

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 390 135**

51 Int. Cl.:
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 491/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06837799 .3**
96 Fecha de presentación: **17.11.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1954290**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.08.2008**

54 Título: **Compuestos tricíclicos útiles como inhibidores de quinasas**

30 Prioridad:
22.11.2005 US 738905 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
06.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
06.11.2012

73 Titular/es:
MERCK SHARP & DOHME CORP. (50.0%)
126 East Lincoln Avenue
Rahway NJ 07065-0907, US y
MERCK CANADA INC. (50.0%)

72 Inventor/es:
TRUCHON, JEAN-FRANCOIS;
LACHANCE, NICOLAS;
LAU, CHEUK;
LEBLANC, YVES;
MELLON, CHRISTOPHE;
ROY, PATRICK;
ISABEL, ELISE;
OTTE, RYAN, D. y
YOUNG, JONATHAN, R.

74 Agente/Representante:
CARPINTERO LÓPEZ, Mario

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).

ES 2 390 135 T3

DESCRIPCIÓN

Compuestos tricíclicos útiles como inhibidores de quinasas.

Antecedentes de la invención

5 El factor nuclear de κ B (NF- κ B) es una familia de factores de transcripción expresados con ubicuidad que se activan rápidamente en respuesta a diversos estímulos biológicos que incluyen citoquinas inflamatorias, infecciones bacterianas y virales y otros signos extracelulares. NF- κ B y los miembros de la familia relacionados están implicados en la regulación de más de 50 genes relativos a respuestas inmunes e inflamatorias ((Barnes P J, Karin M (1997) N Engl J Med 336, 1066-1071) y (Baeuerle P A, Baichwal V R (1997) Adv Immunol 65, 111-137)). La activación de NF- κ B se regula con un complejo de inhibidor de quinasa κ B (IKK). Las señales pro-inflamatorias activan el complejo
10 IKK mediante una cascada de fosforilaciones de proteína que dan lugar a una mayor actividad catalítica; el complejo en cambio fosforila la I κ B unida a NF- κ B. La fosforilación de I κ B facilita su localización y la degradación subsiguiente con el proteasoma. Liberado del I κ B el NF- κ B activo es capaz de translocalizarse al núcleo donde se une de una forma selectiva a secuencias potenciadoras específicas de genes preferidas y conduce la transcripción de varios genes (Reviewed by Ghosh and Karin in Cell (2002) 109: S81-S96).

15 La fosforilación de I κ B con el complejo IKK que influye en la translocalización citoplásmica a nuclear de NF- κ B es por lo tanto una etapa regulatoria clave en la ruta de transducción de señal. El complejo IKK consiste en dos quinasas I κ B, IKK α (IKK1), IKK β (IKK2), y una proteína de estructura, IKK γ (NEMO) que no presenta actividad catalítica conocida. IKK α e IKK β fosforilan I κ B en residuos de serina específicos para iniciar la degradación de la proteína. En I κ B α , la fosforilación tiene lugar en dos residuos de serina: Ser32 y Ser36. Estudios con mutantes de I κ B α que no se
20 pueden fosforilar en estos residuos de serina muestran que bloquean la activación de NF- κ B actuando como derivados negativos dominantes. Mutantes de IKK α y IKK β que actúan como derivados negativos dominantes también bloquean la activación de NF- κ B en células. Por tanto, los inhibidores de quinasas I κ B que evitan la fosforilación de I κ B bloquearían de forma similar la activación de NF- κ B y se ha descrito ahora varios inhibidores de este tipo (revisado recientemente por Karin, Yamamoto y Wang en Nature Reviews (2004) 3: 17-26). Tales
25 inhibidores serían útiles para el tratamiento de trastornos inflamatorios mediados por transcripción génica dependiente de NF- κ B.

Entre los genes conducidos por NF- κ B se encuentran varios que codifican proteínas que están implicadas en la inflamación tales como citoquinas TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-8; moléculas de adhesión tales como ICAM-1, v-CAM-1, E-selectina; y enzimas tales como iNOS, cPLA2 y Cox-2 (revisado por Pahl en Oncogene (1999) 49: 6853-6866).
30 Normalmente el proceso inflamatorio es una respuesta localizada al daño o infección de tejido que conduce al reclutamiento de células sanguíneas y acumulación de fluido en el lugar del daño que da lugar en última instancia a la curación. En ciertos casos, no obstante, la sobreactividad o la disfunción de la respuesta inflamatoria normal conduce a la exacerbación y provoca daño que da lugar a estados de enfermedad. Se ha demostrado que NF- κ B es activado en varias enfermedades inflamatorias. Como NF- κ B conduce a la expresión de varias moléculas clave implicadas en la inflamación y respuesta inmune, la inhibición de su activación en tales estados de enfermedad
35 bloquearía la inflamación subyacente y evita, detiene o invierte la enfermedad. Esta amplia actividad anti-inflamatoria de NF- κ B sería ventajosa en opciones de tratamiento actuales tales como NSAID que tratan los síntomas pero no las causas subyacentes de la enfermedad. Se ha descrito que NF- κ B es una unión clave entre inflamación y cáncer (revisado por Li y col., in Trends in Immunology (2005) 26, 318-325; Greten and Karin (2004) 206, 193-199). NF- κ B conduce varios genes que promueven la supervivencia celular tales como c-IAP-1, c-IAP-2, Bcl-XL y p53 y varios genes que promueven la proliferación tal como ciclin-D1 y c-myc. El factor de transcripción se ha descrito que es activado constitutivamente en una pluralidad de cánceres que incluyen mama, próstata y melanoma. La activación de otras rutas que se han visto implicadas en cáncer tales como HER2, IGF-I, Ras y Akt dan lugar a la activación de NF- κ B. Además se ha demostrado que los agentes anti-neoplásicos dan lugar a la activación de NF- κ B. Por tanto la
45 inhibición de NF- κ B tendría ventajas significativas en las opciones de tratamiento actuales en terapia de cáncer como un agente quimiopreventivo, quimiosensibilizante y un agente terapéutico en cánceres que incluyen cáncer de mama, próstata y piel.

La familia de proteínas JANUS (JAK) está constituida por 7 dominios de homología que incluyen 2 dominios de quinasa; un dominio catalítico (JH1) y un dominio de pseudoquinasa (JH2) que está exento de actividad catalítica.
50 En la actualidad hay cuatro miembros de la familia JAK de mamíferos: JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2. JAK1, JAK2 y TYK2 se expresan con ubicuidad mientras que JAK3 se expresa en los linajes mieloides y linfoides. Los miembros de la familia JAK son tirosinquinasa no receptoras que se asocian con muchos receptores de superficie celular tales como citoquinas de hematopoyetina, receptor de tirosinquinasa y GPCR (véase la tabla 1) que regulan diversos procesos celulares que incluyen migración, proliferación, diferenciación y supervivencia. La unión del ligando a sus
55 receptores extracelulares respectivos conduce al reclutamiento de una proteína JAK y a la subsiguiente fosforilación del receptor y de la proteína JAK. Los STAT (conocidos como transductores y activadores de la señal de proteína de transcripción), que son los principales efectores aguas abajo de JAK, se reclutan por pJAK que conduce a la fosforilación y dimerización de las proteínas STAT que se translocalizan subsiguientemente en el núcleo y conducen a la transcripción del gen.

TABLA 1

Ligandos	Quinasas JAK	Stats
<i>Familia IFN</i>		
IFN- α,β,γ , limitina	TYK2, JAK1	STAT1, STAT2 (STAT3, STAT4, STAT5)
IFN- χ	JAK1, JAK2	STAT1 (STAT5)
IL-10	TYK1, JAK1	STAT3
IL-19	No definido	No definido
IL-20	No definido	STAT3
IL-22	No definido	STAT3, STAT5
<i>Familia Gp130</i>		
IL-6	JAK1, JAK2	STAT3, STAT1
IL-11	JAK1	STAT3, STAT1
OSM	JAK1, JAK2	STAT3, STAT1
LIF	JAK1, JAK2	STAT3, STAT1
CNTF	JAK1, JAK2	STAT3, STAT1
NNT-1/BSF-3	JAK1, JAK2	STAT3, STAT1
G-CSF	JAK1, JAK2	STAT3
CT-1	JAK1, JAK2	STAT3
Leptina	JAK2	STAT4
IL-12	TYK2, JAK2	STAT4
IL-23	No definido	STAT4
<i>Familia χC</i>		
IL-2	JAK1, JAK3	STAT5, STAT3
IL-7	JAK1, JAK3	STAT5, STAT3
TSLP	No definido	STAT5

(continuación)

Ligandos	Quinasas JAK	Stats
IL-9	JAK1, JAK3	STAT5, STAT3
IL-15	JAK1, JAK3	STAT5, STAT3
IL-21	JAK1, JAK3	STAT5, STAT3, STAT1
EL-4	JAK1, JAK3	STAT6
IL-13	JAK1	STAT6, STAT3
<i>Familia IL-3</i>		
IL-3	JAK2	STAT5
IL-5	JAK2	STAT5
GM-CSF	JAK2	STAT5
<i>Familia de cadena simple</i>		
EPO	JAK2	STAT5
GH	JAK2	STAT5, STAT3
PRL	JAK2	STAT5
TPO	JAK2	STAT5
<i>Receptor de tirosinquininas</i>		
EGF	JAK1, JAK2	STAT1, STAT3, STAT5
PDGF	JAK1, JAK2	STAT1, STAT3
CSF-1	JAK1, JAK2	STAT1, STAT3, STAT5
HGF	No definido	
<i>Receptores acoplados a proteína G</i>		
AT-1	JAK2	STAT1, STAT2

5 Se encontró que ratones JAK1^{-/-} son de desarrollo similar a los JAK1^{+/+} si bien pesan un 40 % menos que los de tipo salvaje y no consiguen criarse tras el nacimiento. Estas crías no eran viables y morían a las 24 horas del nacimiento (Meraz y col Cell, 1998, 373-383). JAK1 conducía de forma deficiente a número reducido de timocitos, células pre-B y linfocitos T y B maduros. Ratones TYK2^(-/-), por otro lado, son viables, demostrando defectos sutiles en su respuesta a IFN- α/β e IL-10 y defectos profundos a la respuesta de JX-12 y LPS.

10 La proteína de susceptibilidad al cáncer de mama (BRCA1) actúa como un supresor de tumor y contribuye a la proliferación celular, regulación de ciclo, así como también al daño y reparación de ADN. Los ratones BRCA1^(-/-) se desarrollan normalmente pero mueren en 7,5 días post-embrión lo que sugiere un papel clave de BRCA1 en el desarrollo. Ratones en los que la proteína BRCA1 se sobreexpresaba conducían a la inhibición del crecimiento celular y células sensibilizadas a reactivos citotóxicos. En la línea celular de cáncer de próstata humano Du-145 (Gao FEBS Letters 2001, 488, 179-184), se encontró que la mejor expresión de BRCA1 se correlacionaba con activación constitutiva de STAT3 así como también activación de JAK1 y JAK2. Adicionalmente los oligonucleótidos
15 antisentido selectivos de STAT3 conducían a la inhibición significativa de la proliferación celular y apoptosis en células Du-145. Estos datos apoyan la utilidad potencial de inhibidores de JAK1 y JAK2 en el tratamiento de cáncer de próstata.

Campbell y col (Journal of Biological Chemistry 1997, 272, 2591-2594) describieron que STAT3 es de forma constitutiva células transformadas con v-Src activadas. Para ensayar si la activación de STAT3 resultó de la señalización a través de la ruta JAK-STAT, se transformaron tres líneas celulares de fibroblastos (NTH3T3, Balb/c, y 3Y1) con v-Src. El nivel de fosforilación de JAK1 en células NIH3T3 se aumentó de forma remarcada en células sobreexpresadas con v-Src o c-Src mutante (Y527F) en comparación con aquellos en las c-Src menos transformantes. Este resultado se correlacionó con mayor actividad enzimática de JAK1. Se observaron resultados similares con JAK2 aunque en una menor extensión. Estos resultados son coherentes con la activación constitutiva de JAK1 y posiblemente JAK2 lo que contribuye a la hiperactivación de STAT3 en células transformadas con Src.

El asma es una enfermedad que está aumentando su prevalencia y da lugar a "obstrucción de las vías aéreas, hipersensibilidad de las vías aéreas, e inflamación y remodelación de las vías aéreas" (Pernis The Journal of Clinical Investigation 2002, 109, 1279-1283). Una causa común es las respuestas inmunes no apropiadas a antígenos ambientales que implican normalmente células ayudantes CD4+ T (TH2) que son activadas desde citoquinas IL-4, BL-5, IL-6, IL-10, e IL-13 que señalizan mediante la ruta JAK1/JAK3-STAT6. Las células Th1 se cree que están implicadas con las "respuestas de hipersensibilidad de tipo retardado" que secretan JIL-2, IFN-γ, y TNF-β y señalizan por la ruta JAK2/TYK2-STAT4. Se protegieron ratones STAT6 (-/-) de AHR cuando se exponen a antígenos ambientales y no mostraban aumento en niveles de IgE o la cantidad de mucosa que contiene células.

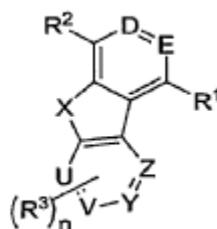
Diversos estudios han descrito una asociación entre una mutación de JAK2 activante (JAK2V617F) y trastornos mieloproliferativos (Gilliland Cancer Cell 2005). Los trastornos mieloproliferativos, un subgrupo de enfermedades malignas mieloides, son enfermedades de células germinales clonales caracterizadas por una expansión de granulocitos morfológicamente maduros, eritroides, megacariocitos o células de linaje monocítico, caracterizado por una expansión de granulocitos morfológicamente maduros, eritroide, megacariocito o células de linaje monocítico. Trastornos mieloproliferativos (MPD) incluyen policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (ET), metaplasia mieloide con mielofibrosis (MMM), leucemia mielogenosa crónica (CML), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), síndrome hipereosinofílico (HES), leucemia mielomonocítica juvenil (JMML) y enfermedad de mastocitos sistémica (SMCD). Se ha sugerido que las anomalías en mecanismos de transducción de señales, incluyendo activación constitutiva de proteína tirosinquinasa, inician MPD.

JAK3 se asocia con la cadena gamma común de receptores extracelulares para las siguientes interleuquinas: BL-2, IL-4, IL-7, IL-9 e IL-15. Se asocia una deficiencia de JAK3 con un fenotipo inmunocomprometido (SCID) tanto en roedores como en humanos. El fenotipo SCID demamíferos JAK3 -/- y la expresión específica de células linfáticas de JAK3 son dos atributos favorables de una diana para un inmunosupresor. Los datos sugieren que los inhibidores de JAK3 podrían impedir la activación de células T y evitar el rechazo de injertos tras cirugía de trasplantes, o proporcionar el beneficio terapéutico a pacientes que sufren de trastornos autoinmunes.

El documento EP134221 describe beta-carbolinas como inhibidores de quinasa IκB

Sumario de la invención

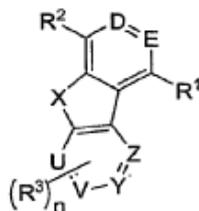
La presente invención proporciona compuestos de fórmula I



que son inhibidores de quinasas, de forma específica de quinasas IκB (y bloquean la activación de NF-κB) y, JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2. La invención también proporciona composiciones que comprenden tales compuestos inhibitorios y compuestos de fórmula I para uso en compuestos de fórmula I para uso en la inhibición de la actividad de la quinasa mediante administración del compuesto a un paciente que necesita el tratamiento de trastornos mieloproliferativos, cáncer o enfermedades mediadas por NF-κB. Se ilustra una realización de la invención con un compuesto de fórmula I y las sales y los estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo.

Descripción detallada de la invención

En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I



en la que D es CH

E es N;

5 X es NR⁴ o S;

U es CH;

V es CH;

Y es CH;

Z es CH;

10 R¹ es NR⁵R⁶

R² es (C=O)OH, (C=O)NH₂, (C=O)NHR⁴ o heterociclilo;

R³ es

(a) hidrógeno;

15 (b) alquilo C₁₋₆, que está opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, amino, fenilo, heterociclilo, alquilo C₁₋₆ o R¹⁰;

(c) alqueno C₂₋₆, que está opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, amino, fenilo, heterociclilo, alquilo C₁₋₆ o R⁴;

(d) cicloalquilo C₃₋₁₀, que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, OR⁴, NR⁸R⁴, fenilo (que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, OR⁴, o NR⁸R⁴), halo, R¹⁰ o heterociclilo;

20 (e) -(CO)R⁸;

(f) -(CO)-NR⁸R⁹;

(g) heterociclilo C₄₋₁₀, que está opcionalmente sustituido o bien en el carbono o bien en el heteroátomo con alquilo C₁₋₆, halo, R¹⁰, OR⁴, NR⁸R⁴, fenilo (que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, OR⁴ o NR⁸R⁴), -(CO)R⁸ o -(CO)-NR⁸R⁹;

25 (h) OR⁴;

(i) NR⁸R⁴;

(j) halo;

(k) arilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁₋₆ (que está opcionalmente sustituido con uno a tres halo), halo o R¹⁰;

30 (l) heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁₋₆ (que está opcionalmente sustituido con uno a tres halo), halo o R¹⁰;

(m) O-arilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁₋₆, halo o R¹⁰;

(n) O-alquilo C₁₋₆, que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, halo o R¹⁰; o

35 (o) L-A-R¹⁰;

ES 2 390 135 T3

R⁴ es

- (a) hidrógeno;
- (b) alquilo C₁₋₆, que está opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, amino, arilo o heterociclilo;
- 5 (c) cicloalquilo C₃₋₁₀, que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, OR¹¹, NR⁸R¹¹, fenilo (que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, OR¹¹ o NR⁸R¹¹), heterociclilo, arilo o heteroarilo;
- (d) -(CO)R⁸;
- (e) -(CO)-NR⁸R⁹;
- 10 (f) heterociclilo C₄₋₁₀, que está opcionalmente sustituido o en el carbono o bien en el heteroátomo con alquilo C₁₋₆, OR¹¹, NR⁸R¹¹, fenilo (que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, OR¹¹ o NR⁸R¹¹), heterociclilo, -(CO)R⁸ o -(CO)-NR⁸R⁹;
- (g) OR¹¹;
- (h) NR⁸R¹¹;
- (l) arilo, que está opcionalmente sustituido con uno a cinco halo o R¹⁰;
- 15 (j) heteroarilo (en donde el heteroarilo presenta 5 ó 6 miembros en los que 1,2, 3 ó 4 de los átomos es un heteroátomo seleccionado de N, S y O), que está opcionalmente sustituido con uno a cinco halo o R¹⁰;

R⁵ es

- (a) hidrógeno;
- (b) alquilo C₁₋₈, que está opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, amino, arilo, cicloalquilo o heterociclilo;
- 20 (c) cicloalquilo C₃₋₁₀, que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-arilo, (alquil C₁₋₆)OR⁹, OR⁴, NR⁸R⁴, fenilo (que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, OR⁴, NR⁸R⁴, heterociclilo, -(CO)R⁸ o -(CO)-NR⁸R⁹);
- (d) -(CO)R⁸;
- (e) -(CO)-NR⁸R⁹;
- (f) alquil C₁₋₆-(C=O)NR⁸CR⁹(C=O)NR⁸R⁹;
- 25 (g) heterociclilo C₄₋₁₀ que está opcionalmente sustituido o bien en el carbono o bien en el heteroátomo con uno a tres sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₆, halo, OR⁴, NR⁸R⁴, -(CO)R⁸, (CO)-NR⁸R⁹ o fenilo (que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, -OR⁴, NR⁸R⁴, heterociclilo, -(CO)R⁸ o -(CO)NR⁸R⁹);

R⁶ es

- (a) hidrógeno;
- 30 (b) alquilo C₁₋₈, que está opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, amino, arilo, cicloalquilo o heterociclilo;
- (c) cicloalquilo C₃₋₁₀, que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)arilo, (alquil C₁₋₆)OR⁹, OR⁴, NR⁸R⁴, fenilo (que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, OR⁴, NR⁸R⁴, heterociclilo, -(CO)R⁸ o -(CO)-NR⁸R⁹);
- (d) -(CO)R⁸;
- 35 (e) -(CO)-NR⁸R⁹;
- (f) alquil C₁₋₆-(C=O)NR⁸CR⁹(C=O)NR⁸R⁹;
- (g) heterociclilo C₄₋₁₀ que está opcionalmente sustituido o bien en el carbono o bien en el heteroátomo con uno a tres sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₆, halo, OR⁴, NR⁸R⁴, -(CO)R⁸, (CO)-NR⁸R⁹ o fenilo (que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, OR⁴, NR⁸R⁴, heterociclilo, -(CO)R⁸ o -(CO)-NR⁸R⁹);

40 R⁷ es

- (a) hidrógeno;
- (b) alquilo C₁₋₆, que está opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, amino, fenilo o heterociclilo;

(c) cicloalquilo C₃₋₁₀, que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, OR⁴, NR⁸R⁴, fenilo (que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, OR⁴, NR⁸R⁴, heterociclilo, -(CO)R⁸ o -(CO)-NR⁸R⁹);

5 (d) heterociclilo C₄₋₁₀ que está opcionalmente sustituido o bien en el carbono o bien en el heteroátomo con alquilo C₁₋₆, OR⁴, NR⁸R⁴, fenilo (que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, OR⁴, NR⁸R⁴, heterociclilo, -(CO)R⁸ o -(CO)-NR⁸R⁹);

o R⁵ y R⁶ junto con los átomos entre ellos, pueden formar un anillo heterocíclico o heteroarilo de tres a diez miembros que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)arilo, (alquenil C₁₋₆)arilo, (alquil C₁₋₆)OR⁹, OR⁴, NR⁸R⁴, fenilo (que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, OR⁴, NR⁸R⁴, heterociclilo, -(CO)R⁸ o -(CO)-NR⁸R⁹), -(CO)R⁸; -(CO)-NR⁸R⁹, o heterociclilo;

10 R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, -(CO)R¹¹, -(CO)N(R¹¹)₂;

R⁹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R¹⁰ es:

(a) hidrógeno;

(b) CO₂R¹¹;

15 (c) C(O)R¹¹;

(d) NHR¹¹;

(e) NR¹¹R¹²;

(f) NHS(O)₂R¹¹;

(g) NHC(O)R¹¹;

20 (h) NHC(O)OR¹¹;

(i) NH-C=(NH)NH₂;

(j) NHC(O)NH₂;

(k) NHC(O)NHR¹¹;

(l) NHC(O)NR¹¹R¹²;

25 (m) N-cicloalquilo C₃₋₅;

(n) C(O)NHR¹¹;

(o) C(O)NR¹¹R¹²;

(p) SO₂NHR¹¹;

(q) SO₂NHC(O)R¹²; o

30 (r) SO₂R¹¹;

R¹¹ se selecciona del grupo constituido por:

(a) hidrógeno,

(b) cicloalquilo C₃₋₆, que está opcionalmente sustituido con arilo, heteroarilo o uno a cinco halo;

(c) alquilo C₁₋₆, que está opcionalmente sustituido con arilo, heteroarilo, o uno a cinco halo;

35 (d) arilo, que está opcionalmente sustituido con uno a cinco halo;

(e) heteroarilo (en donde el heteroarilo presenta 5 ó 6 miembros en los que 1,2 3 ó 4 de los átomos es un heteroátomo seleccionado de N, S y O), que está opcionalmente sustituido con uno a cinco halo;

R¹² se selecciona del grupo constituido por:

(a) hidrógeno,

40 (b) alquilo C₁₋₆, que está opcionalmente sustituido con arilo, heteroarilo o uno a cinco halo;

- (c) cicloalquilo C₃₋₆, que está opcionalmente sustituido con arilo, heteroarilo o uno a cinco halo;
- (d) arilo, que está opcionalmente sustituido con uno a cinco halo;
- (e) heteroarilo (en donde el heteroarilo presenta 5 ó 6 miembros en los que 1,2 3 ó 4 de los átomos es un heteroátomo seleccionado de N, S y O), que está opcionalmente sustituido con uno a cinco halo;

5 A está ausente o se selecciona del grupo constituido por: arilo o heteroarilo (en donde el heteroarilo es un anillo monocíclico de 5 ó 6 átomos o un anillo bicíclico de 9 o 10 átomos en los que 1, 2, 3 ó 4 de los átomos es un heteroátomo seleccionado de N, S y O), en donde dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C₁₋₃, -C(O)OH, CF₃, -SO₂-alquilo C₁₋₃, SO₂N alquilo C₁₋₃, SO₂NHC(O)- alquilo C₁₋₃ o N(CH₃)₂;

10 L está ausente o se selecciona del grupo constituido por: -(CH₂)_k-W-, -Z-(CH₂)_k-, -C=C-, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ y alqueno C₂₋₅, en los que el alqueno está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₁₋₆;

15 W se selecciona del grupo constituido por: O, NH, N-alquilo C₁₋₆ y S(O)_m, con la condición de que cuando W es O, S(O)_m, NH o N-alquilo C₁₋₆ y de forma simultánea A está ausente entonces R¹⁰ es CO₂R¹¹, COR¹¹, CONHR¹¹ o CONR¹¹R¹²;

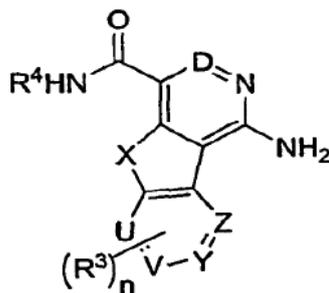
k= 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

m = 0, 1 ó 2;

n = 0, 1, 2 ó 3;

o una sal o un estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo.

20 En una clase de la invención, la presente invención proporciona compuestos de fórmula II:



II

en la que R³ es:

- (a) hidrógeno,
- (b) halo,
- 25 (c) CF₃,
- (d) alquilo C₁₋₆, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁₋₆, halo o R¹⁰;
- (e) cicloalquilo C₃₋₆, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁₋₆, halo o R¹⁰;
- 30 (f) arilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁₋₆, halo o R¹⁰;
- (g) heterociclilo C₄₋₁₀, que está opcionalmente sustituido o bien en el carbono o bien en el heteroátomo con alquilo C₁₋₆, halo o R¹⁰;
- (h) L-A-R¹⁰,
- 35 (i) -O-alquilo C₁₋₆, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁₋₆, halo o R¹⁰;

(j) -O-arilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo C_{1-6} , halo o R^{10} ;

R4 es:

- (a) hidrógeno,
- 5 (b) alquilo C_{1-6} , que está opcionalmente sustituido con arilo o heteroarilo,
- (c) cicloalquilo C_{3-6} , que está opcionalmente sustituido con arilo o heteroarilo,
- (d) arilo, que está opcionalmente sustituido con uno a cinco halo o R^{10} ; o
- (e) heteroarilo (en donde el heteroarilo presenta 5 ó 6 miembros en los que 1,2, 3 ó 4 de los átomos es un heteroátomo seleccionado de N, S y O), que está opcionalmente sustituido con uno a cinco halo o R^{10} ;
- 10 R^{10} es hidrógeno o se selecciona del grupo constituido por:
- (a) hidrógeno;
- (b) CO_2R^{11} ,
- (c) $C(O)R^{11}$;
- (d) NHR^{11} ;
- 15 (e) $NR^{11}R^{12}$;
- (f) $NHS(O)_2R^{11}$;
- (g) $NHC(O)R^{11}$;
- (h) $NHC(O)OR^{11}$;
- (i) $NH-C=(NH)NH_2$;
- 20 (j) $NHC(O)NH_2$;
- (k) $NHC(O)NHR^{11}$;
- (l) $NHC(O)NR^{11}R^{12}$;
- (m) N-cicloalquilo C_{3-6} ,
- (n) $C(O)NHR^{11}$;
- 25 (o) $C(O)NR^{11}R^{12}$;
- (p) SO_2NHR^{11} ;
- (q) $SO_2NHC(O)R^{12}$;

R^{11} se selecciona del grupo constituido por:

- (a) hidrógeno;
- 30 (b) cicloalquilo C_{3-6} , que está opcionalmente sustituido con arilo, heteroarilo, o uno a cinco halo;
- (c) alquilo C_{1-6} , que está opcionalmente sustituido con arilo, heteroarilo, o uno a cinco halo;
- (d) arilo, que está opcionalmente sustituido con uno a cinco halo; o
- (e) heteroarilo (en donde el heteroarilo presenta 5 ó 6 miembros en los que 1,2 3 ó 4 de los átomos es un heteroátomo seleccionado de N, S y O), que está opcionalmente sustituido con uno a cinco halo;

35 R^{12} se selecciona del grupo constituido por:

- (a) hidrógeno,
- (b) alquilo C_{1-6} , que está opcionalmente sustituido con arilo, heteroarilo o uno a cinco halo;
- (c) cicloalquilo C_{3-6} , que está opcionalmente sustituido con arilo, heteroarilo o uno a cinco halo;

(d) arilo, que está opcionalmente sustituido con uno a cinco halo;

(e) heteroarilo (en donde el heteroarilo presenta 5 ó 6 miembros en los que 1,2 3 ó 4 de los átomos es un heteroátomo seleccionado de N, S y O), que está opcionalmente sustituido con uno a cinco halo;

5 A está ausente o se selecciona del grupo constituido por: arilo o heteroarilo, en donde el heteroarilo es un anillo de 5 ó 6 átomos, un anillo monocíclico de 5 ó 6 átomos o un anillo bicíclico de 9 ó 10 átomos en los que 1, 2, 3 ó 4 de los átomos es un heteroátomo seleccionado de N, S y O, en el arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C₁₋₃, -C(O)OH, CF₃, -SO₂-alquilo C₁₋₃, SO₂N alquilo C₁₋₃, SO₂NHC(O)- alquilo C₁₋₃ y N(CH₃)₂;

10 L está ausente o se selecciona del grupo constituido por: -(CH₂)_k-W-, -W-(CH₂)_k-, -C≡C-, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ y alqueno C₂₋₅, en donde el alqueno está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₁₋₆;

X se selecciona del grupo constituido por: O, NH, N-alquilo C₁₋₆ y S;

D se selecciona de CH;

15 W se selecciona del grupo constituido por: O, NH, N-alquilo C₁₋₅ y S(O)_m, con la condición de que cuando W es O, S(O)_m, NH o N-alquilo C₁₋₆ y de forma simultánea A está ausente entonces R¹⁰ es CO₂R¹¹, COR¹¹, CONHR¹¹ o CONR¹¹R¹²;

U es CH;

V es CH;

Y es CH;

20 Z es CH;

k= 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

m = 0, 1 ó 2;

n = 0, 1, 2 ó 3;

o una sal o un estereoisómero del mismo farmacéuticamente aceptables .

25 Se entiende que la referencia a las realizaciones preferidas descritas anteriormente incluye todas las combinaciones de grupos particulares y preferidos a menos que se indique de otra forma.

Realizaciones específicas de la presente invención, incluyen, pero sin limitarse a estas:

30 1-amino-8-cloro[1]benzotien[3,2-c]piridin-4-carboxamida;
1-amino-8-fenil[1]benzotien[3,2-c]piridin-4-carboxamida;
1-amino-6-cloro[1]benzotien[3,2-c]piridin-4-carboxamida;
1-amino-6-fenil[1]benzotien[3,2-c]piridin-4-carboxamida;
1-amino-7-(trifluorometil)-5H -pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
1-amino-8-fluoro-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
35 8-fluoro-1-(metilamino)-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
1-(butilamino)-8-fluoro-5H-pirido [4,3-b]indol-4-carboxamida;
8-fluoro-1-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
8-fluoro-1-pirrolidin-1-il-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
1-(etilamino)-8-fluoro-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
8-fluoro-1-(propilamino)-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
40 8-fluoro-1-piperidin-1-il-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
8-fluoro-1 -morfolin-4-il-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
8-fluoro-1-(metilamino)-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
1-(ciclohexilamino)-8-fluoro-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
1-(bencilamino)-8-fluoro-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
45 8-fluoro-1-(isobutilamino)-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
8-fluoro-1-(isopropilamino)-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
1-[(ciclohexilmetil)amino]-8-fluoro-5H -pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
1-(butilamino)-8-fluoro-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
8-fluoro-1-(pentilamino)-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
50 1-(ciclobutilamino)-8-fluoro-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
1-(ciclopentilamino)-8-fluoro-5H -pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
1-(cicloheptilamino)-8-fluoro-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;

- 1-(ciclooctilamino)-8-fluoro-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
 8-fluoro-1-[(4-metilciclohexil)amino]-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
 8-fluoro-1-[(2-hidroxiciclohexil)amino]-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
 8-fluoro-1-[(2-metilciclohexil)amino]-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
 5 8-fluoro-1-[(trans -4-hidroxiciclohexil)amino]-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
 8-fluoro-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
 8-fluoro-1-(heptilamino)-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
 8-fluoro-1-[(1,2,2-trimetilpropil)amino]-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
 8-fluoro-1-(hexilamino)-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
 10 8-fluoro-1-(octilamino)-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
 1-(2,2-dimetilmorfolin-4-il)-8-fluoro-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
 1-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-8-fluoro-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
 1-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-8-fluoro-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
 8-fluoro-1-(4-hidroxipiperidin-1-il)-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
 15 4-[[4-(aminocarbonil)-8-fluoro-5H-pirido[4,3-b]indol-1-il]amino]piperidin-1-carboxilato de etilo;
 1-[(1-bencilpiperidin-4-il)amino]-8-fluoro-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
 8-fluoro-1-[3-(hidroximetil)piperidin-1-il]-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
 8-fluoro-1-(4-fenil-3,6-dihidropiridin-1-il)-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
 1-(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)-8-fluoro-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
 20 1-(4-bencil-3,6-dihidropiridin-1-il)-8-fluoro-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
 1-(4-bencilidenpiperidin-1-il)-8-fluoro-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
 8-fluoro-1-(4-fenilpiperidin-1-il)-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
 8-fluoro-1-(3-hidroxipiperidin-1-il)-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
 8-fluoro-1-(2-fenilpiperidin-1-il)-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
 25 8-fluoro-1-[(1S',2R)-2-(metoximetil)ciclopentil]amino)-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
 8-fluoro-1-[(1R)-1,2,2-trimetilpropil]amino)-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
 8-fluoro-1-[(1S)-1,2,2-trimetilpropil]amino)-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
 N-[4-(aminocarbonil)-8-fluoro-5H-pirido[4,3-b]indol-1-il]-3-metil-D-valil-N,3-dimetilvalinamida;
 N-[4-(aminocarbonil)-8-fluoro-5H-pirido[4,3-b]indol-1-il]-3-metil-L-valil-N,3-dimetilvalinamida;
 30 1-(biciclo[2.2.1]hept-2-ilamino)-8-fluoro-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
 1-[(1R)-1-ciclohexiletil]amino)-8-fluoro-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
 8-fluoro-1-(3-fenilpiperidin-1-il)-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
 8-fluoro-1-(3-fenilpiperidin-1-il)-5H-pirido[4,3'-b]indol-4-carboxamida;
 8-fluoro-1-[(1-hidroxipropil)amino]-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
 35 8-fluoro-1-(1H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin-1'-il]-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
 1-amino-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
 1-amino-8-bromo-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
 1-amino-7-bromo[1]benzotien[3,2-c]piridin-carboxamida;
 1-amino-7-[4-metilsulfonil]fenil][1]benzotien[3,2-c]piridin-4-carboxamida;
 40 1-amino-7-[4-(trifluorometil)fenil][1]benzotien[3,2-c]piridin-4-carboxamida;
 1-amino [1]benzotien[3,2-c]piridin-4,7-dicarboxamida;
 1-amino-7-[(E)-2-(4-fluorofenil)vinil][1]benzotien[3,2-c]piridin-4-carboxamida;
 1-amino-7-[3-(trifluorometil)fenil][1]benzotien[3,2-c]piridin-4-carboxamida;
 1-amino-7-(3-isopropilfenil)[1]benzotien[3,2-c]piridin-4-carboxamida;
 45 1-amino-7-piridin-3-il[1]benzotien[3,2-c]piridin-4-carboxamida;
 1-amino-7-fenil[1]benzotien[3,2-c]piridin-4-carboxamida;
 1-amino-7-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}[1]benzotien[3,2-c]piridin-4-carboxamida;
 1-amino-4-(aminocarbonil)[1]benzotien[3,2-c]piridin-7-carboxilato de metilo;
 ácido 1-amino-4-(aminocarbonil)[1]benzotien[3,2-c]piridin-7-carboxílico;
 50 1-amino-7-(trifluorometil)[1]benzotien[3,2-c]piridin-4-carboxamida;
 1-amino-6-cloro-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
 1-amino-5-metil-7-(trifluorometil)-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
 1-amino-7-cloro-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
 1-amino-7-piridin-3-il-5-H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
 55 o una sal o un estereoisómero del mismo farmacéuticamente aceptables .

También se incluye dentro del alcance de la presente invención una composición farmacéutica que está comprendida por un compuesto de fórmula I como se describe anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable. También se contempla que la invención comprenda una composición farmacéutica que está comprendida por un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquiera de los compuestos descritos específicamente en la presente solicitud. Estos y otros aspectos de la invención serán evidentes a partir de las enseñanzas contenidas en la misma.

Los compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos, ejes quirales y planos quirales (como se describe en: E.L. Eliel and S.H. Wilen, Stereochemistry of Carbon Compounds, John Wiley & Sons, Nueva York, 1994, páginas 1119-1190), y existen como racematos, mezclas racémicas y como diastereómeros individuales,

siendo posibles todos los isómeros y mezclas de los mismos, incluyendo isómeros ópticos, todos estos estereoisómeros se incluyen en la presente invención.

Además los compuestos descritos en esta invención pueden existir como tautómeros y se pretende que ambas formas tautoméricas estén comprendidas por el alcance de la invención, incluso si sólo se ilustra una estructura tautomérica. Los imidazoles existen como una mezcla de tautómeros 1H/2H. Las formas tautoméricas del resto imidazol se encuentran también dentro del alcance de la presente invención.

Cuando se cualquier variable (por ejemplo, R³, etc.) más de una vez en cualquier constituyente, su definición en cada caso es independiente en cada uno de los casos. También son permisibles combinaciones de sustituyentes y variables solo si tales combinaciones dan lugar a compuestos estables. Las líneas trazadas en los sistemas de anillo de sustituyentes representan que el enlace indicado puede estar unido a cualquiera de los átomos de anillo sustituibles. Si el sistema de anillo es bicíclico, se pretende que el enlace esté unido a cualquiera de los átomos adecuados en el anillo del resto bicíclico.

Se entiende que se pueden incorporar uno o más átomos de silicio (Si) en los compuestos de la presente invención en lugar de uno o más átomos de carbono por parte de un especialista en la técnica para proporcionar compuestos que son químicamente estables y que se pueden sintetizar fácilmente con técnicas conocidas en la técnica a partir de materiales de partida fácilmente disponibles. El carbono y el silicio difieren en su radio covalente lo que conduce a diferencias en la distancia de enlace y la disposición estérica cuando se comparan enlaces C-elemento y Si-elemento análogos. Estas diferencias conducen a cambios sutiles en el tamaño y forma de compuestos que contienen silicio cuando se comparan con carbono. Un especialista en la técnica entendería que las diferencias en tamaño y forma puede conducir a cambios sutiles o dramáticos en potencia, solubilidad, falta de actividad diana, propiedades de envasado y similares (Diass, J. O. y col. *Organometallics* (2006) 5:1188-1198; Showell, G.A. y col. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (2006) 16:2555-2558).

Se entiende que los sustituyentes y modelos de sustitución en los compuestos de la presente invención se pueden seleccionar por un especialista en la técnica para proporcionar compuestos que sean químicamente estables y que se puedan sintetizar fácilmente con técnicas conocidas en la técnica, así como también aquellos procedimientos descritos más adelante, a partir de materiales de partida fácilmente disponibles. Si un sustituyente está propiamente sustituido con más de un grupo, se entiende que estos grupos múltiples pueden estar en el mismo carbono o en diferentes carbonos, en tanto resulte una estructura estable. La frase "opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes" debería tomarse como equivalente a la frase "opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente" y en tales casos la realización preferida tendrá de cero a cuatro sustituyentes, y la realización más preferida tendrá de cero a tres sustituyentes.

Tal como se usa en esta invención, "alquilo" se pretende que incluya grupos hidrocarburo saturados alifáticos tanto ramificados como de cadena lineal que presentan el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, C₁-C₁₀ como en "(alquilo C₁-C₁₀)", se define que incluye grupos que presentan 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 carbonos en una disposición lineal o ramificada. Por ejemplo, "(alquilo C₁-C₁₀)" incluye de forma específica metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, i-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, y así sucesivamente.

El término "cicloalquilo" significa un grupo hidrocarburo alifático saturado monocíclico que presenta el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, "cicloalquilo" incluye ciclopropilo, metilciclopropilo, 2,2-dimetilciclobutilo, 2-etil-ciclopentilo, ciclohexilo, y similares.

El término "haloalquilo" significa un radical alquilo como se definió anteriormente, a menos que se especifique de otra forma, este está sustituido con uno a cinco, preferiblemente uno a tres halógenos. Ejemplos representativos incluyen, pero sin limitarse a estos, trifluorometilo, dicloroetilo, y similares.

"Alcoxi" representa bien un grupo alquilo cíclico o no cíclico del número indicado de átomos de carbono unido por un puente de oxígeno. "Alcoxi" por tanto comprende las definiciones de alquilo y cicloalquilo anteriores.

En ciertos casos se pueden definir sustituyentes con un intervalo de carbonos que incluye cero, tal como alquil (C₀-C₆)-arilo. Si arilo es fenilo, esta definición incluiría fenilo propiamente así como también CH₂Ph, -CH₂CH₂Ph, CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)Ph, y así sucesivamente.

Tal como se usa en esta invención se pretende que "arilo" signifique cualquier anillo de carbono monocíclico o bicíclico estable de hasta 7 átomos en cada anillo, en el que al menos un anillo es aromático. Ejemplos de tales elementos de arilo incluyen fenilo, naftilo, tetrahidro-naftilo, indanilo y bifenilo. En casos donde el sustituyente de arilo es bicíclico y un anillo es no aromático, se entiende que la unión es mediante el anillo aromático.

El término "heteroarilo", tal como se usa en esta invención representa, un anillo monocíclico o bicíclico estable de hasta 7 átomos en cada anillo, en el que al menos un anillo es aromático y contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo constituido por O, N y S. Grupos heteroarilo dentro del alcance de esta definición incluyen, pero sin limitarse a estos: acridinilo, carbazolilo, cinnolinilo, quinoxalinilo, pirrazolilo, indolilo, benzotriazolilo, furanilo, tienilo, benzotienilo, benzofuranilo, quinolinilo, isoquinolinilo, oxazolilo, isoxazolilo, indolilo, pirazinilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrahidroquinolina. Con la definición de heterociclo siguiente, "heteroarilo" se entiende

que incluye también el derivado N-óxido de cualquiera heteroarilo que contiene nitrógeno. En casos en los que el sustituyente heteroarilo es bicíclico y un anillo es no aromático o no contiene heteroátomos, se entiende que la unión es mediante el anillo aromático o mediante el heteroátomo que contiene el anillo, respectivamente. Tales restos heteroarilo para el sustituyente Q incluye pero sin limitarse a estos: 2-bencimidazolilo, 2-quinolinilo, 3-quinolinilo, 4-quinolinilo, 1-isoquinolinilo, 3-isoquinolinilo y 4-isoquinolinilo.

El término "heterociclo" o "heterociclilo" tal como se usan en esta invención significan un heterociclo aromático o no aromático de 3 a 10 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo constituido por O, N y S, e incluye grupos bicíclicos. "Heterociclilo" por tanto incluye los heteroarilos anteriormente citados, así como también análogos dihidro y tetrahidro de los mismos. Ejemplos adicionales de "heterociclilo" incluyen, pero sin limitarse a estos, los siguientes: benzoimidazolilo, benzoimidazonilo, benzofuranilo, benzofurazanilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, carbazolilo, carbolinilo, cinnolinilo, furanilo, imidazolilo, indolinilo, indolilo, indolacínilo, indazolilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxazolína, isoxazolína, oxetanilo, piranilo, piracínilo, pirazolilo, piridacínilo, piridopiridinilo, piridacínilo, piridilo, pirimidilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolilo, quinoxalinilo, tetrahidropiranilo, tetrazolilo.

tetrazolopiridilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo, azetidínilo, 1,4-dioxanilo, hexahidroazepínilo, piperacínilo, piperidínilo, piridin-2-onilo, pirrolidínilo, morfolinilo, tiomorfolínilo, dihidrobenzoimidazolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidrofuranilo, dihidroimidazolilo, dihidroindolilo, dihidroisooxazolilo, dihidroisotiazolilo, dihidrooxadiazolilo, dihidrooxazolilo, dihidropiracínilo, dihidropiridinilo, dihidropiridinilo, dihidropirrolilo, dihidroquinolinilo, dihidrotetrazolilo, dihidrotiadiazolilo, dihidrotiazolilo, dihidrotienilo, dihidrotriazolilo, dihidroazetidínilo, metilenedioxibenzoilo, tetrahidrofuranilo, y tetrahidrotienilo, y N-óxidos de los mismos. La unión de un sustituyente heterociclilo puede tener lugar mediante un átomo de carbono o mediante un heteroátomo.

Como se apreciará por los especialistas en la técnica, "halo" o "halógeno" tal como se usa en esta invención se pretende que incluya cloro (Cl), fluoro (F), bromo (Br) y yodo (I).

Incluido en la presente invención está la forma libre de compuestos de la presente invención, así como también las sales y los estereoisómeros de la misma farmacéuticamente aceptables. Algunos de los compuestos específicos aislados ejemplificados en esta invención son las sales protonadas de compuestos de amina. El término "forma libre" se refiere a los compuestos amina en forma no sal. Las sales farmacéuticamente aceptables comprendidas no sólo incluyen las sales aisladas ejemplificadas para los compuestos específicos descritos en esta invención, sino también todas las sales farmacéuticamente aceptables típicas de la forma libre de compuestos de la presente invención. La forma libre de los compuestos de sal específicos descritos se puede aislar usando técnicas conocidas en la técnica. Por ejemplo, la forma libre se puede regenerar mediante tratamiento de la sal con una solución base acuosa diluida adecuada tal como NaOH acuoso diluido, carbonato de potasio, amoníaco y bicarbonato de sodio. Las formas libres pueden diferir de sus respectivas formas de sal un poco en ciertas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares, pero las sales ácidas y básicas son por otra parte farmacéuticamente equivalentes a sus respectivas formas libres para los fines de la invención.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los presentes compuestos se pueden sintetizar a partir de los compuestos de esta invención que contienen un resto básico o ácido mediante procedimientos químicos convencionales. En general las sales de los compuestos básicos se preparan bien por cromatografía de intercambio iónico o mediante reacción de la base libre con cantidades estequiométricas o con un exceso del ácido inorgánico u orgánico que forma la sal deseado en un disolvente adecuado o diversas combinaciones de disolventes. De forma similar, las sales de los compuestos ácidos se forman mediante reacciones con la base inorgánica u orgánica apropiada.

Por tanto, sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen las sales no tóxicas convencionales de los compuestos de esta invención según se forman por reacción de un compuesto presente básico con un ácido inorgánico u orgánico. Por ejemplo, sales no tóxicas convencionales incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares, así como también sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxi-benzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, isetiónico, trifluoroacético (TFA) y similares.

Cuando el compuesto de la presente invención es ácido, "sales farmacéuticamente aceptables" adecuadas se refiere a sales preparadas de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyendo bases inorgánicas y bases orgánicas. Sales derivadas de bases inorgánicas incluyen aluminio, amonio, calcio, cobre, férrico, ferroso, litio, magnesio, sales mangánicas, manganosas, potasio, sodio, cinc y similares. De forma particular se prefieren las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Sales derivadas de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N¹-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina,

isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares.

5 La preparación de las sales farmacéuticamente aceptables descritas anteriormente y otras sales farmacéuticamente aceptables típicas se describe con mayor detalle por parte de Berg y col., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977:66:1-19.

Se observará también que los compuestos de la presente invención son potencialmente sales internas o de ión bipolar ya que en condiciones fisiológicas un resto ácido desprotonado en el compuesto, tal como un grupo carboxilo, puede ser aniónico, y esta carga electrónica podría desequilibrarse internamente frente a la carga catiónica de un resto básico protonado o alquilado, tal como un átomo de nitrógeno cuaternario.

10 Utilidad

Compuestos descritos en esta invención son inhibidores de quinasas, de forma específica quinasas I κ B, JAK1, JAK2, JAK3 Y TYK2.

15 Compuestos descritos en esta invención son inhibidores de IKK α e IKK β que evitan la activación de NF- κ B. La capacidad de los compuestos descritos en esta invención de inhibir la actividad de quinasas I κ B y evitar la activación de NF- κ B los hace útiles para prevenir, detener y revertir los síntomas no deseados provocados por activación de NF- κ B en un mamífero, de forma específica un sujeto humano. La inhibición de la activación de NF- κ B indica que los compuestos y composiciones farmacéuticas de los mismos son útiles para tratar, prevenir o mejorar en mamíferos y especialmente humanos: afecciones respiratorias, afecciones inflamatorias, afecciones metabólicas, afecciones alérgicas, afecciones neurodegenerativas, afecciones neoplásticas, afecciones cardiovasculares así como también enfermedades inmunes y autoinmunes.

Hay disponibles muchas evidencias que sugieren un papel central de NF- κ B en muchos trastornos inflamatorios incluyendo inflamación de vías aéreas y asma ((Yang L y col., J Exp Med 188 (1998), 1739-1750), (Hart L A y col. Am J Respir Crit Care Med 158 (1998), 1585-1592), (Stacey M A y col., Biochem Biophys Res Commun 236 (1997), 522-526) (Barnes P and Adcock I M, Trends Pharmacol Sci 18 (1997), 46-50)).

25 Se ha demostrado que los glucocorticoides, que son con diferencia el tratamiento más efectivo para el asma, inhiben la inflamación de las vías aéreas mediante interacción directa con e inhibición de la actividad de los factores de transcripción NF- κ B y proteína-1 activadora (AP-1) ((Barnes P (1997) Pulmon Pharmacol Therapeut 10, 3-19) y (Dumont A y col. (1998) Trends Biochem Sci 23, 233-235)).

30 Diversos estudios implican que NF- κ B juega un papel esencial en la transformación neoplástica. Por ejemplo, NF- κ B está asociado con la transformación de células in vitro e in vivo como consecuencia de la sobreexpresión, amplificación, redistribución o translocalización de genes (Mercurio, F., and Manning, A. M. (1999) Oncogene, 18:6163-6171). En ciertas células tumorales linfoides humanas los genes de los miembros de la familia de NF- κ B se redistribuyen o amplifican. Su posible implicación en patología de cáncer se describe también en Mayo, M. W., Baldwin A. S. (2000) Biochimica et Biophysica Acta 1470 M55-M62. Mayo M. W. y col., describen que la inhibición de NF- κ B da lugar al bloqueo del inicio y/o progresión de ciertos cánceres, de forma particular cáncer colorrectal.

Finalmente, NF- κ B puede estar también implicado en la regulación de muerte celular neuronal. Se ha demostrado que NF- κ B comienza a activarse y promueve la muerte celular en isquemia cerebral focal Nature medicine vol. 5 N $^{\circ}$. 5, Mayo 1999).

40 Intensas investigaciones durante los últimos años condujeron a la identificación de un complejo de quinasa I- κ B (IKK) como responsable de la fosforilación de I- κ B inducida por señal ((Mercurio, F., and Manning, A. M. (1999) Current Opinion in Cell Biology, 11, 226-232), (Mercurio, F., and Manning, A. M. (1999) Oncogene, 18, 6163-6171), (Barnett, M., and Gilmore T. D. (1999) Oncogene 18, 6910-6924), (Zandi, E., and Karin, M., (1999) 19, 4547-4551), (Israel, A., (2000) Trends in Cell Biology 10, 129-133), y (Hatada, E. N, y col. (2000) Current Opinion in Immunology, 12, 52-58)). Este complejo es muy probablemente el sitio de integración de todos los estímulos pro-inflamatorios diferentes que conducen a la activación de NF- κ B. El complejo IKK (peso molecular 700-900 kDa) está compuesto por varias proteínas incluyendo dos quinasas I. κ B homólogas, denominadas IKK α e IKK β ., y una subunidad reguladora HCK γ (NEMO), que interactúa preferentemente con IKK α . Estudios de interrupción de genes diana han demostrado que IKK β y HCK γ son necesarios para la activación de NF- κ B con estímulos pro-inflamatorios ((Li y col., (1999) Science 284, 321-325), (Tanaka y col., (1999) Immunity 10: 421-429), (Makris y col., (2000) Mol Cell 5, 969-979), (Schmidt-Supprian y col., (2000) Mol. Cell 5, 981-992), Rudolph y col., (2000) Genes Dev. 14.: 854-862)).

55 IKK β es una serin-treonina quinasa de 756 aminoácidos que muestra el 52 % de identidad con la misma estructura de dominio que IKK α . ((Mercurio F y col (1997) Science 278, 860-866.), (Woronicz J D y col. (1997) Science 278, 866-869.), (Zandi E y col. (1997) Cell 91, 243-252.). IKK β forma homo-dímeros y heterodímeros con IKK α in vitro y en células. IKK β recombinante fosforila I κ B α e I κ B β en residuos de serina específicos con igual eficacia (Li J y col. (1998) J Biol Chem 273, 30736-30741.), (Zandi E, Chen Y, Karin M (1998) Science 281, 1360-1363.). IKK β muestra una mayor actividad de quinasa constitutiva en comparación con IKK α . Esto está de acuerdo con datos que sugieren que la sobreexpresión de IKK β activa la transcripción de un gen reportero dependiente de NF- κ B con una mayor

eficacia en comparación con IKK α . Se ha demostrado que IKK β es activado en diversas líneas celulares o células humanas frescas en respuesta a diversos estímulos que incluyen coestimulación de TNF α , IL-1 β , LPS, anti-CD3/anti-CD28, proteinquinasa C y calcineurina, estimulación de receptor de células B/ligando de CD40 y vanadato. IKK β es activado en sinoviocitos de tipo fibroblasto (FLS) aislado del sinovio de pacientes que sufren de artritis reumatoide u osteoartritis (Zandi E y col. (1997) Cell 91, 243-252.), (O'Connell M A y col. (1998) J Biol Chem 273, 30410-30414.), Kempiak S J y col. (1999) J Immunol 162, 3176-3187.). Adicionalmente, IKK β se puede activar mediante fosforilación de residuos de serina específicos dentro del bucle T (bucle de activación) y mediante ciertas isoformas de proteína quinasa C ((Nakano H y col. (1998) Proc Natl Acad Sci USA 95, 3537-3542.), (Lee F S y col. (1998) Proc Natl Acad Sci USA 95, 9319-9324.), (Nemoto S y col. (1998) Mol Cell Biol 18, 7336-7343.), (Lallena M J y col. (1999) Mol Cell Biol 19, 2180-2188.)). Se ha demostrado también que NIK activa el complejo IKK pero parece tener una preferencia por IKK α frente a IKK β (Senftleben y col., 2001). Se ha demostrado que un mutante catalíticamente inactivo de IKK β inhibe la activación de NF- κ B mediante estimulación de TNF α , IL-1 β , LPS, anti-CD3/anti-CD28 ((Mercurio F y col. (1997) Science 278, 860-866.), (Woronicz J D y col. (1997) Science 278, 866-869.)). Se observan los mismos efectos cuando se sobreexpresan MEKK1 o NDC. Adicionalmente, células deficientes en MEKK3 y células que muestran actividad reducida de TAK1 por noqueo con ARNi muestran activación de IKK β reducida de forma significativa tras estimulación con TNF α . Adicionalmente, las mutaciones de IKK β en el bucle de activación inhibieron la señalización dependiente de IL-1 β y TNF α (Delhase M y col. (1999) Science 284, 309-313.). En base a los resultados experimentales descritos anteriormente hay una evidencia clara de una implicación central de IKK β en diversas rutas que conducen a la activación de NF- κ B.

De acuerdo con lo anterior, otro aspecto de la invención proporciona compuestos para uso en un procedimiento de tratamiento o prevención de enfermedad mediada por NF- κ B que comprende la administración a un paciente mamífero que necesita tal tratamiento de un compuesto descrito en esta invención en una cantidad que sea efectiva para el tratamiento o la prevención de dicha enfermedad mediada por NF- κ B. Ejemplos de enfermedades y trastornos donde la inhibición de la activación de NF- κ B sería un procedimiento de tratamiento valioso incluyen, pero sin limitarse a estas, asma, EPOC, tuberculosis, bronquitis crónica, silicosis, artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis anquilosante, enfermedad de intestino inflamado, incluyendo enfermedad de Crohn, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, dermatitis, psoriasis, artritis psoriática, aterosclerosis, hipertensión, hipertrofia cardiaca, infarto de miocardio, angina inestable, insuficiencia cardiaca congestiva, diabetes, nefropatía diabética, nefritis, osteoporosis, sepsis, daño por reperfusión, apoplejía, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, dolor neuropático, cáncer, enfermedades autoinmunes complejas, SIDA, caquexia, rinitis, incluyendo rinitis alérgica, dermatitis atópica, urticaria, conjunctivitis, glaucoma, catarro vernal, colitis diabrotica, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, polimiositis, dermatomiositis, poliarteritis nodosa; enfermedad de tejido conectivo mixto, enfermedad de resorción ósea, síndrome de Reiter, choque tóxico o gota.

Los compuestos de la presente invención son también inhibidores de JAK2 y por tanto son útiles para tratar o prevenir trastornos mieloproliferativos o cáncer en mamíferos, preferiblemente humanos.

Una realización de la invención proporciona un procedimiento para uso en un procedimiento de inhibición de tirosinquinasa JAK2 de tipo salvaje o mutante, que comprende la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente efectiva de cualquiera de los compuestos de cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente. Otra realización de la invención proporciona compuestos para uso en un procedimiento de inhibición de tirosinquinasa JAK2V617F, que comprende la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente efectiva de cualquiera de los compuestos o cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente.

Los compuestos, composiciones y procedimientos proporcionados en esta invención son considerados particularmente útiles para el tratamiento de trastorno(s) mieloproliferativos. Los trastornos mieloproliferativos que se pueden tratar incluyen policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (ET), metaplasia mieloide con mielofibrosis (MMM), leucemia mielogenosa crónica (CML), leucemia mielomonocítica (CMML), síndrome hipereosinofílico (HES), leucemia mielomonocítica juvenil (JMML), y enfermedad sistémica de mastocitosis (SMCD).

Se sabe de la bibliografía que inhibidores de JAK2 son útiles en el tratamiento y/o prevención de trastornos mieloproliferativos. Véase, por ejemplo, Tefferi, A. and Gilliland, D.G. Mayo Clin. Proc. 80(7): 947-958 (2005); Fernandez-Luna, J.L. y col. Haematologica 83(2): 97-98 (1998); Harrison, CN. Br. J. Haematol. 130(2): 153-165 (2005); Leukemia (2005) 19, 1843-1844; and Tefferi, A. and Barbui, T. Mayo Clin. Proc. 80(9): 1220-1232 (2005).

Los compuestos, composiciones y procedimientos provistos en esta invención son también considerados útiles para el tratamiento de cáncer. Cánceres que se pueden tratar con los compuestos, composiciones y procedimientos de la invención incluyen, pero sin limitarse a estos: cardíacos: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma, liposarcoma), mixoma, rabdomioma, fibroma, lipoma y teratoma; pulmón: carcinoma broncogénico (célula escamosa, célula pequeña no diferenciada, célula grande no diferenciada, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquial), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma; gastrointestinal: esófago (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomiomasarcoma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomiomasarcoma), páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinooma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Karposi, leiomioma,

hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma vellosos, hamartoma, leiomioma), colon, colorectal, rectal; tracto genitourinario: riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm [nefroblastoma], linfoma, leucemia), vejiga y uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células transicionales, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testículos (seminoma, teratoma, carcinoma embrional, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoideos, lipoma); hígado: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma; huesos: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células del retículo), mieloma múltiple, cordoma de tumor de células gigantes maligno, osteocronfoma (exostosis osteocartilaginosa), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes; sistema nervioso: cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteitis deformante), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, neurilemoma, retinoblastoma, tumores congénitos), neurofibroma de la médula espinal, meningioma, glioma, sarcoma); ginecológicos: útero (carcinoma del endometrio), cuello uterino (carcinoma de cuello uterino, displasia de cuello uterino pre-tumor), ovarios (carcinoma de ovarios [cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado], tumores de células granulosa-tecales, tumores de células Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botriode (rabdomyosarcoma embrional), trompas de falopio (carcinoma); hematológicos: sangre (leucemia mieloide [aguda y crónica], leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplástico), enfermedad de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin [linfoma maligno]; piel: melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Karposi, lunares nevus displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, psoriasis; y glándulas adrenales: neuroblastoma. Por tanto el término "célula cancerosa" como se proporciona en esta invención, incluye una célula afligida con una de las afecciones identificadas anteriormente.

Cánceres que se pueden tratar con los compuestos, composiciones y procedimientos de la invención incluyen, pero sin limitarse a estos: mama, próstata, colon, colorectal, pulmón, cerebro, testicular, estómago, páncreas, piel, intestino delgado, intestino grueso, garganta, cabeza y cuello, oral, hueso, hígado, vejiga, riñón, tiroides y sangre.

Cánceres que se pueden tratar con los compuestos, composiciones y procedimientos de la invención incluyen: mama, próstata, colon, ovarios, colorectal y pulmón.

Cánceres que se pueden tratar con los compuestos, composiciones y procedimientos de la invención incluyen: mama, colon, (colorectal) y pulmón.

Cánceres que se pueden tratar con los compuestos, composiciones y procedimientos de la invención incluyen: linfoma y leucemia.

La ejemplificación de la invención es el uso de cualquiera de los compuestos descritos anteriormente en la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de osteoporosis en un mamífero que lo necesite. Aún ejemplificación adicional de la invención es el uso de cualquiera de los compuestos descritos anteriormente en la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de: pérdida ósea, resorción ósea, fracturas óseas, enfermedad ósea metastásica y/o trastornos relacionados con el funcionamiento de catepsina.

Los compuestos de esta invención se pueden administrar a mamíferos, incluyendo humanos, bien solos o en combinación con vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables, en una composición farmacéutica, de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional. Los compuestos se pueden administrar por vía oral o parenteral, incluyendo las rutas de administración intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea, rectal y tópica.

Las composiciones farmacéuticas que contienen el principio activo pueden estar en una forma adecuada para uso por vía oral, por ejemplo, como comprimidos, trociscos, grageas, suspensiones acuosas o aceitosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas de gelatina dura o blanda, o jarabes o elixires. Se pueden preparar composiciones planteadas para uso por vía oral de acuerdo con cualquier procedimiento conocido en la técnica para la producción de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo constituido por agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables al paladar. Los comprimidos contienen el principio activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la producción de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes granulantes y disgregantes, por ejemplo, celulosa microcristalina, crosscarmelosa sódica, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina, polivinilpirrolidona o goma arábiga, y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Estos comprimidos pueden no estar recubiertos o pueden estar recubiertos mediante técnicas conocidas para enmascarar el sabor desagradable del fármaco o retrasar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y con ello proporcionar una acción sostenida durante un periodo prolongado. Por ejemplo, se puede usar un material enmascarante del sabor soluble

en agua tal como hidroxipropilmetil-celulosa o hidroxipropilcelulosa, o un material retardante tal como etilcelulosa, acetato butirato de celulosa.

5 Se pueden presentar también formulaciones para uso por vía oral como cápsulas de gelatina dura en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el principio activo se mezcla con vehículo soluble en agua tal como polietilenglicol o un medio aceitoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida, o aceite de oliva.

10 Suspensiones acuosas contienen el material activo en mezcla con excipientes adecuados para la preparación de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, alginato sódico, polivinil-pirrolidona, goma de tragacanto y goma arábica; agentes dispersantes o humectantes pueden ser fosfatida de origen natural, por ejemplo, lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileno con ácidos grasos, por ejemplo, estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilen-oxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietilensorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietilensorbitán. Las suspensiones acuosas pueden contener también uno o más conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa, sacarina o aspartamo.

20 Se pueden formular suspensiones oleosas mediante suspensión del principio activo en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones en aceite pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes tales como los descritos anteriormente y agentes aromatizantes para proporcionar una preparación para vía oral agradable al paladar. Estas composiciones se pueden conservar con la adición de un anti-oxidante tal como hidroxianisol butilado o alfa-tocoferol.

25 Polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el principio activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Agentes de dispersión o humectantes adecuados y agentes de suspensión se ejemplifican con los ya citados anteriormente. Pueden estar presentes también excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes. Estas composiciones pueden conservarse con la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

30 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar también en la forma de una emulsión aceite-en-agua. La fase de aceite puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo, parafina líquida o mezclas de estos. Agentes emulsionantes adecuados pueden ser fosfatidas de origen natural, por ejemplo, lecitina de haba de soja, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán, y productos de condensación de los citados ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitán. Las emulsiones pueden contener también agentes edulcorantes, aromatizantes, conservantes y antioxidantes.

40 Se pueden formular jarabes y elixires con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones pueden contener también un demulcente, un conservante, agentes aromatizantes y colorantes y antioxidante.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en la forma de soluciones acuosas inyectables estériles. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden usar están agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica.

45 La preparación inyectable estéril puede ser también una microemulsión aceite-en-agua inyectable estéril donde se disuelve el principio activo en la fase de aceite. Por ejemplo, el principio activo puede disolverse primero en una mezcla de aceite de haba de soja y lecitina. La solución de aceite se introduce luego en una mezcla de agua y glicerol y se procesa dando una microemulsión.

50 Las soluciones o microemulsiones inyectables se pueden introducir en un torrente sanguíneo del paciente por inyección de bolo local. De forma alternativa puede ser ventajoso administrar la solución o microemulsión de forma que se mantenga una concentración en circulación constante del presente compuesto. Con el fin de mantener tal concentración constante se puede usar un dispositivo de liberación por vía intravenosa continuo. Un ejemplo de un dispositivo de este tipo es la bomba intravenosa Deltec CADD-PLUS™ modelo 5400.

55 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en la forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril para administración por vía intramuscular y subcutánea. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados que se han citado anteriormente. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Además se usan de forma conveniente aceites estériles fijados como un medio disolvente o de

suspensión. Para este fin se pueden usar cualquier aceite fijado blando incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además son de uso ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables.

Se pueden administrar también compuestos de la presente invención en la forma de supositorios para administración por vía rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperaturas ordinarias pero líquido a la temperatura del recto y por tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales incluyen manteca cacao, gelatina glicerizada, aceites vegetales hidrogenados, mezclas de polietilenglicoles de diversos pesos moleculares y ésteres de ácido graso de polietilenglicol.

Para uso tópico se usan cremas, ungüentos, jaleas, soluciones o suspensiones, etc., que contienen los compuestos de la presente invención (para fines de esta solicitud, la aplicación por vía tópica incluirá enjuagues y gárgaras para boca).

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar de forma intranasal mediante uso tópico de vehículos intranasales y dispositivos de liberación adecuados, o mediante rutas transdérmicas, usando estas formas de parches para piel transdérmicos bien conocidos por los especialistas en la técnica. Para ser administrados en la forma de un sistema de liberación transdérmico, la administración de dosificación será, por supuesto, continua más que intermitente en todo el régimen de dosificación. Se pueden liberar también compuestos de la presente invención como una base de uso supositorio tal como manteca cacao, gelatina glicerizada, aceites vegetales hidrogenados, mezclas de polietilenglicoles de diversos pesos moleculares y ésteres de ácido graso de polietilenglicol.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar también en la forma de sistemas de liberación de liposoma, tal como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Se pueden formar liposomas a partir de una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Se pueden liberar también compuestos de la presente invención con el uso de anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que se acoplan las moléculas de compuesto. Los compuestos de la presente invención se pueden acoplar también con polímeros adecuados como vehículos de fármaco direccionables. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímeros de pirano, polihidroxi-propilmetacrilamida-fenol, polihidroxi-etilaspártamida-fenol, u óxido de polietileno-polilisina sustituido con residuos de palmitoilo. Adicionalmente los compuestos de la presente invención pueden estar acoplados con una clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y poliglicólico, poliepsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloques reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

Cuando una composición de acuerdo con la invención se administra a un sujeto humano, la dosificación diaria la determinará normalmente el facultativo que lo prescribe variando la dosificación en general de acuerdo con la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, así como también la gravedad de los síntomas del paciente.

En una realización una cantidad adecuada de un inhibidor de JAK2 se administra a un mamífero sometido a tratamiento de cáncer. La administración tiene lugar en una cantidad de inhibidor entre aproximadamente 0,1 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 60 mg/kg de peso corporal por día, o entre 0,5 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 40 mg/kg de peso corporal por día. Otra dosificación terapéutica que comprende la presente composición incluye de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1000 mg de inhibidor de JAK2. En otra realización, la dosificación comprende de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg de inhibidor de JAK2.

Los presentes compuestos son también útiles en combinación con agentes terapéuticos, quimioterapéuticos y anti-cáncer. Se encuentran dentro del alcance de la invención combinaciones de los compuestos descritos en este documento con agentes terapéuticos, quimioterapéuticos y anti-cáncer. Se pueden encontrar ejemplos de tales agentes en *Cancer Principles and Practice of Oncology* by V.T. Devita and S. Hellman (editors), 6ª edición (15 de Febrero, 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Un especialista en la técnica sería capaz de discernir qué combinaciones de agentes serían útiles en base a las características particulares de los fármacos y del cáncer involucrado. Tales agentes incluyen los siguientes: moduladores del receptor de estrógeno, moduladores del receptor de andrógeno, moduladores del receptor retinoide, agentes citotóxicos/citostáticos, agentes antiproliferativos, inhibidores de prenil-proteintransferasa, inhibidores de HMG-CoA reductasa y otros inhibidores de angiogénesis, inhibidores de VIH proteasa, inhibidores de transcriptasa inversa, inhibidores de proliferación celular y señalización de supervivencia, bisfosfonatos, inhibidores de aromatasa, agentes terapéuticos de ARNs, inhibidores de γ -secretasa, agentes que interfieren con el receptor tirosinquinasa (RTK) y agentes que interfieren con los puntos de control del ciclo celular. Los presentes compuestos son particularmente útiles cuando se co-administran con terapia de radiación. Son también útiles los presentes compuestos en combinación con otros principios terapéuticos o adyuvantes que incluyen, por ejemplo i) antagonistas del receptor de leucotrieno, ii) inhibidores de la biosíntesis de leucotrieno, iii) corticosteroides, iv) antagonistas del receptor H1, v) agonistas del adrenoceptor beta 2, vi) inhibidores selectivos de COX-2, vii) estatinas, viii) fármacos antiinflamatorios no esteroideos ("NSAID"), ix) antagonistas de M2/M3, x) inhibidores de PDE4, xi) inhibidores de P38MAPK, y xii) agonistas del receptor EP4. Las

composiciones incluyen composiciones adecuadas para administración por vía oral, rectal, tópica, y parenteral (incluyendo por vía subcutánea, intramuscular, e intravenosa), si bien la ruta más adecuada en cualquier caso dado dependerá del huésped particular, y de la naturaleza y gravedad de las afecciones para las que se administre el principio activo. Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse de forma conveniente en forma de dosificación unitaria y prepararse por cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de la farmacia.

"Moduladores del receptor de estrógeno" se refiere a compuestos que interfieren con o inhiben la unión de estrógeno con el receptor, independientemente del mecanismo. Ejemplos de moduladores del receptor de estrógeno incluyen, pero sin limitarse a estos, tamoxifeno, raloxifeno, idoxifeno, LY353381, LY117081, toremifeno, fulvestrant, 4-[7-(2,2-dimetil-1-oxopropoxi-4-metil-2-[4-[2-(1-piperidinil)etoxi]fenil]-2H-1-benzopiran-3-il]-fenil-2,2-dimetilpropanoato, 4,4'-dihidroxibenzofenona-2,4-dinitrofenil-hidrazona, y SH646.

"Moduladores del receptor de andrógeno" se refiere a compuestos que interfieren o inhiben la unión de andrógenos al receptor, independientemente del mecanismo. Ejemplos de moduladores del receptor de andrógeno incluyen finasterida y otros inhibidores de la 5 α -reductasa, nilutamida, flutamida, bicalutamida, liarozol, y acetato de abiraterona.

"Moduladores del receptor retinoide" se refiere a compuestos que interfieren o inhiben la unión de retinoides al receptor, independientemente del mecanismo. Ejemplos de tales moduladores del receptor retinoide incluyen bexaroteno, tretinoína, ácido 13-cis-retinoico, ácido 9-cis-retinoico, α -difluorometilornitina, ILX23-7553, trans-N-(4'-hidroxifenil)retinamida, y N-4-carboxifenilretinamida.

"Agentes citotóxicos/citostáticos" se refieren a compuestos que provocan la muerte celular o inhiben la proliferación celular principalmente mediante interferencia directamente con el funcionamiento de la célula o inhiben o interfieren con la mitosis celular, incluyendo agentes alquilantes, factores de necrosis tumoral, intercaladores, compuestos que se pueden activar con hipoxia, agentes inhibidores de microtúbulos / estabilizantes de microtúbulos, inhibidores de quinasas mitóticas, inhibidores de histona deacetilasa, inhibidores de quinasas implicados en la progresión mitótica, inhibidores de quinasas implicadas en el factor de crecimiento y rutas de transducción de señal de citoquina, antimetabolitos, modificadores de respuesta biológica, agentes terapéuticos hormonales/anti-hormonales, factores de crecimiento hematopoyéticos, agentes terapéuticos dirigidos al anticuerpo monoclonal, inhibidores de topoisomerasa, inhibidores de proteosoma, inhibidores de ubiquitinligasa e inhibidores de aurora quinasa.

Ejemplos de agentes decitotóxicos/citostáticos incluyen, pero sin limitarse a estos, sertenef, caquectina, ifosfamida, tasonermina, lonidamina, carboplatina, altretamina, prednimustina, dibromodulcitol, ranimustina, fotemustina, nedaplatina, oxaliplatina, temozolomida, heptaplatina, estramustina, tosilito de improsulfán, trofosfamida, nimustina, cloruro de dibrospidio, pumitepa, lobaplatina, satraplatina, profiromicina, cisplatina, irofulvén, dexifosfamida, cis-aminodicloro(2-metil-piridin)platino, bencilguanina, glufosfamida, GPX100, tetracloruro de (trans, trans, trans)-bis-mu-(hexan-1,6-diamine)-mu-[diamin-platino (II)]bis[diamin(cloro)platino (II)], diarizidinilespermina, trióxido arsénico, 1-(11-dodecilamino-10-hidroxiundecil)-3,7-dimetilxantina, zorubicina, idarubicina, daunorubicina, bisantreno, mitoxantrona, pirarubicina, pinafida, valrubicina, amrubicina, antineoplastona, 3'-deamino-3'-morfolmo-1S-deoxo-10-hidroxicarminomicina, annamicina, galambicina, elinafida, MEN10755, 4-demetoxi-3-deamino-3-aziridinil-4-metilsulfonil-daunorubicina (véase el documento WO 00/50032), inhibidores de Raf quinasa (tales como Bay43-9006) e inhibidores mTOR (tales como CCI-779 de Wyeth).

Un ejemplo de un compuesto que se puede activar con hipoxia es tirapazamina.

Ejemplos de inhibidores de proteosoma incluyen pero sin limitarse a estos lactacistina y MLN-341 (Velcade).

Ejemplos de agentes inhibidores de microtúbulos / estabilizantes de microtúbulos incluyen paclitaxel, sulfato de vindesina, 3',4'-dideshidro-4'-deoxi-8'-norvincalécoblastina, docetaxol, rizoxina, dolastatina, isetionato de mivobulina, auristatina, cemadotina, RPR109881, BMS184476, vinflunina, criptoficina, 2,3,4,5,6-pentafluoro-N-(3-fluoro-4-metoxifenil)benzenosulfonamida, anhidrovinblastina, N,N-dimetil-L-valil-L-valil-N-metil-L-valil-L-prolina-t-butilamida, TDX258, los epotilones (véanse, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos nº 6.284.781 y 6.288.237) y BMS188797. En una realización los epotilones no se encuentran incluidos en los inhibidores de microtúbulos / agentes estabilizantes de microtúbulos.

Algunos ejemplos de inhibidores de topoisomerasa son topotecano, hicaptamina, irinotecano, rubitecano, 6-etoxipropionil-3',4'-O-exo-benciliden-cartreusina, 9-metoxi-N,N-dimetil-5-nitropirazol[3,4,5-kl]acridin-2-(6H)propanamina, 1-amino-9-etil-5-fluoro-2,3-dihidro-9-hidroxi-4-metil-1H,12H-benzo[de]pirano[3',4':b,7]-indolizin[1,2b]quinolin-10,13(9H,15H)diona, lurtotecano, 7-[2-(N-isopropilamino)etil]-(20S)camptotecina, BNP1350, BNPII 100, BN80915, BN80942, fosfato de etopósido, tenipósido, sobuzoxano, 2'-dimetilamino-2'-deoxi-etopósido, GL331, N-[2-(dimetilamino)etil]-9-hidroxi-5,6-dimetil-6H-pirido[4,3-b]carbazol-1-carboxamida, asulacrina, (5a, 5aB, 8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilamino]etil]-5-[4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil]-5,5a,6,8,8a,9-hexohidrofuro(3',4':6,7)nafto(2,3-d)-1,3-dioxol-6-ona, 2,3-(metilenedioxi)-5-metil-7-hidroxi-8-metoxibenzo[c]-fenantridinio, 6,9-bis[(2-aminoetil)amino]benzo[g]isoguina-5,10-diona, 5-(3-aminopropilamino)-7,10-dihidroxi-2-(2-hidroxietilaminometil)-6H-pirazol[4,5,1-de]acridin-6-ona, N-[1-[2(dietilamino)etilamino]-7-metoxi-9-oxo-9H-tioxanten-4-

ilmetil]formamida, N-(2-(dimetilamino)etil)acridin-4-carboxamida, 6-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-3-hidroxi-7H-inden[2,1-c] quinolin-7-ona, y dimesna.

Ejemplos de inhibidores de quinesinas mitóticas, y en particular la quinesina mitótica humana KSP, se describen en las publicaciones WO03/039460, WO03/050064, WO03/050122, WO03/049527, WO03/049679, WO03/049678, 5 WO04/039774, WO03/079973, WO03/099211, WO03/105855, WO03/106417, WO04/037171, WO04/058148, WO04/058700, WO04/126699, WO05/018638, WO05/019206, WO05/019205, WO05/018547, WO05/017190, US2005/0176776. En una realización inhibidores de quinesinas mitóticas incluyen, pero sin limitarse a estos, inhibidores de KSP, inhibidores de MKLP1, inhibidores de CENP-E, inhibidores de MCAK e inhibidores de Rab6-KIFL.

10 Ejemplos de "inhibidores de histona deacetilasa" incluyen, pero sin limitarse a estos, SAHA, TSA, oxamflatina, PXD101, MG98 y escriptaid. Se puede encontrar referencia adicional a otros inhibidores de histona deacetilasa en el siguiente manuscrito; Miller, T.A. y col. J. Med. Chem. 46(24):5097-5116 (2003).

"Inhibidores de quinasas implicados en progresión mitótica" incluyen, pero sin limitarse a estos, inhibidores de aurora quinasa, inhibidores de quinasas de tipo polo (PLK; en particular inhibidores de PLK-1), inhibidores de bub-1 15 e inhibidores de bub-R1. Un ejemplo de un "inhibidor de aurora quinasa" es VX-680.

"Agentes antiproliferativos" incluye oligonucleótidos de ARN y ADN antisentido tales como G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231, y INX3001, y antimetabolitos tales como enocitabina, carmofur, tegafur, pentostatina, doxifluridina, trimetrexato, fludarabina, capecitabina, galocitabina, ocfosfato de citarabina, fosteabina sódica 20 hidratada, raltitrexid, paltitrexid, emitefur, tiazoferina, decitabina, nolatrexed, pemetrexed, nelzarabina, 2'-deoxi-2'-metilidenecitidina, 2'-fluorometilen-2'-deoxicitidina, N-[5-(2,3-dihidro-benzofuril)sulfonil]-N'-(3,4-diclorofenil)urea, N6-[4-deoxi-4-[N2-[2(E),4(E)-tetradecadienoil]glicilamino]-L-glicero-B-L-manno-heptopiranosil]adenina, aplidina, ecteinascidina, troxacitabina, ácido 4-[2-amino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidro-3H-pirimidino[5,4-b][l,4]tiazin-6-il-(S)-etil]-2,5-tienoil-L-glutámico, aminopterina, 5-fluorouracilo, alanosina, éster de ácido 11-acetil-8-(carbamoiloximetil)-4-formil-6-metoxi-14-oxa-1,11-diazatetraciclo(7.4.1.0.0)-tetradeca-2,4,6-trien-9-il acético, swainsonina, lometrexol, 25 dexrazoxano, metioninasa, 2'-ciano-2'-deoxi-N4-palmitoil-1-B-D-arabino furanosil citosina, 3-aminopiridin-2-carboxaldehído tiosemicarbazona y trastuzumab.

Ejemplos de agentes terapéuticos dirigidos a anticuerpos monoclonales incluyen aquellos agentes terapéuticos que tienen agentes citotóxicos o radioisótopos unidos a una célula de cáncer específica o a un anticuerpo monoclonal específico de célula diana. Ejemplos incluyen Bexxar.

30 "Inhibidores de HMG-CoA reductasa" se refiere a inhibidores de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa. Ejemplos de inhibidores de HMG-CoA reductasa que se pueden usar incluyen, pero sin limitarse a estos, lovastatina (MEV ACOR®; véanse las patentes de Estados Unidos nº 4.231.938, 4.294.926 y 4,319,039), simvastatina (ZOCOR®; véanse las patentes de Estados Unidos nº4.444.784, 4.820.850 y 4.916.239), pravastatina (PRAV ACHOL®; véanse las patentes de Estados Unidos nº 4.346.227, 4.537.859, 4.410.629, 5.030.447 y 5.180.589), fluvastatina 35 (LESCOL®; véanse las patentes de Estados Unidos nº 5.354.772, 4.911.165, 4.929.437, 5.189.164, 5.118.853, 5.290.946 y 5.356.896), atorvastatina (LIP1TOR®; véanse las patentes de Estados Unidos nº 5.273.995, 4.681.893, 5.489.691 y 5.342.952) y cerivastatina (también conocida como rivastatina y BAYCHOL®; véase la patente de Estados Unidos nº 5.177.080). Las fórmulas estructurales de estos e inhibidores de HMG-CoA reductasa adicionales que se pueden usar en los presentes procedimientos se describen en la página 87 de M. Yalpani, "Cholesterol Lowering Drugs", Chemistry & Industry, páginas 85-89 (5 de Febrero de 1996) y patentes de Estados Unidos nº 4.782.084 y 4.885.314. El término inhibidor de HMG-CoA reductasa tal como se usa en esta invención incluye todas las formas de lactoa y ácido abierto farmacéuticamente aceptables (es decir, cuando el anillo de lactona está abierto para formar el ácido libre) así como también sal y formas éster de compuestos que tienen actividad inhibitoria de HMG-CoA reductasa, y por tanto el uso de tales sales, ésteres, formas de ácido abierto y lactona se incluye dentro 45 del alcance de esta invención.

"Inhibidor de prenil-proteintransferasa" se refiere a un compuesto que inhibe una cualquiera o cualquier combinación de los enzimas de prenil-proteintransferasa, incluyendo farnesil-proteintransferasa (FPTasa), geranilgeranil-proteintransferase de tipo I (GGPTasa-I), y geranilgeranil-proteintransferasa de tipo II (GGPTasa-II, también denominada Rab GGPTasa).

50 Se pueden encontrar ejemplos de inhibidores de prenil-proteintransferasa en las siguientes publicaciones y patentes: WO 96/30343, WO 97/18813, WO 97/21701, WO 97/23478, WO 97/38665, WO 98/28980, WO 98/29119, WO 95/32987, patente de Estados Unidos nº 5.420.245, patente de Estados Unidos nº 5.523.430, patente de Estados Unidos nº 5.532.359, patente de Estados Unidos nº 5.510.510, patente de Estados Unidos nº 5.589.485, patente de Estados Unidos nº 5.602.098, publicación de patente europea 0 618 221, publicación de patente europea 0 675 112, 55 publicación de patente europea 0 604 181, publicación de patente europea 0 696 593, WO 94/19357, WO 95/08542, WO 95/11917, WO 95/12612, WO 95/12572, WO 95/10514, patente de Estados Unidos nº 5.661.152, WO 95/10515, WO 95/10516, WO 95/24612, WO 95/34535, WO 95/25086, WO 96/05529, WO 96/06138, WO 96/06193, WO 96/16443, WO 96/21701, WO 96/21456, WO 96/22278, WO 96/24611, WO 96/24612, WO 96/05168, WO 96/05169, WO 96/00736, patente de Estados Unidos nº 5.571.792, WO 96/17861, WO 96/33159, WO 96/34850, WO 96/34851,

WO 96/30017, WO 96/30018, WO 96/30362, WO 96/30363, WO 96/31111, WO 96/31477, WO 96/31478, WO 96/31501, WO 97/00252, WO 97/03047, WO 97/03050, WO 97/04785, WO 97/02920, WO 97/17070, WO 97/23478, WO 97/26246, WO 97/30053, WO 97/44350, WO 98/02436, y patente de Estados Unidos nº 5.532.359. Para un ejemplo del papel de un inhibidor de prenil-proteintransferasa en angiogénesis véase *European J. of Cancer*, vol. 35, nº 9, páginas 1394-1401 (1999).

"Inhibidores de angiogénesis" se refiere a compuestos que inhiben la formación de nuevos vasos sanguíneos, independientemente del mecanismo. Ejemplos de inhibidores de angiogénesis incluyen, pero sin limitarse a estos, inhibidores de la tirosina quinasa, tales como inhibidores de los receptores de tirosina quinasa Flt-1 (VEGFRI) y Flk-1/KDR (VEGFR2), inhibidores de factores de crecimiento derivados de epidermis, fibroblastos o plaquetas, inhibidores de MMP (metaloproteasa de matriz), bloqueadores de integrina, interferona- α , interleuquina-12, polisulfato de pentosán, inhibidores de ciclooxigenasa, incluyendo antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) como aspirina e ibuprofeno así como también inhibidores de ciclooxigenasa-2 selectivos como celecoxib y rofecoxib (PNAS, vol. 89, p. 7384 (1992); JNCI, vol. 69, p. 475 (1982); Arch. Ophthalmol., vol. 108, p.573 (1990); Anat. Rec, vol. 238, p. 68 (1994); FEBS Letters, vol. 372, p. 83 (1995); Clin. Orthop. vol. 313, p. 76 (1995); J. Mol. Endocrinol., vol. 16, p.107 (1996); Jpn. J. Pharmacol, vol. 75, p. 105 (1997); Cancer Res., vol. 57, p. 1625 (1997); Cell, vol. 93, p. 705 (1998); Intl. J. Mol. Med., vol. 2, p. 715 (1998); J. Biol. Chem., vol. 274, p. 9116 (1999)), antiinflamatorios esteroideos (tales como corticosteroides, mineralocorticoides, dexametasona, prednisona, prednisolona, metilpred, betametasona), carboxiamidotriazol, combretastatin A-4, escualamina, 6-0-cloroacetil-carbonil)-fumagilol, talidomida, angiostatina, troponina-1, antagonistas de angiotensina II (véase Fernandez y col., J. Lab. Clin. Med. 105:141-145 (1985)), y anticuerpos para VEGF (véase, *Nature Biotechnology*, vol. 17, páginas 963-968 (Octubre de 1999); Kim y col., *Nature*, 362, 841-844 (1993); WO 00/44777; y WO 00/61186).

Otros agentes terapéuticos que modulan o inhiben la angiogénesis y se pueden usar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen agentes que modulan o inhiben los sistemas de coagulación y fibrinólisis (véase revisión en *Clin. Chem. La. Med.* 38:679-692 (2000)). Ejemplos de tales agentes que modulan o inhiben las rutas de coagulación y fibrinólisis incluyen, pero sin limitarse a estos, heparina (véase *Thromb. Haemost.* 80:10-23 (1998)), heparinas de bajo peso molecular e inhibidores U de carboxipeptidasa (también conocidos como inhibidor de fibrinólisis que se puede activar con inhibidores de trombina activa [TAFIa]) (véase *Thrombosis Res.* 101:329-354 (2001)). Inhibidores de TAFIa se han descrito en U.S. Ser. Nos. 60/310.927 (presentada el 8 de Agosto de 2001) y 60/349.925 (presentado el 18 de Enero de 2002).

"Agentes que interfieren con los puntos de control del ciclo celular" se refiere a compuestos que inhiben las proteína quinasa que transducen las señales del punto de control del ciclo celular, con lo que se sensibiliza la célula de cáncer frente a agentes que dañan el ADN. Tales agentes incluyen inhibidores de ATR, ATM, las quinasa CHK11 y CHK12 e inhibidores de quinasa cdk y cdc y se ejemplifican de forma específica con 7-hidroxiataurosporina, flavopiridol, CYC202 (Cyclacel) y BMS-387032.

"Agentes que interfieren con el receptor de tirosinquinasa RTK" se refieren a compuestos que inhiben RTK y por tanto el mecanismo implicado en la oncogénesis y la progresión del tumor. Tales agentes incluyen inhibidores de c-Kit, Eph, PDGF, Flt3 y c-Met. Agentes adicionales incluyen inhibidores de RTK como se describe por parte de Bume-Jensen and Hunter, *Nature*, 411 :355-365, 2001.

"Inhibidores de proliferación celular y ruta de señalización de supervivencia se refieren a compuestos que inhiben las cascadas de transducción de señal aguas debajo de los receptores de superficie celular. Tales agentes incluyen inhibidores de serina/treonina quinasa (incluyendo pero sin limitarse a inhibidores de Akt tales como los que se describen en los documentos WO 02/083064, WO 02/083139, WO 02/083140, US 2004-0116432, WO 02/083138, US 2004-0102360, WO 03/086404, WO 03/086279, WO 03/086394, WO 03/084473, WO 03/086403, WO 2004/041162, WO 2004/096131, WO 2004/096129, WO 2004/096135, WO 2004/096130, WO 2005/100356, WO 2005/100344, US 2005/029941, US 2005/44294, US 2005/43361, 60/734188, 60/652737, 60/670469), inhibidores de la quinasa Raf (por ejemplo BAY-43-9006), inhibidores de MEK (por ejemplo CI-1040 y PD-098059), inhibidores de mTOR (por ejemplo Wyeth CCI-779), e inhibidores de PI3K (por ejemplo LY294002).

Como se describió anteriormente las combinaciones con NSAID se dirigen al uso de NSAID que son potentes agentes inhibitorios de COX-2. Para los fines de esta memoria descriptiva un NSAID es potente si posee una CI_{50} para la inhibición de COX-2 de 1 μ M o menos según se mide por ensayos en célula o microsomales.

La invención también comprende combinaciones con NSAID que son inhibidores de COX-2 selectivos. Para los fines de esta memoria descriptiva NSAID que sean inhibidores selectivos de COX-2 se definen como aquellos que poseen una especificidad por la inhibición de COX-2 frente a COX-1 de al menos 100 veces medido por la relación de CI_{50} para COX-2 frente a CI_{50} para COX-1 evaluado por ensayos celulares o microsomales. Tales compuestos incluyen, pero sin limitarse a estos aquellos descritos en patente de Estados Unidos 5.474.995, patente de Estados Unidos 5.861.419, patente de Estados Unidos 6.001.843, patente de Estados Unidos 6.020.343, patente de Estados Unidos 5.409.944, patente de Estados Unidos 5.436.265, patente de Estados Unidos 5.536.752, patente de Estados Unidos 5.550.142, patente de Estados Unidos 5.604.260, U.S. 5.698.584, patente de Estados Unidos 5.710.140, WO 94/15932, patente de Estados Unidos 5.344.991, patente de Estados Unidos 5.134.142, patente de Estados Unidos

5.380.738, patente de Estados Unidos 5.393.790, patente de Estados Unidos 5.466.823, patente de Estados Unidos 5.633.272 y patente de Estados Unidos 5.932.598, todas ellas se incorporan a la presente como referencia.

Inhibidores de COX-2 que son particularmente útiles en el presente procedimiento de tratamiento son: 3-fenil-4-(4-(metilsulfonil)fenil)-2-(5H)-furanona; y 5-cloro-3-(4-metilsulfonil)fenil-2-(2-metil-5-piridinil)piridina; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Compuestos que se han descrito como inhibidores específicos de COX-2 y son por tanto útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitarse a estos, los siguientes: parecoxib, BEXTRA® y CELEBREX® o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otros ejemplos de inhibidores de angiogénesis incluyen, pero sin limitarse a estos, endostatina, ucraina, ranpirnasa, IM862, 5-metoxi-4-[2-metil-3-(3-metil-2-butenil)oxiranil]-1-oxaespиро[2,5]oct-6-il(cloroacetil)carbamato, acetildinanalina, 5-amino-1-[[3,5-dicloro-4-(4-clorobenzoilfenilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida, CM101, escualamina, combretastatina, RPI4610, NX31838, fosfato de manopentaosa sulfatado, 7,7-(carbonil-bis[imino-N-metil-4,2-pirrolcarbonilimino[N-metil-4,2-pirrol]-carbonilimino]-bis-(1,3)-naftaleno disulfonato), y 3-[(2,4-dimetilpirrol-5-il)metilen]-2-indolinona (SU5416).

Como se usó anteriormente, "bloqueadores de integrina" se refiere a compuestos que antagonizan, inhiben o contrarrestan de forma selectiva la unión de un ligando fisiológico con la integrina $\alpha_v\beta_3$, a compuestos que antagonizan, inhiben o contrarrestan de forma selectiva la unión de un ligando fisiológico con la integrina $\alpha_v\beta_5$, a compuestos que antagonizan, inhiben o contrarrestan la unión de un ligando fisiológico con la integrina $\alpha_v\beta_3$ e integrina $\alpha_v\beta_5$, y a compuestos que antagonizan, inhiben o contrarrestan la actividad de la integrina(s) particular expresada en células del endotelio capilares. El término también se refiere a antagonistas de las integrinas β_6 , $\alpha_v\beta_8$, $\alpha_1\beta_1$, $\alpha_2\beta_1$, $\alpha_5\beta_1$, $\alpha_6\beta_1$ y $\alpha_6\beta_4$. El término también se refiere a antagonistas de cualquier combinación de las integrinas $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$, $\alpha_v\beta_6$, $\alpha_v\beta_8$, $\alpha_1\beta_1$, $\alpha_2\beta_1$, $\alpha_5\beta_1$, $\alpha_6\beta_1$ y $\alpha_6\beta_4$.

Algunos ejemplos específicos de inhibidores de la tirosina quinasa incluyen N-(trifluorometilfenil)-5-metilsoxazol-4-carboxamida, 3-[(2,4-dimetilpirrol-5-il)metilidenil]indolin-2-ona, 17-(alilamino)-17-demetoxigeldanamicina, 4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-metoxi-6-[3-(4-morfolinil)propoxil]quinazolina, N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinamina, BIBX1382, 2,3,9,10,11,12-hexahidro-10-(hidroximetil)-10-hidroxi-9-metil-9,12-epoxi-1H-diindol[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]pirrol[3,4-i][1,6]berizodiazocin-1-ona, SH268, genisteína, STI571, CEP2563, sulfonato de 4-(3-clorofenilamino)-5,6-dimetil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidinemetano, 4-(3-bromo-4-hidroxifenil)amino-6,7-dimetoxiquinazolina, 4-(4'-hidroxifenil)amino-6,7-dimetoxiquinazolina, SU6668, STI571A, N-4-clorofenil-4-(4-piridilmetil)-1-ftalazinamina, y EMD121974.

Están comprendidas también en los presentes procedimientos combinaciones con compuestos distintos de compuestos anti-cáncer. Por ejemplo, combinaciones de los compuestos reivindicados en la presente invención con agonistas de PPAR- γ (es decir, PPAR-gamma) y agonistas de PPAR- δ (es decir, PPAR-delta) son útiles en el tratamiento de ciertas enfermedades malignas. PPAR- γ y PPAR- δ son los receptores γ y δ activados por el proliferador de peroxisoma nuclear. La expresión de PPAR- γ en células del endotelio y su implicación en angiogénesis se ha descrito en la bibliografía (véase J. Cardiovasc. Pharmacol 1998; 31:909-913; /. Biol. Chem. 1999;274:9116-9121; Invest. Ophthalmol Vis. Sci. 2000; 41:2309-2317). Más recientemente, se ha demostrado que agonistas de PPAR- γ inhiben la respuesta angiogénica de VEGF in vitro; tanto troglitazona como maleato de rosiglitazona inhiben el desarrollo de la neovascularización retinal en ratones. (Arch. Ophthalmol. 2001; 119:709-717). Ejemplos de agonistas de PPAR- γ y agonistas de PPAR- γ/α incluyen, pero sin limitarse a estos, tiazolidindionas (tales como DRF2725, CS-011, troglitazona, rosiglitazona, y pioglitazona), fenofibrato, gemfibrozil, clofibrato, GW2570, SB219994, AR-H039242, JTT-501, MCC-555, GW2331, GW409544, NN2344, KRP297, NPO110, DRF4158, NN622, GI262570, PNU182716, DRF552926, ácido 2-[(5,7-dipropil-3-trifluorometil-1,2-benzisoxazol-6-il)oxil]-2-metilpropiónico (descrito en USSN 09/782,856), y ácido 2(R)-7-(3-(2-cloro-4-(4-fluorofenoxi)fenoxi)propoxi)-2-etilcromano-2-carboxílico (descrito en USSN 60/235.708 y 60/244.697).

Otra realización de la presente invención es el uso de los compuestos actualmente descritos en combinación con terapia génica para el tratamiento de cáncer. Para una revisión de estrategias genéticas en tratamiento de cáncer véase Hall y col. (Am. J. Hum. Genet. 61: 785-789, 1997) y Kufe y col. (Cancer Medicine, 5ª Ed, páginas 876-889, BC Decker, Hamilton 2000). La terapia génica se puede usar para liberar cualquier gen supresor del tumor. Ejemplos de tales genes incluyen, pero sin limitarse a estos, p53, que se puede liberar mediante transferencia de gen mediada por virus recombinante (véase patente de Estados Unidos nº 6.069.134, por ejemplo), un antagonistas uPA/uPAR ("Adenovirus-Mediated Delivery of a uPA/uPAR Antagonist Suppresses Angiogenesis-Dependent Tumor Growth and Dissemination in Mice," Gene Therapy, Agosto 1998; 5(8):1105-13), e interferona gamma (J. Immunol. 2000;164:217-222).

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar también en combinación con un inhibidor de resistencia a multifármaco inherente (MDR), en particular MDR asociada con altos niveles de expresión de proteínas transportadoras. Tales inhibidores de MDR incluyen inhibidores de p-glicoproteína (P-gP), tal como LY335979, XR9576, OC144-093, R101922, VX853 y PSC833 (valsopodar).

Se puede usar un compuesto de la presente invención en conjunción con agentes anti-eméticos para tratar náuseas o emesis, incluyendo emesis aguda, retardada, de fase tardía y anticipatoria, que puede resultar del uso de un compuesto de la presente invención, solo o con terapia de radiación. Para la prevención o tratamiento de emesis se puede usar un compuesto de la presente invención junto con otros agentes anti-eméticos, especialmente antagonistas del receptor de neuroquinina-1, antagonistas del receptor 5HT3, tal como ondasetrón, granisetrón, tropisetrón, y zatisetrón, agonistas del receptor GABAB, tal como baclofeno, un corticosteroide tal como Decadron (dexametasona), Kenalog, Aristocort, Nasalide, Preferid, Benecorten u otros tal como se describen en las patentes de Estados Unidos nº 2.789.118, 2.990.401, 3.048.581, 3.126.375, 3.929.768, 3.996.359, 3.928.326 y 3.749.712, un antidopaminérgico, tal como las fenotiazinas (por ejemplo, procloroperazina, flufenazina, tioridazina y mesoridazina), metoclopramida o dronabinol. En otra realización se describe la terapia conjuntiva con un agente anti-emesis seleccionado de un antagonista del receptor de neuroquinina-1, un antagonista del receptor 5HT3 y un corticosteroide para el tratamiento o prevención de emesis que puede dar resultar tras administración de los presentes compuestos.

Se describen completamente antagonistas del receptor de neuroquinina-1 de uso junto con los compuestos de la presente invención, por ejemplo, en las patentes de Estados Unidos nº 5.162.339, 5.232.929, 5.242.930, 5.373.003, 5.387.595, 5.459.270, 5.494.926, 5.496.833, 5.637.699, 5.719.147; publicaciones de patente europea nº EP 0 360 390, 0 394989, 0 428 434, 0429 366, 0430 771, 0436 334, 0 443 132, 0 482 539, 0 498 069, 0499 313, 0 512 901, 0 512 902, 0 514 273, 0 514 274, 0 514 275, 0 514 276, 0 515 681, 0 517 589, 0 520 555, 0 522 808, 0 528 495, 0 532456, 0 533 280, 0 536 817, 0 545 478, 0 558 156, 0 577 394, 0 585 913, 0 590 152, 0 599 538, 0 610 793, 0 634402, 0 686 629, 0 693 489, 0 694535, 0 699 655, 0 699674, 0 707 006, 0 708 101, 0 709 375, 0 709 376, 0 714 891, 0 723 959, 0 733 632 y 0 776 893; publicaciones de patente internacional PCT nº WO 90/05525, 90/05729, 91/09844, 91/18899, 92/01688, 92/06079, 92/12151, 92/15585, 92/17449, 92/20661, 92/20676, 92/21677, 92/22569, 93/00330, 93/00331, 93/01159, 93/01165, 93/01169, 93/01170, 93/06099, 93/09116, 93/10073, 93/14084, 93/14113, 93/18023, 93/19064, 93/21155, 93/21181, 93/23380, 93/24465, 94/00440, 94/01402, 94/02461, 94/02595, 94/03429, 94/03445, 94/04494, 94/04496, 94/05625, 94/07843, 94/08997, 94/10165, 94/10167, 94/10168, 94/10170, 94/11368, 94/13639, 94/13663, 94/14767, 94/15903, 94/19320, 94/19323, 94/20500, 94/26735, 94/26740, 94/29309, 95/02595, 95/04040, 95/04042, 95/06645, 95/07886, 95/07908, 95/08549, 95/11880, 95/14017, 95/15311, 95/16679, 95/17382, 95/18124, 95/18129, 95/19344, 95/20575, 95/21819, 95/22525, 95/23798, 95/26338, 95/28418, 95/30674, 95/30687, 95/33744, 96/05181, 96/05193, 96/05203, 96/06094, 96/07649, 96/10562, 96/16939, 96/18643, 96/20197, 96/21661, 96/29304, 96/29317, 96/29326, 96/29328, 96/31214, 96/32385, 96/37489, 97/01553, 97/01554, 97/03066, 97/08144, 97/14671, 97/17362, 97/18206, 97/19084, 97/19942 y 97/21702; y en publicaciones de patente británica nº 2 266 529, 2 268 931, 2 269 170, 2 269 590, 2 271 774, 2 292 144, 2 293 168, 2 293 169, y 2 302 689. La preparación de tales compuestos se describe por completo en las patentes y publicaciones anteriormente citadas, que se incorporan a esta invención como referencia.

En una realización, el antagonista del receptor de neuroquinina-1 para uso junto con los compuestos de la presente invención se selecciona de: 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-3-(S)-(4-fluorofenil)-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazol)metil)morfolina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, que se describe en la patente de Estados Unidos nº 5.719.147.

Se puede administrar también un compuesto de la presente invención con un agente útil en el tratamiento de anemia. Tal agente de tratamiento de anemia es, por ejemplo, un activador del receptor de eitropoyesis continuo (tal como epoetina alfa).

Se puede administrar también un compuesto de la presente invención con un agente útil en el tratamiento de neutropenia. Tal agente de tratamiento de neutropenia es, por ejemplo, un factor de crecimiento hematopoyético que regula la producción y función de neutrófilos tales como un factor de estimulación de colonia de granulocitos humanos, (G-CSF). Ejemplos de un G-CSF incluye filgrastim.

Se puede administrar también un compuesto de la presente invención con un fármaco de mejora inmunológica, tal como levamisol, isoprinosina y zadaxín.

Un compuesto de la presente invención puede ser también útil para el tratamiento o prevención de cáncer, incluyendo cáncer de huesos, en combinación con bisfosfonatos (entendiendo que se incluye bisfosfonatos, difosfonatos, ácidos bisfosfónicos y ácidos difosfónicos). Ejemplos de bisfosfonatos incluyen, pero sin limitarse a estos: etidronato (Didronel), pamidronato (Aredia), alendronato (Fosamax), risedronato (Actonel), zoledronato (Zometa), ibandronato (Boniva), incadronato o cimadronato, clodronato, EB-1053, minodronato, nelidronato, piridronato y tiludronato incluyendo cualquiera y todas las sales, derivados, hidratos y mezclas de los mismos farmacéuticamente aceptables.

Un compuesto de la presente invención puede ser también útil para el tratamiento o prevención de cáncer de mama en combinación con inhibidores de aromataasa. Ejemplos de inhibidores de aromataasa incluyen, pero sin limitarse a estos: anastrozol, letrozol y exemestano.

Un compuesto de la presente invención puede ser también útil para el tratamiento o prevención de cáncer en combinación con agentes terapéuticos de ARNsi.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar también en combinación con inhibidores de γ -secretasa y/o inhibidores de señalización NOTCH. Tales inhibidores incluyen compuestos descritos en los documentos WO 01/90084, WO 02/30912, WO 01/70677, WO 03/013506, WO 02/36555, WO 03/093252, WO 03/093264, WO 03/093251, WO 03/093253, WO 2004/039800, WO 2004/039370, WO 2005/030731, WO 2005/014553, USSN 10/957,251, WO 2004/089911, WO 02/081435, WO 02/081433, WO 03/018543, WO 2004/031137, WO 2004/031139, WO 2004/031138, WO 2004/101538, WO 2004/101539 y WO 02/47671 (incluyendo LY-450139).

Un compuesto de la presente invención puede ser también útil para el tratamiento o prevención de cáncer en combinación con inhibidores de Akt. Tales inhibidores incluyen compuestos descritos en, pero sin limitarse a estos, las siguientes publicaciones: WO 02/083064, WO 02/083139, WO 02/083140, US 2004-0116432, WO 02/083138, US 2004-0102360, WO 03/086404, WO 03/086279, WO 03/086394, WO 03/084473, WO 03/086403, WO 2004/041162, WO 2004/096131, WO 2004/096129, WO 2004/096135, WO 2004/096130, WO 2005/100356, WO 2005/100344, US 2005/029941, US 2005/44294, US 2005/43361, 60/734188, 60/652737, 60/670469.

Un compuesto de la presente invención puede ser también útil para el tratamiento o prevención de cáncer en combinación con inhibidores de PARP.

Un compuesto de la presente invención puede ser también útil para el tratamiento de cáncer en combinación con los siguientes agentes terapéuticos: abarelix (Plenaxis depot®); aldesleuquina (Prokine®); aldesleuquina (Proleukm®); alemtuzumab (Campath®); alitretinoína (Panretin®); allopurinol (Zyloprim®); altretamina (Hexalen®); amifostina (Ethyl®); anastrozol (Arimidex®); trióxido de arsénico (Trisenox®); asparaginasa (Elspar®); azacitidina (Vidaza®); bevacuzimab (Avastin®); cápsulas de bexaroteno (Targretin®); gel bexaroteno (Targretin®); bleomicina (Blenoxane®); bortezomib (Velcade®); busulfán por vía intravenosa (Busulfex®); busulfán por vía oral (Myleran®); calusterona (Methosarb®); capecitabina (Xeloda®); carboplatina (Paraplatin®); carmustina (BCNU®, BiCNU®); carmustina (Gliadel®); carmustina con implante Polifeprosan 20 (Gliadel Wafer®); celecoxib (Celebrex®); cetuximab (Erbix®); chlorambucilo (Leukeran®); cisplatina (Platinol®); cladribina (Leustatin®, 2-CdA®); clofarabina (Clolar®); ciclofosfamida (Cytoxan®, Neosar®); ciclofosfamida (Cytoxan Injection®); ciclofosfamida (Cytoxan Tablet®); citarabina (Cytosar-U®); citarabina liposomal (DepoCyt®); dacarbazina (DTIC-Dome®); dactinomicina, actinomicina D (Cosmegen®); darbepoetina alfa (Aranesp®); daunorubicina liposomal (DanuoXome®); daunorubicina, daunomicina (Daunorubicin®); daunorubicina, daunomicina (Cerubidine®); denileuquina diftitox (Ontak®); dexrazoxano (Zinecard®); docetaxel (Taxotere®); doxorubicina (Adriamycin PFS®); doxorubicina (Adriamycin®, Rubex®); doxorubicina (Adriamycin PFS Injection®); doxorubicina liposomal (Doxil®); propionato de dromostanolona (Dromostanolone®); propionato de dromostanolona (Masterone Injection®); solución de Elliott (Elliott's B Solution®); epirubicina (Ellence®); epoetina alfa (epogen®); erlotinib (Tarceva®); estratnustina (Emcyt®); fosfato de etopósido (Etopophos®); etopósido, VP-16 (Vepesid®); exemestano (Aromasin®); filgrastim (Neupogen®); floxuridina (intraarterial) (FUDR®); fludarabina (Fludara®); fluorouracilo, 5-FU (Adrucil®); fulvestrant (Faslodex®); gefitinib (Iressa®); gemcitabina (Gemzar®); gemtuzumab ozogamicina (Mylotarg®); acetato de goserelina (Zoladex Implant®); acetato de goserelina (Zoladex®); acetato de histrelina (Histrelin implant®); hidroxiurea (Hydrea®); ibritumomab tiuxetán (Zevalin®); idarubicina (Idamycin®); ifosfamida (IFEX®); mesilato de imatinib (Gleevec®); interferona alfa 2a (Roferon A®); interferona alfa-2b (Intron A®); irinotecán (Camptosar®); lenalidomida (Revlimid®); letrozol (Femara®); leucovorina (Wellcovorin®; Leucovorin®); acetato de leuprolide (Eligard®); levamisol (Ergamisol®); lomustina, CCNU (CeeBU®); mecloretamina, mostaza de nitrógeno (Mustargen®); acetato de megestrol (Megace®); melfalán, L-PAM (Alkeran®); mercaptopurina, 6-MP (Purinethol®); mesna (Mesnex®); mesna (Mesnex tabs®); metotrexato (Methotrexate®); metoxsalén (Uvadex®); mitomicina C (Mutamycin®); mitotano (Lysodren®); mitoxantrona (Novantrone®); fenpropionato de nandrolona (Durabolin-50®); nelarabina (Arranon®); nofetumomab (Verluma®); oprelvequina (Neumega®); oxaliplatina (Eloxatin®); paclitaxel (Paxene®); paclitaxel (Taxol®); partículas unidas a proteína de paclitaxel ricles (Abraxane®); palifermina (Kepivance®); pamidronato (Aredia®); pegademasa (Adagen (Pegademase Bovine®); pegaspargasa (Oncaspar®); pegfilgrastim (Neulasta®); pemetrexed disódico (Alimta®); pentostatina (Nipent®); pipobromán (Vercyte®); plicamicina, mitramicina (Mithracin®); porfimer sódico (Photofrin®); procarbazona (Matulane®); quinacrina (Atabrine®); rasburicasa (Elitek®); rituximab (Rituxan®); sargramostim (Leukine®); sargramostim (Prokine®); sorafenib (Nexavar®); estreptozocina (Zanosar®); maleato de sunitinib (Sutent®); talco (Sclerosol®); tamoxifeno (Nolvadex®); temozolomida (Temozar®); tenipósido, VM-26 (Vumon®); testolactona (Teslac®); toguanina, 6-TG (Thioguanine®); tiotepa (Thioplex®); topotecán (Hycamtin®); toremifeno (Fareston®); tositumomab (Bexxar®); tositumomab/I-131 tositumomab (Bexxar®); trastuzumab (Herceptin®); tretinoína, ATRA (Vesanoid®); mostaza uracilo (Uracil Mustard Capsules®); valrubicina (Valstar®); vinblastina (Velban®); vincristina (Oncovin®); vinorelbina (Navelbine®); y zoledronato (Zometa®).

Por tanto, el alcance de la presente invención comprende el uso de los compuestos reivindicados en la presente invención en combinación con un segundo compuesto seleccionado de: un modulador del receptor de estrógeno, un modulador del receptor de andrógeno, un modulador del receptor retinoide, un agente citotóxico/citostático, un agente antiproliferativo, un inhibidor de prenil-proteíntransferasa, un inhibidor de HMG-CoA reductasa, un inhibidor de VIH proteasa, un inhibidor de transcriptasa inversa, un inhibidor de angiogénesis, agonistas de PPAR- γ , agonistas de PPAR- δ , un inhibidor de la resistencia a multifármaco inherente, un agente anti-emético, un agente útil en el tratamiento de anemia, un agente útil en el tratamiento de neutropenia, un fármaco de mejora inmunológica, un inhibidor de la proliferación celular y señalización de supervivencia, un bisfosfonato, un inhibidor de aromatasa, un

agente terapéutico de ARNsi, inhibidores de γ -secretasa, agentes que interfieren con el receptor de tirosina quinasas (RTK), un agente que interfiere con un punto de control del ciclo celular y cualquiera de los agentes terapéuticos enumerados anteriormente.

5 El término "administración" y variantes del mismo (por ejemplo, "administración" de un compuesto) en referencia a un compuesto de la invención significa introducir el compuesto o un profármaco del compuesto en el sistema del animal que necesita el tratamiento. Cuando un compuesto de la invención o profármaco del mismo se administra en combinación con uno o más de otros agentes activos (por ejemplo, un agente citotóxico, etc.), "administración" y sus variantes se entienden cada uno que incluyen la introducción concurrente y secuencial del compuesto o profármaco del mismo y otros agentes.

10 Tal como se usa en esta invención, el término "composición" se pretende que comprenda un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como también cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

15 El término "cantidad terapéuticamente efectiva" tal como se usa en esta invención significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que desencadene la respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal o ser humano perseguida por un investigador, veterinario, médico u otro facultativo.

El término "tratar cáncer" o "tratamiento de cáncer" se refiere a la administración a un mamífero afectado de una afección cancerosa y se refiere a un efecto que alivia la afección cancerosa matando las células cancerosas, pero también a un efecto que de lugar a la inhibición del crecimiento y/o metástasis del cáncer.

20 También se proporciona en la solicitud un procedimiento de tratamiento de cáncer que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención en combinación con terapia de radiación y/o en combinación con un segundo compuesto seleccionado de: un modulador del receptor de estrógeno, un modulador del receptor de andrógeno, un modulador del receptor retinoide, un agente citotóxico/citostático, un agente antiproliferativo, un inhibidor de prenil-proteintransferasa, un inhibidor de HMG-CoA reductasa, un inhibidor de VIH proteasa, un inhibidor de transcriptasa inversa, un inhibidor de angiogénesis, agonistas de PPAR- γ , agonistas de PPAR- δ , un inhibidor de la resistencia a multi-fármaco inherente, un agente anti-emético, un agente útil en el tratamiento de anemia, un agente útil en el tratamiento de neutropenia, un fármaco de mejora inmunológica, un inhibidor de la proliferación celular y señalización de supervivencia, un bisfosfonato, un inhibidor de aromatasa, un agente terapéutico de ARNsi, inhibidores de γ -secretasa, agentes que interfieren con el receptor de tirosina quinasas (RTK), un agente que interfiere con un punto de control del ciclo celular y cualquiera de los agentes terapéuticos enumerados anteriormente.

35 La presente invención también incluye una composición farmacéutica útil para el tratamiento o prevención de cáncer que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención y un segundo compuesto seleccionado de: un modulador del receptor de estrógeno, un modulador del receptor de andrógeno, un modulador del receptor retinoide, un agente citotóxico/citostático, un agente antiproliferativo, un inhibidor de prenil-proteintransferasa, un inhibidor de HMG-CoA reductasa, un inhibidor de VIH proteasa, un inhibidor de transcriptasa inversa, un inhibidor de angiogénesis, agonistas de PPAR- γ , agonistas de PPAR- δ , un inhibidor de la proliferación celular y señalización de supervivencia, un bisfosfonato, un inhibidor de aromatasa, un agente terapéutico de ARNsi, inhibidores de γ -secretasa, agentes que interfieren con el receptor de tirosina quinasas (RTK), un agente que interfiere con un punto de control del ciclo celular y cualquiera de los agentes terapéuticos enumerados anteriormente.

Ensayos para la evaluación de actividad biológica

45 La utilidad de los compuestos de la presente invención se puede demostrar en varios ensayos conocidos por los especialistas en la técnica, incluyendo el uso de los siguientes ensayos para establecer su actividad inhibitoria in vitro.

Ensayo de fluorescencia resuelta con tiempo homogéneo (HTRF) para actividad inhibitoria de IKK

50 Este ensayo de enzima monitoriza la potencia inhibitoria de los compuestos de fórmula I y II para bloquear la actividad catalítica de IKK α y IKK β in vitro. Las secuencias de codificación de longitud completa de IKK α y IKK β se subclonan en el sitio apropiado de pVL1393 (Pharmingen) para construir un vector de transferencia de baculovirus. Se generó el baculovirus recombinante a partir de células SF9 transfectadas con vector (BaculoGold™, Invitrogen), se clonaron, se amplificaron y se usaron para infectar células SF9 para la producción de proteína. Se aislaron IKK α y IKK β etiquetadas con His recombinantes a partir de células SF9 infectadas con baculovirus que expresan la proteína de fusión.

55 Se usa un ensayo de HTRF en un formato de 384 pocillos establecido en un Biomek FX para ensayar la actividad inhibitoria de los compuestos de fórmula I. Se usó el sustrato péptido, biotina-DRHDSGLDSMKDE (ID. SEC.: 1) para ensayar los residuos de tramo de actividad de IKK β 28 a 40 de I κ B α y se sintetizó rutinariamente (Synpep). Se usó un péptido biotinilado que se extiende por los residuos 21 a 40 de I κ B α , KKKKERLLDRHDSGLDSMKDEE (ID.

SEC.: 2), como sustrato para IKK α . Las condiciones del ensayo usadas para ensayar la actividad inhibitoria de compuestos frente a IKK β comprende enzima recombinante 110 nM, sustrato de péptido 150 nM, ATP 6 μ M, 10 % (v/v) de DMSO, MgCl₂ 15 mM, DTT 2 mM, y Tris/HCl 50 mM a un pH de 7,5. Para IKK α , la mezcla de reacción comprende enzima recombinante 125 nM, sustrato de péptido 400 nM, ATP 6 μ M, 10 % (v/v) de DMSO, MgCl₂ 15 mM, DTT 2 mM, y Tris/HCl 50 mM a un pH de 7.5. La reacción de la quinasa tiene lugar durante 20 y 35 min para IKK α e IKK β respectivamente y luego se interrumpe con la adición de EDTA hasta una concentración final de 20 mM. Tras finalizar el ensayo de la quinasa, se cuantifica 5 μ l de la reacción mediante HTRF con una mezcla de detección de 5 μ l que comprende HEPES 40 mM, KF 100 mM, XL665-XLent etiquetada con estreptavidina 27,7 nM (CIS-Bio international), anti-fosfo-IkBa mAb 0,3 nM (Cell signaling), anticuerpo de anti-fosfo péptido 1 nM para Eu (CIS-Bio international). Tras la excitación a 330 nm se mide la relación de emisión a 665 nm/615 nm después de un periodo de incubación de 2 horas a temperatura ambiente para cuantificar la señal de FRET.

Ensayos de célula completa para determinar inhibidores de IKK

I. Ensayo de translocalización citoplásmica a nuclear

Este ensayo monitoriza una etapa regulatoria clave en la activación de NF- κ B: translocalización dependiente de IKK de NF- κ B en el citoplasma al núcleo. Este ensayo mide la translocalización de la subunidad p65 de NF- κ B desde el citoplasma al núcleo tras estimulación de células del endotelio de vena umbilical humana (HUVEC) con una citoquina pro-inflamatoria, EL-1 β . Brevemente, se disponen en placas células HUVEC en una placa de 96 pocillos y se incuban durante 18-24 horas en medio EGM-2 (Clonetics). Se tratan las células con el compuesto de ensayo durante 60 minutos a 37 °C antes de la estimulación con EL-1 β durante 30 min. A continuación se aspira el medio de cultivo, se fijan las células y luego se permeabilizan. Se añade luego un anticuerpo anti-p65 primario para detectar la subunidad NF- κ B que es seguida de tinción con un anticuerpo secundario conjugado con Alexa Fluor-488. La extensión de la translocalización nuclear de p65 se cuantifica sustrayendo la cantidad de señal fluorescente de p65 que queda en el citoplasma de la señal nuclear en un instrumento Cellomics Arrayscan II.

II. Liberación de IL-8 inducido por EL-1 β de células A549

Se ha demostrado que la inhibición de actividad de IKK en células del epitelio pulmonar bloquea la producción de citoquina dependiente de NF- κ B y la inflamación de pulmón en modelos de roedor. IL-8, una quimioquina conducida por NF- κ B, es un factor quimiotáctico para el reclutamiento de neutrófilos, un proceso observado durante las respuestas inflamatorias e inmunes. Este ensayo monitoriza la producción de IL-8 en línea celular del epitelio del pulmón A549 como una consecuencia funcional de la activación de NF- κ B. Brevemente, se disponen en placas células A549 en una placa de 96 pocillos y se incuban durante 18 a 24 horas en medio RPMI con el 2 % de FBS. Se tratan las células con el compuesto de ensayo durante 15 minutos a 37 °C con CO₂ al 5 % antes de la estimulación con IL-1 β durante 18-24 horas. Se recupera el sobrenadante tras centrifugación del cultivo celular a 1500xg durante 10 min. Se cuantifica la extensión de la producción de IL-8 siguiendo las instrucciones del fabricante en un ensayo ELISA (Biosource). En este ensayo los compuestos de fórmula I demuestran una CI₅₀ para la inhibición de menos de 1,0 μ M. Se han obtenido los siguientes resultados para compuestos identificados:

Ejemplo nº	CI ₅₀ IKK β (μ M)
3	$\leq 1,0$
4	$\leq 1,0$
5	$\leq 0,1$
6	$\leq 1,0$
8	$\leq 1,0$
9	$\leq 0,5$
11	$\leq 1,0$
16	$\leq 0,5$
21	$\leq 0,5$
25	$\leq 0,1$

III. Producción de TNF α inducida por LPS en monocitos

TNF α , una citoquina conducida por NF- κ B, es una molécula pro-inflamatoria clave que se ha demostrado que está implicada en la patogénesis de varios trastornos inflamatorios. Este ensayo monitoriza la producción de TNF α tras estimulación de monocitos humanos con LPS. Los monocitos humanos se aíslan de sangre donada por voluntarios sanos. La sangre, recogida en vacutaineres CPT que contienen citrato, se centrifuga a 1600xg durante 30 min a

temperatura ambiente para aislar la fracción celular mononuclear. Se lavan las células aisladas en PBS seguido de centrifugación (500xg durante 10 min luego dos veces a 200xg durante 10 min). Se suspenden las células aisladas en RPMI sin suero y se disponen en placas a $0,5 \times 10^6$ células por pocillo en una placa de 96 pocillos y se incuban a 37 °C con el 5 % de CO₂ durante 60 min. Tras la incubación se lavan las células adheridas en PBS y se cultivan con HIS-RPMI al 2 %. Se incuban el compuesto de ensayo con las células a una concentración de DMSO final del 0,5 % (v/v) durante 15 min antes de la estimulación con LPS a una concentración final de 1 µg/µl. Se incuban la mezcla de reacción durante 20 horas a 37 °C con el 5 % de CO₂. Se recoge el sobrenadante de la mezcla de reacción mediante centrifugación y se mide la cantidad de TNFα producida por ELISA; se siguen las instrucciones del fabricante (Biosource).

10 Ensayos de sangre completa para medir la producción de TNFα tras estimulación con LPS

I. Ensayo de sangre completa humana

TNFα, una citoquina conducida por NF-κB, es una molécula pro-inflamatoria clave que se ha demostrado que está implicada en la patogénesis de varios trastornos inflamatorios. Este ensayo monitoriza la producción de TNFα tras estimulación de monocitos humanos con LPS. Se dispone en placa sangre recogida de voluntarios sanos (en tubos vacutainer heparizados) dentro de minitubos Tall Marsh y se pre-incuba con concentraciones variables del compuesto de ensayo durante 15 min a 37 °C con el 5 % de CO₂. Se añade luego LPS como un estímulo hasta una concentración final de 1 ng/µl. Tras incubación a 37 °C con 5 % de CO₂ durante 24 horas, se centrifuga la sangre a 1500xg durante 10 min a 4 °C para obtener el plasma. La concentración de TNFα en la muestra de plasma se determina mediante ELISA (Biosource). La extensión de inhibición de los compuestos de ensayo se expresa como un porcentaje de la cantidad de TNFα liberada en muestras de control incubadas con vehículo. Se preparan también muestras de sangre con vehículo pero sin estimulación con LPS obteniendo niveles precedentes de TNFα.

II. Ensayo de sangre completa de rata

TNFα, una citoquina conducida por NF-κB, es una molécula pro-inflamatoria clave que se ha demostrado que está implicada en la patogénesis de varios trastornos inflamatorios. Este ensayo monitoriza la producción de TNFα tras estimulación de sangre de rata con LPS. Se recoge sangre de ratas en tubos vacutainer heparizados y se dispone en placas subsiguientemente en placas Gordon Tech y se incuban con compuestos de ensayo durante 15 min a 37 °C con 5 % de CO₂. Se estimula la sangre con LPS a una concentración final de 100 ng/µl y se incuban a 37 °C durante 4 horas. Se obtiene plasma mediante centrifugación (1600xg durante 10 min a 4 °C) y se cuantifica la cantidad de TNFα producida mediante ELISA (Biosource); se siguen las instrucciones del fabricante. La extensión de inhibición de los compuestos de ensayo se expresa como un porcentaje de la cantidad de TNFα liberada en muestras de control incubadas con vehículo. Se preparan también muestras de sangre con DMSO pero sin estimulación con LPS obteniendo niveles precedentes de TNFα.

Ensayo de inhibición de actividad de quinasa JAK1 y determinación de Cl_{50}

Para el ensayo de enzima JAK1, las reacciones (50 µl) contenían tampón 5X IVGN (Hepes 50 mM, pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, 0,01 % de Brij-35, EGTA 1 mM, 0,1 mg/ml de BSA), DTT 2 mM, sustrato de péptido 2,0 µM, MgATP 25 µM, enzima JAK1 400 pM y compuesto en estudio en el 5 % de DMSO. Se incubaron las reacciones durante 60 min a temperatura ambiente y se interrumpió con 50 µl 2X de tampón detector de interrupción (EDTA 10 mM, HEPES 25 mM, 0,1 % de TRITON X-100, Europio-Py20 4,7 µM y 2,1 mg/ml de estreptavidina-APC). Se incuban durante 1 hora a temperatura ambiente y se procede a la lectura en un equipo Victor V3 regulado para leer transferencia de energía de resonancia fluorescente (etiqueta 1: Lance 615, etiqueta 2: Lance 665, para ambos: retardo = 50 µs, tiempo de ventana = 100 µs, ciclo = 1000 µs, nivel de energía instantánea = 103). El sustrato de péptido es amino hexanoil biotin-EQEDEPEGDYFEWLE-NH₂ (ID. SEC.: 3) en DMSO.

Se obtuvo Cl_{50} mediante ajuste de la interrelación observada entre concentración de compuesto/inhibidor y señal de HTRF con una ecuación logística de 4 parámetros.

45 Los compuestos de la presente invención son inhibidores potentes de la actividad de quinasa JAK1 purificada recombinante con una Cl_{50} de aproximadamente 0,1 nM — 20 µM.

Ensayo de inhibición de actividad de quinasa JAK2 y determinación de Cl_{50}

Se midió la actividad de la quinasa usando una versión modificada del ensayo de tirosina quinasa resuelto en tiempo homogéneo descrito en Park y col. Anal. Biochem. 269, 94-104 (1999).

50 El procedimiento para la determinación de la potencia de un compuesto para inhibir quinasa JAK2 comprende las siguientes etapas:

preparar soluciones de compuesto/inhibidor diluidas en serie 3 veces en el 100 % (DMSO) a 20X de la concentración final deseada en una placa de 96 pocillos;

preparar una mezcla de reacción madre que contiene MgCl₂ 6,67 mM, NaCl 133,3 mM, Tris-HCl 66,7 mM (pH 7,4), 0,13 mg/ml de BSA, ditiotretitol 2,67 mM, 0,27 JAK2 recombinante y sustrato de péptido sintético biotinilado 666,7 nM (biotin-ahx-EQEDEPEGDYFEWLE-CONH₂) (ID. SEC.: 3);

5 en una placa de ensayo negra, añadir 2,5 µl de compuesto/inhibidor (o DMSO) y 37,5 µl de mezcla de reacción madre por pocillo;

iniciar la reacción de la quinasa añadiendo 10 µl de MgATP 75 µM por pocillo, permitir que tengan lugar las reacciones durante 80 minutos a temperatura ambiente; (las condiciones finales para las reacciones son: dominio JH1 de JAK2 50 nM (Upstate), sustrato 2,0 µM, MgATP 15 µM, MgCl₂ 5mM, NaCl 100 mM, DTT 2mM, 0,1 mg/ml de BSA, Tris 50 mM (pH 7,4) y el 5 % de DMSO);

10 detener la reacción de la quinasa con 50 µl de tampón de parada/detención que contiene EDTA 10 mM, HEPES 25 mM, 0,1 % de TRITON X-100, 0,126 µg/ml de anticuerpo PY20 anti-fosfotirosina etiquetado con Eu-quelato (cat. nº AD0067, PerkinElmer) y 45 µg/ml de conjugado de estreptavidina-alofococianina (cat. Nº PJ25S, Prozyme); y

se leen las señales de HTRP en un lector Victor (PerkinElmer) en modo HTRF después de 60 minutos.

15 Se calculó la CI₅₀ mediante ajuste de la relación observada entre la concentración de compuesto/inhibidor y la señal de HTEF con una ecuación logística de 4 parámetros.

Los compuestos de la presente invención son potentes inhibidores de la actividad de la quinasa JAK2 purificada recombinante con una CI₅₀ de aproximadamente 0,1 nM - 20 µM.

Ensayo de inhibición de actividad de quinasa JAK3 y determinación de CI₅₀

20 Para el ensayo de enzima JAK1, las reacciones (50 µl) contenían tampón 5X IVGN (Hepes 50 mM, pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, 0,01 % de Brij-35, EGTA 1 mM, 0,1 mg/ml de BSA), DTT 2 mM, sustrato de péptido 2,0 uM, MgATP 25 µM, enzima JAK3 25 pM y compuesto en estudio en el 5 % DMSO. Se incubaron las reacciones durante 60 min a temperatura ambiente y se interrumpió con 50 µl 2X de tampón detector de interrupción (EDTA 10 mM, HEPES 25 mM, 0,1 % de TRITON X-100, Europio-Py20 4,7 uM y 2,1 mg/ml de estreptavidina-APC). Se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente y se procede a la lectura en un equipo Victor V3 regulado para leer transferencia de energía de resonancia fluorescente (etiqueta 1: Lance 615, etiqueta 2: Lance 665, para ambos: retardo = 50 us, tiempo de ventana = 100 us, ciclo = 1000 us, nivel de energía instantánea = 103). El sustrato de péptido es amino hexanoil biotin-EQEDEPEGDYFEWLE-NH₂ (ID. SEC.: 3) en DMSO.

25 Se obtuvo CI₅₀ mediante ajuste de la interrelación observada entre concentración de compuesto/inhibidor y señal de HTRF con una ecuación logística de 4 parámetros.

Los compuestos de la presente invención son inhibidores potentes de la actividad de quinasa JAK3 purificada recombinante con una CI₅₀ de aproximadamente 0,1 nM — 20 µM.

Ensayo de enzima TYK2

35 Para el ensayo de enzima TYK2, las reacciones (50 µl) contenían tampón 5X IVGN (Hepes 50 mM, pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, 0,01 % de Brij-35, EGTA 1 mM, 0,1 mg/ml de BSA), DTT 2 mM, sustrato de péptido 2,0 uM, MgATP 25 µM, enzima 125 pM y compuesto en estudio en el 5 % DMSO. Se incubaron las reacciones durante 60 min a temperatura ambiente y se interrumpió con 50 µl 2X de tampón detector de interrupción (EDTA 10 mM, HEPES 25 mM, 0,1 % de TRITON X-100, Europio-Py20 4,7 uM y 2,1 mg/ml de estreptavidina-APC). Se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente y se procede a la lectura en un equipo Victor V3 regulado para leer transferencia de energía de resonancia fluorescente (etiqueta 1: Lance 615, etiqueta 2: Lance 665, para ambos: retardo = 50 us, tiempo de ventana = 100 us, ciclo = 1000 us, nivel de energía instantánea = 103). El sustrato de péptido es amino hexanoil biotin-EQEDEPEGDYFEWLE-NH₂ (ID. SEC.: 3) en DMSO. Se obtuvo CI₅₀ mediante ajuste de la interrelación observada entre concentración de compuesto/inhibidor y señal de HTRF con una ecuación logística de 4 parámetros.

40 Los compuestos de la presente invención son inhibidores potentes de la actividad de quinasa TYK2 purificada recombinante con una CI₅₀ de aproximadamente 0,1 nM — 20 µM.

Aunque se ha descrito varias realizaciones de esta invención, es evidente que los ejemplos básicos se pueden alterar para proporcionar otras realizaciones, comprendidas por la presente invención. Por lo tanto, se apreciará que el alcance de esta invención se tiene que definir con las reivindicaciones adjuntas más que con las realizaciones específicas, que se han representado a modo de ejemplo.

45 Las abreviaturas usadas en esta invención tienen los siguientes significados tabulados. Las abreviaturas no tabuladas a continuación tienen sus significados como habitualmente se usen a menos que se indique otra cosa de forma específica.

ES 2 390 135 T3

Ac =	Acetilo
Bn =	Bencilo
CAMP	Adenosin-3',5'-monosfosfato cíclico
DBU =	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DIBAL =	Hidruro de diisobutilaluminio
DMAP =	4-(dimetilamino)piridina
DMF =	N,N-dimetilformamida
Et ₃ N =	Trietilamina
GST	Glutacionatransferasa
HMDS	Hexametildisilazida
LDA =	Diisopropilamida de litio
m-CPBA =	Ácido metacloroperbenzoico
MMPP =	Ácido monoperoxiftálico
MPPM =	Sal de magnesio 6H ₂ O del ácido monoperoxiftálico
Ms =	Metanosulfonilo = mesilo = SO ₂ Me
MsO =	Metanosulfonato = mesilato
NSAID =	Fármaco anti-inflamatorio no esteroideo
o-Tol =	orto-tolilo
OXONE®	2KHSO ₅ · KHSO ₄ · K ₂ SO ₄
PCC =	Clorocromato de piridinio
PDC =	Dicromato de piridinio
PDE	Fosfodiesterasa
Ph =	Fenilo
Phe =	Bencenodíilo
PMB =	para-metoxibencilo
Pye =	Piridinadíilo
r.t. =	Temperatura ambiente
Rac. =	Racémico
SAM =	Aminosulfonilo o sulfonamida o SO ₂ HN ₂
SEM =	2-(trimetilsilil)etoximetoxi
SPA =	Ensayo de proximidad de centelleo
TBAF =	Fluoruro de tetra-n-butilamonio
TEA =	Trietilamina
Th =	2- o 3-tienilo
TFA =	Ácido trifluoroacético

TFAA =	Anhídrido de ácido trifluoroacético
THF =	Tetrahidrofurano
Thi =	Tiofenodilo
TLC =	Cromatografía en capa fina
TMS-CN =	Cianuro de trimetilsililo
TMSI	Yoduro de trimetilsililo
Tz =	1H (o 2H)-tetrazol-5-ilo
CAN	Nitrato de amonio cérico
C ₃ H ₅ =	Alilo

Abreviaturas de grupo alquilo

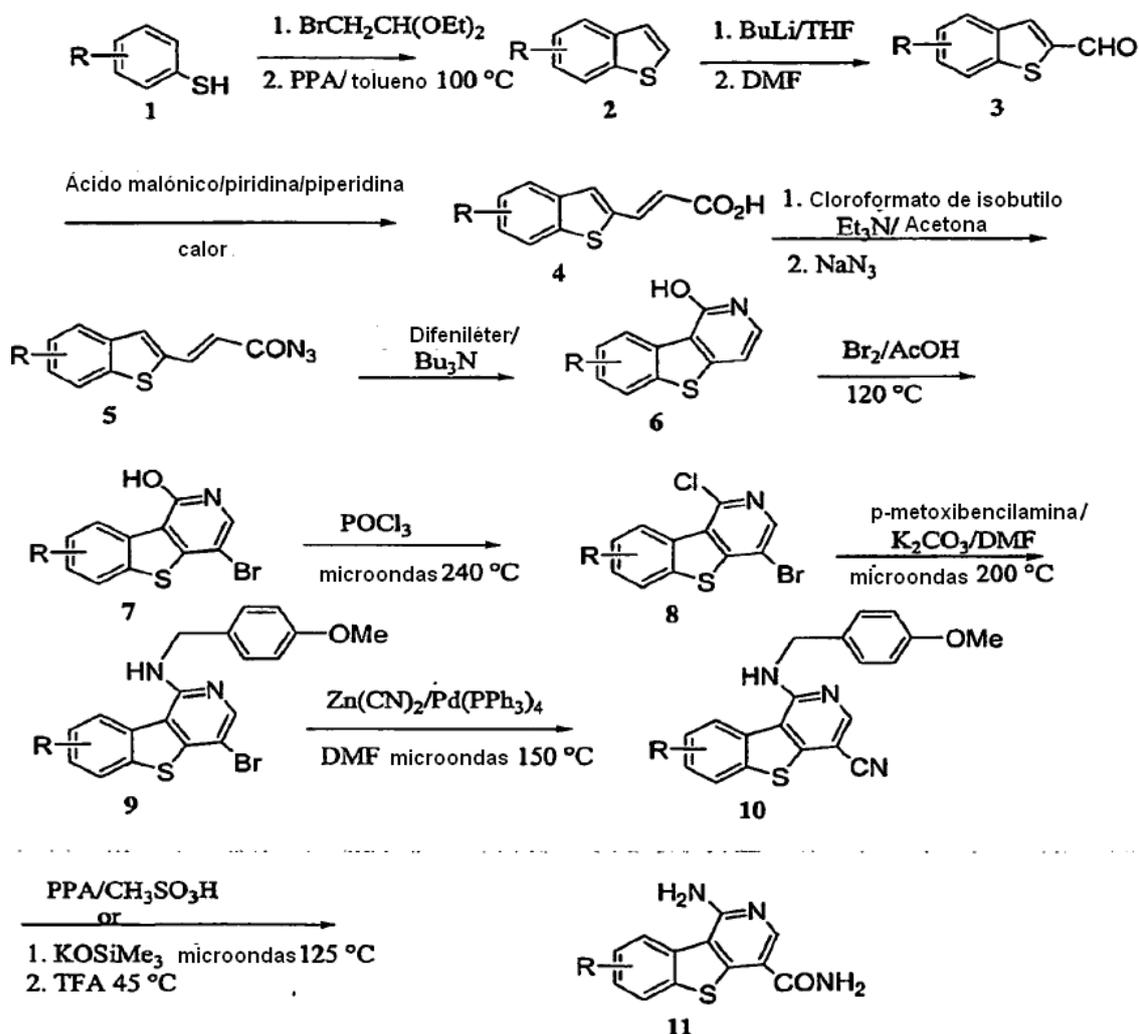
Me =	Metilo
Et =	Etilo
n-Pr =	Propilo normal
i-Pr =	Isopropilo
n-Bu =	Butilo normal
i-Bu =	Isobutilo
s-Bu =	Butilo secundario
t-Bu =	Butilo terciario
c-Pr =	Ciclopropilo
c-Bu =	Ciclobutilo
c-Pen =	Ciclopentilo
c-Hex =	Ciclohexilo

5 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de forma conveniente como se describe a continuación.

Procedimientos de síntesis

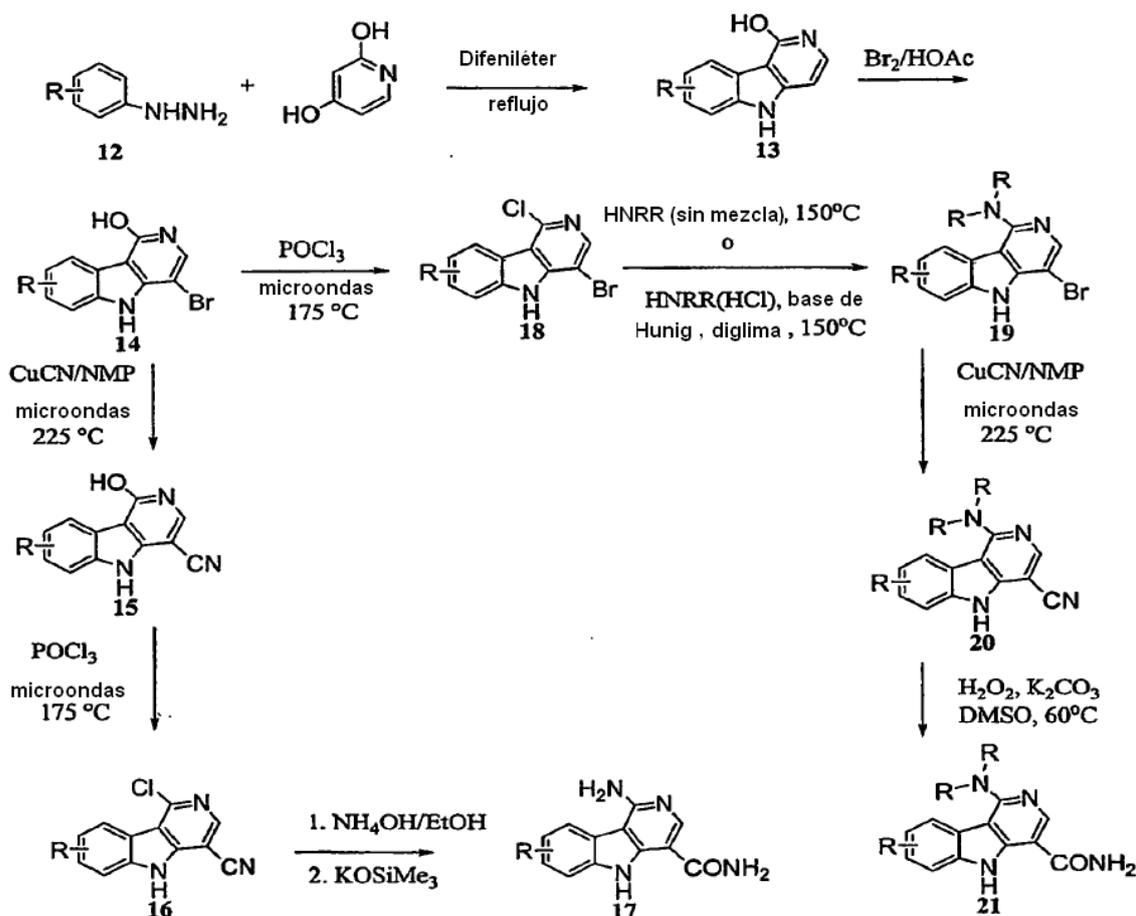
Procedimiento A

10 Se hace reaccionar bencenotiol 1 con bromoacetaldehído dietilacetal en presencia de K₂CO₃ en DMF seguido de tratamiento con PPA en tolueno proporcionando tiofeno 2 como se describe por parte de Matsunaga en Bioorg. Med. Chem. 2004, 12, 2251. El tiofeno 2 se transforma luego en 2- tiofenocarboxaldehído 3 como se describe en el mismo documento. El 2-tiofenocarboxaldehído se trata luego con ácido malónico en piridina en presencia de piperidina a 110 °C dando el ácido 4. El ácido 4 se transforma en la acilazida 5 mediante tratamiento con clorofornato de isobutilo y NaN₃. La termólisis del ácido 5 proporciona el triciclo 6 que por contra se bromina dando el compuesto 7. El alcohol 7 se trata luego con POCl₃ en un reactor de microondas dando el derivado de cloro 8. El cloro 8 se 15 transforma luego en el derivado amino 9 mediante tratamiento con p-metoxibencilamina en un reactor de microondas. El derivado 9 se somete a cianuro de cinc en condiciones con tetraquis(trifenilfosfina)paladio en un reactor de microondas proporcionando el derivado ciano 10. La desprotección e hidrólisis del ciano 10 se consiguió en una operación única tratando el compuesto 10 con PPA/CH₃SO₃H dando el producto deseado 11. De forma alternativa, el compuesto 10 se puede tratar con KOSiMe₃ en un reactor de microondas seguido de TFA dando el 20 compuesto 11.



Procedimiento B

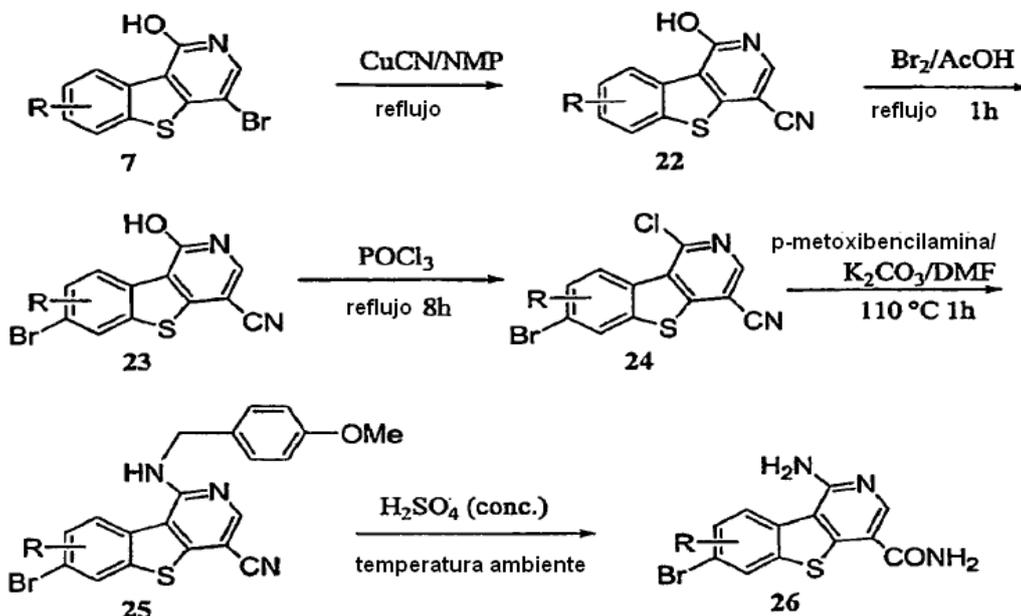
- 5 Se condensa fenilhidrazina 12 en 2,4-dihidroxipiridina dando el piridoindol 13 como se describe por parte de CH. Hung en Tetrahedron 1987, 43, 527. El piridoindol 13 se bromina proporcionando el compuesto 14 que por contra se trata con CuCN en NMP en condiciones de microondas dando el derivado ciano 15. Se transforma luego el alcohol en el cloruro con POCl₃ en condiciones de microondas dando el compuesto 16. El cloro 16 es desplazado con amoniaco en etanol acuoso a 145 °C seguido de adición de KOSiMe₃ proporcionando la amida 17. De forma alternativa, se transforma el alcohol 14 en el cloruro con POCl₃ en condiciones de microondas dando el compuesto 18 seguido del desplazamiento del cloruro con una amina (sin mezcla) dando el compuesto 19. Se pudo hacer reaccionar también clorhidratos de amina con el compuesto 18 en presencia de base de Hunig dando el compuesto 19. El tratamiento del compuesto 19 con CuCN en NMP en condiciones de microondas dio el compuesto 20 que por contra se hace reaccionar con H₂O₂ en condiciones básicas (K₂CO₃) en DMSO lo que da el compuesto 21.



Procedimiento C

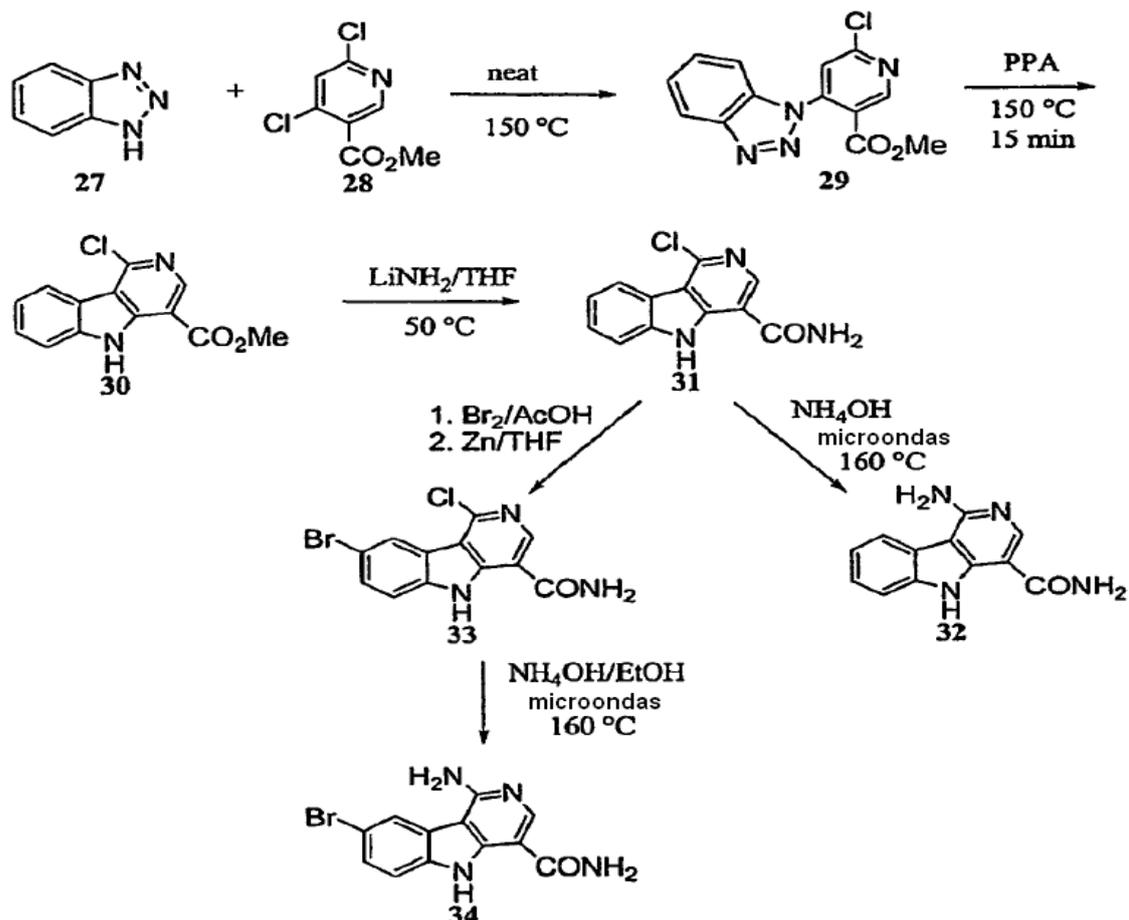
El alcohol 7, descrito en el procedimiento A, se trata con CuCN en NMP a reflujo dando el derivado ciano 22. Se bromina el compuesto 22 con Br₂ en AcOH a reflujo durante 1 h dando el compuesto 23. El alcohol 23 se trata luego con POCl₃ a reflujo durante 8 h dando el derivado cloro 24. El cloro 24 se transforma luego en el derivado amino 25 mediante tratamiento con p-metoxibencilamina en DMF a 110 °C durante 1 h. La desprotección e hidrólisis del ciano 25 se consigue en una operación única mediante tratamiento del compuesto 25 con H₂SO₄ concentrado a temperatura ambiente dando el compuesto 26.

5

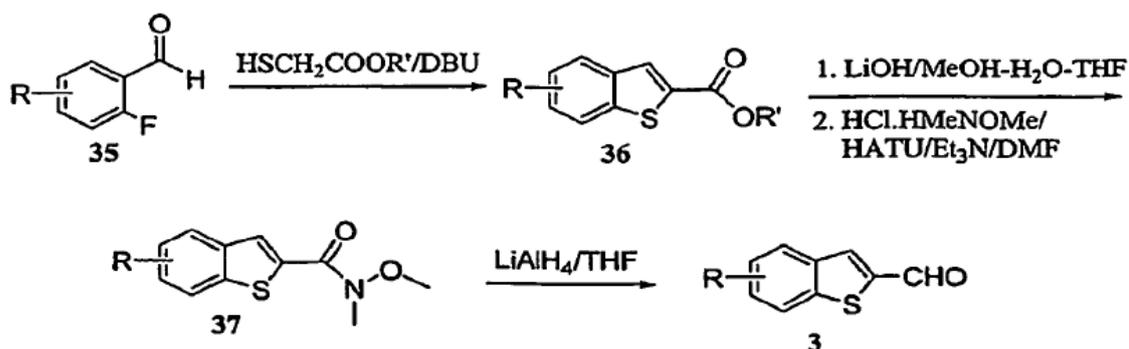


Procedimiento D

Se calienta el benzotriazol 27 sin mezcla con 4,6-dicloronicotinato de metilo 28 dando el derivado benzotriazol 29, que tras calentamiento con PPA proporciona el piridoindol 30, como se describe por parte de A. Molina en the J. Org. Chem. 1996, 61, 5587. El piridoindol 30 se trata con LiNH_2 dando la amida 31. Se puede tratar directamente la amida 31 con NH_4OH en condiciones de microondas dando el compuesto 32. También se puede brominar primero la amida 31 proporcionando el compuesto 33 y finalmente transformarse en la amida 34.

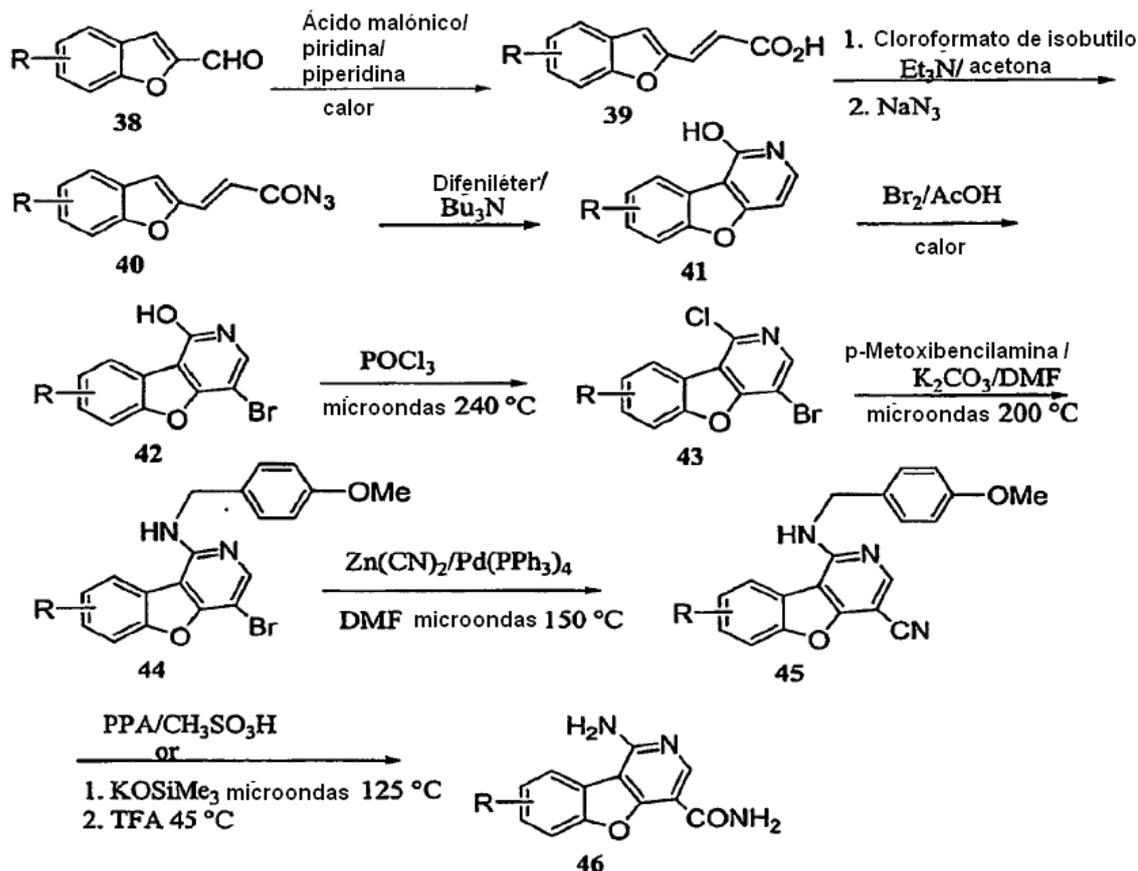
Procedimiento E

Se ilustra en el procedimiento E una alternativa útil para acceder al intermedio 3. Se puede hacer reaccionar un aldehído de estructura general 35 sustituido en la posición orto con un grupo saliente tal como un sustituyente de flúor con un nucleófilo como 2-mercaptoacetato de etilo en presencia de una base fuerte al como DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno) dando el éster de benzotiofeno 36. El éster 36 se hidroliza con LiOH dando un ácido, y el ácido se acopla con metoximetilamina dando la amida de Weinreb 37. Se reduce luego la amida con el aldehído de estructura general 3.

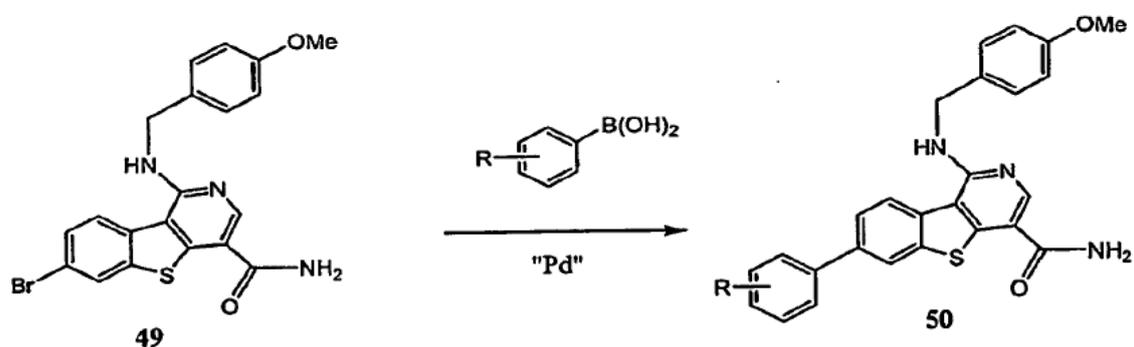
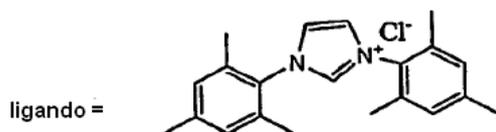
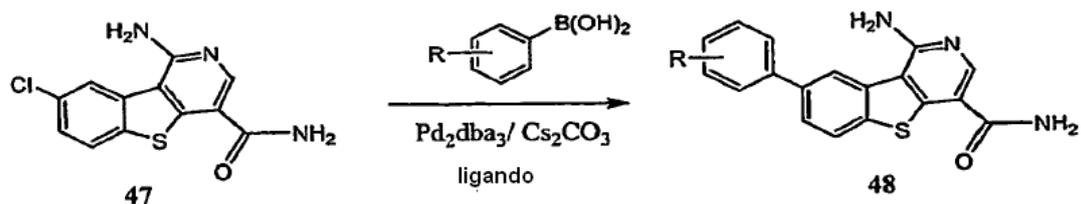


Procedimiento F

5 Se pueden preparar análogos de oxígeno de la serie de benzofurano de una forma similar a como se describe a continuación. El benzofurancarboxaldehído 38 está homologado con el ácido acrílico 39 correspondiente. El ácido se activa para formar la azida 40 que se cicla a alta temperatura en la piridona 41. La piridona se bromina dando el compuesto 42, seguido de tratamiento con POCl_3 dando el compuesto 43. El cloro se desplaza de forma selectiva con p-metoxibencilamina dando la anilina 44 protegida. La cianización del compuesto 44 da el intermedio 45 que se hidroliza bien en un procedimiento de una etapa o bien en un procedimiento de dos etapas dando el producto activo final de estructura general 46.

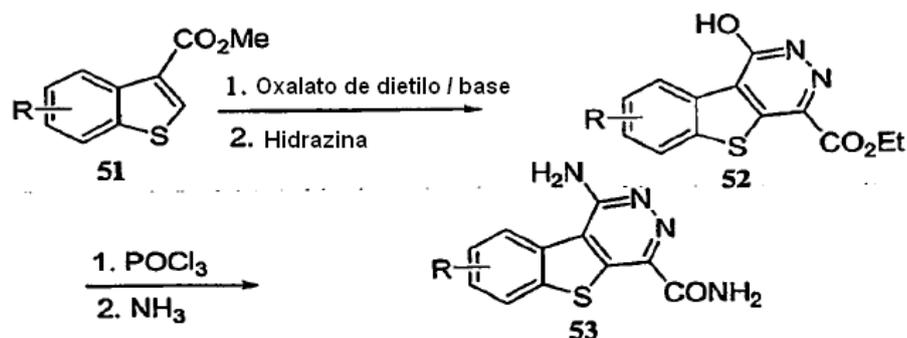
10 Procedimiento G

Se puede transformar el derivado de cloro tal como el compuesto 47 en el análogo de fenilo 48 mediante la reacción de acoplamiento de Suzuki usando cloruro de 1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-4,5-dihidroimidazolio como ligando como se describe por parte de C. Vargas en Org. Lett. 2003, 5, 4847. Adicionalmente se puede transformar análogos de bromo tales como el compuesto 49 en análogos de fenilo 50 usando paladio como catalizador.



Procedimiento H

- 5 Se trata éster 1-benzotiofen-3-carboxilato de metilo 51 con oxalato de dietilo y una base tal como diisopropilamida de litio seguido de tratamiento con hidrazina dando el compuesto 52. El compuesto 52 se transforma luego en el cloro análogo a POCl_3 seguido de tratamiento con amoníaco dando el compuesto 53.

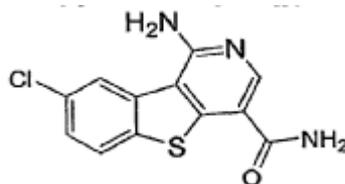
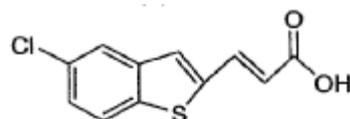


- 10 La invención se ilustrará ahora con los siguientes ejemplos no limitativos en los que, a menos que se indique otra cosa:

1. Todos los productos finales de fórmula I se analizaron por RMN, TLC.
2. Los intermedios se analizaron por RMN y/o TLC.
3. La mayor parte de los compuestos se purificaron por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, recristalización y/o extracción (suspensión en un disolvente seguido por filtración del sólido).
- 15 4. El transcurso de las reacciones fue seguido por cromatografía en capa fina (TLC) y los tiempos de reacción se dan sólo a título ilustrativo.

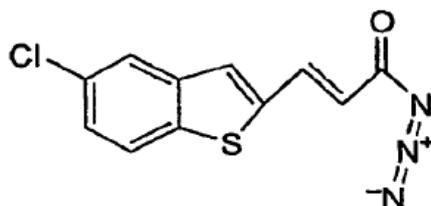
Ejemplo 1

1-Amino-8-cloro[1]benzotien[3,2-e]piridin-4-carboxamida

Etapa 1. Ácido (2E)-3-(5-cloro-1-benzotien-2-il)acrílico

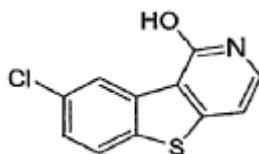
5

Se calentó una mezcla que contiene 5-clorobenzotien[6]tiofen-2-carboxaldehído (Matsunaga Bioorg. Med. Chem. 2004, 12, 2251), ácido malónico (1,4 equiv), piridina (2,5 equiv) y piperidina (0,1 equiv) a 110 °C durante un periodo de 4 h. Se enfrió la mezcla de reacción, se vertió en H₂O y se filtró dando el compuesto del título.

Etapa 2. (2E)-3-(5-cloro-1-benzotien-2-il)acrililazida

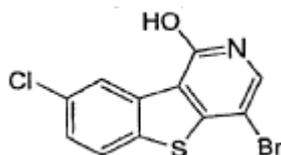
10

Se añadieron a una suspensión de ácido (2E)-3-(5-cloro-1-benzotien-2-il)acrílico en acetona (0,2 M) a 0 °C Et₃N (1,3 equiv) seguido de clorofornato de isobutilo (1,3 equiv). Después de agitar durante 1 h se añadió solución en H₂O (2 M) de NaN₃ (1,3 equiv). Se agitó la mezcla resultante durante un periodo de 0,5 h a 0 °C y 30 min a temperatura ambiente. Se añadió luego H₂O seguido de filtración y se lavó con H₂O dando el compuesto del título.

15 Etapa 3. 8-Cloro[1]benzotien[3,2-c]piridin-1-ol

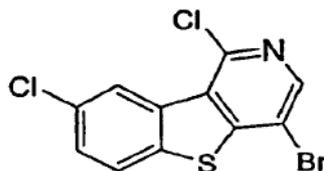
20

Se calentó una suspensión de (2E)-3-(5-cloro-1-benzotien-2-il)acrililazida en difeniléter y Bu₃N (4/1) (0,4 M) a reflujo durante un periodo de 1 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente seguido de adición de hexanos. Se filtró el sólido dando el compuesto del título como un sólido amarillo.

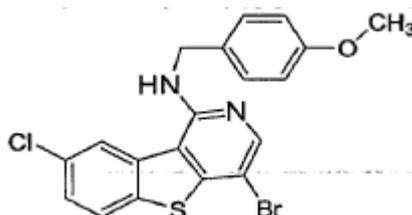
Etapa 4. 4-Bromo-8-cloro[1]benzotien[3,2-c]piridin-1-ol

25

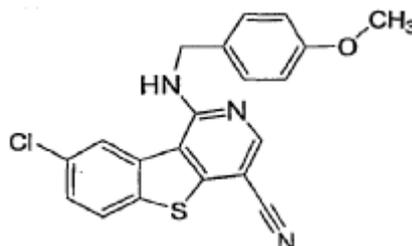
Se añadió a 8-cloro[1]benzotien[3,2-c]piridin-1-ol en AcOH (0,3 M) Br₂ (1,1 equiv). Se calentó la mezcla resultante a 120 °C durante 1 h, se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en H₂O y se filtró. Se suspendió el sólido en acetona, se sometió a ultrasonidos y se filtró dando el compuesto del título.

Etapa 5. 4-Bromo-1,8-dicloro[1]benzotien[3,2-c]piridina

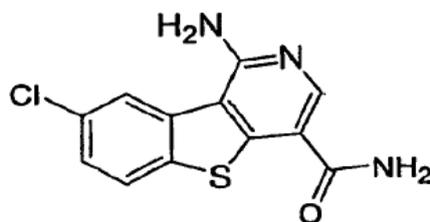
5 Se dispuso una suspensión de 4-bromo-8-cloro[1]benzotien[3,2-c]piridin-1-ol en POCl_3 (1 M) en un reactor de microondas at $240\text{ }^\circ\text{C}$ (absorción normal) durante 10 min. Se extrajo cuidadosamente la mezcla de reacción con EtOAc/ NaHCO_3 , se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó dando el compuesto del título.

Etapa 6. 4-Bromo-8-cloro-N-(4-metoxibencil)[1]benzotien[3,2-c]piridin-1-amina

10 Se dispuso una mezcla que contiene 4-bromo-1,8-dicloro[1]benzotien[3,2-c]piridina, 4-metoxibencilamina (5 equiv), K_2CO_3 (4,0 equiv) en DMF (0,2 M) en un reactor de microondas at $200\text{ }^\circ\text{C}$ durante 3,3 min. Se diluyó la reacción con EtOAc y éter y se lavó con H_2O . Se separaron los disolventes orgánicos y se evaporaron. Se purificó el producto deseado mediante cromatografía ultrarrápida (10 % de EtOAc en hexanos).

Etapa 7. 8-Cloro-1-[(4-metoxibencil)amino][1]benzotien[3,2-c]piridin-4-carbonitrilo

15 Se dispuso una mezcla que contiene 4-bromo-8-cloro-N-(4-metoxibencil)[1]benzotien[3,2-c]piridin-1-amina, $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (1,2 equiv) y $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0,1 equiv) en DMF (0,1 M) en un reactor de microondas a $150\text{ }^\circ\text{C}$ durante 10 min. Se vertió la reacción en H_2O , se filtró y se lavó con MeOH.

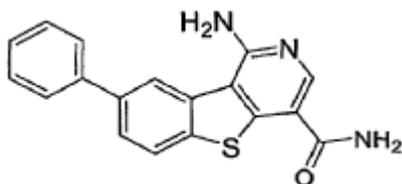
Etapa 8. 1-Amino-8-cloro[1]benzotien[3,2-c]piridin-4-carboxamida

Se calentó una suspensión de 8-cloro-1-[(4-metoxibencil)amino][1]benzotien[3,2-c]piridin-4-carbonitrilo en una mezcla 1:1 (masa/masa) de PPA/ $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ (0,8 M) a $125\text{ }^\circ\text{C}$ durante 2 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc y H_2O . Se neutralizó el H_2O con NaHCO_3 y NaOH seguido de separación de la fase orgánica. Se extrajo la fase acuosa de nuevo con EtOAc y THF. Se evaporaron los disolventes y se purificó la mezcla por cromatografía ultrarrápida (EtOAc a 10 % de MeOH en EtOAc) dando el compuesto del título.

20 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8,75 (1H, s), 8,55 (1H, s), 8,10 (2H, d y s a), 7,55 (1H, d), 7,40 (1H, s a), 7,20 (2H, s a).

Ejemplo 2

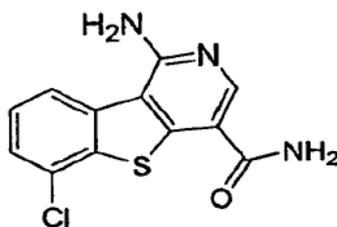
1-Amino-8-fenil[1]benzotien[3,2-c]piridin-4-carboxamida



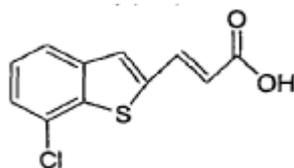
- 5 Se dispuso una mezcla que contiene 1-amino-8-cloro[1]benzotien[3,2-c]piridin-carboxamida (ejemplo 1), ácido fenilborónico (1,9 equiv), cloruro de 1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-4,5-dihidroimidazolio (0,2 equiv), carbonato de cesio (2,4 equiv), tris(dibencilideneacetona)dipaladio (0,1 equiv) en dioxano (0,3 M) en un reactor de microondas a 120 °C durante 23 min. Se extrajo la mezcla resultante con EtOAc-DMSO y H₂O. Se separó la fase orgánica y se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc a 10 % de MeOH en EtOAc) dando el compuesto del título.
- 10 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,75 (1H, s), 8,60 (1H, s), 8,15 (1H, d), 8,10 (1H, s a), 7,90 (2H, d), 7,80 (1H, d), 7,50 (2H, t), 7,35 (2H, t y sa), 7,20 (2H, s a),

Ejemplo 3

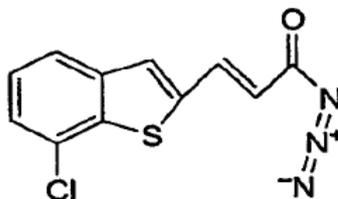
1-Amino-6-cloro[1]benzotien[3,2-c]piridin-4-carboxamida



- 15 Etapa 1. Ácido (2E)-3-(7-cloro-1-benzotien-2-il)acrílico

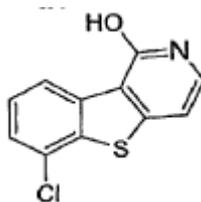


- 20 Se preparó el compuesto del título como se describe en el ejemplo 1, etapa 1 usando 7-clorobenzo[b]tiofen-2-carboxaldehído como material de partida que se preparó por contra a partir de 2-clorotiofenol usando el protocolo para el isómero 5 de Matsunaga Bioorg. Med. Chem. 2004, 12, 2251.

Etapa 2. (2E)-3-(7-Cloro-1-benzotien-2-il)acrilolizida

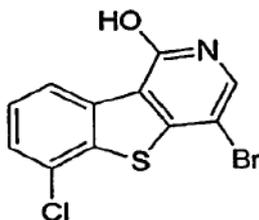
- 25 Se preparó el compuesto del título a partir de ácido (2E)-3-(7-cloro-1-benzotien-2-il)acrílico como se describe en el ejemplo 1, etapa 2.

Etapa 3. 6-Cloro[1]benzotien[3,2-c]piridin-1-ol



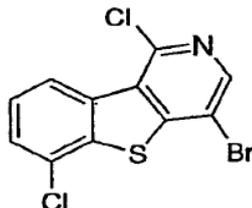
5 Se preparó el compuesto del título a partir de (2E)-3-(7-cloro-1-benzotien-2-il)acrilolazida como se describe en el ejemplo 1, etapa 3.

Etapa 4. 4-Bromo-6-cloro[1]benzotien[3,2-c]piridin-1-ol



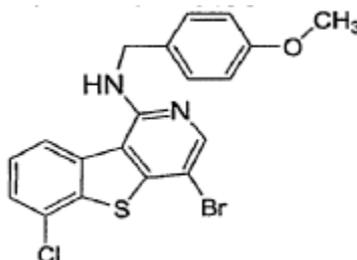
Se preparó el compuesto del título a partir de 6-cloro[1]benzotien[3,2-c]piridin-1-ol como se describe en el ejemplo 1, etapa 4.

10 Etapa 5. 4-Bromo-1,6-dicloro[1]benzotien[3,2-c]piridina



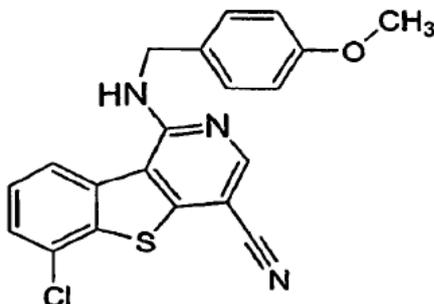
Se preparó el compuesto del título a partir de 4-bromo-6-cloro[1]benzotien[3,2-c]piridin-1-ol como se describe en el ejemplo 1, etapa 5.

Etapa 6. 4-Bromo-6-cloro-N-(4-metoxibencil)[1]benzotien[3,2-c]piridin-1-amina

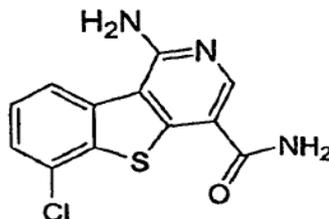


15

Se preparó el compuesto del título a partir de 4-bromo-1,6-dicloro[1]benzotien[3,2-c]piridina como se describe en el ejemplo 1, etapa 6.

Etapa 7. 6-Cloro-1-[(4-metoxibencil)amino][1]benzotien[3,2-c]piridin-4-carbonitrilo

Se preparó el compuesto del título a partir de 4-bromo-6-cloro-N-(4-metoxibencil)[1]benzotien[3,2-c]piridin-1-amina como se describe en el ejemplo 1, etapa 7.

Etapa 8. 1-Amino-6-cloro[1]benzotien[3,2-c]piridin-4-carboxamida

5

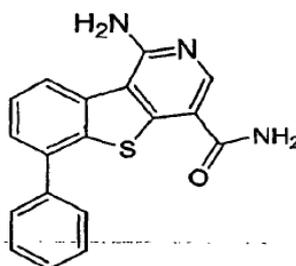
Se añadió a 6-cloro-1-[(4-metoxibencil)amino][1]benzotien[3,2-c]piridin-4-carbonitrilo en THF (0,1 M) KOSiMe₃ (5 equiv). Después de un periodo de 1 h a 125 °C en el reactor de microondas, se disolvió la mezcla de reacción en DMSO y se repartió entre EtOAc y H₂O. Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. Se disolvió el producto bruto en exceso de TFA y se calentó a 45° C. Después de un periodo de 1 h, se evaporó el disolvente y se repartió el producto bruto entre EtOAc y H₂O. Tras adición de THF y NaHCO₃, se separó la fase orgánica y se evaporó dando un sólido. Se suspendió el sólido en EtOAc y se filtró dando el compuesto del título.

10

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,80 (1H, s), 8,45 (1H, d), 8,10 (1H, s a), 7,55 (2H, m), 7,45 (1H, s a), 7,20 (2H, s a).

Ejemplo 4

1-Amino-6-fenil[1]benzotien[3,2-c]piridin-4-carboxamida



15

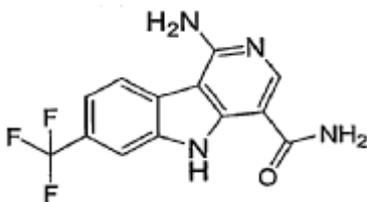
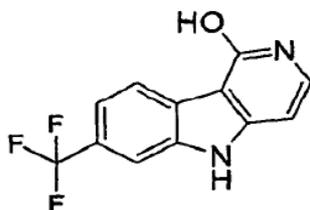
Se preparó el compuesto del título como se describe en el ejemplo 2 usando 1-amino-6-cloro[1]benzotien[3,2-c]piridin-4-carboxamida del ejemplo 3, etapa 8 como material de partida.

20

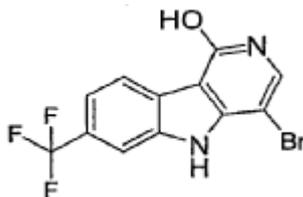
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,70 (1H, s), 8,50 (1H, d), 8,05 (1H, s a), 7,75 (2H, m), 7,65 (3H, m), 7,45 (2H, m), 7,35 (1H, s a), 7,20 (2H, s a).

Ejemplo 5

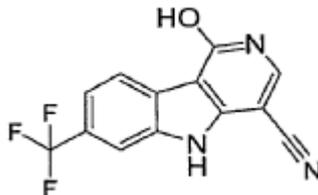
1-Amino-7-(trifluorometil)-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida

Etapa 1. 7-(Trifluorometil)-5H-pirido[4,3-b]indol-1-ol

5 Se calentó a reflujo una mezcla de 2,4-dihidroxipiridina y 3-trifluorometilfenilhidrazina (2,6 equiv) en difeniléter con un equipo Dean Stark durante 2 h como se describe por parte de C. H. Nguyen in Tetrahedron 1987, 43, 527. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente seguido de la adición de tolueno. Se recogió el sólido y se lavó con tolueno. Se disolvió luego el sólido en EtOAc y se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc a 5 % de MeOH en EtOAc) dando el compuesto del título.

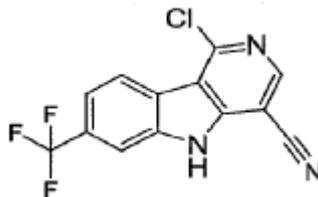
Etapa 2. 4-Bromo-7-(trifluorometil)-5H-pirido[4,3-b]indol-1-ol

15 Se añadió a una suspensión de 7-(trifluorometil)-5H-pirido[4,3-b]indol-1-ol en AcOH (0,3 M) en un baño de agua fría una solución (0,3 M) de Br₂ (1 equiv) en diclorometano dando una mezcla homogénea. Tras reposar a temperatura ambiente se formó un precipitado, y se añadió polvo de Zn (en exceso) a 0 °C. Después de un periodo de 10 min, se vertió la mezcla de reacción sobre EtOAc y NaHCO₃ saturada. Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. Se suspendió el sólido resultante en éter y hexanos, y luego se recogió por filtración.

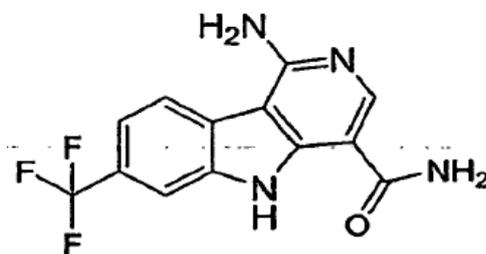
Etapa 3. 1-Hidroxi-7-(trifluorometil)-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carbonitrilo

20 Se calentó una mezcla de 4-bromo-7-(trifluorometil)-5H-pirido[4,3-b]indol-1-ol, CuCN (1,4 equiv) en NMP (0,2 M) en el reactor de microondas a 225 °C durante 40 min. Se vertió luego la mezcla de reacción en EtOAc / hexanos (10/1) que se pasó a través de un lecho de gel de sílice y se eluyó con EtOAc. Se evaporó el EtOAc y se repartió la mezcla resultante entre EtOAc y salmuera. Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. Se suspendió el residuo en EtOAc y hexanos, y luego se filtró dando el compuesto del título.

25

Etapa 4. 1-Cloro-7-(trifluorometil)-5H-pirido [4,3-b]indol-4-carbonitrilo

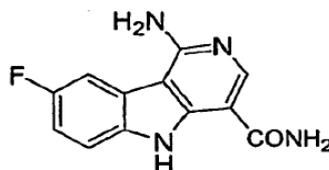
- 5 Se calentó una mezcla de 1-hidroxi-7-(trifluorometil)-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carbonitrilo en un exceso de POCl_3 en un equipo de microondas a $175\text{ }^\circ\text{C}$ durante un periodo de 13 min. Se vertió la mezcla de reacción lentamente en EtOAc frío y NaHCO_3 saturada. Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó dando el compuesto del título.

Etapa 5. 1-Amino-7-(trifluorometil)-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida

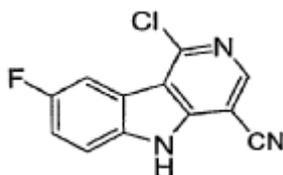
- 10 Se calentó una mezcla de 1-cloro-7-(trifluorometil)-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carbonitrilo en una mezcla 3:2 (v/v) de EtOH y NH_4OH conc. (0,06 M) a $150\text{ }^\circ\text{C}$ durante 2 h en un recipiente a presión de acero inoxidable. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió un exceso de KOSiMe_3 y se calentó la mezcla a $150\text{ }^\circ\text{C}$ durante 18 h. Se extrajo la mezcla de reacción con EtOAc y H_2O . Después de evaporar el disolvente orgánico se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (10 % de MeOH en EtOAc) dando el compuesto del título como un sólido blanco.
- 15 RMN ^1H (DMSO-d_6) δ 12,20 (1H, s), 8,85 (1H, s), 8,80 (1H, d), 8,35 (1H, s), 8,20 (1H, s a), 7,75 (1H, d), 7,45 (1H, s a), 7,25 (2H, s a).

Ejemplo 6

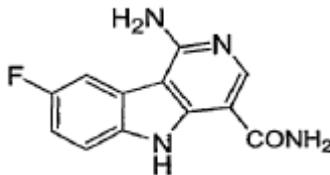
1-Amino-8-fluoro-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida



- 20 Etapa 1. 1-Cloro-8-fluoro-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carbonitrilo



Se preparó el compuesto del título como se describe en el ejemplo 5, etapas 1-4 usando 4-fluorofenilhidrazina como material de partida.

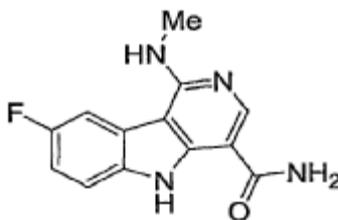
Etapa 2. 1-Amino-8-fluoro-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida

5 Se calentó una mezcla de 1-cloro-8-fluoro-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carbonitrilo en una mezcla 1:1 (v/v) de EtOH y NH₄OH conc. (0,13 M) en un reactor de microondas a 150 °C durante 1 h en un tubo sellado. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó la suspensión con H₂O y se filtró. Se dispuso el material bruto en un matraz enfriado a 0 °C antes de añadirse gota a gota H₂SO₄ conc. (exceso) con agitación vigorosa. Se calentó la mezcla final hasta temperatura ambiente y, después de 4 h, se vertió cuidadosamente en una solución acuosa diluida de NH₄OH enfriada a 0 °C. Se recogió el precipitado por filtración y se purificó por cromatografía ultrarrápida (20-50 % de etanol en CH₂Cl₂) dando el compuesto del título como un sólido blanquecino.

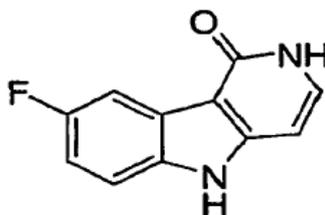
10 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,55 (1H, s), 8,50 (1H, s), 8,20 (1H, dd), 7,85 (1H, s a), 7,70 (1H, dd), 7,20 (1H, m), 7,10 (1H, s a), 6,90 (2H, s a)

Ejemplo 7

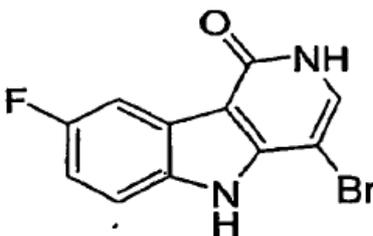
8-Fluoro-1-(metilamino)-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida



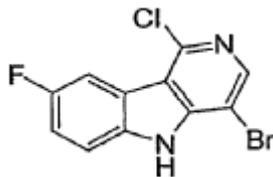
15

Etapa 1. 8-Fluoro-2,5-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona

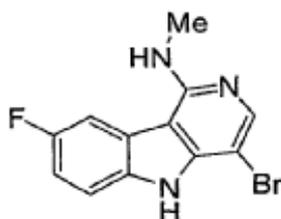
20 Se preparó 8-fluoro-2,5-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 5 etapa 1.

Etapa 2. 4-Bromo-8-fluoro-2,5-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona

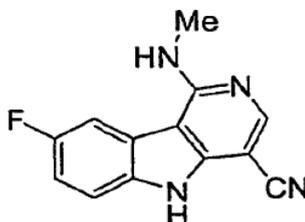
25 Se disolvió 8-fluoro-2,5-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona (10 g, 49 mmol) en 400 ml de DMF y se cubrió con lámina de aluminio. Se añadió NBS en una única porción y se agitó la solución durante 1 hora en ese momento la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró. Se purificó el residuo bruto en gel de sílice y se eluyó con EtOAc/hexanos (gradiente de elución de 0 a 75 %).

Etapa 3. 4-Bromo-1-cloro-8-fluoro-5H-pirido[4,3-b]indol

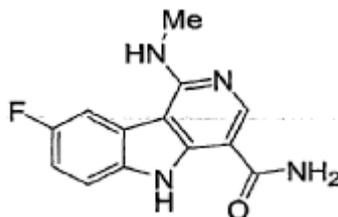
5 Se suspendió 4-bromo-8-fluoro-2,5-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona (1 gramo) en 10 ml de POCl_3 y se calentó a $175\text{ }^\circ\text{C}$ durante 15 minutos en un equipo de microondas. Se vertió la mezcla de reacción bruta en hielo, se neutralizó con NaOH 12 M, se extrajo con EtOAc , se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró, se concentró hasta sequedad. Se usó el compuesto del título sin más purificación.

Etapa 4. 4-Bromo-8-fluoro-N-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-1-amina

10 Se disolvió 4-bromo-1-cloro-8-fluoro-5H-pirido[4,3-b]indol (150 mg, 0,501 mmol) en metilamina en metanol (3 ml, 6,00 mmol) y se calentó a $140\text{ }^\circ\text{C}$ en el microondas durante seis horas. Se concentró la mezcla de reacción a vacío y se purificó en gel de sílice (elución en gradiente del 0-20 % de acetato de etilo/hexanos).

Etapa 5. 8-Fluoro-1-(metilamino)-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carbonitrilo

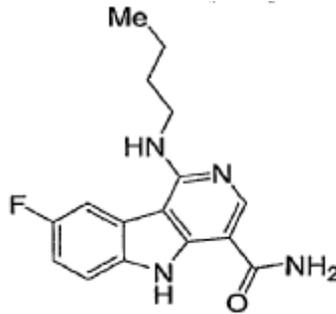
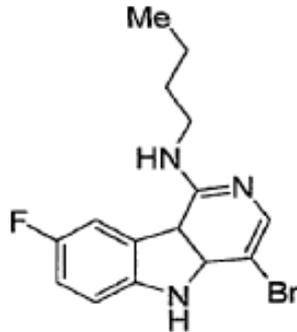
15 Se combinó 4-bromo-8-fluoro-N-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-1-amina (150 mg, 0,501 mmol) con cianuro de cobre (I) (114 mg, 1,275 mmol) y se disolvió en NMP (2,55 ml). Se calentó la reacción a $225\text{ }^\circ\text{C}$ en un microondas durante una hora. Se enfrió la solución a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo bruto en gel de sílice (EtOAc /hexanos).

20 Etapa 6. 8-Fluoro-1-(metilamino)-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida

25 Se combinó 8-fluoro-1-(metilamino)-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carbonitrilo (36 mg, 0,150 mmol) con K_2CO_3 (55,9 mg, 0,405 mmol) y se disolvió en DMSO (3 ml) seguido de la adición de peróxido de hidrógeno (0,066 ml, 0,749 mmol). Se calentó la solución a $50\text{ }^\circ\text{C}$ durante tres horas. Se enfrió la solución a temperatura ambiente se purificó directamente por HPLC (se eluyó con $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ con el 1 % de TFA).

Ejemplo 8

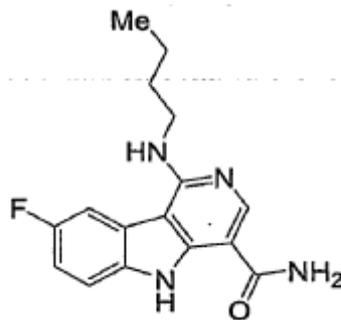
1-(Butilamino)-8-fluoro-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida

Etapa 1. 4-Bromo-N-butil-8-fluoro-5H-pirido[4,3-b]indol-1-amina

5

Se suspendió 4-bromo-1-cloro-8-fluoro-5H-pirido[4,3-b]indol (150 mg, 0,501 mmol) en n-butilamina (36,1 mg, 0,501 mmol) y se calentó a 100 °C durante 48 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se cargó la mezcla de reacción bruta directamente en gel de sílice para purificación (EtOAc/hexanos). Se procesó el intermedio de acuerdo con los procedimientos generales descritos en el ejemplo 1 etapas E y F dando el compuesto del título.

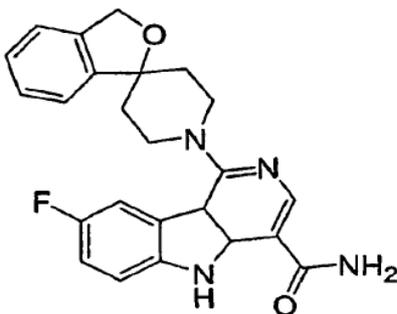
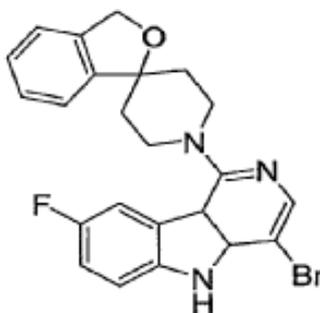
10

Etapa 2. 1-(Butilamino)-8-fluoro-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida

Se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos descritos en el ejemplo 7 etapas 5 y 6.

Ejemplo 9

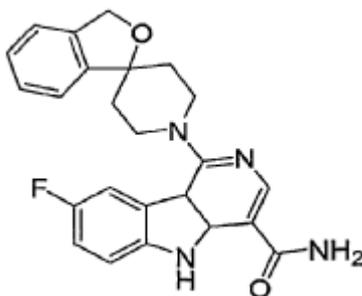
8-Fluoro-1-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida

Etapa 1. 1'-(4-Bromo-8-fluoro-5H-pirido[4,3-b]indol-1-il)-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidina]

5

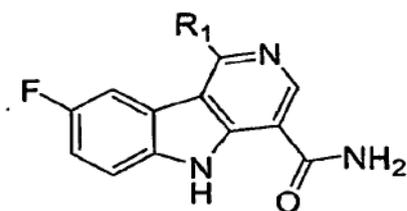
Se dispusieron 4-bromo-1-cloro-8-fluoro-5H-pirido[4,3-b]indol (150 mg, 0,501 mmol) y cloruro de 3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidinio] (565 mg, 2,504 mmol) en un vial y se suspendió en diglima (3 ml) y base de Hunig (0,875 ml, 5,01 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 150 °C durante 4 días. Se enfrió la solución a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. Se separó la capa orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo bruto en gel de sílice (elución de gradiente de EtOAc/hexanos).

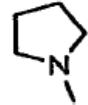
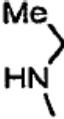
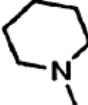
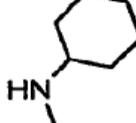
10

Etapa 2. 8-Fluoro-1-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-5H-pirido[4,3-b] indol-4-carboxamida

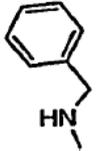
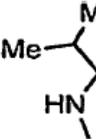
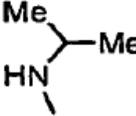
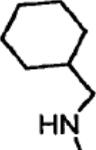
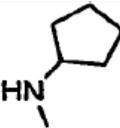
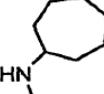
Se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos descritos en el ejemplo 7 etapas 5 y 6.

15 Se prepararon los siguientes compuestos de acuerdo con los procedimientos generales descritos en los ejemplos 7-9:

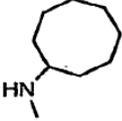
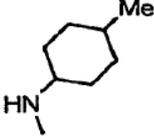
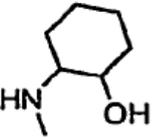
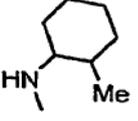
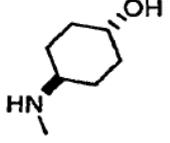
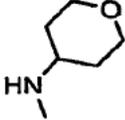
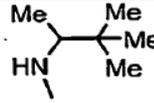


Nombre del compuesto	R ¹	Espec. de masas (M+1)
8-fluoro-1-pirrolidin-1-il-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida		299
1-(etilamino)-8-fluoro-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida		273
8-fluoro-1-(propilamino)-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida		287
8-fluoro-1-piperidin-1-il-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida		313
8-fluoro-1-morfolin-1-il-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida		315
8-fluoro-1-(metilamino)-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida		259
1-(ciclohexilamino)-8-fluoro-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida		327

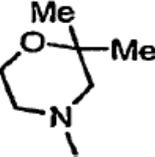
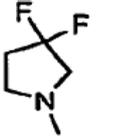
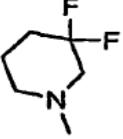
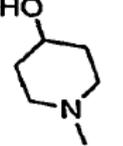
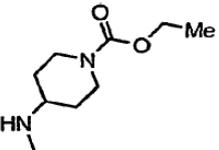
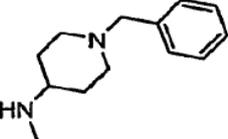
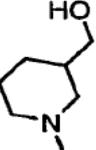
(continuación)

Nombre del compuesto	R ¹	Espec. de masas (M+1)
1-(bencilamino)-8-fluoro-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida		335
8-fluoro-1-(isobutilamino)-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida		301
8-fluoro-1-(isopropilamino)-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida		287
1-[(ciclohexilmetil)amino]-8-fluoro-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida		341
1-(butilamino)-8-fluoro-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida		283
8-fluoro-1-(pentilamino)-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida		315
1-(ciclobutilamino)-8-fluoro-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida		299
1-(ciclopentilamino)-8-fluoro-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida		313
1-(cicloheptilamino)-8-fluoro-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida		341

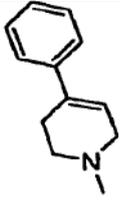
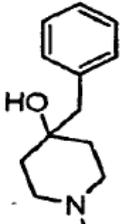
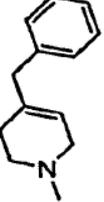
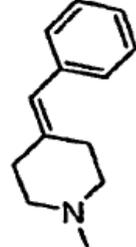
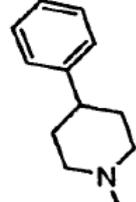
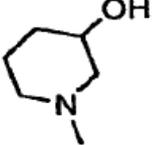
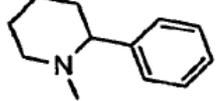
(continuación)

Nombre del compuesto	R ¹	Espec. de masas (M+1)
1-(ciclooctilamino)-8-fluoro-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida		355
8-fluoro-1-[(4-metilciclohexil)amino]-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida		341
8-fluoro-1-[(2-hidroxiciclohexil)amino]-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida		343
8-fluoro-1-[(2-metilciclohexil)amino]-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida		341
8-fluoro-1-[(trans-4-hidroxiciclohexil)amino]-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida		343
8-fluoro-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida		329
8-fluoro-1-(heptilamino)-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida		343
8-fluoro-1-[(1,2,2-trimetilpropil)amino]-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida		329
8-fluoro-1-(hexilamino)-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida		329

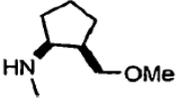
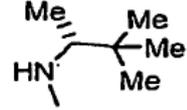
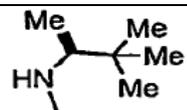
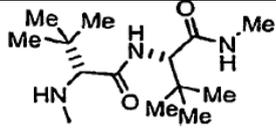
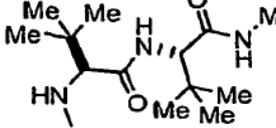
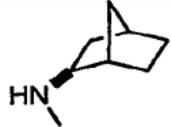
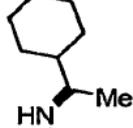
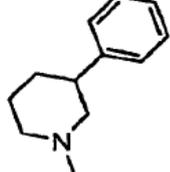
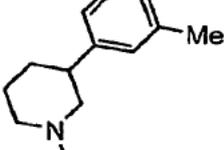
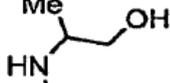
(continuación)

Nombre del compuesto	R ¹	Espec. de masas (M+1)
8-fluoro-1-(octilamino)-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida		357
1-(2,2-dimetilmorfolin-4-il)-8-fluoro-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida		343
1-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-8-fluoro-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida		335
1-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-8-fluoro-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida		349
8-fluoro-1-(4-hidroxipiperidin-1-il)-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida		329
4-{{[4-aminocarbonil]-8-fluoro-5H-pirido[4,3-b]indol-il}amino}piperidin-1-carboxilato de etilo		400
1-[(1-bencilpiperidin-4-il)amino]-8-fluoro-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida		
8-fluoro-1-[3-hidroximetil]piperidin-1-il]-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida		343

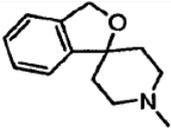
(continuación)

Nombre del compuesto	R ¹	Espec. de masas (M+1)
8-fluoro-1-(4-fenil-3,6-dihidropiperidin-(2H)-il)-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida		387
1-(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)-8-fluoro-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida		419
1-(4-bencil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-8-fluoro-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida		401
1-(4-bencilidenpiperidin-1-il)-8-fluoro-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida		401
8-fluoro-1-(4-fenilpiperidin-1-il)-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida		389
8-fluoro-1-(3-hidroxipiperidin-1-il)-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida		329
8-fluoro-1-(2-fenilpiperidin-1-il)-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida		

(continuación)

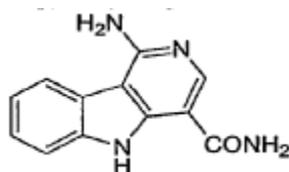
Nombre del compuesto	R ¹	Espec. de masas (M+1)
8-fluoro-1-[[[(1S,2R)-2-(metoximetil)ciclopentil]amino]-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida		357
8-fluoro-1-[[[(1R)-1,2,2-trimetilpropil]amino]-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida		329
8-fluoro-1-[[[(1S)-1,2,2-trimetilpropil]amino]-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida		329485
N-[4-(aminocarbonil)-8-fluoro-5H-pirido[4,3-b]indol-1-il]-3-metil-D-valil-N,3-dimetilvalinamida		485
N-[4-(aminocarbonil)-8-fluoro-5H-pirido[4,3-b]indol-1-il]-3-metil-L-valil-N,3-dimetilvalinamida		485
1-(biciclo[2.2.1]hept-2-ilamino)-8-fluoro-5H-pirido[4,3-b]-indol-4-carboxamida		339
1-[[[(1R)-1-ciclohexiletil]amino]-8-fluoro-5H-pirido[4,3-b]-indol-4-carboxamida		355
8-fluoro-1-(3-fenilpiperidin-1-il)-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida		389
8-fluoro-1-(3-fenilpiperidin-1-il)-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida		403
8-fluoro-1-[(1-hidroxiopropil)amino]-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida		303

(continuación)

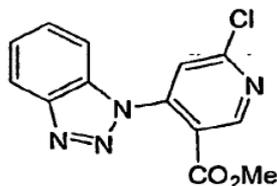
Nombre del compuesto	R ¹	Espec. de masas (M+1)
8-fluoro-1-(1'H,3H-espiro[2-benzofuan-1,4'-piperidin]-1'-il)-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida		417

Ejemplo 10

1-Amino-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida



5

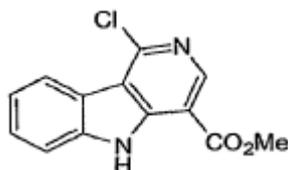
Etapa 1. 4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)-6-cloronicotinato de metilo

10

Se calentó una mezcla 1:1 de benzotriazol y 4,6-dicloronicotinato de metilo sin mezcla en un baño de aceite precalentado a 150 °C durante un periodo de 10-15 min. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó sucesivamente con NaHCO₃ saturada y salmuera. Se separó la fase orgánica, se secó sobre MgSO₄ y se filtró. Después de evaporar el disolvente orgánico, se purificaron los isómeros en el residuo y se separaron por cromatografía ultrarrápida (10-70 % EtOAc en hexanos) dando el compuesto del título como un sólido blanco.

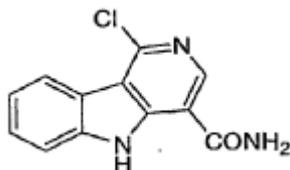
RMN ¹H (acetona-d₆) δ 9,05 (1H, s), 8,20 (1H, d), 8,05 (1H, s), 7,85 (1H, d), 7,75 (1H, t), 7,60 (1H, t), 3,65 (3H, s).

15

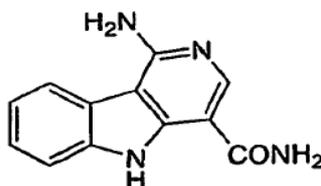
Etapa 2. 1-Cloro-5H-pirido[4,3-i]indol-4-carboxilato de metilo

20

Se calentó una suspensión de 4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)-6-cloronicotinato de metilo en PPA (1 M) en un baño de aceite precalentado a 150 °C durante un periodo de 10-15 min. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se vertió lenta y cuidadosamente en una solución acuosa que contiene NaHCO₃ sólido. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc, se lavó con salmuera, y se separó la fase orgánica, se secó sobre MgSO₄ y se filtró. Después de evaporar el disolvente orgánico, se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (10-70 % EtOAc en hexanos) dando el compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

Etapa 3. 1-Cloro-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida

5 Se calentó una mezcla que contiene 1-cloro-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxilato de metilo y LiNH_2 (preparado in situ a partir de amoníaco y $n\text{-BuLi}$; 1,0 M en THF; 3,5 equiv) en THF (0.09 M) en un reactor de microondas a 100 °C durante 1 min en un tubo sellado. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc y NaHCO_3 saturada. Tras separación de la fase orgánica, se extrajo la fase acuosa de nuevo con EtOAc, y se lavaron las fases orgánicas reunidas con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se filtró. Después de evaporar el disolvente orgánico, se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (10-70 % EtOAc en hexanos) dando el compuesto del título como un sólido blanco.

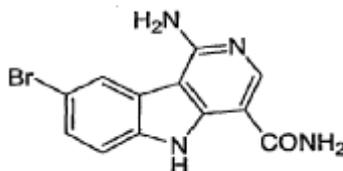
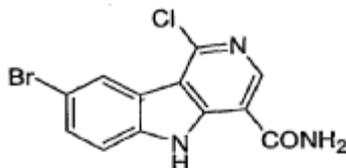
Etapa 4. 1-Amino-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida

10 Se calentó una mezcla de 1-cloro-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida en NH_4OH conc. (0,07 M) en un reactor de microondas a 160 °C durante 1 h en un tubo sellado. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se repartió entre THF/EtOAc y NaHCO_3 saturada. Tras separación de la fase orgánica, se extrajo la fase acuosa de nuevo con THF/EtOAc, y se lavaron las fases orgánicas reunidas con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró.
15 Después de evaporar los disolventes orgánicos se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (0-10 % de MeOH en EtOAc) dando el compuesto del título como un sólido blanquecino.

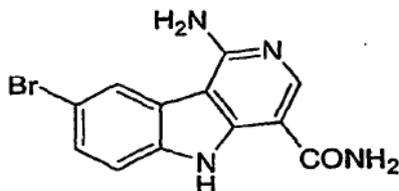
RMN ^1H (DMSO-d_6) δ 11,50 (1H, s), 8,50 (1H, s), 8,30 (1H, d), 7,85 (1H, s a), 7,75 (1H, d), 7,35 (1H, t), 7,20 (1H, t), 7,15 (1H, s a), 6,80 (2H, s a).

Ejemplo 11

20 1-Amino-8-bromo-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida

Etapa 1. 8-Bromo-1-cloro-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida

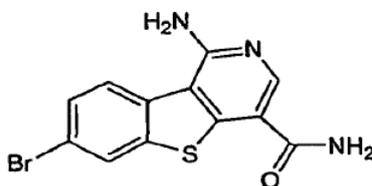
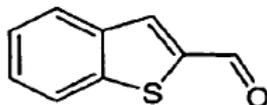
25 Se añadió a una suspensión de 1-cloro-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida (ejemplo 10 etapa 3) en AcOH (0,15 M) a temperatura ambiente Br_2 (10 equiv) dando una mezcla homogénea. Tras reposar a temperatura ambiente se formó un precipitado, y después de 1 h se añadió una suspensión de polvo de Zn (exceso) en THF en un baño de agua fría. Después de un periodo de 10 min, se vertió la mezcla de reacción sobre THF/EtOAc y NaHCO_3 saturada.
30 Tras separación de la fase orgánica se extrajo la fase acuosa de nuevo con THF/EtOAc, y se lavaron las fases orgánicas reunidas con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se filtró. Después de evaporar los disolventes orgánicos se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (10-70 % EtOAc en hexanos) dando el compuesto del título como un sólido amarillo.

Etapa 2. 1-Amino-8-bromo-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida

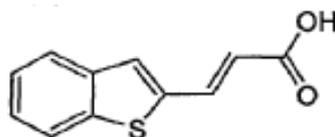
Se preparó el compuesto del título como se describe en el ejemplo 10, etapa 4 usando 8-bromo-1-cloro-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida como material de partida y una mezcla 2:1 (v/v) de EtOH y NH₄OH conc. (0,015 M).
 5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,65 (1H, s), 8,55 (1H, d), 8,50 (1H, s), 7,85 (1H, s a), 7,70 (1H, d), 7,45 (1H, dd), 7,15 (1H, s a), 6,95 (2H, s a).

Ejemplo 12

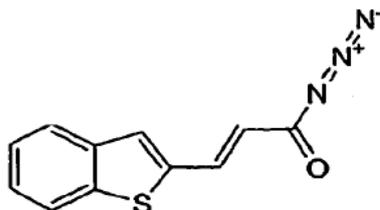
1-Amino-7-bromo[1]benzotien[3,2-c]piridin-4-carboxamida

10 Etapa 1. 1-Benzotiofen-2-carbaldehído

Se añadió por goteo a una solución de benzotiofeno en THF seco (0,6 M) a -78° C, BuLi (1,2 equiv) durante 30 min. Se agitó la mezcla a -78 °C durante 1 h, se añadió DMF (2 equiv) y se agitó la mezcla durante 1 h. Se añadió NH₄Cl saturado y se extrajo la mezcla con EtOAc. Se lavaron los extractos orgánicos reunidos con salmuera, se secó sobre
 15 MgSO₄, se filtró, y se concentró dando el compuesto del título como un aceite.

Etapa 2. Ácido (2E)-3-(1-benzotien-2-il)acrílico

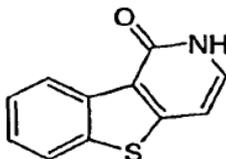
Se añadió a una mezcla de 1-benzotiofen-2-carbaldehído, ácido malónico (1,5 equiv) y piridina (2,5 equiv) piperidina (0,1 equiv). Se calentó la mezcla a reflujo durante 6 h, se enfrió y se vertió en H₂O y se filtró. El secado al aire durante la noche dio el compuesto del título.

Etapa 3. (2E)-3-(1-Benzotien-2-il)acrilolazida

25 Se añadió a una mezcla en agitación de ácido (2E)-3-(1-benzotien-2-il)acrílico y Et₃N (1,3 equiv) en acetona (0,22 M) a 0 °C clorofornato de isobutilo (1,3 equiv). Se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 h. Se añadió una solución de NaN₃

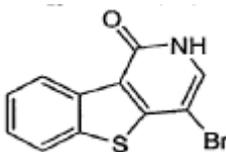
(1,3 equiv) en H₂O, se agitó la mezcla a 0 °C durante 0,5 h y luego a temperatura ambiente durante 0,5 h. Se vertió la mezcla en H₂O, se agitó y se filtró dando el compuesto del título.

Etapa 4. [1]Benzotien[3,2-c]piridin-1(2H)-ona



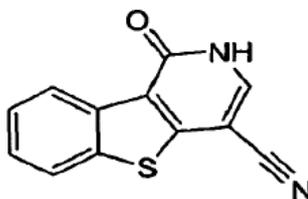
- 5 Se calentó a reflujo una suspensión de (2E)-3-(1-benzotien-2-il)acrilolazida en difeniléter (9,2 equiv) y Bu₃N (1,1 equiv) durante 1 h. Resultó una solución. Se enfrió la mezcla hasta 40-50 °C. Se añadió hexano; se agitó la mezcla durante 30 min, se filtró, y se lavó con hexanos dando el compuesto del título como un sólido amarillo.

Etapa 5. 4-Bromo[1]benzotien[3,2-c]piridin-1(2H)-ona



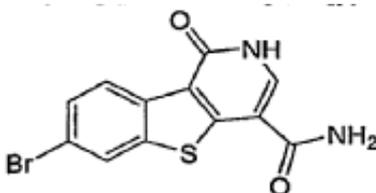
- 10 Se añadió a una suspensión de [1]benzotien[3,2-c]piridin-1(2H)-ona en AcOH (0,52 M) Br₂ (1,1 equiv) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla a reflujo durante 1,5 h, se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en H₂O y se agitó durante 30 min. Se filtró la mezcla y se lavó con H₂O dando el compuesto del título.

Etapa 6. 1-Oxo-1,2-dihidro[1]benzotien[3,2-c]piridin-4-carbonitrilo

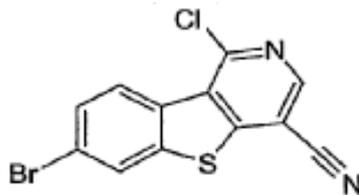


- 15 Se calentó a reflujo una suspensión de 4-bromo[1]benzotien[3,2-c]piridin-1(2H)-ona y CuCN (1,5 equiv) en NMP (0,41 M) durante 1,5 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se añadió a una solución de HCl 2N en agitación. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h, se filtró, se lavó con H₂O y se secó dando un sólido gris oscuro. Se calentó a reflujo el producto bruto con carbón activado en metiletilcetona (MEK) durante 0,5 h y se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice, eluyendo con más MEK dando tras concentración el compuesto del título como un sólido pardo claro.

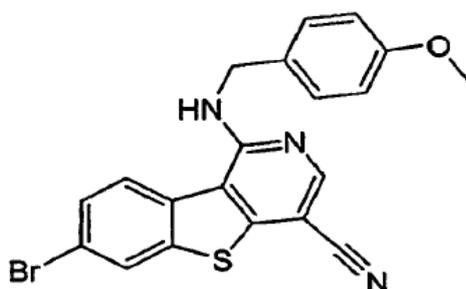
Etapa 7. 7-Bromo-1-oxo-1,2-dihidro[1]benzotien[3,2-c]piridin-4-carboxamida



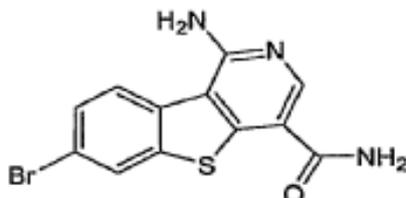
- 25 Se añadió a una suspensión de 1-oxo-1,2-dihidro[1]benzotien[3,2-c]piridin-4-carbonitrilo en AcOH (0,29 M) Br₂ (4,5 equiv), se calentó la mezcla a reflujo durante 1 h. Se vertió la mezcla en una solución acuosa de Na₂S₂O₅ (0,1 M), se filtró, se lavó con H₂O y se secó dando el compuesto del título.

Etapa 8. 7-Bromo-1-cloro[1]benzotien[3,2-c]piridin-4-carbonitrilo

5 Se calentó a reflujo una mezcla de 7-bromo-1-oxo-1,2-dihidro[1]benzotien[3,2-c]piridin-4-carboxamida y POCl_3 (29 equiv) durante 8 h. Se vertió la mezcla en hielo, se neutralizó con NaHCO_3 , se filtró, se lavó con H_2O y se secó dando un sólido amarillo. Se calentó a reflujo el producto bruto con el 20 % de EtOAc en hexanos, se enfrió y se filtró dando el compuesto del título.

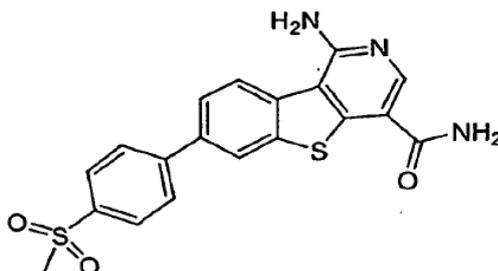
Etapa 9. 7-Bromo-1-[(4-metoxibencil)amino][1]benzotien[3,2-c]piridin-4-carbonitrilo

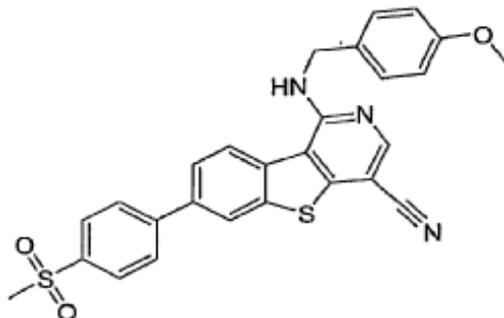
10 Se calentó una mezcla de 7-bromo-1-cloro[1]benzotien[3,2-c]piridin-4-carbonitrilo, 4-metoxibenciamina (1 equiv) y K_2CO_3 (1 equiv) en DMF (0,3 M) a 110°C durante 1 h. Se vertió la mezcla en H_2O , se agitó durante 15 min y se filtró. Se secó al aire el producto bruto durante la noche y luego se calentó a reflujo en EtOH durante 1 h, se filtró y se lavó con EtOH dando el compuesto del título.

Etapa 10. 1-Amino-7-bromo[1]benzotien[3,2-c]piridin-4-carboxamida

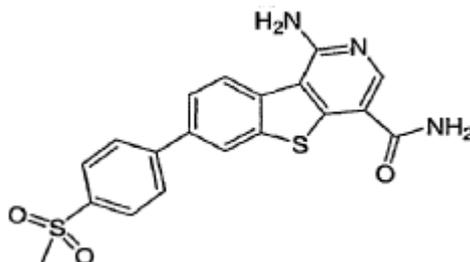
15 Se agitó una solución de 7-bromo-1-[(4-metoxibencil)amino][1]benzotien[3,2-c]piridin-4-carbonitrilo en H_2SO_4 conc. (0,04 M) a temperatura ambiente durante 2 h. Se vertió la mezcla en H_2O , se neutralizó con K_3PO_4 , se filtró, se lavó con H_2O y se secó. Se extrajo el producto bruto con MeOH dando el compuesto del título.

RMN ^1H (DMSO-d_6) δ 8,70 (1H, s), 8,45 (1H, d), 8,40 (1H, s), 8,15 (1H, s a), 7,70 (1H, d), 7,50 (3H, m a).

Ejemplo 13**1-Amino-7-[4-(metilsulfonil)fenil][1]benzotien[3,2-c]piridin-4-carboxamida**

Etapa 1. 1-[(4-Metoxibencil)amino]-7-[4-(metilsulfonyl)fenil][1]benzotien[3,2- e]piridin-4-carbonitrilo

5 Se añadió a una suspensión de 7-bromo-1-[(4-metoxibencil)amino][1]benzotien[3,2-c]piridin-4-carbonitrilo (ejemplo 12, etapa 9) y ácido [4-(metilsulfonyl)fenil]borónico (1,5 equiv) en 1-PrOH/H₂O (4,5/1) (0,11 M) Pd₂(dba)₃ (0,03 equiv), Ph₃P (0,06 equiv) y Et₂NH (1,2 equiv). Se desgasificó la mezcla y se calentó a 150 °C durante 10 min en un reactor de microondas. Se diluyó la mezcla con H₂O y se filtró. Se extrajo el producto bruto con EtOH caliente dando el compuesto del título.

Etapa 2. 1-Amino-7-[4-(metilsulfonyl)fenil][1]benzotien[3,2-c]piridin-4-carboxamida

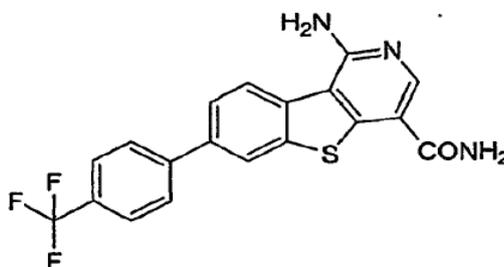
10 Se agitó una solución de 1-[(4-metoxibencil)amino]-7-[4-(metilsulfonyl)fenil][1]benzotien[3,2-c]piridin-4-carbonitrilo en H₂SO₄ conc. (45 equiv) a temperatura ambiente durante 2 h y luego se vertió en H₂O. Se neutralizó la mezcla con K₃PO₄, se filtró, se lavó con H₂O y se secó. Se purificó el producto bruto por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, se eluyó con el 10 % de MeOH en EtOAc dando el compuesto del título.

15 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,70 (1H, s), 8,60 (1H, d), 8,50 (1H, s), 8,10 (2H, d), 8,05 (2H, d), 7,90 (1H, d), 7,20 (2H, s), 3,30 (3H, s). 2H no observado.

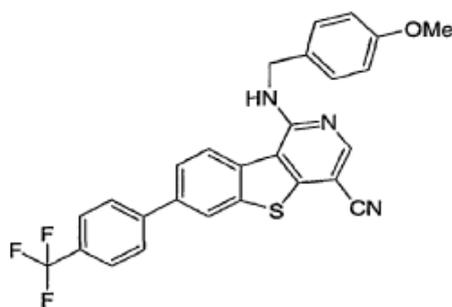
EM (+ESI): m/z = 397,9 [M + 1].

Ejemplo 14

1-Amino-7-[trifluorometil]fenil[1]benzotien[3,2-c]piridin-4-carboxamida

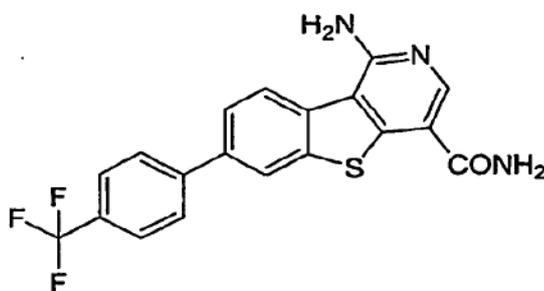


20 Etapa 1. 1-[(4-Metoxibencil)amino]-7-[4-(trifluorometil)fenil][1]benzotien[3,2- e]piridin-4-carbonitrilo



5 Se desgasificó una mezcla que contiene 7-bromo-1-[(4-metoxibencil)amino][1]benzotien[3,2-c]piridin-4-carbonitrilo (ejemplo 12, etapa 9), ácido 4-trifluorometilfenilborónico (1,7 equiv), Pd(OAc)₂ (0,14 equiv), Ph₃P (0,42 equiv), Na₂CO₃ 2 M (2,9 equiv) en 1-PrOH/DMF (3/1) (0,09 M) y se calentó a 100 °C durante 3 h. Se concentró la mezcla resultante hasta sequedad, y se lavó el sólido bruto sucesivamente con H₂O y MeOH dando el compuesto del título como un sólido pardo.

Etapa 2. 1-Amino-7-[4-(trifluorometil)fenil][1]benzotien[3,2-c]piridin-carboxamida

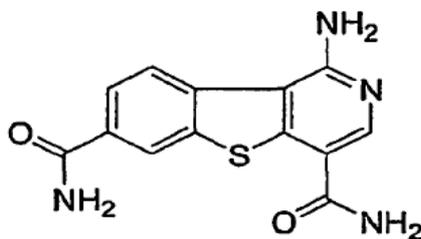


10 Se dispuso en un matraz enfriado a 0 °C 1-[(4-metoxibencil)amino]-7-[4-(trifluorometil)fenil][1]benzotien[3,2-c]piridin-4-carbonitrilo antes de añadirse por goteo H₂SO₄ conc. (exceso) con agitación vigorosa. Se calentó la mezcla final hasta temperatura ambiente y, después de 1 h se vertió en THF/EtOAc y NaHCO₃ acuoso previamente saturado con NaCl sólido. Tras separación de la fase orgánica, se extrajo la fase acuosa de nuevo con THF/EtOAc, y se secaron las fases orgánicas reunidas sobre MgSO₄ y se filtró. Después de evaporar los disolventes orgánicos, se purificó el
15 material bruto mediante un lavado con Et₂O dando el compuesto del título como un sólido amarillo.

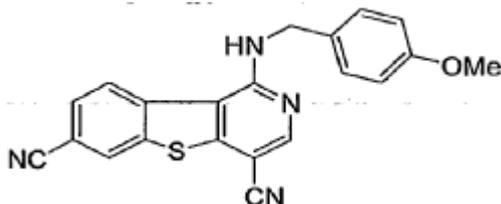
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,70 (1H, s), 8,60 (1H, d), 8,50 (1H, s), 8,10 (3H, m), 7,90 (3H, m), 7,40 (1H, s a), 7,20 (2H, s a).

Ejemplo 15

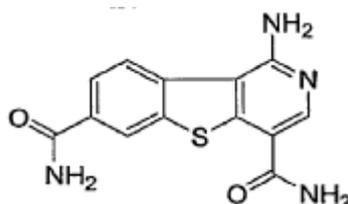
1-Amino[1]benzotien[3,2-c]piridin-4,7-dicarboxamida



20

Etapa 1. 1-Amino[1]benzotien[3,2-c]piridin-4,7-dicarbonitrilo

5 Se añadió a un recipiente de reacción con microondas 7-bromo-1-[(4-metoxibencil)amino][1]benzotien[3,2-c]piridin-4-carbonitrilo (ejemplo 12, etapa 9), Zn(CN)₂ (1,3 equiv), Pd(Ph₃P)₄ (0,1 equiv), y DMF (0.06 M). Después de sellar, se desgasificó el tubo mediante una aguja a través del septo y la reacción se fijó en la máquina de microondas Smith Creator durante 5 min a 150 °C. Se añadió luego la mezcla al H₂O y se recogió el sólido resultante por filtración y se secó a vacío. Se agitó luego el producto bruto con EtOAc:hexanos 1:10 que contiene una traza de acetona, dando tras filtración, un sólido pardo claro que se usó como tal en la siguiente etapa.

Etapa 2. 1-Amino[1]benzotien[3,2-c]piridin-4,7-dicarboxamida

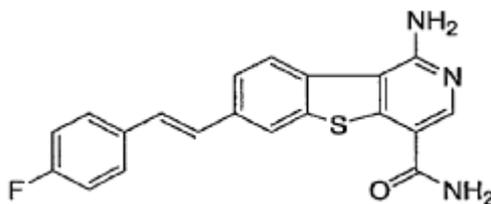
10 Se agitó el producto bruto de la etapa 1 en una mezcla 1:1 (m/m) de PPA:CH₃SO₃H (0,03 M) durante 1,5 h a 130 °C. Después de enfriar, se añadió la mezcla cuidadosamente a una mezcla agitada de NaHCO₃ saturada. Se extrajo luego el producto con EtOAc/THF y se lavó la capa orgánica con H₂O y salmuera. Después de secar (MgSO₄), filtrar, y eliminación del disolvente, se purificó el producto bruto por cromatografía ultrarrápida. Se efectuó la elución con EtOAc y MeOH:EtOAc 1:10 dando un sólido de color tostado.

15 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,75 (1H, s), 8,55-8,50 (2H, m), 8,15 (1H, s a), 8,10 (1H, s a), 8,00 (1H, m), 7,50 (1H, s a), 7,40 (1H, s a), 7,25 (2 H, s a).

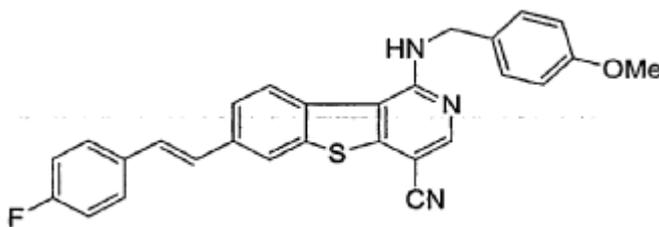
EM (+APCI): m/z = 287,0 [M + 1].

20 **Ejemplo 16**

1-Amino-7-[(E)-2-(4-fluorofenil)vinil] [1]benzotien[3,2-c]piridin-4-carboxamida

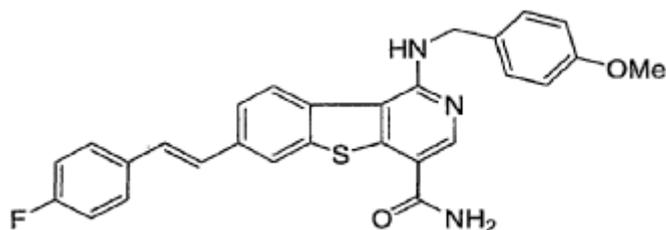


25 Etapa 1. 7-[(E)-2-(4-fluorofenil)vinil]-1-[(4-metoxibencil)amino][1]benzotien[3,2-c]piridin-4-carbonitrilo



Se añadió a una suspensión de 7-bromo-1-[(4-metoxibencil)amino][1]benzotien[3,2-c]piridin-4-carbonitrilo (ejemplo 12, etapa 9) en 1-propanol (0,1 M) ácido [(E)-2-(4-fluorofenil)vinil]borónico (1,5 equiv), solución de Na₂CO₃ acuosa 2,0 M (2,5 equiv), y una mezcla 3:1 de Ph₃P :Pd(OAc)₂ (0,1 equiv). Se desgasificó la mezcla y luego se agitó a 100 °C durante 2,5 h, y luego se repartió entre EtOAc/THF y H₂O. Se lavó la capa orgánica con H₂O y salmuera, y luego se secó (MgSO₄), se filtró, y se evaporó. Se purificó el material bruto por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con Et₂O:hexanos 1:1. Se agitó el producto con EtOAc:hexanos 1:10 que contiene trazas de acetona dando el compuesto del título como un sólido amarillo pálido tras filtración.

Etapa 2. 1-Amino-7-[(E)-2-(4-fluorofenil)vinil][1]benzotien[3,2-c]piridin-4-carboxamida



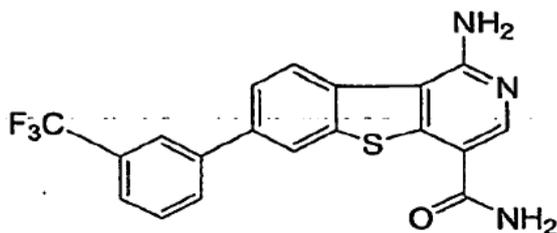
Se añadió a una suspensión del producto de la etapa 1 en tolueno (0,022 M) KOSiMe₃ (5 equiv). Se llevó la mezcla a reflujo durante 30 min, y luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Tras eliminación del disolvente a vacío, se repartió el residuo entre EtOAc/THF y H₂O. Se filtró la emulsión resultante, y se secó la capa orgánica (MgSO₄), se filtró, y se evaporó. Se disolvió el producto bruto en TFA (0,022 M), y se agitó la solución resultante a 45 °C durante 1,5 h. Tras eliminación del TFA a vacío se purificó el material bruto por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con EtOAc:hexanos 1:1, EtOAc, y MeOH:EtOAc 1:30. Se agitó el producto con EtOAc:hexanos 1:10 que contiene trazas de acetona dando el compuesto del título, tras filtración, como un sólido blanquecino.

RMN ¹H (acetona-d₆) δ 8,75 (1H, s), 8,40 (1H, m), 8,25 (1H, m), 7,80 (1H, m), 7,75 (2H, m), 7,45 (2H, m), 7,20 (2H, m), 6,55 (2H, s a). 2H no observado.

EM (+ESI): m/z = 363,9 [M + 1].

Ejemplo 17

1-Amino-7-[3-(trifluorometil)fenil][1]benzotien[3,2-c]piridin-carboxamida

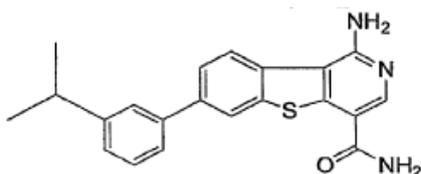


Se calentó una mezcla de 1-amino-7-bromo[1]benzotien[3,2-c]piridin-4-carboxamida (ejemplo 12, etapa 10), ácido 3-trifluorometilborónico (1,5 equiv), PdCl₂dppf (0,1 equiv), Na₂CO₃ 1 M (3,0 equiv) en DMF (0,15 M) en el reactor de microondas a 120 °C durante 10 min. Se repartió la mezcla de reacción entre EtOAc y H₂O con la adición de DMSO. Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se evaporó y se purificó por cromatografía ultrarrápida (10 % de MeOH en CH₂Cl₂) dando el compuesto del título.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,75 (1H, s), 8,60 (1H, d), 8,50 (1H, s), 8,15 (2H, m), 8,10 (1H, s a), 7,90 (1H, d), 7,75 (2H, m), 7,35 (1 H, s a), 7,20 (2H, s a).

Ejemplo 18

1-Amino-7-(3-isopropilfenil)[1]benzotien[3,2-c]piridin-4-carboxamida

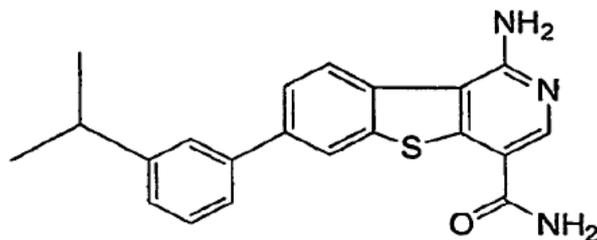


Se preparó el compuesto del título como se describe en el ejemplo 17 usando ácido 3-isopropilfenilborónico.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8,75 (1H, s), 8,55 (1H, d), 8,35 (1H, s), 8,05 (1H, s a), 7,80 (1H, d), 7,70 (1H, s), 7,60 (1H, d), 7,45 (1H, t), 7,40 (1H, s a), 7,25 (1H, d), 7,15 (2H, s a), 3,05 (1H, m), 1,25 (6H, d).

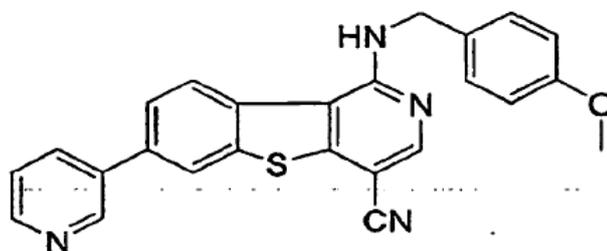
Ejemplo 19

1-Amino-7-piridin-3-il[1]benzotien[3,2-c]piridin-4-carboxamida



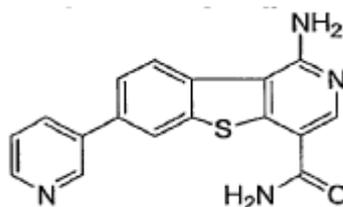
5

Etapa 1. 1-[(4-Metoxibencil)amino]-7-piridin-3-il[1]benzotien[3,2-c]piridin-4-carbonitrilo



10 Se añadieron a una suspensión de 7-bromo-1-[(4-metoxibencil)amino][1]benzotien[3,2-c]piridin-4-carbonitrilo (ejemplo 12, etapa 9) en DMF (0,1 M) el éster cíclico de ácido piridin-3-borónico y 1,3-propanodiol (1,5 equiv), Na_2CO_3 2M (3 equiv) y PdCl_2dppf (0,05 equiv). Se calentó la mezcla en el reactor de microondas a 110 °C durante 10 min. Se repartió la mezcla de reacción entre EtOAc y NaHCO_3 saturada. Se separó la fase orgánica, se secó sobre MgSO_4 , se filtró, se evaporó y se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexanos/EtOAc 70:30 hasta 100 % EtOAc) dando el compuesto del título.

15 Etapa 2: 1-Amino-7-piridin-3-il[1]benzotien[3,2-c]piridin-4-carboxamida



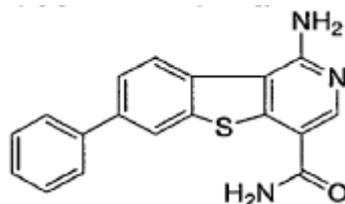
Se preparó el compuesto del título a partir de 1-[(4-metoxibencil)amino]-7-piridin-3-il[1]benzotien[3,2-c]piridin-4-carbonitrilo como se describe en el ejemplo 14, etapa 2.

20 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8,75 (1H, s), 8,65 (1H, d), 8,55 (1H, d), 8,45 (1H, s), 8,25 (1H, d), 8,05 (1H, s a), 7,90 (1H, d), 7,55 (2H, m), 7,35 (1H, s a), 7,20 (2H, s a).

EM (+ESI): $m/z = 320,9$ [M + 1].

Ejemplo 20

1-Amino-7-fenil[1]benzotien[3,2-c]piridin-4-carboxamida



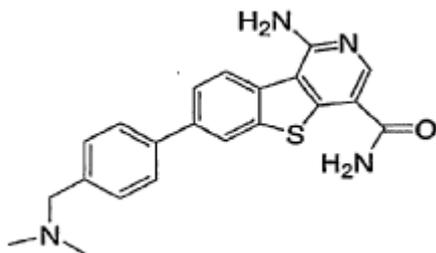
5 Se añadió a una suspensión de 1-amino-7-bromo[1]benzotien[3,2-c]piridin-4-carboxamida (ejemplo 12, etapa 10) en DMF (0,1 M) ácido fenilborónico (1,5 equiv). Se desgasificó la mezcla durante 5 min, y se añadieron Na₂CO₃ 1 M (3 equiv) y PdCl₂dppf (0,1 equiv). Se calentó en el reactor de microondas a 120 °C durante 10 min. Se repartió la mezcla de reacción entre EtOAc y H₂O. Se separó la fase orgánica, se secó sobre MgSO₄, se filtró, se evaporó y se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/MeOH) dando el compuesto del título.

10 RMN ¹H (acetona-d₆) δ 8,75 (1H, s), 8,50 (1H, d), 8,30 (1H, s), 7,80 (3H, m), 7,50 (2H, t), 7,40 (1H, m), 6,65 (2H, s a). 2H no observado.

EM (+ESI): m/z = 319,9 [M + 1].

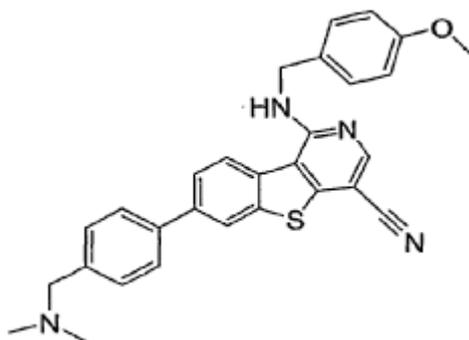
Ejemplo 21

1-Amino-7-{4-[(dimetilamino)metil]fenil} [1]benzotien[3,2-c]piridin-4-carboxamida

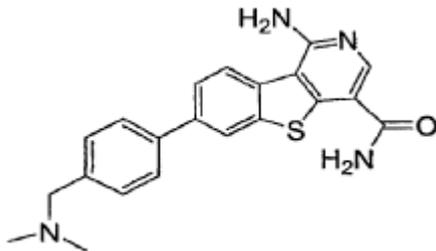


15

Etapa 1. 7-{4-[(Dimetilamino)metil]fenil}-1-[(4-metoxibencil)amino][1]benzotien[3,2-c]piridin-4-carbonitrilo



20 Se preparó el compuesto del título mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 19, etapa 1 usando 7-bromo-1-[(4-metoxibencil)amino][1]benzotien[3,2-c]piridin-4-carbonitrilo ejemplo 12, etapa 9) y clorhidrato de ácido {4-[(dimetilamino)metil]fenil}borónica.

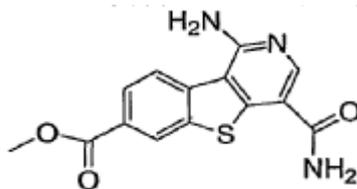
Etapa 2. 1-Amino-7-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}[1]benzotien[3,2-c]piridin-4-carboxamida

Se preparó el compuesto del título a partir de 7-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-1-[(4-metoxibencil)amino][1]benzotien[3,2-c]piridin-4-carbonitrilo como se describe en el ejemplo 14, etapa 2.

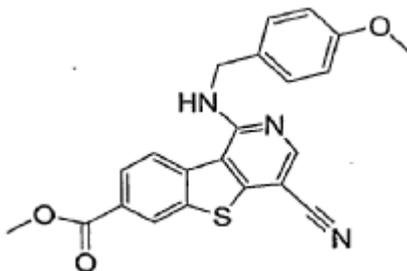
- 5 RMN ¹H (acetona-d₆) δ 8,70 (1H, s), 8,55 (1H, d), 8,35 (1H, s), 8,05 (1H, s a), 7,80 (3H, m), 7,45 (3H5 m), 7,15 (2H, s a), 3,15 (2H, s), 2,20 (6H, s).

Ejemplo 22

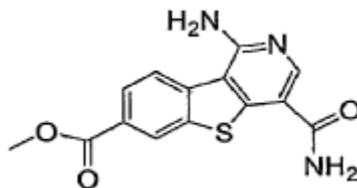
1-Amino-4-(aminocarbonil)[1]benzotien[3,2-c]piridin-7-carboxilato de metilo



- 10 Etapa 1. 4-Ciano-1-[(4-metoxibencil)amino][1]benzotien[3,2-c]piridin-7-carboxilato de metilo



- 15 Se agitó una suspensión de Pd(OAc)₂ (0,26 equiv), Pd(Ph₃P)₄ (0,30 equiv), NaOAc (1,7 equiv) y 7-bromo-1-[(4-metoxibencil)amino][1]benzotien[3,2-c]piridin-4-carbonitrilo (ejemplo 12, etapa 9) en una mezcla 1:1 (v/v) DMF y MeOH (1 M) a 110 °C en 1103,16 kPa (160 psig) de monóxido de carbono en una bomba sellada durante 18 h. Se vertió el medio de reacción en EtOAc y se diluyó con H₂O. Se lavaron las fases y se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida usando gradiente de EtOAc y hexanos dando el compuesto del título.

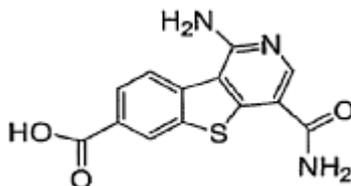
Etapa 2. 1-Amino-4-(aminocarbonil)[1]benzotien[3,2-c]piridin-7-carboxilato de metilo

- 20 Se preparó el compuesto del título a partir de 4-ciano-1-[(4-metoxibencil)amino][1]benzotien[3,2-c]piridin-7-carboxilato de metilo como se describe en el ejemplo 14, etapa 2.

- 25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,75 (1H, s), 8,65 (1H, s), 8,55 (1H, d), 8,10 (1H, s a), 8,05 (1H7 d), 7,45 (1 H5 s a), 7,30 (2H, s a), 3,90 (3H, s).

Ejemplo 23

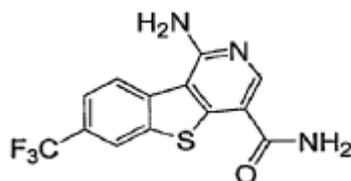
Ácido 1-amino-4-(aminocarbonil)[1]benzotien[3,2-c]piridin-7-carboxílico



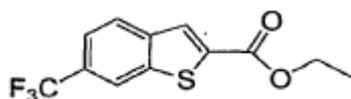
- 5 Se trató una suspensión de 1-amino-4-(aminocarbonil)[1]benzotien[3,2-c]piridin-7-carboxilato de metilmetilo (ejemplo 22, etapa 2) disuelto en THF y MeOH con una solución de LiOH en H₂O (2,5 equiv). El medio de reacción se volvió turbio, entonces se añadieron H₂O, MeOH y THF hasta llegar a una solución clara. Después de 18 h, el análisis mostró consumo de todo el material de partida. Se eliminaron una gran proporción de los compuestos volátiles a presión reducida. Se trató la solución restante con HCl 1N. Se filtró el precipitado obteniendo el compuesto del título como un sólido.
- 10 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 13,5 (1H, s a), 8,75 (2H, s a), 8,65 (1H, d), 8,30 (1H, s a), 8,55 (1H, d), 8,10 (2H, m), 7,70 (1H, s a).

Ejemplo 24

1-Amino-7-(trifluorometil)[1]benzotien[3,2-c]piridin-4-carboxamida

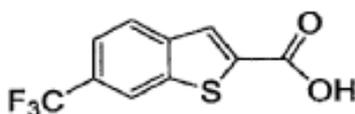


- 15 Etapa 1. 6-(Trifluorometil)-1-benzotiofen-2-carboxilato de etilo

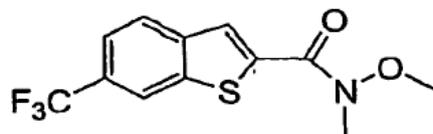


- 20 Se añadió a una solución de DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, 5 equiv) en THF (1M) a 0 °C una solución de 2-mercaptoacetato de etilo (1,15 equiv) y se agitó la reacción a 0 °C durante 20 min. Se añadió una solución de 2-fluoro-4-(trifluorometil)benzaldehído (1 equiv) en THF (2 M) y se agitó la reacción durante unas 2 h más a 0 °C. Se diluyó la reacción con NH₄Cl semisaturado y EtOAc. Se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Se eliminaron los compuestos volátiles a presión reducida para obtener el compuesto del título como un aceite viscoso.

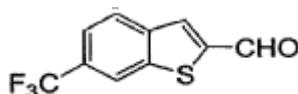
- 25 Etapa 2. Ácido 6-(trifluorometil)-1-benzotiofen-2-carboxílico



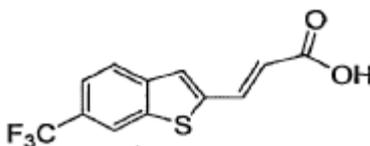
- 30 Se añadió a 6-(trifluorometil)-1-benzotiofen-2-carboxilato de etilo disuelto en THF y MeOH una solución de LiOH en H₂O (1,5 equiv). El medio de reacción se volvió turbio, entonces se añadieron H₂O, MeOH y THF hasta alcanzar una solución clara (composición final del medio = 2 THF : 1 MeOH : 1 H₂O) (0,2 M). Después de 1 h, el análisis mostró consumo de todo el material de partida. Se eliminó una gran proporción de los compuestos volátiles a presión reducida. Se trató la solución restante con HCl 1N. Se filtró el precipitado y se disolvió en una mezcla de THF, MeOH y EtOAc. Se secó la solución orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida dando el compuesto del título como un sólido. Este último se molió con un mortero y se dejó secar durante la noche a alto vacío.
- 35

Etapa 3. N-metoxi-N-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotiofen-1-carboxamida

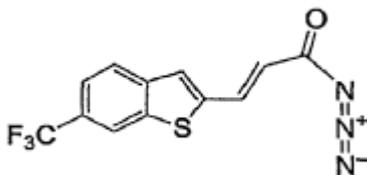
- 5 Se añadió a ácido 6-(trifluorometil)-1-benzotiofen-2-carboxílico disuelto en DMF (0,5 M) HATU (1,2 equiv) a 0 °C y se agitó la reacción durante 2 min seguido de adición de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (1,5 equiv). Se agitó la reacción durante 2 min antes de la adición de $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (5 equiv). Se agitó la reacción durante 20 min más a 0 °C. Se interrumpió la reacción con cantidades equivalentes de NaHCO_3 acuosa semisaturada y H_2O . Se obtuvo el compuesto del título como un sólido y se filtró en un embudo Büchner antes de ser secado al aire.

Etapa 4. 6-(Trifluorometil)-1-benzotiofen-2-carbaldehído

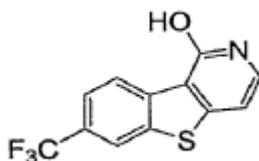
- 10 Se añadió por goteo a N-metoxi-N-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotiofen-2-carboxamida como una solución en THF (0,2 M) a -15 °C una solución de LiAlH_4 en THF (0,5 M) mediante un embudo de adición. Después de agitar a -15 °C durante 30 min se añadió cuidadosamente una solución de KHSO_4 1N acuosa mediante un embudo de adición. Se añadió H_2O seguido de EtOAc. Se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa una vez más con EtOAc. Se lavaron las capas orgánicas reunidas con HCl 1N, luego se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio.
- 15 Se eliminaron los compuestos volátiles a presión reducida dando el compuesto del título como un aceite que solidificó a alto vacío.

Etapa 5. Ácido (2E)-3-[6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]acrílico

- 20 Se preparó el compuesto del título a partir de 6-(trifluorometil)-1-benzotiofen-2-carbaldehído como se describe en el ejemplo 12, etapa 2.

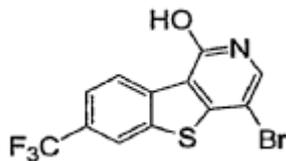
Etapa 6. (2E)-3-[6-(Trifluorometil)-1-benzotien-2-il]acrilolazida

- 25 Se preparó el compuesto del título a partir de ácido (2E)-3-[6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]acrílico como se describe en el ejemplo 12, etapa 3.

Etapa 7. 7-(Trifluorometil)[1]benzotien[3,2-c]piridin-1-ol

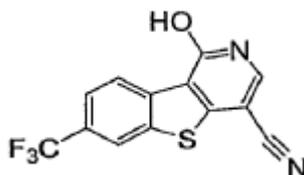
- 30 Se preparó el compuesto del título a partir de (2E)-3-[6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]acrilolazida como se describe en el ejemplo 12, etapa 4.

Etapa 8. 4-Bromo-7-(trifluorometil)[1]benzotien[3,2-c]piridin-1-ol



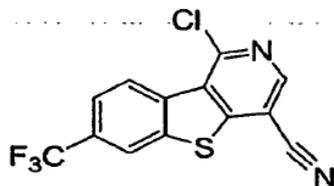
5 Se preparó el compuesto del título a partir de 7-(trifluorometil)[1]benzotien[3,2-c]piridin-1-ol como se describe en el ejemplo 12, etapa 5.

Etapa 9. 1-Hidroxi-7-(trifluorometil)[1]benzotien[3,2-c]piridin-4-carbonitrilo



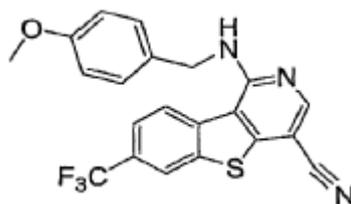
10 Se calentó una solución de 4-bromo-7-(trifluorometil)[1]benzotien[3,2-c]piridin-1-ol en una mezcla 4:1 de DMF/NMP (0,9 M) en presencia de CuCN (2,5 equiv) en un reactor de microondas a 150 °C durante 25 min. Se vertió la reacción en HCl 0,1 N y se filtró el producto del título como un sólido.

Etapa 10. 1-Cloro-7-(trifluorometil)[1]benzotien[3,2-c]piridina-4-carbonitrilo



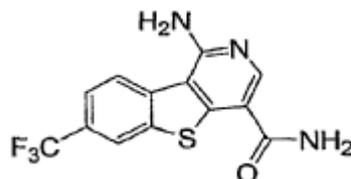
15 Se dispuso una suspensión de 1-hidroxi-7-(trifluorometil)[1]benzotien[3,2-c]piridin-4-carbonitrilo en POCl₃ (1 M) en un reactor de microondas a 210 °C (absorción normal) durante 10 min. Se vertió cuidadosamente la mezcla de reacción en hielo, se agitó durante 10 min y se filtró el sólido dando el compuesto del título.

Etapa 11. 1-[(4-Metoxibencil)amino]-7-(trifluorometil)[1]benzotien[3,2-c]piridin-4-carbonitrilo



20 Se dispuso una mezcla que contiene 1-cloro-7-(trifluorometil)[1]benzotien[3,2-c]piridin-4-carbonitrilo, 4-metoxibencilamina (2,2 equiv), K₂CO₃ (2,5 equiv) en DMF (0,15 M) en un reactor de microondas a 120 °C durante 10 min. Se diluyó la reacción con H₂O, se ajustó el pH a 4 con solución de HCl y K₂HPO₄, y se aisló el producto del título por filtración.

25 Etapa 12. 1-Amino-7-(trifluorometil)[1]benzotien[3,2-c]piridin-4-carboxamida

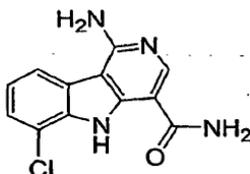


Se agitó una solución de 1-[(4-metoxibencil)amino]-7-(trifluorometil)[1]benzotien[3,2-c]piridin-4-carbonitrilo en H₂SO₄ conc. (0,1 M) a temperatura ambiente durante 2 h. Se vertió la mezcla en H₂O, se neutralizó con solución de KOH y K₃PO₄ hasta pH 9. Se filtró el sólido luego se extrajo con H₂O en ebullición dando el compuesto del título.

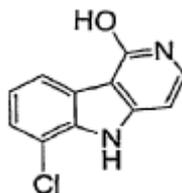
5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,75 (1H, s), 8,65 (1H, d), 8,55 (1H, s), 8,10 (1H, s a), 7,80 (1H, d), 7,45 (1H, s a), 7,35 (2H, s a).

Ejemplo 25

1-Amino-6-cloro-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida

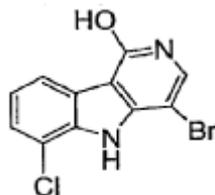


10 Etapa 1. 6-Cloro-5H-pirido[4,3-b]indol-1-ol



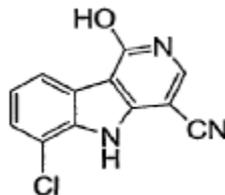
15 Se preparó el compuesto del título como se describe en el ejemplo 5, etapa 1 usando 2-clorofenilhidrazina, excepto que se mantuvo la mezcla de reacción 30 min por debajo de la temperatura de reflujo y 30 min a reflujo. Después de 30 min a temperatura de reflujo, se decantó la mezcla con precaución. Se purificó la mezcla enfriada por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 5 % de MeOH en EtOAc) dando el compuesto del título.

Etapa 2. 4-Bromo-6-cloro-5H-pirido[4,3-b]indol-1-ol

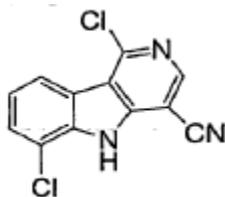


20 Se preparó el compuesto del título a partir de 6-cloro-5H-pirido[4,3-b]indol-1-ol como se describe en el ejemplo 5, etapa 2.

Etapa 3. 6-Cloro-1-hidroxi-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carbonitrilo



25 Se preparó el compuesto del título a partir de 4-bromo-6-cloro-5H-pirido[4,3-b]indol-1-ol como se describe en el ejemplo 5, etapa 3.

Etapa 4. 1,6-Dicloro-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carbonitrilo

Se preparó el compuesto del título a partir de 6-cloro-1-hidroxi-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carbonitrilo como se describe en el ejemplo 5, etapa 4.

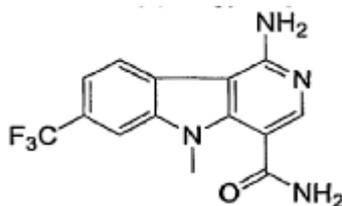
5 Etapa 5. 1-Amino-6-cloro-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida

Se preparó el compuesto del título a partir de 1,6-dicloro-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carbonitrilo como se describe en el ejemplo 5, etapa 5 excepto en que se mantuvo la reacción durante 18 h a 150 °C y no se usó KOSiMe₃.

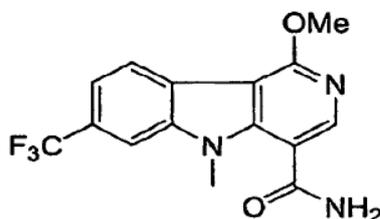
- 10 RMN ¹H (acetona-d₆/DMSO-d₆) δ 10,95 (1H, s a), 8,75 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,10 (1H, d s), 7,80 (1H, s a), 7,50 (1H, d), 7,35 (1H, t), 6,90 (1H, s a), 6,50 (1H, s a).

Ejemplo 26

1-Amino-5-metil-7-(trifluorometil)-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida

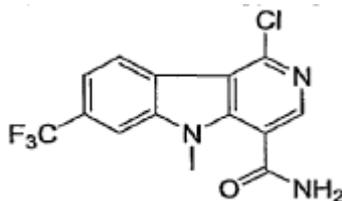


15

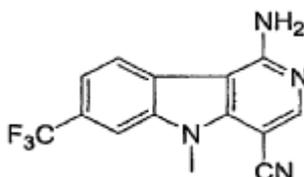
Etapa 1. 1-Metoxi-5-metil-7-(trifluorometil)-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carbonitrilo

20

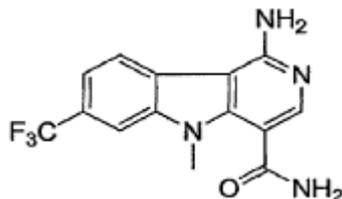
Se añadió a una suspensión de 1-hidroxi-7-(trifluorometil)-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carbonitrilo (ejemplo 5, etapa 3) y K₂CO₃ (2,5 equiv) en DMF (0,09 M) a temperatura ambiente MeI (1,5 equiv). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, se añadió solución de NH₄Cl saturada junto con H₂O, y EtOAc (la misma cantidad que DMF). Se agitó la suspensión resultante vigorosamente durante 10 min, y se recogió luego el producto por filtración dando el compuesto del título como un sólido beige.

Etapa 2. 1-Cloro-5-metil-7-(trifluorometil)-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carbonitrilo

- 5 Se aplicó una solución del producto de la etapa 1 en POCl_3 (0,057 M) en el reactor Smith Creator de microondas durante 10 min a 175°C . Se vertió la solución resultante en solución de NaHCO_3 fría saturada hasta que se consumió todo el reactivo y el pH final fue de 7-8. Se filtró luego la suspensión dando el compuesto del título como un sólido blanquecino.

Etapa 3. 1-Amino-5-metil-7-(trifluorometil)-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carbonitrilo

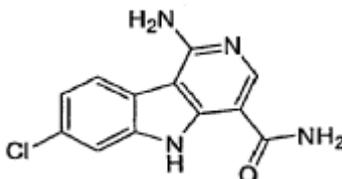
- 10 Se disolvió el producto de la etapa 2 en una mezcla 2:3 (v/v) de EtOH y NH_4OH conc. (0,027 M) en un recipiente de presión Parr de acero inoxidable. Se selló el recipiente y se calentó la reacción durante 16 h a 145°C . Después de enfriar a 0°C , se concentró la mezcla hasta sequedad a vacío y se agitó el sólido resultante con EtOAc/hexanos 1:10 que contiene 10 % de MeOH dando el compuesto del título como un sólido blanquecino.

Etapa 4. 1-Amino-5-metil-7-(trifluorometil)-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida

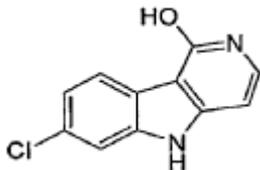
- 15 Se agitó una suspensión del producto de la etapa 3 en una mezcla 1:1 (masa/masa) de PPA/ $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ (0,034 M) durante 90 min a 120°C . Se añadió luego la mezcla resultante a la solución de NaHCO_3 saturada enfriada con hielo, se agitó hasta que se consumiese todo el reactivo y el pH fuese de 7-8. Se recogió el material bruto por filtración, y se purificó por TLC preparativa, eluyendo con MeOH:EtOAc 1:20 dando el compuesto del título como un sólido blanco.
- 20 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8,55 (1H, d), 8,15 (1H, s), 8,00 (2H, s a), 7,55 (1H, d), 7,45 (1H, s a), 6,85 (2H, s a), 3,95 (3H, s).

Ejemplo 27

- 25 1-Amino-7-cloro-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida

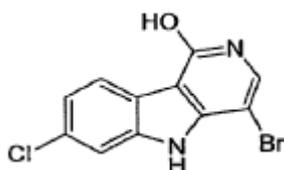


Etapa 1. 7-Cloro-5H-pirido[4,3-b]indol-1-ol



Se preparó el compuesto del título a partir de 4-clorofenilhidrazina como se describe en el ejemplo 5 etapa 1.

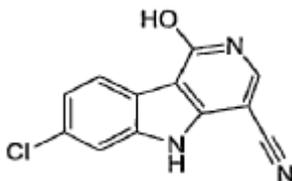
Etapa 2. 4-Bromo-7-cloro-5H-pirido[4,3-b]indol-1-ol



5

Se preparó el compuesto del título a partir de 7-cloro-5H-pirido[4,3-b]indol-1-ol como se describe en el ejemplo 5 etapa 2.

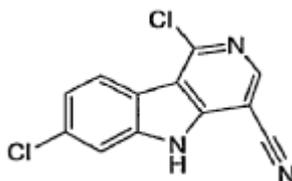
Etapa 3. 1-Hidroxi-7-cloro-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carbonitrilo



10

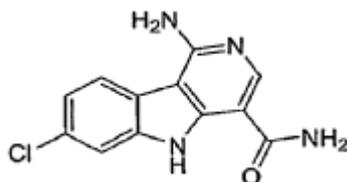
Se preparó el compuesto del título a partir de 4-bromo-7-cloro-5H-pirido[4,3-b]indol-1-ol usando el mismo procedimiento que se describe en el ejemplo 5 etapa 3 excepto que la reacción se sometió a reflujo en NMP durante 2 h.

Etapa 4. 1,7-Dicloro-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carbonitrilo



Se preparó el compuesto del título a partir de 1-hidroxi-7-cloro-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carbonitrilo usando el mismo procedimiento que se describe en el ejemplo 5 etapa 4.

Etapa 5. 1-Amino-7-cloro-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida

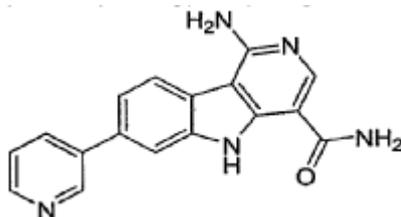


Se preparó el compuesto del título a partir de 1,7-dicloro-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carbonitrilo como se describe en el ejemplo 5 etapa 5 excepto que la reacción se llevó a cabo sin KOSiMe₃.

25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,70 (1H, s), 8,50 (1H, s), 8,30 (1H, d), 7,95 (1H, sa), 7,75 (1H, s), 7,25 (1H, d), 7,20 (1H, sa), 6,90 (2H, s a).

Ejemplo 28

1-Amino-7-piridin-3-il-5-H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida



- 5 Se preparó el compuesto del título a partir de 1-amino-7-cloro-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida (ejemplo 27, etapa 5) y éster cíclico de ácido piridin-3-borónico y 1,3-propanodiol usando las condiciones descritas en el ejemplo 2.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,65 (1H, s), 8,95 (1H, s), 8,60 (1H, m), 8,55 (1H, s), 8,45 (1H, d), 8,15 (1H, m), 8,10 (1H, s), 7,90 (1H, sa), 7,50 (2H, m), 7,15 (1H, sa), 6,90 (2H, s a)

10 Composición farmacéutica

Como una realización específica de esta invención se formula 100 mg de un compuesto del ejemplo 1 con suficiente lactosa finalmente dividida dando una cantidad total de 580 a 590 mg para rellenar una cápsula de gelatina dura de tamaño 0.

15 Listado de secuencias

<110> Merck & Co., Inc.

Truchon, Jean-Francoise

Lachance, Nicolas

20 Lau, Cheuk K

Leblanc, Yves

Mellon, Christophe

Roy, Patrick

Isabel, Elise

25 Otte, Ryan

Young, Jonathan

<120> COMPUESTOS TRICÍCLICOS ÚTILES COMO INHIBIDORES DE QUINASAS

<130> MC134Y

30

<150> 60/738.905

<151> 2005-11-22

<160> 3

35

<170> FastSEQ para windows Versión 4.0

ES 2 390 135 T3

<210> 1

<211> 13

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido artificial

10 <400> 1

Asp Arg His Asp Ser Gly Leu Asp Ser Met Lys Asp Glu
1 5 10

<210> 2

15 <211> 23

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Péptido artificial

<400> 2

Lys Lys Lys Lys Glu Arg Leu Leu Asp Asp Arg His Asp Ser Gly Leu
1 5 10 15
Asp Ser Met Lys Asp Glu Glu
20

25

<210> 3

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

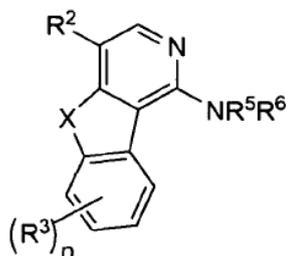
<223> Péptido artificial <400> 3

ES 2 390 135 T3

Glu Gln Glu Asp Glu Pro Glu Gly Asp Tyr Phe Glu Trp Leu Glu
1 5 10 15

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



I

X es NR⁴ o S;

5 R² es (C=O)OH, (C=O)NH₂, (C=O)NHR⁴ o heterociclilo;

R³ es

(a) hidrógeno;

(b) alquilo C₁₋₆, que está opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, amino, fenilo, heterociclilo, alquilo C₁₋₆ o R¹⁰;

10 (c) cicloalquilo C₃₋₁₀, que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, OR⁴, NR⁸R⁴, fenilo (que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, OR⁴ o NR⁸R⁴), halo, R¹⁰ o heterociclilo;

(d) -(CO)R⁸;

(e) -(CO)-NR⁸R⁹;

15 (f) heterociclilo C₄₋₁₀, que está opcionalmente sustituido o bien en el carbono o bien en el heteroátomo con alquilo C₁₋₆, halo, R¹⁰, OR⁴, NR⁸R⁴, fenilo (que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, OR⁴ o NR⁸R⁴), -(CO)R⁸ o -(CO)-NR⁸R⁹

(g) OR⁴;

(h) NR⁸R⁴;

(i) halo;

20 (j) arilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁₋₆ (que está opcionalmente sustituido con uno a tres halo), halo o R¹⁰;

(k) heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁₋₆ (que está opcionalmente sustituido con uno a tres halo), halo o R¹⁰;

(l) O-arilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁₋₆, halo o R¹⁰;

25 (m) O-alquilo C₁₋₆, que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, halo o R¹⁰; o
(n) L-A-R¹⁰;

R⁴ es

(a) hidrógeno;

(b) alquilo C₁₋₆, que está opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, amino, arilo o heterociclilo;

30 (c) alqueno C₂₋₆, que está opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, amino, fenilo o heterociclilo, alquilo C₁₋₆ o R⁴;

(d) cicloalquilo C₃₋₁₀, que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, OR¹¹, NR⁸R¹¹, fenilo (que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, OR¹¹ o NR⁸R¹¹), heterociclilo, arilo o heteroarilo;

(e) -(CO)R⁸;

- (f) $-(CO)-NR^8R^9$;
- (g) heterociclilo C_{4-10} , que está opcionalmente sustituido o bien en el carbono o bien en el heteroátomo con alquilo C_{1-6} , OR^{11} , NR^8R^{11} , fenilo (que está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} , OR^{11} o NR^8R^{11}), heterociclilo, $-(CO)R^8$ o $-(CO)-NR^8R^9$;
- 5 (h) OR^{11} ;
- (i) NR^8R^{11} ;
- (j) arilo, que está opcionalmente sustituido con uno a cinco halo o R^{10} ;
- (k) heteroarilo (en donde el heteroarilo tiene 5 ó 6 miembros en los que 1, 2 3 ó 4 de los átomos son un heteroátomo seleccionado de N, S y O), que está opcionalmente sustituido con uno a cinco halo o R^{10} ;
- 10 R^5 es
- (a) hidrógeno;
- (b) alquilo C_{1-8} , que está opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, amino, arilo, cicloalquilo o heterociclilo;
- (c) cicloalquilo C_{3-10} , que está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} , (alquil C_{1-6})-arilo, (alquil C_{1-6}) OR^9 , OR^4 , NR^8R^4 , fenilo (que está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} , OR^4 , NR^8R^4 , heterociclilo, $-(CO)R^8$ o $-(CO)-NR^8R^9$);
- 15 (d) $-(CO)R^8$;
- (e) $-(CO)-NR^8R^9$;
- (f) alquil $C_{1-6}-(C=O)NR^8CR^9(C=O)NR^8R^9$;
- (g) heterociclilo C_{4-10} que está opcionalmente sustituido o bien en el carbono o bien en el heteroátomo con uno a tres sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-6} , halo, OR^4 , NR^8R^4 , $-(CO)R^8$, $(CO)-NR^8R^9$ o fenilo (que está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} , $-OR^4$, NR^8R^4 , heterociclilo, $-(CO)R^8$ o $-(CO)NR^8R^9$);
- 20 R^6 es
- (a) hidrógeno;
- (b) alquilo C_{1-8} , que está opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, amino, arilo, cicloalquilo o heterociclilo;
- (c) cicloalquilo C_{3-10} , que está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} , (alquil C_{1-6})arilo, (alquil C_{1-6}) OR^9 , OR^4 , NR^8R^4 , fenilo (que está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} , OR^4 , NR^8R^4 , heterociclilo, $-(CO)R^8$ o $-(CO)-NR^8R^9$);
- 25 (d) $-(CO)R^8$;
- (e) $-(CO)-NR^8R^9$;
- (f) alquil $C_{1-6}-(C=O)NR^8CR^9(C=O)NR^8R^9$;
- (g) heterociclilo C_{4-10} que está opcionalmente sustituido o bien en el carbono o bien en el heteroátomo con uno a tres sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-6} , halo, OR^4 , NR^8R^4 , $-(CO)R^8$, $(CO)-NR^8R^9$ o fenilo (que está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} , OR^4 , NR^8R^4 , heterociclilo, $-(CO)R^8$ o $-(CO)-NR^8R^9$);
- 30 R^7 es
- (a) hidrógeno;
- (b) alquilo C_{1-6} , que está opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, amino, fenilo o heterociclilo;
- (c) cicloalquilo C_{3-10} , que está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} , OR^4 , NR^8R^4 , fenilo (que está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} , OR^4 , NR^8R^4 , heterociclilo, $-(CO)R^8$ o $-(CO)-NR^8R^9$);
- 35 (d) heterociclilo C_{4-10} que está opcionalmente sustituido o bien en el carbono o bien en el heteroátomo con alquilo C_{1-6} , OR^4 , NR^8R^4 , fenilo (que está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} , OR^4 , NR^8R^4 , heterociclilo, $-(CO)R^8$ o $-(CO)-NR^8R^9$);
- 40 o R^5 y R^6 junto con los átomos entre ellos, pueden formar un anillo heterocíclico o heteroarilo de tres a diez miembros que está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} , (alquil C_{1-6})arilo, (alqueniil C_{1-6})arilo, (alquil C_{1-6}) OR^9 ,

OR⁴, NR⁸R⁴, fenilo (que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, OR⁴, NR⁸R⁴, heterociclilo, -(CO)R⁸ o -(CO)-NR⁸R⁹), -(CO)R⁸; -(CO)-NR⁸R⁹, o heterociclilo;

R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, -(CO)R¹¹, -(CO)N(R¹¹)₂;

R⁹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

5 R¹⁰ es:

(a) hidrógeno;

(b) CO₂R¹¹;

(c) C(O)R¹¹;

(d) NHR¹¹;

10 (e) NR¹¹R¹²;

(f) NHS(O)₂R¹¹;

(g) NHC(O)R¹¹;

(h) NHC(O)OR¹¹;

(i) NH-C=(NH)NH₂;

15 (j) NHC(O)NH₂;

(k) NHC(O)NHR¹¹;

(l) NHC(O)NR¹¹R¹²;

(m) N-cicloalquilo C₃₋₅;

(n) C(O)NHR¹¹;

20 (o) C(O)NR¹¹R¹²;

(p) SO₂NHR¹¹;

(q) SO₂NHC(O)R¹²; o

(r) SO₂R¹¹;

R¹¹ se selecciona del grupo constituido por:

25 (a) hidrógeno,

(b) cicloalquilo C₃₋₆, que está opcionalmente sustituido con arilo, heteroarilo o uno a cinco halo;

(c) alquilo C₁₋₆, que está opcionalmente sustituido con arilo, heteroarilo o uno a cinco halo;

(d) arilo, que está opcionalmente sustituido con uno a cinco halo;

30 (e) heteroarilo (en donde el heteroarilo tiene 5 ó 6 miembros en los que 1, 2, 3 ó 4 de los átomos son un heteroátomo seleccionado de N, S y O), que está opcionalmente sustituido con uno a cinco halo;

R¹² se selecciona del grupo constituido por:

(a) hidrógeno,

(b) alquilo C₁₋₆, que está opcionalmente sustituido con arilo, heteroarilo o uno a cinco halo;

(c) cicloalquilo C₃₋₆, que está opcionalmente sustituido con arilo, heteroarilo o uno a cinco halo;

35 (d) arilo, que está opcionalmente sustituido con uno a cinco halo;

(e) heteroarilo (en donde el heteroarilo presenta 5 ó 6 miembros en los que 1, 2, 3 ó 4 de los átomos son un heteroátomo seleccionado de N, S y O), que está opcionalmente sustituido con uno a cinco halo;

5 A está ausente o se selecciona del grupo constituido por: arilo o heteroarilo (en donde el heteroarilo es un anillo monocíclico de 5 ó 6 átomos o un anillo bicíclico de 9 ó 10 átomos en los que 1, 2, 3 ó 4 de los átomos son un heteroátomo seleccionado de N, S y O), en donde dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C₁₋₃, -C(O)OH, CF₃, -SO₂-alquilo C₁₋₃, SO₂N alquilo C₁₋₃, SO₂NHC(O)-alquilo C₁₋₃ o N(CH₃)₂;

L está ausente o se selecciona del grupo constituido por: -(CH₂)_k-W-, -Z-(CH₂)_k-, -C≡C-, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ y alqueno C₂₋₅, en donde el alqueno está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₁₋₆;

10 W se selecciona del grupo constituido por: O, NH, N-alquilo C₁₋₆ y S(O)_m, con la condición de que cuando W es O, S(O)_m, NH o N-alquilo C₁₋₆ y de forma simultánea A está ausente entonces R¹⁰ es CO₂R¹¹, COR¹¹, CONHR¹¹ o CONR¹¹R¹²;

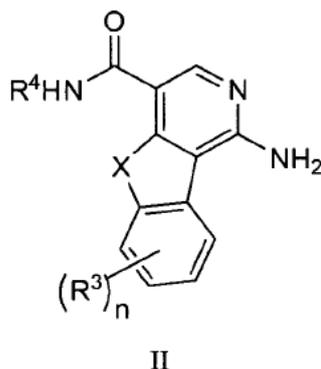
k= 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

m = 0, 1 ó 2;

n = 0, 1, 2 ó 3;

15 o una sal o un estereoisómero del mismo farmacéuticamente aceptables.

2. El compuesto de la reivindicación 1 de fórmula II



en la que R³ es:

- 20 (a) hidrógeno,
- (b) halo,
- (c) CF₃,
- (d) alquilo C₁₋₆, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁₋₆, halo o R¹⁰;
- 25 (e) cicloalquilo C₃₋₆, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁₋₆, halo o R¹⁰;
- (f) arilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁₋₆, halo o R¹⁰;
- (g) heterociclilo C₄₋₁₀, que está opcionalmente sustituido o bien en el carbono o bien en el heteroátomo con alquilo C₁₋₆, halo o R¹⁰;
- (h) L-A-R¹⁰,
- 30 (i) -O-alquilo C₁₋₆, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁₋₆, halo o R¹⁰;
- (j) -O-arilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁₋₆, halo o R¹⁰;

R⁴ es:

- 35 (a) hidrógeno,

- (b) alquilo C₁₋₆, que está opcionalmente sustituido con arilo o heteroarilo,
- (c) cicloalquilo C₃₋₆, que está opcionalmente sustituido con arilo o heteroarilo,
- (d) arilo, que está opcionalmente sustituido con uno a cinco halo o R¹⁰; o
- (e) heteroarilo (en donde el heteroarilo tiene 5 ó 6 miembros en los que 1, 2, 3 ó 4 de los átomos son un heteroátomo seleccionado de N, S y O), que está opcionalmente sustituido con uno a cinco halo o R¹⁰;

5

R¹⁰ es hidrógeno o se selecciona del grupo constituido por:

- (a) hidrógeno;
- (b) CO₂R¹¹,
- (c) C(O)R¹¹;
- (d) NHR¹¹;
- (e) NR¹¹R¹²;
- (f) NHS(O)₂R¹¹;
- (g) NHC(O)R¹¹;
- (h) NHC(O)OR¹¹;
- (i) NH-C=(NH)NH₂;
- (j) NHC(O)NH₂;
- (k) NHC(O)NHR¹¹;
- (l) NHC(O)NR¹¹R¹²;
- (m) N-cicloalquilo C₃₋₆,
- (n) C(O)NHR¹¹;
- (o) C(O)NR¹¹R¹²;
- (p) SO₂NHR¹¹;
- (q) SO₂NHC(O)R¹²;

10

15

20

R¹¹ se selecciona del grupo constituido por:

- (a) hidrógeno;
- (b) cicloalquilo C₃₋₆, que está opcionalmente sustituido con arilo, heteroarilo o uno a cinco halo;
- (c) alquilo C₁₋₆, que está opcionalmente sustituido con arilo, heteroarilo o uno a cinco halo;
- (d) arilo, que está opcionalmente sustituido con uno a cinco halo; o
- (e) heteroarilo (en donde el heteroarilo presenta 5 ó 6 miembros en los que 1, 2, 3 ó 4 de los átomos son un heteroátomo seleccionado de N, S y O), que está opcionalmente sustituido con uno a cinco halo;

25

30

R¹² se selecciona del grupo constituido por:

- (a) hidrógeno,
- (b) alquilo C₁₋₆, que está opcionalmente sustituido con arilo, heteroarilo o uno a cinco halo;
- (c) cicloalquilo C₃₋₆, que está opcionalmente sustituido con arilo, heteroarilo o uno a cinco halo;
- (d) arilo, que está opcionalmente sustituido con uno a cinco halo;
- (e) heteroarilo (en donde el heteroarilo presenta 5 ó 6 miembros en los que 1, 2, 3 ó 4 de los átomos son un heteroátomo seleccionado de N, S y O), que está opcionalmente sustituido con uno a cinco halo;

35

A está ausente o se selecciona del grupo constituido por: arilo o heteroarilo, en donde el heteroarilo es un anillo de 5 ó 6 átomos, un anillo monocíclico de 5 ó 6 átomos o un anillo bicíclico de 9 ó 10 átomos en los que 1, 2, 3 ó 4 de los átomos son un heteroátomo seleccionado de N, S y O, en donde el arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C₁₋₃, -C(O)OH, CF₃, -SO₂-alquilo C₁₋₃, SO₂N alquilo C₁₋₃, SO₂NHC(O)-alquilo C₁₋₃ y N(CH₃)₂;

L está ausente o se selecciona del grupo constituido por: -(CH₂)_k-W-, -W-(CH₂)_k-, -C≡C-, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ y alqueno C₂₋₅, en donde el alqueno está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₁₋₆;

X se selecciona del grupo constituido por: NH, N-alquilo C₁₋₆ y S;

10 W se selecciona del grupo constituido por: O, NH, N-alquilo C₁₋₆ y S(O)_m, con la condición de que cuando W es O, S(O)_m, NH o N-alquilo C₁₋₆ y de forma simultánea A está ausente entonces R¹⁰ es CO₂R¹¹, COR¹¹, CONHR¹¹ o CONR¹¹R¹²;

k= 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

m = 0, 1 ó 2;

15 n = 0, 1, 2 ó 3;

o una sal o un estereoisómero del mismo farmacéuticamente aceptables .

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de:

- 1-amino-8-cloro[1]benzotien[3,2-c]piridin-4-carboxamida;
 1-amino-8-fenil[1]benzotien[3,2-c]piridin-4-carboxamida;
 20 1-amino-6-cloro[1]benzotien[3,2-c]piridin-4-carboxamida;
 1-amino-6-fenil[1]benzotien[3,2-c]piridin-4-carboxamida;
 1-amino-7-(trifluorometil)-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
 1-amino-8-fluoro-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
 8-fluoro-1-(metilamino)-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
 25 1-(butilamino)-8-fluoro-5H-pirido [4,3-b]indol-4-carboxamida;
 8-fluoro-1-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
 8-fluoro-1-pirrolidin-1-il-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
 1-(etilamino)-8-fluoro-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
 8-fluoro-1-(propilamino)-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
 30 8-fluoro-1-piperidin-1-il-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
 8-fluoro-1-morfolin-4-il-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
 8-fluoro-1-(metilamino)-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
 1-(ciclohexilamino)-8-fluoro-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
 1-(bencilamino)-8-fluoro-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
 35 8-fluoro-1-(isobutilamino)-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
 8-fluoro-1-(isopropilamino)-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
 1-[(ciclohexilmetil)amino]-8-fluoro-5H -pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
 1-(butilamino)-8-fluoro-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
 8-fluoro-1-(pentilamino)-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
 40 1-(ciclobutilamino)-8-fluoro-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
 1-(ciclopentilamino)-8-fluoro-5H -pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
 1-(cicloheptilamino)-8-fluoro-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
 1-(ciclooctilamino)-8-fluoro-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
 8-fluoro-1-[(4-metilciclohexil)amino]-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
 45 8-fluoro-1-[(2-hidroxiciclohexil)amino]-5H-pirido[4,3-b] indol-4-carboxamida;
 8-fluoro-1-[(2-metilciclohexil)amino]-5H-pirido[4,3-b]]indol-4-carboxamida;
 8-fluoro-1-[(trans -4-hidroxiciclohexil)amino]-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
 8-fluoro-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
 8-fluoro-1-(heptilamino)-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
 50 8-fluoro-1-[(1,2,2-trimetilpropil)amino]-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
 8-fluoro-1-(hexilamino)-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
 8-fluoro-1-(octilamino)-5H -pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
 1-(2,2-dimetilmorfolin-4-il)-8-fluoro-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
 1-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-8-fluoro-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
 55 1-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-8-fluoro-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
 8-fluoro-1-(4-hidroxipiperidin-1-il)-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
 4-[[4-(aminocarbonil)-8-fluoro-5H -pirido[4,3-b]indol-1-il]amino]piperidin-1-carboxilato de etilo;
 1-[(1-bencilpiperidin-4-il)amino]-8-fluoro-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;

- 8-fluoro-1-[3-(hidroximetil)piperidin-1-il]-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
8-fluoro-1-(4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
1-(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)-8-fluoro-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
5 1-(4-bencil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-8-fluoro-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
1-(4-bencilidenpiperidin-1-il)-8-fluoro-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
8-fluoro-1-(4-fenilpiperidin-1-il)-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
8-fluoro-1-(3-hidroxipiperidin-1-il)-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
8-fluoro-1-(2-fenilpiperidin-1-il)-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
8-fluoro-1-[[1S',2R)-2-(metoximetil)ciclopentil]amino]-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
10 8-fluoro-1-[[1R)-1,2,2-trimetilpropil]amino]-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
8-fluoro-1-[[1S)-1,2,2-trimetilpropil]amino]-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
N-[4-(aminocarbonil)-8-fluoro-5H-pirido[4,3-b]indol-1-il]-3-metil-D-valil-N,3-dimetilvalinamida;
N-[4-(aminocarbonil)-8-fluoro-5H-pirido[4,3-b]indol-1-il]-3-metil-L-valil-N,3-dimetilvalinamida;
15 1-(biciclo[2.2.1]hept-2-ilamino)-8-fluoro-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
1-[[1R)-1-ciclohexil]amino]-8-fluoro-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
8-fluoro-1-(3-fenilpiperidin-1-il)-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
8-fluoro-1-(3-fenilpiperidin-1-il)-5H-pirido[4,3'-b]indol-4-carboxamida;
8-fluoro-1-[(1-hidroxipropil)amino]-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
8-fluoro-1-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1-il)-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
20 1-amino-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
1-amino-8-bromo-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
1-amino-7-bromo[1]benzotien[3,2-c]piridin-4-carboxamida;
1-amino-7-[4-metilsulfonil]fenil[1]benzotien[3,2-c]piridin-4-carboxamida;
1-amino-7-[4-(trifluorometil)fenil][1]benzotien[3,2-c]piridin-4-carboxamida;
25 1-amino [1]benzotien[3,2-c]piridin-4,7-dicarboxamida;
1-amino-7-[(E)-2-(4-fluorofenil)vinil][1]benzotien[3,2-c]piridin-4-carboxamida;
1-amino-7-[3-(trifluorometil)fenil][1]benzotien[3,2-c]piridin-4-carboxamida;
1-amino-7-(3-isopropilfenil)[1]benzotien[3,2-c]piridin-4-carboxamida;
1-amino-7-piridin-3-il[1]benzotien[3,2-c]piridin-4-carboxamida;
30 1-amino-7-fenil[1]benzotien[3,2-c]piridin-4-carboxamida;
1-amino-7-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}[1]benzotien[3,2-c]piridin-4-carboxamida;
1-amino-4-(aminocarbonil)[1]benzotien[3,2-c]piridin-7-carboxilato de metilo;
ácido 1-amino-4-(aminocarbonil)[1]benzotien[3,2-c]piridin-7-carboxílico;
1-amino-7-(trifluorometil)[1]benzotien[3,2-c]piridin-4-carboxamida;
35 1-amino-6-cloro-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
1-amino-5-metil-7-(trifluorometil)-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
1-amino-7-cloro-5H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
1-amino-7-piridin-3-il-5-H-pirido[4,3-b]indol-4-carboxamida;
o una sal o un estereoisómero del mismo farmacéuticamente aceptables.
- 40 4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, o una sal o un estereoisómero del mismo farmacéuticamente aceptables y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal o un estereoisómero del mismo farmacéuticamente aceptables para uso en terapia.
- 45 6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal o un estereoisómero del mismo farmacéuticamente aceptables para uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada de trastornos mieloproliferativos, cáncer, asma, EPOC, tuberculosis, bronquitis crónica, silicosis, artritis reumatoide, osteoartritis, espongilitis anquilosante, enfermedad del intestino inflamado, incluyendo enfermedad de Crohn, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjörgren, dermatitis, psoriasis, artritis psoriática, aterosclerosis, hipertensión, hipertrofia cardiaca, infarto de miocardio, angina inestable, insuficiencia cardiaca congestiva, diabetes, nefropatía diabética,
- 50 nefritis, osteoporosis, sepsis, lesión por reperfusión, apoplejía, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, dolor neuropático, enfermedades autoinmunes complejas, SIDA, caquexia, rinitis, incluyendo rinitis alérgica, dermatitis atópica, urticaria, conjuntivitis, glaucoma, catarro vernal, colitis diabrotica, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, polimiositis, dermatomiositis, poliarteritis nodosa; enfermedad de tejido conectivo mixto, enfermedad de resorción ósea, síndrome de Reiter, choque tóxico o gota.
- 55 7. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal o un estereoisómero del mismo farmacéuticamente aceptables para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad de la reivindicación 6.
8. Una combinación de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal o un estereoisómero del mismo farmacéuticamente aceptables y agentes anti-cáncer.