3,23 (m, 4H), 2,80 (dddd, 1H, J = 12,2, 12,2, 2,8, 2,8 Hz), 2,40-2,57 (m, 2H), 2,17-2,35 (m, 6H), 1,74-1,91 (m, 4H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₂H₂₄N₄O₃S, 425,2 (M+H), hallado 425,6.

Ejemplo 38

[2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-dimetilaminoacetil)-piperidin-4-il]-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



Una mezcla de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, sal de la (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido trifluoroacético (preparada en el Ejemplo 14, paso (b), 655 mg, 1,30 mmol) en DCM (15 ml) se enfrió hasta 0°C y se añadió DIEA (0,92 ml, 5,2 mmol). A continuación se añadió por partes cloruro de dimetilaminoacetilo clorhidrato (211 mg, 1,3 mol) durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y se dejó calentar a TA y se agitó durante 2 h. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo resultante se dividió entre salmuera y DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo obtenido se purificó en sílice (5% MeOH: DCM) para obtener 432 mg (70%) del compuesto del título como un sólido blanco. ¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 9,49 (s, 1H), 8,24 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,70 (s, 1H), 7,12 (dd, 1H, J = 8,4, 2,1 Hz), 7,01 (s, 1H), 5,82 (m, 1H), 4,75 (d, 1H, J = 13,4 Hz), 4,13 (d, 1H, J = 13,4 Hz), 3,57 (d, 1H, J = 14,2 Hz), 3,18 (d, 1H, J = 14,2 Hz), 3,12 (td, 1H, J = 13,3, 2,4 Hz), 2,73 (dddd, 1H, J = 11,9, 11,9, 3,8, 3,8 Hz), 2,65 (ddd, 1H, J = 13,3, 13,3, 2,4 Hz), 2,40 (s, 6H), 2,18-2,32 (m, 4H), 1,60-1,98 (m, 8H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₆H₃₂N₆O₂, 461.3 (M+H), hallado 461.2.

Actividad biológica

Ensayos *in vitro*

Se realizaron los siguientes ensayos *in vitro* representativos para determinar la actividad biológica de C-KIT de los compuestos de Fórmula I.

Ensayo de polarización de fluorescencia de c-Kit

Los compuestos de la presente invención son también inhibidores específicos de c-Kit. La selección de los compuestos de Fórmula I para su uso como inhibidores de c-Kit se realizó de la siguiente manera utilizando un ensayo de quinasa *in vitro* para medir la inhibición del dominio quinasa aislado del receptor c-kit humano en un protocolo de polarización de fluorescencia (FP). El ensayo c-kit utilizó el fosfopéptido marcado con fluoresceína y el anticuerpo anti-fosfotirosina incluido en el Panvera Phospho-Tyrosine Kinase Kit (Green) suministrado por Invitrogen. Cuando c-kit fosforilaba la poli-Glu₄Tyr, el fosfopéptido marcado con fluoresceína era desplazado del anticuerpo anti-fosfotirosina por la poli-Glu₄Tyr, disminuyendo así el valor FP. La reacción de c-kit quinasa se incubaba a temperatura ambiente durante 45 minutos en las siguientes condiciones: c-kit 1 nM (ProKinase, lote SP005), 100 µg/ml poli-Glu₄Tyr, ATP 50 µM, MgCl₂ 5 mM, DTT 1 mM, Tween-20 0,01%, DMSO 1% o el compuesto en Hepes 100 nM, pH 7,5. La reacción de la quinasa se detenía con la adición de EDTA. Se añadieron el fosfopéptido marcado con fluoresceína y el anticuerpo anti-fosfotirosina y se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente y se leyó la polarización de fluorescencia. Los puntos de datos eran un promedio de las muestras por triplicado. El análisis de los datos de inhibición y de CI₅₀ se hicieron con GraphPad Prism utilizando un ajuste de regresión no lineal con una ecuación de dosis-respuesta sigmoidal multiparamétrica (pendiente variable). La CI₅₀ de la inhibición de la quinasa representa la dosis de un compuesto que produjo una inhibición del 50% de la actividad quinasa comparado con el control vehículo DMSO.

Ensayo de c-Kit con BR-1

Las células BR-1 son una línea de mastocitoma de perro que expresa un KIT mutante activo constitutivo (Ma Y., B.J. Longley, X. Wang, J.L. Blount, K. Langley, G.H. Caughey. Clustering of activating mutations in c-kit's juxtamembrane coding region in canine mast cell neoplasms. J Invest Dermatol 112: 165-170, 1999.). La proliferación de células BR-1 se puede inhibir con los inhibidores KIT, existiendo una buena relación entre la potencia del compuesto en los ensayos enzimáticos de KIT y la inhibición de la proliferación de BR-1. Para ensayar la inhibición de la proliferación de las células BR-1, las células BR-1 se suspenden (1 millón céls/ml) en DMEM (Medio de Eagle modificado por Dulbecco) que contiene FCS 10% y se añaden a placas de 96 pocillos a placas de cultivo de 96 pocillos con el fondo transparente (CoStar 3610) que contienen 50 µl de los mismos medios suplementados con diluciones seriadas de los compuestos de ensayo.

Inmediatamente después de la adición a las placas (tiempo cero), 6 pocillos que contienen células se tratan con 100 µl de reactivo Promega Cell TiterGlo y se incuban durante 10 min con agitación. La intensidad de la señal Cell TiterGlo (1 seg/pocillo) se determina usando un luminómetro. Los pocillos restantes se cultivan durante 72 horas (37°C y CO₂ 5%). Tras el intervalo de crecimiento de 72 horas, se añade a cada pocillo 100 µl de reactivo Promega Cell TiterGlo. Las placas se incuban y durante otros 10 minutos agitando y se determina la intensidad de la señal de Cell TiterGlo (1 seg/pocillo) utilizando un luminómetro. La proliferación celular se define por la diferencia entre el tiempo cero y las señales de 72 horas. Los valores CI₅₀ de los compuestos de ensayo se calculan como las

concentraciones que producen una inhibición del crecimiento del 50%.

Datos biológicos

Datos biológicos de C-KIT

5 A continuación se presenta la actividad del compuesto número 38. La actividad es en μM y tiene las siguientes desviaciones: C-KIT quinasa: +10%.

Número de compuesto	Nombre	Polarización de fluorescencia de C-KIT CI50 (μM)	Proliferación de BR-1 con C-KIT CI50 (μM)
38	Ácido {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-dimetilamino-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	0,039	0,09

Compuestos para su uso en métodos de tratamiento/prevención

La presente invención comprende compuestos de la presente invención para su uso en el tratamiento de trastornos relacionados con la actividad o expresión de quinasa C-KIT en un sujeto, en donde dicho trastorno es un tumor del estroma gastrointestinal o mastocitosis.

10 La actividad quinasa de C-KIT en una célula o en un sujeto se puede determinar mediante los procedimientos bien conocidos en la técnica, tal como el ensayo C-KIT quinasa descrito en la presente invención.

La expresión "sujeto" como se usa en la presente invención, se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un ser humano, que ha sido el objeto de tratamiento, observación o experimento.

15 En otro ejemplo, la invención se refiere a compuestos para su uso en métodos de tratamiento de un tumor del estroma gastrointestinal o mastocitosis de un sujeto que comprende la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La administración de dicho agente terapéutico puede ocurrir concurrentemente con la manifestación de los síntomas característicos del trastorno, de forma que dicho agente terapéutico sirve como tratamiento para compensar el trastorno.

20 El término "cantidad terapéuticamente efectiva" como se usa en la presente invención, se refiere a una cantidad de un compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o farmacológica en un sujeto en el que un investigador, veterinario, médico u otro profesional sanitario está buscando dicha respuesta, la cual incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se va a tratar.

25 Los métodos para determinar dosis terapéuticamente y profilácticamente efectivas para las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención se describen en la presente invención y son conocidas en la técnica.

30 Como se usa en la presente invención, el término "composición" se pretende que abarque un producto que comprende los componentes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directamente o indirectamente, de las combinaciones de los componentes especificados en las cantidades especificadas.

35 En otra realización de este aspecto, la invención abarca compuestos para su uso en un tratamiento de combinación para el tratamiento de un tumor del estroma gastrointestinal o mastocitosis. El tratamiento de combinación comprende la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención y una o más terapias anti-proliferación celular, incluyendo quimioterapia, radioterapia, terapia génica e inmunoterapia.

40 En una realización de la presente invención, un compuesto de la presente invención se puede administrar en combinación con quimioterapia. Como se usa en la presente invención, quimioterapia se refiere a terapia que implica un agente quimioterapéutico. En los métodos de tratamiento combinados divulgados en la presente invención se puede usar una variedad de agentes quimioterapéuticos. Los agentes quimioterapéuticos contemplados como ilustrativos, incluyen, pero sin limitarse a: compuestos de platino (por ej., cisplatino, carboplatino, oxaliplatino); compuestos taxano (por ej., paclitaxel, docetaxol); compuestos campototecina (irinotecan, topotecan); alcaloides de la vinca (por ej., vincristina, vinblastina, vinorelbina); derivados nucleósidos anti-tumorales (por ej., 5-fluorouracilo, leucovorina, gemcitabina, capecitabina); agentes alquilantes (por ej., ciclofosfamida, carmustina, lomustina, tiotepa); epipodofilotoxinas/podofilotoxinas (por ej. etopósido, tenipósido); inhibidores de la aromatasa (por ej., anastrozol, letrozol, exemestano); compuestos antiestrogénicos (por ej., tamoxifeno, fulvestrant), antifolatos (por ej., premetrexed disódico); agentes hipometilantes (por ej., azacitidina); biológicos (por ej., gemtuzamab, cetuximab, rituximab, pertuzumab, trastuzumab, bevacizumab, erlotinib); antibióticos/antraciclinas (por ej. idarubicina,

- actinomicina D, bleomicina, daunorrubicina, doxorrubicina, mitomicina C, dactinomicina, carminomicina, daunomicina); antimetabolitos (por ej., aminopterina, clofarabina, citosina arabinósido, metotrexato); agentes de unión a tubulina (por ej. combretastatina, colchicina, nocodazol); inhibidores de la topoisomerasa (por ej., camptotecina). Otros agentes útiles incluyen verapamilo, un antagonista del calcio que ha demostrado ser útil en combinación con agentes antineoplásicos para establecer la quimiosensibilidad en células tumorales resistentes a agentes quimioterapéuticos aceptados y para potenciar la eficacia de dichos compuestos en tumores sensibles a fármacos. Véase Simpson WG, The calcium channel blocker verapamil and cancer chemotherapy. Cell Calcium. 1985 Dec;6(6):449-67. Además, los agentes quimioterapéuticos que vayan surgiendo se consideran como útiles en combinación con un compuesto de la presente invención.
- 5
- 10 En otra realización de la presente invención, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en combinación con radioterapia. Como se usa en la presente invención, "radioterapia" se refiere a una terapia que comprende la exposición del sujeto que lo necesita a radiación. Dicha terapia es conocida por los expertos en la materia. El esquema adecuado de radioterapia será similar al ya utilizado en terapias clínicas en las que se usa la radioterapia sola o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos.
- 15 En otra realización de la presente invención, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en combinación con terapia génica. Como se usa en la presente invención, "terapia génica" se refiere a una terapia dirigida a genes particulares implicados en el desarrollo del tumor. Posibles estrategias de terapia génica incluyen la restauración de la deficiencia de genes inhibidores del cáncer, la transducción o transfección celular con ADN antisentido que corresponde a genes que codifican para los factores de crecimiento y sus receptores, estrategias basadas en el ARN, tales como ribozimas, señuelos de ARN, ARN mensajeros antisentido y moléculas pequeñas de ARN de interferencia (siRNA) y los denominados 'genes suicidas'.
- 20
- 25 En otras realizaciones de esta invención, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en combinación con inmunoterapia. Como se usa en la presente invención, "inmunoterapia" se refiere a una terapia dirigida a una proteína en particular implicada en el desarrollo del tumor a través de anticuerpos específicos de dicha proteína. Por ejemplo, en el tratamiento del cáncer se han usado anticuerpos monoclonales contra el factor de crecimiento endotelial vascular.
- 30 Cuando además de un compuesto de la presente invención, se usa un segundo agente farmacéutico, los dos agentes farmacéuticos se pueden administrar simultáneamente (por ej., en composiciones individuales o unitarias) secuencialmente en cualquier orden, a aproximadamente el mismo tiempo, o en esquemas de administración separados. En el último caso, los dos compuestos se administrarán dentro de un período de tiempo y en una cantidad y manera que sea suficiente para garantizar la consecución de un efecto ventajoso o sinérgico. Se apreciará que el método preferido y el orden de administración y las respectivas cantidades de dosis y regímenes para cada componente de la combinación dependerá del agente quimioterapéutico en particular que se está administrando junto con el compuesto de la presente invención, su vía de administración, el tumor en particular a tratar y el hospedador en particular a tratar.
- 35
- 40 Como entenderán los expertos en la materia, las dosis adecuadas de los agentes quimioterapéuticos serán generalmente similares más o menos a las ya utilizadas en terapias clínicas, en las que los quimioterapéuticos se administran solos o en combinación con otros quimioterapéuticos.
- 45 El método óptimo y el orden de administración y las cantidades de dosis y régimen las podrá determinar fácilmente el experto en la materia utilizando métodos convencionales y a la vista de la información presentada aquí.
- 50 A modo de ejemplo solamente, los compuestos platino se administran ventajosamente en una dosis de 1 a 500 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de superficie corporal, por ejemplo de 50 a 400 mg/m^2 , en particular para cisplatino en una dosis de aproximadamente 75 mg/m^2 y para carboplatino aproximadamente 300 mg/m^2 por ciclo de tratamiento. El cisplatino no se absorbe por vía oral y, por consiguiente, debe ser administrado mediante inyección intravenosa, subcutánea, intratumoral o intraperitoneal.
- 55 A modo de ejemplo solamente, los compuestos taxano se administran ventajosamente en una dosis de 50 a 400 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de superficie corporal, por ejemplo de 75 a 250 mg/m^2 , en particular para paclitaxel en una dosis de aproximadamente 175 a 250 mg/m^2 and para docetaxel aproximadamente de 75 a 150 mg/m^2 por ciclo de tratamiento.
- 60 A modo de ejemplo solamente, los compuestos camptotecinase administran ventajosamente en una dosis de 0,1 a 400 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de superficie corporal, por ejemplo de 1 a 300 mg/m^2 , en particular para irinotecan en una dosis de aproximadamente 100 a 350 mg/m^2 y para topotecan aproximadamente de 1 a 2 mg/m^2 por ciclo de tratamiento.
- 65 A modo de ejemplo solamente, los alcaloides de la vinca se pueden administrar ventajosamente en una dosis de 2 a 30 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de superficie corporal, en particular para vinblastina en una dosis de aproximadamente 3 a 12 mg/m^2 , para vincristina en una dosis de aproximadamente 1 a 2 mg/m^2 y para vinorelbina en una dosis de aproximadamente 10 a 30 mg/m^2 por ciclo de tratamiento.

- 5 A modo de ejemplo solamente, los derivados nucleósidos antitumorales se pueden administrar ventajosamente en una dosis de 200 a 2500 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de superficie corporal, por ejemplo de 700 a 1500 mg/m^2 . El 5-fluorouracilo (5-FU) se usa frecuentemente mediante administración intravenosa con dosis que varían desde 200 hasta 500 mg/m^2 (preferiblemente desde 3 hasta 15 $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$). Gemcitabina se administra ventajosamente en una dosis de aproximadamente 800 a 1200 mg/m^2 y capecitabina se administra ventajosamente en una dosis de aproximadamente 1000 a 2500 mg/m^2 por ciclo de tratamiento.
- 10 A modo de ejemplo solamente, los agentes alquilantes se pueden administrar ventajosamente en una dosis de 100 a 500 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de superficie corporal, por ejemplo 120 a 200 mg/m^2 , en particular paraciclofosfamida en una dosis de aproximadamente 100 a 500 mg/m^2 , para clorambucilo en una dosis de aproximadamente 0,1 a 0,2 mg/kg de peso corporal, para carmustina en una dosis de aproximadamente 150 a 200 mg/m^2 y para lomustina en una dosis de aproximadamente 100 a 150 mg/m^2 por ciclo de tratamiento.
- 15 A modo de ejemplo solamente, los derivados de podofilotoxina se pueden administrar ventajosamente en una dosis de 30 a 300 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de superficie corporal, por ejemplo de 50 a 250 mg/m^2 , en particular para etopósido en una dosis de aproximadamente 35 a 100 mg/m^2 y para tenipósido de aproximadamente 50 a 250 mg/m^2 por ciclo de tratamiento.
- 20 A modo de ejemplo solamente, los derivados de antraciclina se pueden administrar ventajosamente en una dosis de 10 a 75 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de superficie corporal, por ejemplo de 15 a 60 mg/m^2 , en particular para doxorubicina en una dosis de aproximadamente 40 a 75 mg/m^2 , para daunorubicina en una dosis de aproximadamente 25 a 45 mg/m^2 y para idarubicina en una dosis de aproximadamente 10 a 15 mg/m^2 por ciclo de tratamiento.
- 25 A modo de ejemplo solamente, los compuestos anti-estrogénicos se pueden administrar ventajosamente en una dosis de aproximadamente 1 a 100 mg al día dependiendo del agente en particular y del trastorno a tratar. Tamoxifeno se administra ventajosamente por vía oral en una dosis de 5 a 50 mg, preferiblemente de 10 a 20 mg dos veces al día, continuando el tratamiento durante el tiempo suficiente para alcanzar y mantener un efecto terapéutico. Toremifeno se administra ventajosamente por vía oral en una dosis de aproximadamente 60 mg una vez al día, continuando el tratamiento durante el tiempo suficiente para alcanzar y mantener un efecto terapéutico. Anastrozol se administra ventajosamente por vía oral en una dosis de aproximadamente 1 mg una vez al día. Droloxifeno se administra ventajosamente por vía oral en una dosis de aproximadamente 20-100 mg una vez al día. Raloxifeno se administra ventajosamente por vía oral en una dosis de aproximadamente 60 mg una vez al día. Exemestano se administra ventajosamente por vía oral en una dosis de aproximadamente 25 mg una vez al día.
- 30 A modo de ejemplo solamente, los biológicos se pueden administrar ventajosamente en una dosis de aproximadamente 1 a 5 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de superficie corporal, o como se conoce en la técnica, si es diferente. Por ejemplo, trastuzumab se administra ventajosamente en una dosis de 1 a 5 mg/m^2 , particularmente de 2 a 4 mg/m^2 por ciclo de tratamiento.
- 35 Las dosis se pueden administrar, por ejemplo una vez, dos veces o más por ciclo de tratamiento, el cual se puede repetir, por ejemplo, cada 7, 14, 21 ó 28 días.
- 40 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar a un sujeto, sistémicamente, por ejemplo, por vía intravenosa, oral, subcutánea, intramuscular, intradérmica o parenteral. Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar localmente a un sujeto. Ejemplos no limitativos de sistemas de administración local incluyen el uso de dispositivos médicos intraluminales que incluyen catéteres de administración intravascular, alambres, stents farmacológicos y revestimiento endoluminal. Un compuesto de la presente invención se puede administrar también a un sujeto en combinación con un agente dirigido para lograr una elevada concentración local de un compuesto en el sitio diana. Además, los compuestos de la presente invención se pueden formular para la liberación rápida o lenta con el objetivo de mantener los fármacos o agentes en contacto con los tejidos diana durante un período que abarca desde horas hasta semanas.
- 45 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede contener entre aproximadamente 0,1 mg y 1000 mg, preferiblemente aproximadamente de 100 a 500 mg, del compuesto, y puede estar constituida por cualquier forma adecuada para el modo de administración seleccionado.
- 50 La expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a entidades moleculares y composiciones que no producen una reacción adversa, alérgica u otra reacción no deseada cuando se administra a un animal o a un ser humano, según proceda. Los usos veterinarios están igualmente incluidos dentro de la invención y las formulaciones "farmacéuticamente aceptables" incluyen formulaciones tanto para uso clínico como veterinario.
- 55 Los vehículos incluyen excipientes farmacéuticos necesarios e inertes, incluyendo, pero sin limitarse a, aglutinantes, agentes de suspensión, lubricantes, saborizantes, edulcorantes, conservantes, tintes y recubrimientos. Las composiciones adecuadas para la administración oral incluyen formas sólidas, tales como píldoras, comprimidos, comprimidos oblongos, cápsulas (cada una de ellas incluyendo formulaciones de liberación inmediata, liberación controlada y liberación mantenida), gránulos y polvos y formas líquidas, tales como soluciones, jarabes, elixires,

emulsiones y suspensiones. Las formas útiles para la administración parenteral incluyen soluciones, emulsiones y suspensiones estériles.

5 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también incluyen una composición farmacéutica para la liberación lenta de los compuestos de la presente invención. La composición incluye un vehículo de liberación lenta (generalmente, un vehículo polimérico) y un compuesto de la presente invención.

10 Los vehículos biodegradables de liberación lenta son bien conocidos en la técnica. Estos son materiales que pueden formar partículas que capturan en su interior un compuesto(s) activo y que se degradan/disuelven lentamente en un entorno adecuado (por ej., acuoso, ácido, básico, etc.) y de esta manera se degradan/disuelven en fluidos corporales y liberan el compuesto(s) activo en los mismos. Las partículas son preferiblemente nanopartículas (es decir, en el intervalo de aproximadamente 1 a 500 nm de diámetro, preferiblemente aproximadamente 50-200 nm de diámetro y más preferiblemente aproximadamente 100 nm de diámetro).

15 Se divulgan métodos para preparar las composiciones farmacéuticas de la invención. Un compuesto de la presente invención, como el principio activo, se mezcla íntimamente con un vehículo farmacéutico de acuerdo con las técnicas de preparación de compuestos farmacéuticos convencionales, cuyo vehículo puede adoptar una amplia diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, por ej., oral o parenteral, tal como intramuscular. Para la preparación de las composiciones en forma farmacéutica oral, se puede emplear cualquier medio farmacéutico habitual. Por lo tanto, para las preparaciones orales líquidas, tales como por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones, los vehículos y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservantes, agentes colorantes y similares; para las preparaciones orales sólidas, tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas, comprimidos oblongos, cápsulas de gelatina y comprimidos, los vehículos y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes granulantes, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma farmacéutica unitaria oral más ventajosa, en la cual se utilizan obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos se pueden recubrir con una cobertura de azúcar o una cobertura entérica mediante las técnicas convencionales. Para las preparaciones parenterales, el vehículo habitualmente comprende agua estériles, aunque se pueden añadir otros componentes, por ejemplo, para fines tales como facilitar la solubilidad o para conservación. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. En las preparaciones de liberación lenta, un vehículo de liberación lenta, generalmente un vehículo polimérico y un compuesto de la presente invención se disuelven o se dispersan primero en un disolvente orgánico. La solución orgánica obtenida se añade a continuación a una solución acuosa para obtener una emulsión de tipo aceite-en agua. Preferiblemente, la solución acuosa incluye agente(s) tensioactivo(s). Posteriormente, el disolvente orgánico se evapora de la emulsión tipo aceite en agua para obtener una suspensión coloidal de partículas que contienen el vehículo de liberación lenta y el compuesto de la presente invención.

35 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención contendrán, por unidad de dosis, por ej., comprimido, cápsula, polvo, inyección, cucharita y similares, una cantidad del principio activo necesario para suministrar una dosis efectiva como se ha descrito anteriormente. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención contendrán, por unidad de dosis, por ej., comprimido, cápsula, polvo, inyección, supositorio cucharita y similares, desde aproximadamente 0,01 mg a 200 mg/kg de peso corporal al día. Preferiblemente, el intervalo es desde aproximadamente 0,03 hasta aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día, más preferiblemente, desde aproximadamente 0,05 hasta aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal al día. El compuesto se puede administrar en un régimen de 1 a 5 veces al día. Las dosis, sin embargo, pueden variar dependiendo del requisito de los pacientes, la intensidad del trastorno a tratar y del compuesto(s) a utilizar. Se puede utilizar la administración diaria o la administración postperiódica.

45 Preferiblemente estas composiciones se presentan en formas farmacéuticas unitarias, tales como comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales, aerosol dosificado o sprays líquidos, gotas, ampollas, dispositivos autoinyectables o supositorios; para administración oral, parenteral, intranasal, sublingual o rectal o para administración por inhalación o insuflación. En otra alternativa, la composición puede presentarse en una forma adecuada para la administración una vez a la semana o una vez al mes; por ejemplo, una sal insoluble del principio activo, tal como la sal decanoato, se puede adaptar para proporcionar una preparación depot para la inyección intramuscular. Para la preparación de composiciones sólidas, tales como comprimidos, el principio activo principal se mezcla con un vehículo farmacéutico, por ej., componentes para la fabricación de comprimidos convencionales, tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas y otros diluyentes farmacéuticos, por ej., agua, para formar una composición preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando se hace referencia a estas composiciones preformulación como homogéneas, se entiende que el principio activo se dispersa uniformemente por toda la composición, de forma que la composición se puede subdividir fácilmente en formas farmacéuticas de igual eficacia, tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta composición preformulación sólida se subdivide a continuación en formas farmacéuticas unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen desde 0,1 hasta aproximadamente 500 mg del principio activo de la presente invención. Los comprimidos o píldoras de la presente invención se pueden recubrir o combinar de otra manera para proporcionar una forma farmacéutica que proporcione la ventaja de

la acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente de dosis interna y un componente de dosis externa, estando este último en forma de envoltura sobre el primero. Los dos componentes se pueden separar mediante una capa entérica que sirve como capa resistente a la degradación en el estómago y que permite que el componente interno pase intacto al duodeno o se retrase en su liberación. Para este tipo de capas o recubrimientos entéricos se pueden utilizar diversos materiales, incluyendo varios ácidos poliméricos con dichos materiales, tales como Shellac, alcohol acetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas mediante las cuales se puede incorporar un compuesto de la presente invención se pueden incorporar para la administración por vía oral o mediante inyección incluyen, soluciones acuosas, jarabes adecuadamente saborizados, suspensiones acuosas o aceites y emulsiones saborizadas con aceites comestibles, tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Agentes para dispersión o suspensión adecuados para suspensiones acuosas, incluyen gomas sintéticas y naturales, tales como goma tragacanto, goma de acacia, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina. Las formas líquidas en agentes de suspensión o dispersión saborizados pueden incluir también las gomas sintéticas y naturales, por ejemplo, goma tragacanto, goma de acacia, metilcelulosa y similares. Para la administración parenteral, se desean suspensiones y soluciones estériles. Las preparaciones isotónicas que generalmente contienen conservantes adecuados se utilizan cuando se desea la administración intravenosa.

Ventajosamente, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una única dosis diaria, o la dosis diaria total se puede administrar en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. Además, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en forma intranasal mediante el uso tópico de vehículos intranasales o mediante parches transdérmicos bien conocidos por el experto en la materia. Para que se administre en forma de un sistema de administración transdérmico, la administración de la dosis será, por supuesto, continua en lugar de intermitente a lo largo de todo el régimen de dosificación.

Por ejemplo, para la administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente principio activo se puede combinar con un vehículo farmacéuticamente aceptable inerte oral, no tóxico, tal como etanol, glicerol, agua y similares. Además, cuando se desee o sea necesario, también se pueden incorporar a la mezcla aglutinantes adecuados, lubricantes, agentes de disgregación y agentes colorantes. Aglutinantes adecuados incluyen, sin limitación, almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas, tales como goma de acacia, tragacanto u oleato sódico, estearato sódico, estearato magnésico, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico y similares. Agentes de disgregación incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares.

La dosis diaria de los productos de la presente invención se puede variar en un amplio intervalo desde 1 hasta 5000 mg por adulto humano por día. Para la administración oral, las composiciones se proporcionan preferiblemente en forma de comprimidos que contienen 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 150, 200, 250 y 500 miligramos del componente activo para el ajuste sintomático de la dosis para el paciente que se va a tratar. Una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención suministra ordinariamente a un nivel de dosis desde aproximadamente 0,01 mg/kg hasta aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal al día. Particularmente, el intervalo es desde aproximadamente 0,03 hasta aproximadamente 15 mg/kg de peso corporal al día, y más particularmente, desde aproximadamente 0,05 hasta aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal al día. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en un régimen de hasta cuatro o más veces al día, preferiblemente de 1 a 2 veces al día.

Las dosis óptimas a administrar las puede determinar fácilmente el experto en la técnica y variarán con el compuesto en particular a utilizar, el modo de administración, la concentración de la preparación, el modo de administración y el avance de la enfermedad. Además, factores asociados al paciente en particular a tratar, incluyendo la edad del paciente, el peso, la dieta y el momento de la administración, tendrán como resultado la necesidad de un ajuste de las dosis.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en forma de sistemas de administración de liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas se pueden formar a partir de diversos lípidos, incluyendo, pero sin limitarse a, lípidos anfipáticos, tales como fosfatidilcolinas, esfingomielinas, fosfatidiletanolaminas, cardiolipinas, fosfatidilserinas, fosfatidilglicerol, ácidos fosfatídicos, fosfatidilinositoles, diacil-trimetilamonio-propanos, diacil-dimetilamonio-propanos y estearilamina, lípidos neutros, tales como triglicéridos y combinaciones de los mismos. Estos pueden contener colesterol o pueden estar exentos de colesterol.

Otro método alternativo para la administración de los compuestos de la invención puede ser la conjugación del compuesto con un agente dirigido que dirige al conjugado a su sitio previsto de acción, es decir, a las células endoteliales vasculares o a las células tumorales. Se pueden usar agentes dirigidos tanto de tipo anticuerpo como de tipo no anticuerpo. Dada la interacción específica entre el agente dirigido y su correspondiente pareja de unión, el compuesto de la presente invención se puede administrar con concentraciones locales elevadas en o cerca de un sitio diana y, así, tratar el trastorno en el sitio diana de forma más efectiva.

Los agentes dirigidos de tipo anticuerpo, incluyen anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, que se unen a un componente dirigible o accesible de una célula tumoral, vasculatura tumoral o estroma del tumor. El "componente dirigible o accesible" de una célula tumoral, vasculatura tumoral o estroma del tumor, es preferiblemente un componente de expresión superficial, accesible a la superficie o localizado en la superficie. Los agentes dirigidos de tipo anticuerpo incluyen también anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos que se unen a un componente intracelular que se libera de una célula tumoral necrótica. Preferiblemente dichos anticuerpos son anticuerpos monoclonales o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, que se unen a un antígeno(s) intracelular insoluble presente en las células que pueden ser inducidos para ser permeables o en fantasmas de células de prácticamente todas las células neoplásicas y normales, pero que no están presentes ni son accesibles desde el exterior de las células vivas normales de un mamífero.

Como se usa en la presente invención, se pretende que el término "anticuerpo" se refiera en sentido amplio a cualquier agente de unión inmunológica, tal como IgG, IgM, IgA, IgE, F(ab')₂, un fragmento monovalente, tal como Fab', Fab, Dab, así como anticuerpos manipulados, tales como anticuerpos recombinantes, anticuerpos humanizados, anticuerpos biespecíficos y similares. El anticuerpo puede ser policlonal o monoclonal, aunque se prefiere el monoclonal. Existe una variedad muy amplia de anticuerpos conocidos en la técnica que tienen especificidad inmunológica para la superficie celular de prácticamente cualquier tipo de tumor sólido (véase, Summary Table on monoclonal antibodies for solid tumors en la patente US-5.855.866 de Thorpe et al). Los expertos en la técnica conocen métodos para producir y aislar anticuerpos contra el tumor (véase, la patente US-5.855.866 de Thorpe et al. y la patente US-6.342.219 de Thorpe et al.).

Las técnicas para conjugar el resto terapéutico con anticuerpos son bien conocidas. (Véase, por ej., Amon et al., "Monoclonal Antibodies For Immunotargeting Of Drugs In Cancer Therapy", en Monoclonal Antibodies And Cancer Therapy, Reisfeld et al. (eds.), pp. 243- 56 (Alan R. Liss, Inc. 1985); Hellstrom et al., "Antibodies For Drug Delivery", en Controlled Drug Delivery (2nd Ed.), Robinson et al. (eds.), pp. 623-53 (Marcel Dekker, Inc. 1987); Thorpe, "Antibody Carriers Of Cytotoxic Agents In Cancer Therapy: A Review", en Monoclonal Antibodies '84: Biological And Clinical Applications, Pinchera et al. (eds.), pp. 475-506 (1985)). También se pueden aplicar técnicas similares para unir los compuestos de la invención a agentes dirigidos que no son de tipo anticuerpo. Los expertos en la materia sabrán, o serán capaces de determinar, métodos de formación de conjugados con agentes dirigidos que no son de tipo anticuerpo, tales como moléculas pequeñas, oligopéptidos, polisacáridos u otros compuestos polianiónicos.

Aunque se puede usar cualquier resto de unión que sea razonablemente estable en la sangre para unirlos compuestos de la presente invención al agente dirigido, se prefieren los enlaces biológicamente liberables y/o espaciadores o enlazadores selectivamente escindibles. Los "enlaces biológicamente liberables" y los "espaciadores o enlazadores selectivamente escindibles" aunque tienen una estabilidad razonable en la circulación, son liberables, escindibles o hidrolizables sólo o preferencialmente en determinadas condiciones, es decir, en un entorno determinado, o en contacto con un agente en particular. Dichos enlaces incluyen, por ejemplo, enlaces disulfuro y trisulfuro y enlaces lábiles a ácidos, como se describe en las patentes US-5.474.765 y US-5.762.918 y enlaces sensibles a enzimas, incluyendo enlaces peptídicos, ésteres, amidas, fosfodiésteres y glucósidos, como se describe en las patentes US-5.474.765 y 5.762.918. Dichas características de diseño de liberación selectiva facilitan la liberación sostenida de los compuestos de los conjugados en el sitio diana buscado.

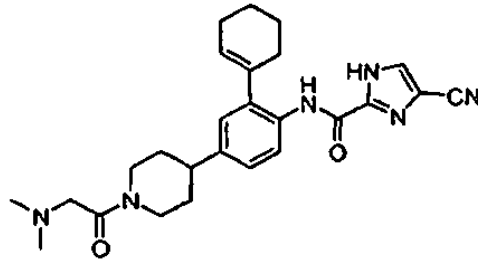
La presente invención comprende además compuestos para su uso en un método de tratamiento de un tumor del estroma gastrointestinal o mastocitosis que comprende la administración a un sujeto de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención conjugado con un agente dirigido.

Cuando se usan como agentes dirigidos proteínas, tales como anticuerpos o factores de crecimiento o polisacáridos, estos se administran preferiblemente en forma de composiciones inyectables. La solución de anticuerpos inyectable se administrará en una vena, arteria o en el líquido raquídeo durante el transcurso desde 2 minutos hasta aproximadamente 45 minutos, preferiblemente desde 10 hasta 20 minutos. En determinados casos, la administración intradérmica e intracavitaria son ventajosas para tumores limitados a áreas cercanas a regiones particulares de la piel y/o cavidades corporales particulares. Además, la administración intratecal se puede usar para los tumores localizados en el cerebro.

Una dosis terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención conjugado con un agente dirigido depende del individuo, del tipo de enfermedad, del estado de la enfermedad, del método de administración y de otras variables clínicas. Las dosis efectivas se pueden determinar fácilmente usando los datos de modelos animales, incluyendo los presentados aquí.

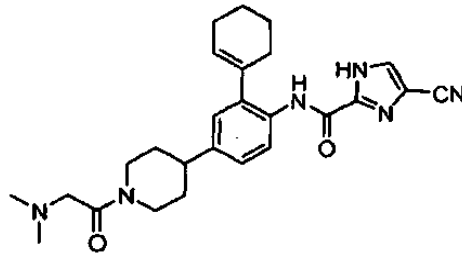
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula



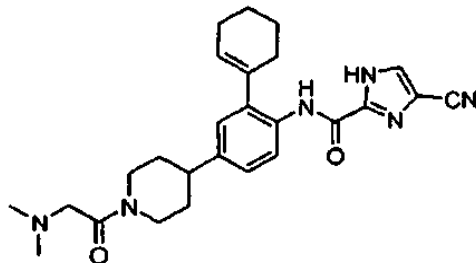
5 o un solvato, hidrato, tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método de tratamiento de un tumor del estroma gastrointestinal o mastocitosis.

2.Un compuesto de Fórmula



o un solvato, hidrato, tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable para su uso en un método de tratamiento de un tumor del estroma gastrointestinal o mastocitosis.

10 3.Un compuesto de Fórmula



o un solvato, hidrato, tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, conjugado con un agente dirigido para su uso en un método de tratamiento de un tumor del estroma gastrointestinal o mastocitosis.

15 4.Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que dicho método comprende además la administración de un agente quimioterapéutico.

5. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que dicho método comprende además la administración de radioterapia.