

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 788**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09745673 .5**

96 Fecha de presentación: **06.05.2009**

97 Número de publicación de la solicitud: **2283009**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.02.2011**

54

Título: **Inhibidores de las JNK**

30

Prioridad:

16.05.2008 US 53896

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:

13.12.2012

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:

13.12.2012

73

Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72

Inventor/es:

ARZENO, HUMBERTO BARTOLOME;
DUNN, JAMES PATRICK;
GOLDSTEIN, DAVID MICHAEL;
GONG, LEYI;
HAN, XIAOCHUN;
HOGG, JOAN HEATHER;
JAHANGIR, ALAM;
PALMER, WYLIE SOLANG;
REUTER, DEBORAH CAROL;
SILVA, TANIA;
TIVITMAHAISOON, PARCHAREE;
TREJO-MARTIN, TERESA ALEJANDRA y
WU, SHAO-YONG

74

Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 392 788 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de las JNK.

5 Esta invención se refiere en general a los ámbitos de la química médica y del tratamiento de los trastornos inflamatorios. Más en concreto, la invención se refiere a profármacos inhibidores de las JNK, a procesos para la obtención de dichos inhibidores y a los correspondientes métodos y formulaciones para inhibir las JNK y para tratar los trastornos mediados por las JNK y similares.

10 La WO2008028860 describe nuevos derivados de benzotriazol como moduladores de las JNK y CDK. La WO 2006038001 describe derivados de aminopirimidina como inhibidores selectivos de enzimas c-Jun-NH₂-terminales quinasas (JNK) para el tratamiento de estados inflamatorios adversos, vasculares, neurodegenerativos, metabólicos, oncológicos, nociceptivos y oftálmicos. El artículo de ALAM ET AL, BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 17, nº 12, páginas 3463-3467, describe la síntesis y SAR de aminopirimidinas como nuevos
15 inhibidores de la c-Jun-N-terminal quinasa".

Las quinasas c-Jun-N-terminales (JNK) forman parte del grupo de las proteína-quinasas activadas con mitógeno junto con la p38 y las quinasas reguladas por señales extracelulares (ERK). Se han identificado tres genes distintos (jnk1, jnk2 y jnk3) que codifican a 10 variantes de empalme. La JNK1 y JNK2 se expresan en una gran variedad de
20 tejidos, mientras que la JNK3 se expresa principalmente en neuronas y en menor grado en el corazón y los testículos. Los componentes del grupo JNK se activan por acción de citocinas pro-inflamatorias, como son el factor α de necrosis tumoral (TNF- α) y la interleucina-1 β (IL-1 β), así como el estrés de origen ambiental. La activación de las JNK está mediada por quinasas situadas en posición ascendente (upstream), la MKK4 y la MKK7, mediante la fosforilación dual de la Thr-183 y Tyr-185. Se ha constatado que la MKK4 y la MMK7 pueden activarse con diversas
25 quinasas situadas en posición ascendente, incluidas la MEKK1 y la MEKK4, en función de los estímulos externos y del contexto celular. La especificidad de la señalización de la JNK se logra formando un complejo de señalización específico de la JNK que contiene múltiples componentes de la cascada de quinasas empleando proteínas de andamio llamadas proteínas de interacción con JNK. Se ha constatado que las JNK desempeñan un papel importante en la inflamación, las funciones de las células T, la apoptosis y la supervivencia celular por fosforilación
30 de sustratos específicos, incluidos los factores de transcripción, como son el c-Jun, el componente del grupo de las proteínas-1 activadoras (AP1) y del ATF2, así como factores que no son de transcripción, por ejemplo el IRS-1 y Bcl-2. Se cree que la sobre-activación de las JNK es un mecanismo importante en las enfermedades autoinmunes, inflamatorias, metabólicas, neurológicas así como en el cáncer.

35 La artritis reumatoide (RA) es una enfermedad sistémica autoinmune, caracterizada por la inflamación crónica de las articulaciones. Además del hinchamiento de las articulaciones y del color causado por el proceso inflamatorio, la mayoría de pacientes de RA acaban desarrollando una lesión articular debilitadora y la deformación articular. Varios grupos de indicios farmacológicos y genéticos poderosos obtenidos en modelos celulares y animales sugieren con fuerza la relevancia y la importancia de las JNK activadas en la patogénesis de la RA. En primer lugar, se ha
40 detectado una activación anormal de las JNK en las articulaciones artríticas humanas de pacientes de RA y en articulaciones artríticas de roedores en modelos animales de artritis. Además, la inhibición de la activación de las JNK con inhibidores selectivos de JNK bloquea a las citocinas proinflamatorias y la producción de MMP en sinoviositos, macrófagos y linfocitos humanos. Es importante destacar que la administración de inhibidores selectivos de JNK en ratas con artritis de adyuvante o en ratones con artritis inducida con colágeno protege eficazmente las articulaciones de la destrucción y reduce de modo significativo el hinchamiento de las garras mediante la inhibición de las citocinas y la expresión de la colagenasa.

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, caracterizada por la presencia de un proceso inflamatorio celular y por una hiper-respuesta bronquial asociada a cambios estructurales de las vías
50 respiratorias. Se ha observado que este trastorno puede desencadenarse por muchos tipos de células de las vías respiratorias, incluidos los linfocitos T, los eosinófilos, los mastocitos, los neutrófilos y las células epiteliales. Las JNK han emergido como dianas terapéuticas prometedoras para el tratamiento del asma, basado en los recientes estudios de revisión de planteamiento: se ha puesto de manifiesto que los inhibidores de la JNK bloquean de modo significativo la producción de RANTES en células lisas activadas de las vías respiratorias humanas. Lo que es más importante, se ha observado que los inhibidores de JNK tienen buena eficacia en modelos crónicos de ratas y ratones por su capacidad de reducir la infiltración celular, la inflamación, la hiper-respuesta, la proliferación de células de músculo liso y la producción de IgE. Estas observaciones sugieren un rol importante de las JNK en la inflamación alérgica, en los procesos de remodelación de las vías respiratorias asociados con la tendencia a la hiper-respuesta. Por lo tanto, se espera que el bloqueo de la actividad de las JNK sea beneficioso para el
60 tratamiento del asma.

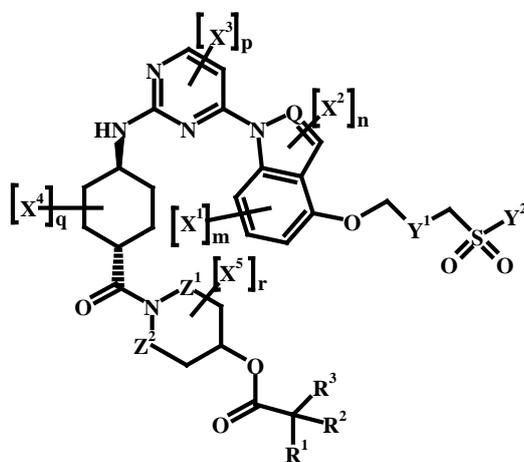
La diabetes de tipo 2 es la enfermedad metabólica más grave y predominante, que se caracteriza por la resistencia a la insulina y el desequilibrio en la secreción de insulina como resultado de una inflamación crónica de nivel bajo y un metabolismo anormal de lípidos asociado con un estrés oxidante. Se ha publicado que la actividad de las JNK se eleva de forma anormal en varios tejidos diana diabéticos en condiciones de obesidad y diabetes. La activación del mecanismo de la JNK mediante citocinas pro-inflamatorias y estrés oxidante regula de modo negativo la

señalización de la insulina a través de la fosforilación del sustrato llamado *insulin receptor substrate-1* (IRS-1) en la Ser³⁰⁷, por consiguiente contribuyen a la resistencia a la insulina y a la tolerancia de la glucosa. Se han obtenido indicios genéticos concluyentes de estudios elegantes con modelos animales empleando ratones *jnk^{-/-}* cruzados con ratones genéticamente obesos (*ob/ob*) o con ratones obesos a raíz de la dieta ingerida. La pérdida de las funciones de la JNK1 (*JNK1^{-/-}*), pero no de las JNK2 (*jnk2^{-/-}*), protege a los ratones obesos del aumento de peso, aumenta los niveles de estado constante de glucosa en la sangre y disminuye los niveles de insulina en plasma. Estos estudios demuestran la utilidad de los inhibidores de JNK para el tratamiento de la obesidad/diabetes de tipo 2.

Las enfermedades neurodegenerativas, como son la enfermedad de Alzheimer (AD), la de Parkinson (PD) y la apoplejía, son enfermedades del SNC que se caracterizan por la pérdida sináptica, la atrofia y la muerte neuronal. Se ha constatado que el mecanismo de la JNK que conduce a la activación de la c-Jun desempeña un rol causal en la apoptosis de neuronas embrionarias primarias aisladas y líneas celulares neuronales múltiples después de la inducción de una gran variedad de estímulos. Se ha observado la sobre-activación de la JNK en cerebros humanos de pacientes de AD o en secciones de cerebros de roedores derivados de modelos animales de enfermedades neurodegenerativas. Por ejemplo, se detectan más fosfo-JNK en los cerebros "post-mortem" de pacientes de AD. La administración del péptido inhibidor de JNK (péptido JIP-1) en el modelo de AD de roedores inducida por la administración de péptido β -amiloide previene el desequilibrio de la plasticidad sináptica. En los modelos animales de la PD (modelo MPTP), se observan niveles elevados de fosfo-MKK4 y fosfo-JNK de modo concomitante con la muerte de células neuronales. La transferencia genética adenovírica del péptido inhibidor de la JNK (péptido JIP-1) hacia el cuerpo estriado de los ratones atenúa el desequilibrio de la conducta por inhibición de la JNK mediada por el MPTP, la activación de c-Jun y de caspasa, por consiguiente bloquea la muerte de células neuronales en la sustancia negra. Además, en el modelo animal de apoplejía isquémica inducida por la excitotoxicidad de glutamato, los ratones deficientes en JNK3, pero no en JNK1 ni en JNK2, se muestran resistentes al ataque epiléptico mediado por el ácido caínico (agonista de receptor de glutamato) o a la muerte neuronal. Estos datos sugieren que la JNK3 es causante sobre todo de la excitotoxicidad del glutamato, un importante componente de los estados patológicos isquémicos. En su conjunto, estos datos sugieren que las JNK son dianas atractivas para el tratamiento de múltiples enfermedades del SNC asociadas con la muerte de células neuronales.

El crecimiento celular incontrolado, la proliferación y la migración junto con una angiogénesis descontrolada conducen a la formación de tumores malignos. El mecanismo de transducción de señales de la JNK puede que actúe de forma no exclusiva en la apoptosis, la activación persistente de la JNK conduce a la activación de la AP1, que se ha observado recientemente como implicada en la supervivencia celular de tipos de cáncer específicos, como son los tumores gliales y la BCL-ABL transformada en linfoblastos B. En el caso de tumores gliales, se ha observado una mayor actividad JNK/AP1 en la mayor parte de las muestras de tumores cerebrales primarios. Para los linfoblastos B transformados, se constata que la BCL-ABL activa el mecanismo de la JNK, que a su vez, incrementa la expresión del gen *bcl-2* anti-apoptótico. Es interesante reseñar que la resistencia multi-fármaco y la hiper-proliferación observada en el tratamiento de pacientes de A ML DE (leucemia mieloide aguda) refractarios al tratamiento se ha asociado causalmente con la actividad JNK persistente, presente en estas muestras de AML. La activación de JNK en células leucémicas da como resultado una expresión inducida de bombas de eflujo, por ejemplo la *mdr1* y la *MRP1*, que provocan la resistencia a múltiples fármacos. Además, los genes con un beneficio de supervivencia, en respuesta al estrés oxidante, incluida la glutatióna-S-transferasa π y la γ -glutamyl-cisteína-sintasa, se regulan en sentido creciente cuando se activa el mecanismo de la JNK.

En un aspecto de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula I



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:
cada uno de R¹ y R² es con independencia H o alquilo inferior;

- o R^1 y R^2 juntos forman un anillo cicloalquilo opcionalmente sustituido por uno o más R^2 ;
 R^2 es alquilo inferior, hidroxilo, halógeno, amino, alcoxi inferior, hidroxialquilo inferior, o haloalquilo inferior;
 R^3 es H o $N(R^4)(R^5)$;
 R^4 es H, alquilo inferior o $C(=O)OR^4$;
- 5 R^4 es H o alquilo inferior;
 R^5 es H o alquilo inferior;
o R^2 y R^3 juntos forman un anillo heterocíclico, opcionalmente sustituido por uno o más R^2 ;
Q es CH o N;
 Z^1 es $(CH_2)_u$;
- 10 u es el número 0 ó 1;
 Z^2 es $(CH_2)_v$;
v es el número 0 ó 1;
 X^1 es alquilo inferior, alcoxi inferior, haloalquilo inferior, o hidroxilo;
m es el número 0, 1 ó 2;
- 15 X^2 es alquilo inferior, alcoxi inferior, o haloalquilo inferior;
n es el número 0 ó 1;
 X^3 es alquilo inferior, alcoxi inferior, o haloalquilo inferior;
p es el número 0 ó 1;
 X^4 es alquilo inferior, alcoxi inferior, haloalquilo inferior, hidroxilo, hidroxialquilo inferior, o halógeno;
- 20 q es el número 0, 1 ó 2;
 X^5 es alquilo inferior, alcoxi inferior, haloalquilo inferior, hidroxilo, hidroxialquilo inferior, o halógeno;
r es el número 0, 1 ó 2;
 Y^1 es $CH(Y^1)$;
 Y^1 es H o alquilo inferior;
- 25 Y^2 es H o Y^2 ;
 Y^2 es alquilo inferior, $N(Y^{2'})_2$, haloalquilo inferior o heteroalquilo inferior;
cada $Y^{2'}$ es con independencia H, alquilo inferior, cicloalquilo inferior, fenilo, o heterocicloalquilo inferior;
o los dos $Y^{2'}$ juntos forman un anillo heterocíclico.
- 30 En ciertas formas de ejecución del compuesto anterior, m es el número 0, n es el número 0, p es el número 0, Q es CH, q es el número 0, r es el número 0, u es el número 1, v es el número 1, Y^1 es H, Y^2 es Y^2 , e Y^2 es metilo.
- En ciertas formas de ejecución del compuesto anterior, m es el número 0, n es el número 0, p es el número 0, Q es CH, q es el número 0, R^1 es H, r es el número 0, u es el número 1, v es el número 1, Y^1 es H, Y^2 es Y^2 e Y^2 es metilo.
- 35 En ciertas formas de ejecución del compuesto de la fórmula I, R^3 es H.
- En ciertas formas de ejecución del compuesto de la fórmula I, R^2 es alquilo inferior.
- 40 En ciertas formas de ejecución del compuesto de la fórmula I, R^2 es metilo.
- En ciertas formas de ejecución del compuesto de la fórmula I, R^2 es metilo y R^4 es alquilo inferior.
- 45 En ciertas formas de ejecución del compuesto de la fórmula I, R^2 es metilo y R^4 es metilo.
- En ciertas formas de ejecución del compuesto de la fórmula I, R^3 es alquilo inferior.
- En ciertas formas de ejecución del compuesto de la fórmula I, R^3 es metilo.
- 50 En ciertas formas de ejecución del compuesto de la fórmula I, R^3 es etilo.
- En ciertas formas de ejecución del compuesto de la fórmula I, R^4 es alquilo inferior.
- 55 En ciertas formas de ejecución del compuesto de la fórmula I, R^4 es metilo.
- En ciertas formas de ejecución del compuesto de la fórmula I, R^4 es etilo.
- En ciertas formas de ejecución del compuesto de la fórmula I, R^3 es metilo.
- 60 En ciertas formas de ejecución del compuesto de la fórmula I, R^2 es H.
- En ciertas formas de ejecución del compuesto de la fórmula I, R^4 es H.
- 65 En ciertas formas de ejecución del compuesto de la fórmula I, R^2 es alquilo inferior.

En ciertas formas de ejecución del compuesto de la fórmula I, R² es metilo.

En ciertas formas de ejecución del compuesto de la fórmula I, R² es iso-propilo.

5 En ciertas formas de ejecución del compuesto de la fórmula I, R² es sec-butilo.

En ciertas formas de ejecución del compuesto de la fórmula I, R² es iso-butilo.

En ciertas formas de ejecución del compuesto de la fórmula I, R² y R³ juntos forman un anillo heterocíclico.

10 En ciertas formas de ejecución del compuesto de la fórmula I, R² y R³ juntos forman un anillo pirrolidinilo.

En ciertas formas de ejecución del compuesto de la fórmula I, R⁴ es H.

En ciertas formas de ejecución del compuesto de la fórmula I, R⁴ es alquilo inferior.

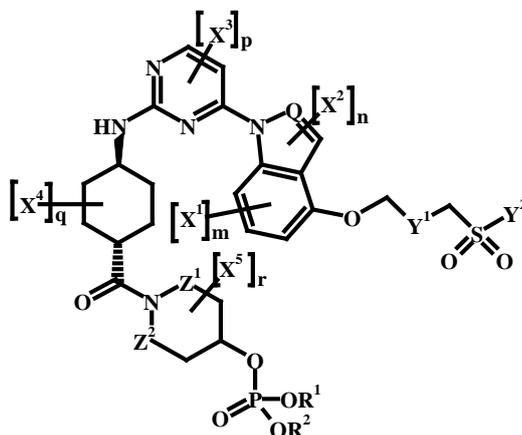
15

En ciertas formas de ejecución del compuesto de la fórmula I, R⁴ es metilo.

En ciertas formas de ejecución del compuesto de la fórmula I, m es el número 0, n es el número 0, p es el número 0, Q es CH, q es el número 0, R¹ es H, r es el número 0, u es el número 1, v es el número 1, Y¹ es H, Y² es Y^{2'}, Y^{2''} es N(Y^{2''})₂, y los dos Y^{2''} son H.

20

En un aspecto, esta solicitud describe un compuesto de la fórmula II



II

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

25 en la que:

R¹ y R² en cada caso con independencia entre sí son H o alquilo inferior;

Q es CH o N;

Z¹ es (CH₂)_u;

u es el número 0 ó 1;

30 Z² es (CH₂)_v;

v es el número 0 ó 1;

X¹ es alquilo inferior, alcoxi inferior, haloalquilo inferior o hidroxilo;

m es el número 0, 1 ó 2;

X² es alquilo inferior, alcoxi inferior, o haloalquilo inferior;

35 n es el número 0 ó 1;

X³ es alquilo inferior, alcoxi inferior, o haloalquilo inferior;

p es el número 0 ó 1;

X⁴ es alquilo inferior, alcoxi inferior, haloalquilo inferior, hidroxilo, hidroxilalquilo inferior o halógeno;

q es el número 0, 1 ó 2;

40 X⁵ es alquilo inferior, alcoxi inferior, haloalquilo inferior, hidroxilo, hidroxilalquilo inferior o halógeno;

r es el número 0, 1 ó 2;

Y¹ es CH(Y^{1'});

Y^{1'} es H, alquilo inferior, o Y^{1'} e Y^{2'} juntos forman un anillo heterocíclico;

Y² es H o Y^{2'};

45 Y^{2'} es alquilo inferior, N(Y^{2''})₂, haloalquilo inferior o heteroalquilo inferior; y

cada Y^{2''} es con independencia H, alquilo inferior, cicloalquilo inferior, fenilo, heterocicloalquilo inferior o los dos Y^{2''} juntos forman un anillo heterocíclico.

En ciertas formas de ejecución del compuesto de la fórmula II, m es el número 0, n es el número 0, p es el número 0,

50 Q es CH, q es el número 0, r es el número 0, u es el número 1, v es el número 1, Y^{1'} es H, Y^{2'} es Y^{2'} e Y^{2''} es metilo.

En ciertas formas de ejecución del compuesto de la fórmula II, m es el número 0, n es el número 0, p es el número 0, Q es CH, q es el número 0, R¹ es H, r es el número 0, u es el número 1, v es el número 1, Y¹ es H, Y² es Y^{2'} e Y^{2''} es metilo.

5 En ciertas formas de ejecución del compuesto de la fórmula II, R² es H.

En ciertas formas de ejecución del compuesto de la fórmula II, R² es alquilo inferior.

En ciertas formas de ejecución del compuesto de la fórmula II, R² es metilo.

10 En ciertas formas de ejecución del compuesto de la fórmula II, m es el número 0, n es el número 0, p es el número 0, Q es CH, q es el número 0, R¹ es alquilo inferior, r es el número 0, u es el número 1, v es el número 1, Y¹ es H, Y² es metilo, Z¹ es CH₂ y Z² es CH₂.

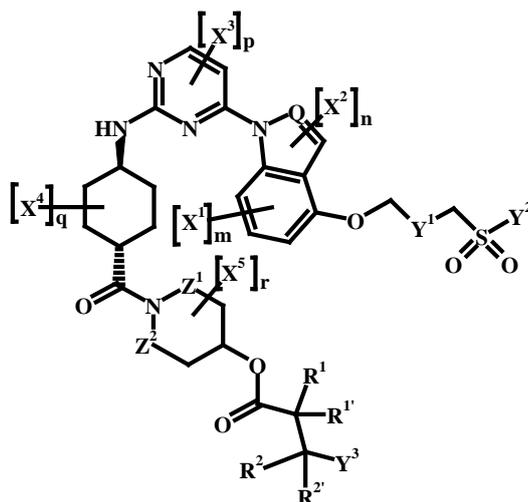
15 En ciertas formas de ejecución del compuesto de la fórmula II, R¹ es metilo.

En ciertas formas de ejecución del compuesto de la fórmula II, R² es alquilo inferior.

En ciertas formas de ejecución del compuesto de la fórmula II, R¹ es metilo y R² es alquilo inferior.

20 En ciertas formas de ejecución del compuesto de la fórmula II, R¹ es metilo y R² es metilo.

En un aspecto, esta solicitud describe un compuesto de la fórmula III



III

25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R¹ y R^{1'} con independencia entre sí son H o alquilo inferior;

R² es H o alquilo inferior;

30 R^{2'} y R³ con independencia entre sí son H o alquilo inferior, o R^{2'} y R³ juntos forman un anillo heterocíclico, opcionalmente sustituido por uno o más R^{3'};

R^{3'} es alquilo inferior, hidroxilo, halógeno, heteroalquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxialquilo inferior o haloalquilo inferior;

R⁴ y R⁵ con independencia entre sí son H o alquilo inferior;

Q es CH o N;

35 Z¹ es (CH₂)_u;

u es el número 0 ó 1;

Z² es (CH₂)_v;

v es el número 0 ó 1;

X¹ es alquilo inferior, alcoxi inferior, haloalquilo inferior o hidroxilo;

40 m es el número 0, 1 ó 2;

X² es alquilo inferior, alcoxi inferior o haloalquilo inferior;

n es el número 0 ó 1;

X³ es alquilo inferior, alcoxi inferior o haloalquilo inferior;

p es el número 0 ó 1;

45 X⁴ es alquilo inferior, alcoxi inferior, haloalquilo inferior, hidroxilo, hidroxialquilo inferior o halógeno;

q es el número 0, 1 ó 2;

X⁵ es alquilo inferior, alcoxi inferior, haloalquilo inferior, hidroxilo, hidroxialquilo inferior o halógeno;

r es el número 0, 1 ó 2;

Y^1 es $CH(Y^1)$;

Y^1 es H o alquilo inferior;

Y^2 es H o Y^2 ;

- 5 Y^2 es alquilo inferior, $N(Y^2)_2$, haloalquilo inferior o heteroalquilo inferior;
o Y^1 e Y^2 juntos forman un anillo heterocíclico;

cada Y^2 es con independencia H, alquilo inferior, cicloalquilo inferior, fenilo, o heterocicloalquilo inferior;

o los dos Y^2 juntos forman un anillo heterocíclico; y

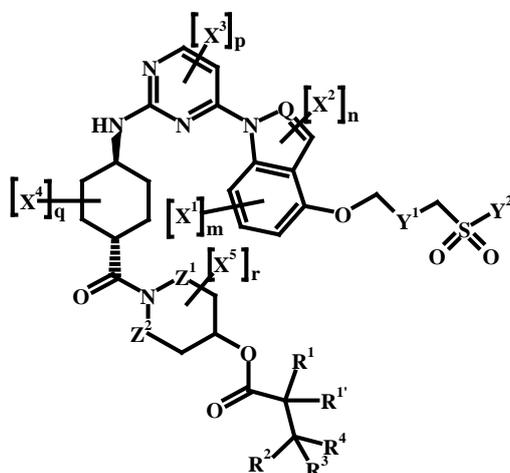
Y^3 es $N(R^3)(R^4)$ o $N(R^3)(R^4)(R^5)^+$.

10

En ciertas formas de ejecución del compuesto de la fórmula III, m es el número 0, n es el número 0, p es el número 0, Q es CH, q es el número 0, r es el número 0, u es el número 1, v es el número 1, Y^1 es H, Y^2 es Y^2 e Y^2 es metilo.

- 15 En ciertas formas de ejecución del compuesto de la fórmula III, m es el número 0, n es el número 0, p es el número 0, Q es CH, q es el número 0, R^1 es H, r es el número 0, u es el número 1, v es el número 1, Y^1 es H, Y^2 es Y^2 e Y^2 es metilo.

En un aspecto, esta solicitud describe un compuesto de la fórmula IV



20

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
en la que:

R^1 y $R^{1'}$ con independencia entre sí son H o alquilo inferior;

R^2 y R^3 con independencia entre sí son H o alquilo inferior;

- 25 R^4 es H, alquilo inferior, alcoxi inferior, o $-C(=O)OR^1$;

Q es CH o N;

Z^1 es $(CH_2)_u$;

u es el número 0 ó 1;

Z^2 es $(CH_2)_v$;

- 30 v es el número 0 ó 1;

X^1 es alquilo inferior, alcoxi inferior, haloalquilo inferior o hidroxilo;

m es el número 0, 1 ó 2;

X^2 es alquilo inferior, alcoxi inferior, o haloalquilo inferior;

n es el número 0 ó 1;

- 35 X^3 es alquilo inferior, alcoxi inferior, o haloalquilo inferior;

p es el número 0 ó 1;

X^4 es alquilo inferior, alcoxi inferior, haloalquilo inferior, hidroxilo, hidroxilalquilo inferior, o halógeno;

q es el número 0, 1 ó 2;

X^5 es alquilo inferior, alcoxi inferior, haloalquilo inferior, hidroxilo, hidroxilalquilo inferior o halógeno;

- 40 r es el número 0, 1 ó 2;

Y^1 es $CH(Y^1)$;

Y^1 es H o alquilo inferior;

Y^2 es H o Y^2 ;

Y^2 es alquilo inferior, $N(Y^2)_2$, haloalquilo inferior o heteroalquilo inferior;

- 45 o Y^1 e Y^2 juntos forman un anillo heterocíclico; y

cada Y^2 es con independencia H, alquilo inferior, cicloalquilo inferior, fenilo o heterocicloalquilo inferior;

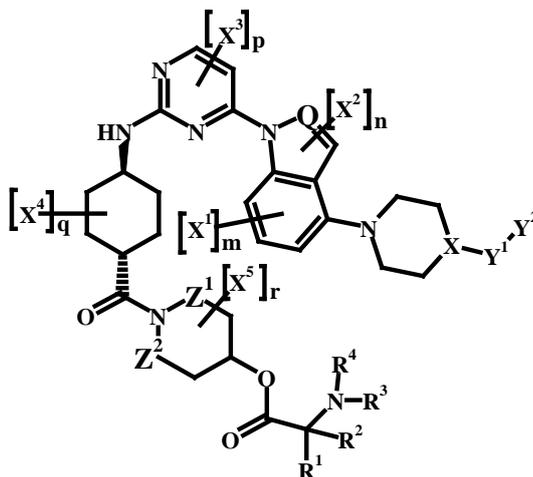
o los dos Y^2 juntos forman un anillo heterocíclico.

IV

En ciertas formas de ejecución del compuesto de la fórmula IV, m es el número 0, n es el número 0, p es el número 0, Q es CH, q es el número 0, r es el número 0, u es el número 1, v es el número 1, Y¹ es H, Y² es Y^{2'} e Y^{2''} es metilo.

- 5 En ciertas formas de ejecución del compuesto de la fórmula IV, m es el número 0, n es el número 0, p es el número 0, Q es CH, q es el número 0, R¹ es H, r es el número 0, u es el número 1, v es el número 1, Y¹ es H, Y² es Y^{2'}, e Y^{2''} es metilo.

En un aspecto, esta solicitud describe un compuesto de la fórmula V



10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R¹ es H o alquilo inferior, o R¹ y R² juntos forman un anillo cicloalquilo opcionalmente sustituido por uno o más R^{2'};

15 R² es alquilo inferior, hidroxilo, halógeno, heteroalquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxialquilo inferior o haloalquilo inferior;

R² y R³ con independencia entre sí son H o alquilo inferior, o R² y R³ juntos forman un anillo heterocíclico, opcionalmente sustituido por uno o más R^{2'};

R⁴ es H o alquilo inferior;

Q es CH o N;

20 Z¹ es (CH₂)_u;

u es el número 0 ó 1;

Z² es (CH₂)_v;

v es el número 0 ó 1;

X es N o CH;

25 X¹ es alquilo inferior, alcoxi inferior, haloalquilo inferior o hidroxilo;

m es el número 0, 1 ó 2;

X² es alquilo inferior, alcoxi inferior o haloalquilo inferior;

n es el número 0 ó 1;

X³ es alquilo inferior, alcoxi inferior o haloalquilo inferior;

30 p es el número 0 ó 1;

X⁴ es alquilo inferior, alcoxi inferior, haloalquilo inferior, hidroxilo, hidroxialquilo inferior o halógeno;

q es el número 0, 1 ó 2;

X⁵ es alquilo inferior, alcoxi inferior, haloalquilo inferior, hidroxilo, hidroxialquilo inferior o halógeno;

r es el número 0, 1 ó 2;

35 Y¹ es C(=O) o S(=O)₂;

Y² es H o Y^{2'};

Y^{2'} es alquilo inferior, N(Y^{2''})₂, haloalquilo inferior o heteroalquilo inferior; y

cada Y^{2''} es con independencia H, alquilo inferior, cicloalquilo inferior, fenilo, heterocicloalquilo inferior, o los dos Y^{2''} juntos forman un anillo heterocíclico.

40

En ciertas formas de ejecución del compuesto de la fórmula V, m es el número 0, n es el número 0, p es el número 0, Q es CH, q es el número 0, r es el número 0, u es el número 1 y v es el número 1.

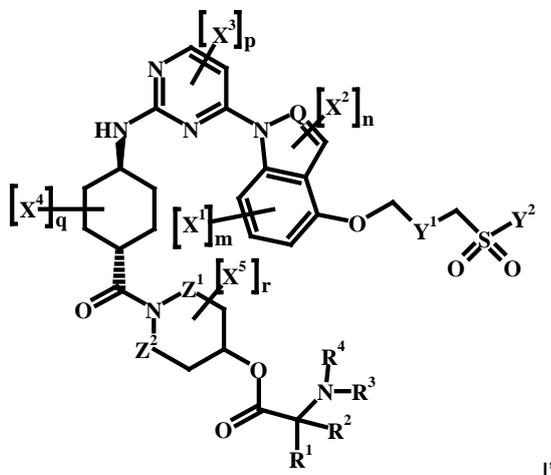
En ciertas formas de ejecución del compuesto de la fórmula V, m es el número 0, n es el número 0, p es el número 0, Q es CH, q es el número 0, R¹ es H, r es el número 0, u es el número 1 y v es el número 1.

45

En ciertas formas de ejecución del compuesto de la fórmula V, X es CH, Y¹ es S(=O)₂, Y² es Y^{2'} e Y^{2''} es metilo.

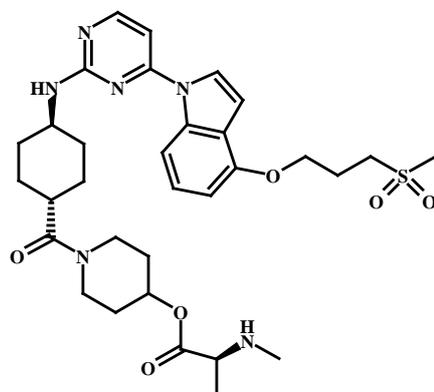
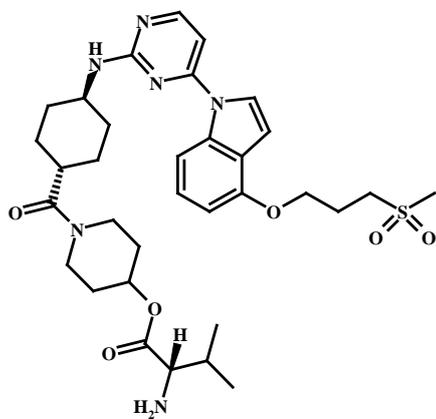
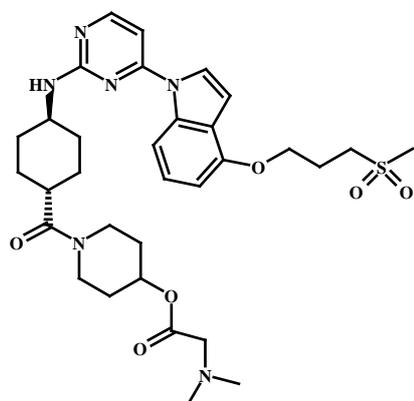
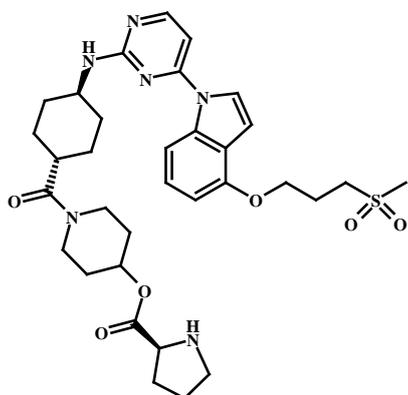
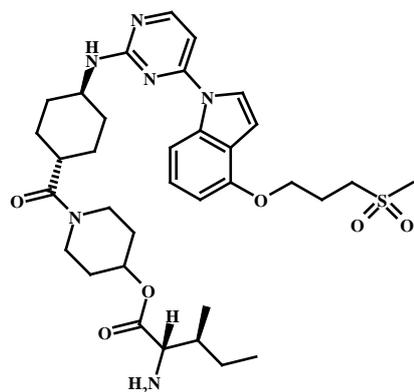
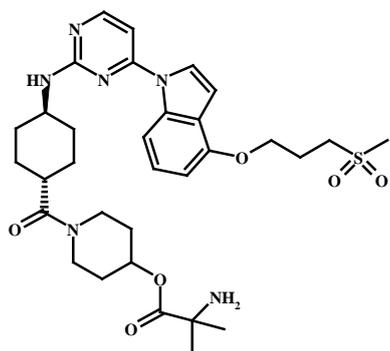
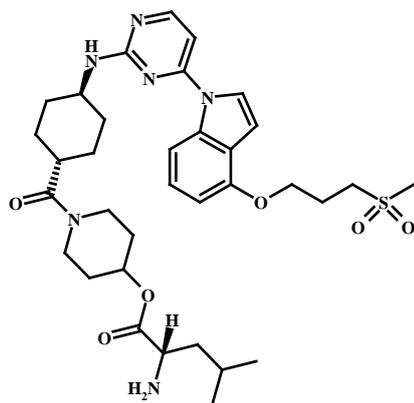
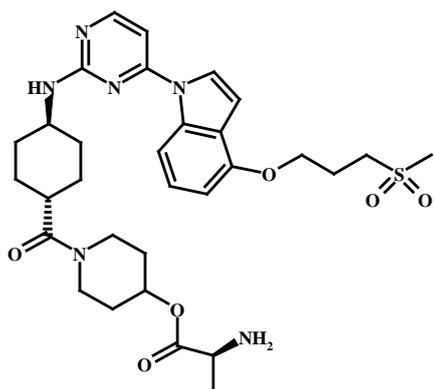
En ciertas formas de ejecución del compuesto de la fórmula V, X es N, Y¹ es C(=O), Y² es Y^{2'} e Y^{2''} es metilo.

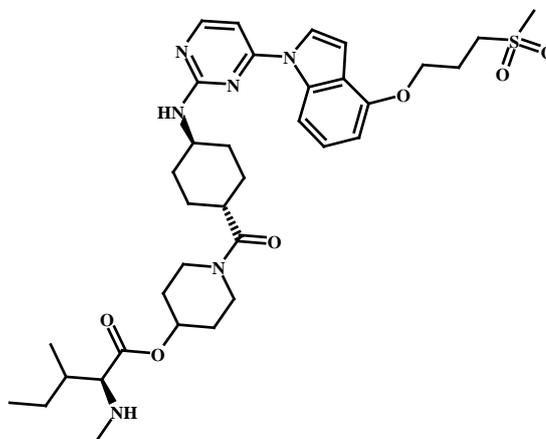
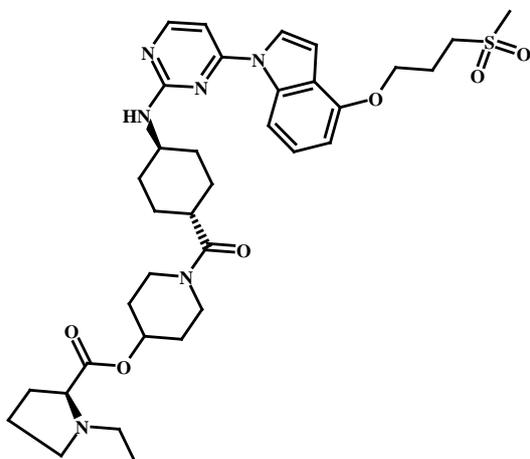
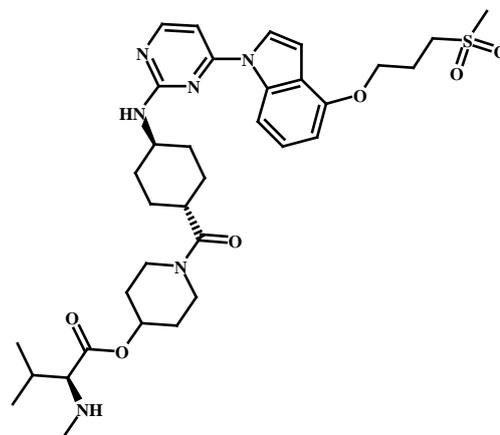
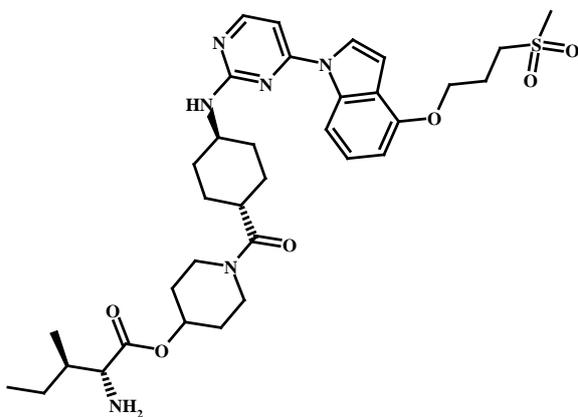
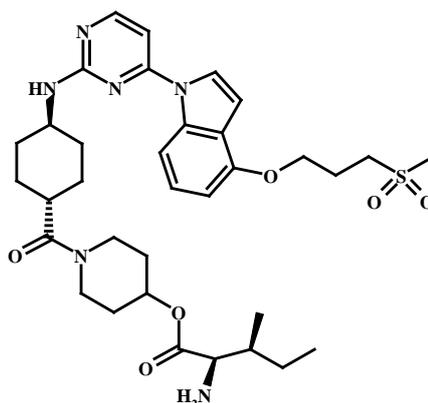
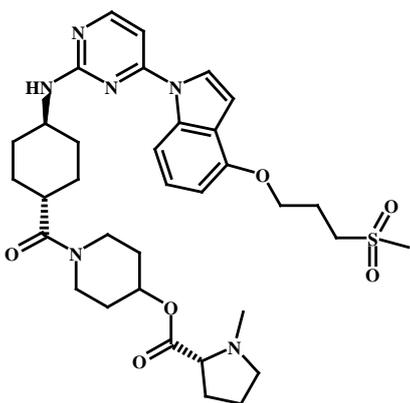
En un aspecto, esta solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I'

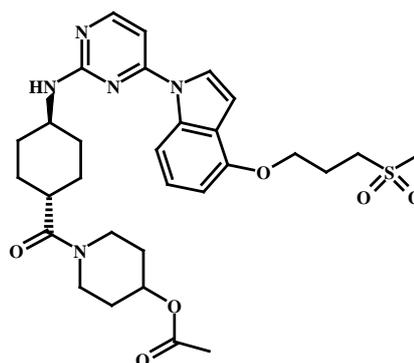
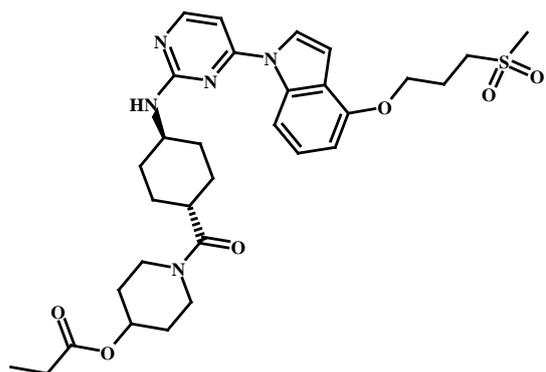
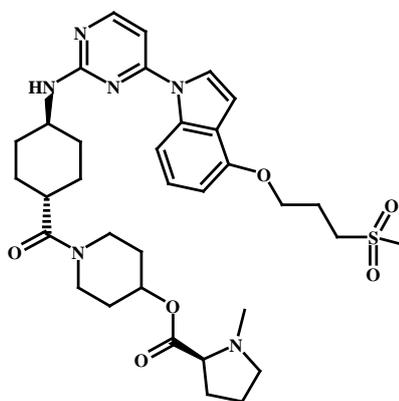
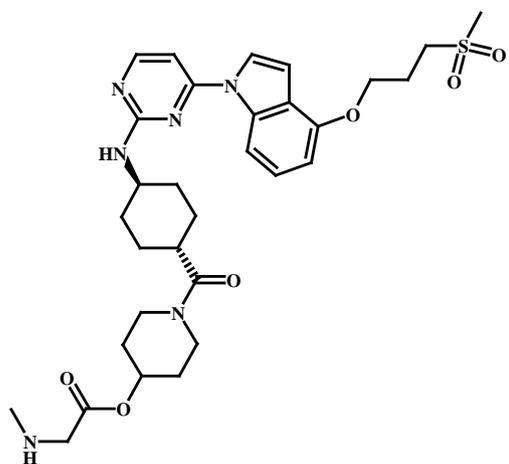
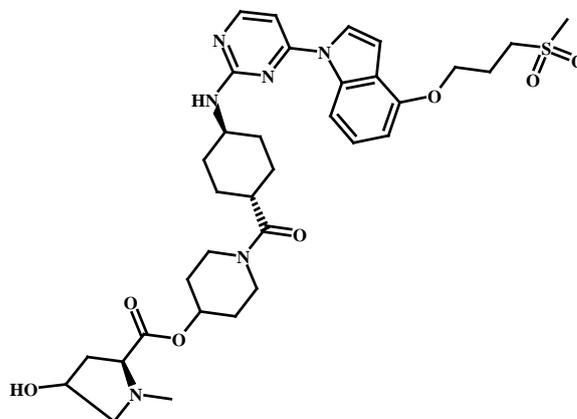
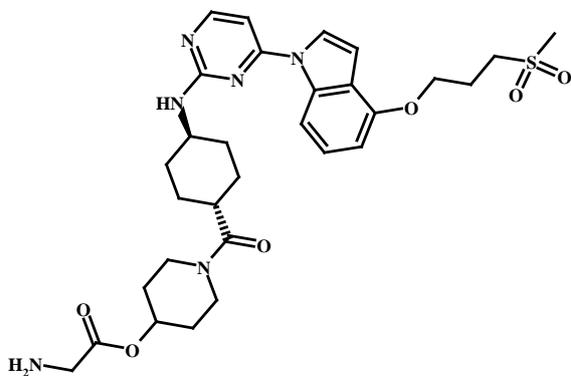
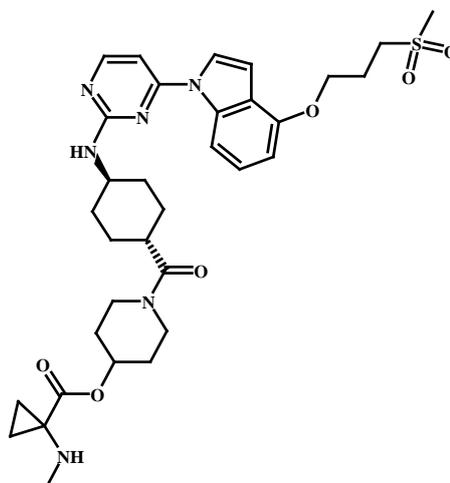
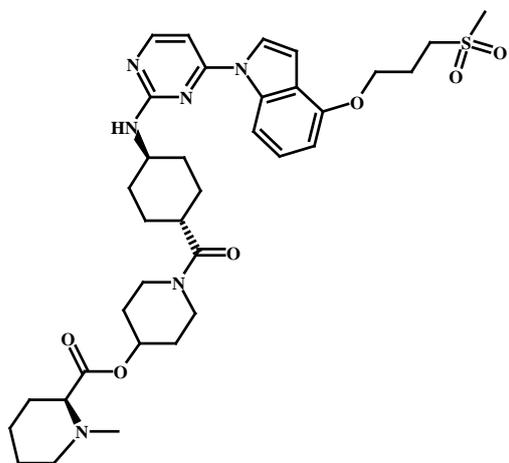


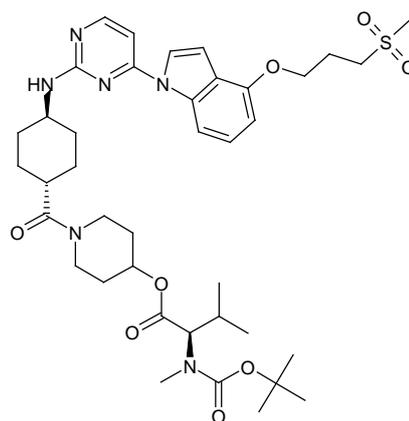
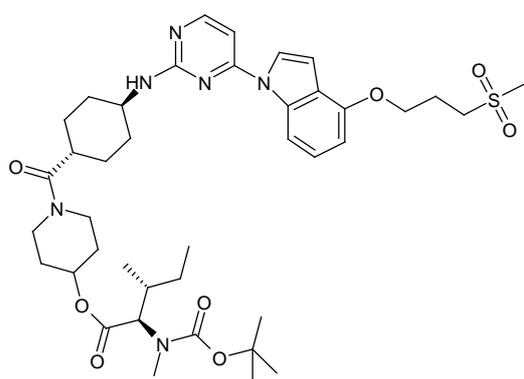
I'

- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
 en la que:
 R¹ es H o alquilo inferior, o R¹ y R² juntos forman un anillo cicloalquilo opcionalmente sustituido por uno o más R^{2'};
 R² es alquilo inferior, hidroxilo, halógeno, heteroalquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxialquilo inferior o haloalquilo inferior;
- 10 R² y R³ con independencia entre sí son H o alquilo inferior, o R² y R³ juntos forman un anillo heterocíclico, opcionalmente sustituido por uno o más R^{2'};
 R⁴ es H o alquilo inferior;
 Q es CH o N;
 Z¹ es (CH₂)_u;
- 15 u es el número 0 ó 1;
 Z² es (CH₂)_v;
 v es el número 0 ó 1;
 X¹ es alquilo inferior, alcoxi inferior, haloalquilo inferior o hidroxilo;
 m es el número 0, 1 ó 2;
- 20 X² es alquilo inferior, alcoxi inferior, o haloalquilo inferior;
 n es el número 0 ó 1;
 X³ es alquilo inferior, alcoxi inferior, o haloalquilo inferior;
 p es el número 0 ó 1;
 X⁴ es alquilo inferior, alcoxi inferior, haloalquilo inferior, hidroxilo, hidroxialquilo inferior o halógeno;
- 25 q es el número 0, 1 ó 2;
 X⁵ es alquilo inferior, alcoxi inferior, haloalquilo inferior, hidroxilo, hidroxialquilo inferior o halógeno;
 r es el número 0, 1 ó 2;
 Y¹ es CH(Y^{1'});
 Y^{1'} es H, alquilo inferior, o Y^{1'} e Y^{2'} juntos forman un anillo heterocíclico;
- 30 Y² es H o Y^{2'};
 Y^{2'} es alquilo inferior, N(Y^{2''})₂, haloalquilo inferior o heteroalquilo inferior; y
 cada Y^{2''} es con independencia H, alquilo inferior, cicloalquilo inferior, fenilo, heterocicloalquilo inferior, o los dos Y^{2''}
 juntos forman un anillo heterocíclico.
- 35 En un aspecto, esta solicitud proporciona un compuesto elegido entre el grupo formado por:

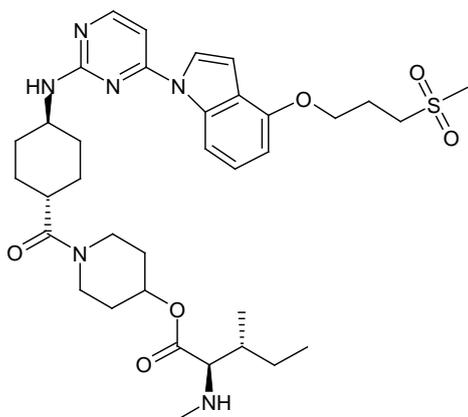








y



La solicitud proporciona un compuesto elegido entre el grupo formado por:

- 5 (S)-2-amino-propionato de 1-(4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidin-2-ilamino}-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-ilo;
 2-amino-2-metil-propionato de 1-(4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidin-2-ilamino}-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-ilo;
 (S)-2-amino-4-metil-pentanoato de 1-(4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidin-2-ilamino}-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-ilo;
 10 (2S,3S)-2-amino-3-metil-pentanoato de 1-(4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidin-2-ilamino}-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-ilo;
 (S)-pirrolidina-2-carboxilato de 1-(4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidin-2-ilamino}-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-ilo;
 15 (S)-2-amino-3-metil-butirato de 1-(4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidin-2-ilamino}-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-ilo;
 (R)-1-metil-pirrolidina-2-carboxilato de 1-(4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidin-2-ilamino}-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-ilo;
 dimetilamino-acetato de 1-(4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidin-2-ilamino}-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-ilo;
 20 (S)-2-metilamino-propionato de 1-(4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidin-2-ilamino}-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-ilo;
 (2R,3S)-2-amino-3-metil-pentanoato de 1-(4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidin-2-ilamino}-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-ilo;
 (2R,3R)-2-amino-3-metil-pentanoato de 1-(4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidin-2-ilamino}-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-ilo;
 25 (R)-3-metil-2-metilamino-butirato de 1-(4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidin-2-ilamino}-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-ilo;
 (2R,3R)-3-metil-2-metilamino-pentanoato de 1-(4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidin-2-ilamino}-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-ilo;
 30 (S)-1-etil-pirrolidina-2-carboxilato de 1-(4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidin-2-ilamino}-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-ilo;
 1-metilamino-ciclopropanocarboxilato de 1-(4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidin-2-ilamino}-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-ilo;

- (S)-1-metil-piperidina-2-carboxilato de 1-(4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidin-2-ilamino}-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-ilo;
 amino-acetato de 1-(4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidin-2-ilamino}-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-ilo;
- 5 metilamino-acetato de 1-(4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidin-2-ilamino}-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-ilo;
 propionato de 1-(4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidin-2-ilamino}-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-ilo;
- (S)-4-hidroxi-1-metil-pirrolidina-2-carboxilato de 1-(4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidin-2-ilamino}-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-ilo;
- 10 (S)-1-metil-pirrolidina-2-carboxilato de 1-(4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidin-2-ilamino}-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-ilo;
 acetato de 1-(4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidin-2-ilamino}-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-ilo;
- (2R,3R)-2-(tert-butoxicarbonil-metil-amino)-3-metil-pentanoato de 1-(4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidin-2-ilamino}-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-ilo; y
- 15 (R)-2-(tert-butoxicarbonil-metil-amino)-3-metil-butirato de 1-(4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidin-2-ilamino}-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-ilo.
- En un aspecto, esta solicitud describe un método para tratar un trastorno mediado por las JNK en un sujeto que padece dicho trastorno mediado por las JNK, dicho método consiste en administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de uno cualquiera de los compuestos antes descritos.
- 20 En ciertas formas de ejecución del método de tratamiento de un trastorno mediado por las JNK, el trastorno mediado por las JNK se caracteriza por la proliferación celular.
- En ciertas formas de ejecución del método de tratamiento de un trastorno mediado por las JNK, el trastorno mediado por las JNK es la artritis.
- 25 En ciertas formas de ejecución del método de tratamiento de un trastorno mediado por las JNK, la artritis es la artritis reumatoide.
- 30 En ciertas formas de ejecución del método de tratamiento de un trastorno mediado por las JNK, el trastorno mediado por las JNK es el asma.
- En ciertas formas de ejecución del método de tratamiento de un trastorno mediado por las JNK, el trastorno mediado por las JNK es la diabetes.
- 35 En ciertas formas de ejecución del método de tratamiento de un trastorno mediado por las JNK, el trastorno mediado por las JNK es la enfermedad de Alzheimer.
- 40 En ciertas formas de ejecución del método de tratamiento de un trastorno mediado por las JNK, el trastorno mediado por las JNK es la enfermedad de Parkinson.
- En ciertas formas de ejecución del método de tratamiento de un trastorno mediado por las JNK, el trastorno mediado por las JNK es la apoplejía isquémica.
- 45 En ciertas formas de ejecución del método de tratamiento de un trastorno mediado por las JNK, el trastorno mediado por las JNK es el cáncer.
- En ciertas formas de ejecución del método de tratamiento del trastorno mediado por las JNK, en las que el trastorno mediado por las JNK es el cáncer, el cáncer es un cáncer cerebral.
- 50 En ciertas formas de ejecución del método de tratamiento del trastorno mediado por las JNK, en el que el trastorno mediado por las JNK es el cáncer, el cáncer es la leucemia.
- En un aspecto, la solicitud describe un método de tratamiento de un trastorno mediado por las JNK en un sujeto que padece dicho trastorno mediado por las JNK, por ejemplo la proliferación celular, la artritis, el asma, la diabetes, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la apoplejía isquémica o el cáncer, dicho método consiste en administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de uno cualquiera de los compuestos antes descritos.
- 55 En un aspecto, la solicitud proporciona una composición farmacéutica que contiene un compuesto según una cualquiera de las formas de ejecución anteriores, mezclado por lo menos con un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- En un aspecto, la solicitud proporciona un proceso para la obtención del compuesto de la fórmula I, que consiste en los pasos de:
- 60
- 65 a) hacer reaccionar el 4-(3-metilsulfanil-propoxi)-1H-indol con la 4-cloro-2-metilsulfanil-pirimidina;
 b) hacer reaccionar el producto del paso a) con un agente oxidante;

c) hacer reaccionar el producto del paso b) con 4-amino-ciclohexanocarboxilato de etilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

d) hacer reaccionar el producto del paso c) con una base;

e) hacer reaccionar el producto del paso d) con piperidin-4-ol y HBTU; y

5 f) hacer reaccionar el producto del paso e) con un aminoácido sustituido o sin sustituir y HBTU.

En ciertas formas de ejecución del proceso anterior, el aminoácido es la prolina.

En ciertas formas de ejecución del proceso anterior, el aminoácido es la N-metil-prolina.

10

En ciertas formas de ejecución del proceso anterior, el aminoácido es alanina.

En ciertas formas de ejecución del proceso anterior, el aminoácido es N-metil-alanina.

15 En ciertas formas de ejecución del proceso anterior, el aminoácido es isoleucina.

En ciertas formas de ejecución del proceso anterior, el aminoácido es N-metil-isoleucina.

En ciertas formas de ejecución del proceso anterior, el aminoácido es glicina.

20

En ciertas formas de ejecución del proceso anterior, el aminoácido es N-metil-glicina.

En ciertas formas de ejecución del proceso anterior, el aminoácido es valina.

25 En ciertas formas de ejecución del proceso anterior, el aminoácido es N-metil-valina.

En ciertas formas de ejecución del proceso anterior, el aminoácido es leucina.

En ciertas formas de ejecución del proceso anterior, el aminoácido es N-metil-leucina.

30

En un aspecto, la solicitud proporciona un proceso para la obtención del compuesto de la fórmula I, que consiste en los pasos de:

35 a) hacer reaccionar la 4-(3-metanosulfonil-propoxi)-1H-indol con 2,4-dicloro-pirimidina en presencia de HOBt;

b) hacer reaccionar el producto del paso a) con 4-amino-ciclohexanocarboxilato de etilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

c) hacer reaccionar el producto del paso b) con a base;

d) hacer reaccionar el producto del paso c) con piperidin-4-ol y HBTU; y

40 e) hacer reaccionar el producto del paso d) con un aminoácido sustituido o sin sustituir y HBTU.

En ciertas formas de ejecución del proceso anterior, el aminoácido es prolina.

En ciertas formas de ejecución del proceso anterior, el aminoácido es N-metil-prolina.

45

En ciertas formas de ejecución del proceso anterior, el aminoácido es alanina.

En ciertas formas de ejecución del proceso anterior, el aminoácido es N-metil-alanina.

50 En ciertas formas de ejecución del proceso anterior, el aminoácido es isoleucina.

En ciertas formas de ejecución del proceso anterior, el aminoácido es N-metil-isoleucina.

En ciertas formas de ejecución del proceso anterior, el aminoácido es glicina.

55

En ciertas formas de ejecución del proceso anterior, el aminoácido es N-metil-glicina.

En ciertas formas de ejecución del proceso anterior, el aminoácido es valina.

60 En ciertas formas de ejecución del proceso anterior, el aminoácido es N-metil-valina.

En ciertas formas de ejecución del proceso anterior, el aminoácido es leucina.

En ciertas formas de ejecución del proceso anterior, el aminoácido es N-metil-leucina.

65

Todas publicaciones citadas en esta solicitud se incorporan a la misma en su totalidad como referencias.

Definiciones

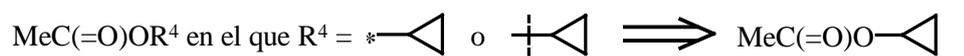
A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos empleados en esta solicitud, incluyendo la descripción y las reivindicaciones, tienen los significados que se definen a continuación. Cabe señalar que, tal como se emplean en la descripción y en las reivindicaciones anexas, las formas singulares “un”, “una”, “el” y “la” incluyen también los referentes plurales, a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. Por consiguiente, la expresión “un” o “una entidad” se emplea aquí para indicar una o más de una entidad; por ejemplo, un compuesto significa uno o más compuestos o por lo menos un compuesto. Los términos “un” (o “una”), “uno o más” y “por lo menos uno” pueden utilizarse indistintamente. Tal como se emplean en esta descripción, ya sea en una frase transitoria, ya sea en el cuerpo de una reivindicación, los términos “comprende(n)” y “comprender” tienen que interpretarse con un significado abierto. Es decir, los términos equivalen a las expresiones “tiene por lo menos” o “incluye por lo menos”. Si se emplea en el contexto de un proceso, el término “comprender” significa que el proceso incluye por lo menos los pasos mencionados, pero puede incluir otros pasos adicionales. Si se emplea en el contexto de un compuesto o composición, el término “comprende” significa que el compuesto o la composición incluye por lo menos las características o componentes mencionados, pero puede incluir además otras características o componentes adicionales.

Tal como se emplea aquí, a menos que se indique explícitamente otra cosa, la conjunción “o” se emplea en el sentido “inclusivo” de “y/o” y no en el sentido “exclusivo” de “el uno, o el otro”.

El término “con independencia” se emplea aquí para indicar que una variable se aplica en cualquier caso, con independencia de la presencia o la ausencia de otra variable que tenga el mismo significado o un significado distinto dentro del mismo compuesto. Por lo tanto, en un compuesto, en el que R” aparece dos veces y se define como “con independencia carbono o nitrógeno”, los dos R” pueden ser carbonos, los dos R” pueden ser nitrógenos, o un R” puede ser carbono y el otro nitrógeno.

Si cualquier variable (p.ej. m, n, p, q, Q, r, R¹, R², R³, R⁴, X, X¹, X², X³, X⁴, X⁵, Y¹, Y², Z¹ y Z²) aparece más de una vez en cualquier resto o fórmula que represente y describa a los compuestos empleados o reivindicados en la presente invención, su definición en cada aparición es independiente de su definición en las demás apariciones. Además, las combinaciones de sustituyentes y/o variables solamente son permisibles si tales compuestos dan lugar a compuestos estables.

Los símbolos “*” en el extremo de un enlace o “-----” trazados a través de un enlace indican en cada caso el punto de unión de un grupo funcional o otro resto químico al resto de la molécula, de la que forma parte. Por ejemplo:



Un enlace trazado hacia el interior de un sistema cíclico (a diferencia del conectado a un vértice concreto) indica que el enlace puede unirse a cualquiera de los átomos adecuados de dicho anillo.

Los términos “opcional” u “opcionalmente” aquí empleados indican que el acontecimiento o circunstancia que se menciona a continuación puede ocurrir, pero no de forma forzosa y que la definición incluye los casos en los que el acontecimiento o circunstancia suceden y los casos en los que no sucede. Por ejemplo “opcionalmente sustituido” indica que el resto opcionalmente sustituido puede incorporar un hidrógeno o un sustituyente.

El término “aproximadamente” aquí empleado indica en la región de, a grandes rasgos, en torno a. Cuando se emplea el término “aproximadamente” en combinación con un intervalo numérico, entonces modifica este intervalo extendiendo los límites superior e inferior del intervalo numérico determinado. En general, el término “aproximadamente” se emplea para modificar un valor numérico por encima y por debajo del valor establecido con una variación del 20 %.

Ciertos compuestos de la invención presentan tautomería. Los compuestos tautómeros pueden existir en dos o más especies interconvertibles. Los tautómeros prototrópicos resultan de la migración de un átomo de hidrógeno unido con enlace covalente de un primer átomo a un segundo. Normalmente los tautómeros están en equilibrio, los intentos de aislar un tautómero individual producen por lo general una mezcla, cuyas propiedades físicas y químicas son consistentes con una mezcla de compuestos. La posición de equilibrio depende de las propiedades químicas de la molécula. Por ejemplo, en muchos aldehídos y cetonas alifáticos, como puedan ser el acetaldehído, predomina la forma ceto, mientras que en los fenoles predomina la forma enol. Los tautómeros prototrópicos habituales incluyen a los tautómeros ceto/enol (-C(=O)-CH- ↔ -C(-OH)=CH-), amida/ácido imídico (-C(=O)-NH- ↔ -C(-OH)=N-) y amidina (-C(=NR)-NH- ↔ -C(-NHR)=N-). Los dos últimos son especialmente frecuentes en los anillos heteroarilo y heterociclilo y la presente invención abarca todas las formas tautómeras de estos compuestos.

Los términos técnicos y científicos que se emplean aquí tienen los significados que se les atribuyen normalmente entre los expertos en el ámbito al que se refiere la presente invención, a menos que se definan de otro modo. Se hace referencia aquí a las diversas metodologías y materiales, que los expertos en la materia ya conocen. Entre los manuales de referencia que definen los principios generales de la farmacología cabe mencionar el Goodman y
 5 Gilman: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10ª ed., McGraw Hill Companies Inc., Nueva York (2001). Para llevar a la práctica la presente invención se pueden utilizar los materiales y/o métodos idóneos, que los expertos ya conocen. Sin embargo, se describen los materiales y métodos preferidos. Los materiales, reactivos y similares que se mencionan en la descripción que sigue y en los ejemplos pueden adquirirse a proveedores comerciales, a menos que se indique otra cosa.

10 Las definiciones aquí descritas pueden completarse para formar combinaciones químicamente relevantes, por ejemplo "heteroalquilario", "haloalquilheteroarilo", "arilalquilheterociclilo", "alquilcarbonilo", "alcoxialquilo" y similares. Cuando el término "alquilo" se emplea como sufijo después de otro término, por ejemplo en "fenilalquilo" o "hidroxialquilo", esto se efectúa para indicar un resto alquilo, ya definido antes, que está sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el otro grupo que se nombra específicamente. Así p.ej. "fenilalquilo" indica un resto alquilo que tiene uno o dos sustituyentes fenilo e incluye, por tanto, al bencilo, feniletilo y bifenilo. Un "alquilaminoalquilo" es un resto alquilo que tiene uno o dos sustituyentes alquilamino. "Hidroxialquilo" incluye al 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, 2-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxibutilo, 2-(hidroximetil), 3-hidroxipropilo, etcétera. Por consiguiente, tal como se emplea aquí, el término "hidroxialquilo" define un subgrupo de restos heteroalquilo que se definen a continuación. El término -(ar)alquilo indica un alquilo sin sustituir o un resto aralquilo. El término (hetero)arilo o (het)arilo indica un resto arilo o un resto heteroarilo.

Los términos "halógeno", "halo" y "haluro" se emplean indistintamente para indicar un flúor, cloro, bromo o yodo.

25 "Haloalquilo" significa un alquilo, definido a continuación, en el que uno o más átomos de hidrógeno se han reemplazado por el mismo halógeno o por distintos halógenos. El término "haloalquilo inferior" indica un resto hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, sustituido por uno o más átomos de halógeno. Los ejemplos de haloalquilo incluyen al $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_3$ y similares.

30 Tal como se emplea aquí, el término "acilo" indica un grupo de la fórmula $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$, en la que R es hidrógeno o alquilo inferior, aquí definido. Tal como se emplea aquí, el término "alquilcarbonilo" indica un grupo de la fórmula $\text{C}(=\text{O})\text{R}$, en la que R es alquilo aquí definido. Tal como se emplea aquí, el término acilo inferior indica un resto $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$, en que tiene 6 átomos de carbono. Tal como se emplea aquí, el término "arilcarbonilo" indica un grupo de la fórmula $\text{C}(=\text{O})\text{R}$, en la que R es un resto arilo; tal como se emplea aquí, el término "benzoílo" indica un resto "arilcarbonilo", en el que R es fenilo.

35 Tal como se emplea aquí, el término "alquilo" indica un resto hidrocarburo saturado, monovalente, de cadena lineal o ramificada, que contiene de 1 a 10 átomos de carbono. El término "alquilo inferior" indica un resto hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Tal como se emplea aquí, "alquilo C_{1-10} " indica un resto alquilo formado por 1 - 10 carbonos. Los ejemplos de restos alquilo incluyen, pero no se limitan a: metilo, etilo, propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo o pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo y octilo.

40 Cuando el término "alquilo" se emplea como sufijo después de otro término, por ejemplo en "fenilalquilo" o "hidroxialquilo", esto indica que un resto alquilo, ya definido antes, está sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el otro grupo que se menciona específicamente. Así, por ejemplo, "fenilalquilo" indica un resto $\text{R}'\text{R}''$ -, en el que R' es un resto fenilo y R'' es un resto alquileno, que se define en esta descripción, dando por supuesto que el punto de unión del resto fenilalquilo se halla en el resto alquileno. Los ejemplos de restos arilalquilo incluyen, pero no se limitan a: bencilo, feniletilo, 3-fenilpropilo. Los términos "arilalquilo" o "aralquilo" se interpretan de modo similar, excepto que R' es un resto arilo. Los términos "(het)arilalquilo" o "(het)aralquilo" se interpretan de modo similar, excepto que R' es opcionalmente un resto arilo o a heteroarilo.

50 Tal como se emplea aquí, el término "alquileno" indica un resto hidrocarburo saturado divalente lineal, de 1 a 10 átomos de carbono (p.ej., $(\text{CH}_2)_n$) o un resto hidrocarburo saturado divalente ramificado, de 2 a 10 átomos de carbono (p.ej., $-\text{CHMe}-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{i-Pr})\text{CH}_2-$), a menos que se indique otra cosa. Excepto en el caso del metileno, las valencias abiertas de un resto alquileno no estarán unidas al mismo átomo. Los ejemplos de restos alquileno incluyen, pero no se limitan a: metileno, etileno, propileno, 2-metil-propileno, 1,1-dimetil-etileno, butileno, 2-etilbutileno.

60 Tal como se emplea aquí, el término "alcoxi" indica un resto $-\text{O}-$ alquilo, en el que alquilo tiene el significado definido anteriormente, por ejemplo metoxi, etoxi, n-propiloxi, i-propiloxi, n-butiloxi, i-butiloxi, t-butiloxi, pentiloxi, hexiloxi, incluidos sus isómeros. Tal como se emplea aquí, "alcoxi inferior" indica un resto $-\text{O}-$ alquilo, en el que alquilo es "alquilo inferior" ya definido anteriormente. Tal como se emplea aquí, "alcoxi C_{1-10} " indica un resto $-\text{O}-$ alquilo, en el que alquilo es alquilo C_{1-10} .

65 El término "aminoácido" se emplea aquí para indicar un grupo representado por $\text{R}'\text{-NH-CH}(\text{R})\text{-C}(\text{O})\text{-R}''$, $\text{R}'\text{-NR}''\text{-CH}(\text{R})\text{-C}(\text{O})\text{-R}'$ o $[\text{R}'\text{-N}(\text{R}'')_2\text{-CH}(\text{R})\text{-C}(\text{O})\text{-R}']^+$, incluidas sus sales farmacéuticamente aceptables, en las que cada R'' es con independencia alquilo inferior, por ejemplo metilo o etilo, cada R' es con independencia hidrógeno, halógeno,

un grupo alifático, un grupo alifático sustituido, un grupo aromático, otro aminoácido, un péptido o un grupo aromático sustituido. Cada R es con independencia hidrógeno o una cadena lateral protegida o sin proteger de un aminoácido de origen natural. Los ejemplos de aminoácidos incluyen, pero no se limitan a: alanina, valina, leucina, isoleucina, ácido aspártico, ácido glutámico, serina, treonina, glutamina, asparagina, arginina, lisina, ornitina, prolina, hidroxiprolina, fenilalanina, tirosina, triptófano, cisteína, metionina e histidina.

Tal como se emplea aquí, "cadenas laterales de aminoácidos" de origen natural incluyen al metilo (alanina), isopropilo (valina), sec-butilo (isoleucina), $-\text{CH}_2\text{CH}(-\text{CH}_3)_2$ (leucina), bencilo (fenilalanina), p-hidroxibencilo (tirosina), $-\text{CH}_2-\text{OH}$ (serina), $-\text{CHOHCH}_3$ (treonina), $-\text{CH}_2-3$ -indoílo (triptófano), $-\text{CH}_2\text{COOH}$ (ácido aspártico), $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ (ácido glutámico), $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ (asparagina), $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ (glutamina), $-\text{CH}_2\text{SH}$, (cisteína), $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ (metionina), $-\text{[(CH}_2)_4\text{NH}_2]$ (lisina), $-\text{[(CH}_2)_3\text{NH}_2]$ (ornitina), $-\text{[(CH}_2)_4\text{NHC(=NH)NH}_2]$ (arginina) y $-\text{CH}_2-3$ -imidazoilo (histidina).

"Ariilo" significa un resto hidrocarburo cíclico aromático monovalente que tiene un anillo aromático mono-, bi- o tricíclico. El resto ariilo puede estar opcionalmente sustituido del modo que aquí se indica. Los ejemplos de restos ariilo incluyen, pero no se limitan a: fenilo opcionalmente sustituido, naftilo, fenantrilo, fluorenilo, indenilo, pentalenilo, azuleno, oxidifenilo, bifenilo, metilenodifenilo, aminodifenilo, difenilsulfidilo, difenilsulfonilo, difenilisopropilidenilo, benzodioxanilo, benzofuranilo, benzodioxililo, benzopirranilo, benzoxazinilo, benzoxazinonilo, benzopiperadinilo, benzopiperazinilo, benzopirrolidinilo, benzomorfolinilo, metilenodioxiifenilo, etlenodioxiifenilo y similares, incluidos los derivados parcialmente hidrogenados de los mismos.

El término "base" incluye, pero no se limite a: NaOH, KOH, LiOH y los carbonatos de metales alcalinos, por ejemplo el carbonato potásico, el carbonato sódico, el carbonato de litio, el bicarbonato sódico, el carbonato de cesio y similares.

"Cicloalquilo" significa un resto carbocíclico saturado monovalente, de anillos mono- o bicíclicos. El cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada sustituyente es con independencia hidroxilo, alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, amino, monoalquilamino o dialquilamino, a menos que se indique específicamente lo contrario. Los ejemplos de restos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares, incluidos los derivados parcialmente insaturados de los mismos.

"Cicloalquilalquilo" significa un resto de la fórmula $-\text{R}^a-\text{R}^b$, en la que R^a es alquileo y R^b es cicloalquilo, ya definidos antes.

El término "heteroalquilo" se emplea aquí para indicar un resto alquilo aquí definido, en el que uno, dos o tres átomos de hidrógeno se han reemplazado por un sustituyente elegido con independencia entre el grupo formado por $-\text{OR}^a$, $-\text{NR}^b\text{R}^c$ y $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^d$ (en los que n es un número entero de 0 a 2), dando por supuesto que el punto de unión del resto heteroalquilo es un átomo de carbono, en el que R^a es hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo; R^b y R^c son con independencia entre sí hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo; y si n es el número 0, R^d es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo, y si n es el número 1 ó 2, R^d es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, amino, acilamino o alquilamino. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a: 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxil-1-hidroximetiletilo, 2,3-dihidroxipropilo, 1-hidroximetiletilo, 3-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxibutilo, 2-hidroxil-1-metilpropilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 2-metilsulfoniletilo, aminosulfonilmetilo, aminosulfoniletilo, aminosulfonilpropilo, metilaminosulfonilmetilo, metilaminosulfoniletilo, metilaminosulfonilpropilo y similares.

Tal como se emplea aquí, el término "heteroarilo" o "heteroaromático" indica un resto monocíclico o bicíclico de 5 a 12 átomos en el anillo, que tiene por lo menos un anillo aromático que contiene de cuatro a ocho átomos, que incorpora uno o más heteroátomos N, O o S, los demás átomos del anillo son carbonos, dando por supuesto que el punto de unión del resto heteroarilo está situado en un anillo aromático. Los expertos en la materia ya saben que los anillos heteroarilo tienen un carácter aromático menos acusado que sus homólogos formados exclusivamente por átomos de carbono. Por ejemplo, para los fines de la invención, un grupo heteroarilo necesita tener solamente un cierto grado de carácter aromático. Los ejemplos de restos heteroarilo incluyen a los heterociclos aromáticos monocíclicos que tienen 5 ó 6 átomos en el anillo y de 1 a 3 heteroátomos, que incluyen, pero no se limitan a: piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolinilo, tiadiazolilo y oxadiazolinilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más, con preferencia uno o dos sustituyentes, elegidos entre hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxi, tio, haloalcoxi inferior, alquiltio, haloalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, y dialquilaminoalquilo, nitro, alcocarbonilo y carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo, arilcarbamoilo, alquilcarbamilamino y arilcarbamilamino. Los ejemplos de restos bicíclicos incluyen, pero no se limitan a: quinolinilo, isoquinolinilo, benzofurilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo y bencisotiazolilo. Los restos bicíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos en cualquiera de los dos anillos; sin embargo, el punto de unión estará situado en un anillo que contenga un heteroátomo.

Tal como se emplea aquí, el término "heterociclilo", "heterociclo" o "heterocicloalquilo" indica un resto cíclico saturado monovalente, que consta de uno o más anillos, con preferencia uno o dos anillos, de tres a ocho átomos por

anillo, que incorpora uno o más heteroátomos al anillo (elegidos entre N, O y S(O)₀₋₂), y que puede estar opcionalmente sustituido con independencia por uno o más, con preferencia uno o dos sustituyentes elegidos entre hidroxilo, oxo, ciano, alquilo inferior, alcoxi inferior, haloalcoxi inferior, alquiltio, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcoxycarbonilo, amino, alquilamino, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, a menos que se indique otra cosa. Los ejemplos de restos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a: azetidino, pirrolidino, hexahidroazepino, oxetano, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofeno, oxazolidinilo, tiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolino, piperazino, piperidino, tetrahidropirano, tiomorfolino, quinolidino e imidazolidino.

Tal como se emplean aquí, los términos “hidroxialquilo” o “hidroxialquilo INFERIOR” indican un resto alquilo y un resto alquilo inferior, respectivamente, ya definidos, en los que de uno a tres átomos de hidrógeno de diferentes átomos de carbono se ha/han reemplazado por grupos hidroxilo.

Las abreviaturas más empleadas incluyen: acetilo (Ac), azo-bisobutirilonitrilo (AIBN), atmósferas (atm), 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (9-BBN o BBN), tert-butoxicarbonilo (Boc), pirocarbonato de di-tert-butilo o anhídrido boc (BOC₂O), bencilo (Bn), butilo (Bu), número de registro del Chemical Abstracts (CASRN), benciloxicarbonilo (CBZ o Z), carbonil-diimidazol (CDI), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST), dibencilidenoacetona (dba), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1,2-dicloroetano (DCE), diclorometano (DCM), azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de di-iso-propilo (DIAD), hidruro de di-iso-butirilo-aluminio (DIBAL o DIBAL-H), di-iso-propiletilamina (DIPEA), N,N-dimetil-acetamida (DMA), 4-N,N-dimetilaminopiridina (DMAP), dimetiléter del etilenglicol (DME), N,N-dimetilformamida (DMF), sulfóxido de dimetilo (DMSO), 1,1'-bis-(difenilfosfino)etano (dppe), 1,1'-bis-(difenilfosfino)ferroceno (dppf), clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), etilo (Et), acetato de etilo (EtOAc), etanol (EtOH), 2-etoxi-2H-quinolina-1-carboxilato de etilo (EEDQ), éter de dietilo (Et₂O), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N'-tetrametiluronio (HATU), ácido acético (HOAc), 1-N-hidroxibenzotriazol (HOBt), cromatografía de líquidos de alta eficacia (HPLC), iso-propanol (IPA), hexametil-disilazano de litio (LiHMDS), metanol (MeOH), punto de fusión (p.f.), MeSO₂- (mesilo o Ms), metilo (Me), acetonitrilo (MeCN), ácido m-cloroperbenzoico (MCPBA), espectro de masas (EM), éter de metilo y t-butilo (MTBE), N-bromosuccinimida (NBS), N-carboxianhídrido (NCA), N-clorosuccinimida (NCS), N-metilmorfolina (NMM), N-metilpirrolidona (NMP), clorocromato de piridinio (PCC), dicromato de piridinio (PDC), fenilo (Ph), propilo (Pr), iso-propilo (i-Pr), libras por pulgada cuadrada (psi), piridina (pir), temperatura ambiente (t.amb.), tert-butildimetilsililo o t-BuMe₂Si (TBDMS), trietilamina (TEA o Et₃N), 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxilo (TEMPO), triflato o CF₃SO₂- (Tf), ácido trifluoroacético (TFA), 1,1'-bis-2,2,6,6-tetrametilheptano-2,6-diona (TMHD), tetrafluorborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), cromatografía de capa fina (CCF), tetrahidrofurano (THF), trimetilsililo o Me₃Si (TMS), ácido p-toluenosulfónico monohidratado (TsOH o pTsOH), 4-Me-C₆H₄SO₂- o tosilo (Ts), N-uretano-N-carboxianhídrido (UNCA). La nomenclatura convencional, que incluye los prefijos normal (n), iso (i-), secundario (sec-), terciario (tert-) y neo tiene sus significados habituales cuando se aplica a un resto alquilo (Rigaudy y Klesney, Nomenclature in Organic Chemistry, IUPAC, Pergamon Press, Oxford, 1979).

Los “agentes oxidantes” preferidos incluyen a los perácidos, por ejemplo el ácido m-cloroperbenzoico (MCPBA) y el ácido peracético, pero también pueden utilizarse otros agentes oxidantes, por ejemplo el peróxido de hidrógeno, las sales permanganato o las sales persulfato, para oxidar un tioéter a sulfona.

“Grupo saliente” significa el grupo que tiene el significado asociado convencionalmente con este término en la química orgánica sintética, es decir, un átomo o grupo desplazable en condiciones de reacción de sustitución. Los ejemplos de grupos salientes incluyen, pero no se limitan a: halógeno, alcano- o arilensulfonilo, por ejemplo metanosulfonilo, etanosulfonilo, tiometilo, bencenosulfonilo, tosilo y tienilo, dihalofosfino, bencilo opcionalmente sustituido, isopropilo, acilo y similares.

“Agonista” significa un compuesto que aumenta la actividad de otro compuesto o sitio receptor.

“Antagonista” significa un compuesto que disminuye o impide la acción de otro compuesto o sitio receptor.

El término “fármaco candidato” indica un compuesto o composición que se tiene que ensayar para determinar sus posibles efectos en el tratamiento de un estado patológico de un animal, con independencia de si dicho fármaco candidato tiene actividad biológica conocida.

El término “homólogo” se emplea aquí para indicar una proteína que realiza sustancialmente la misma función en otra especie de interés y comparte sustancialmente la identidad de secuencia, en un grado tal que se recoge en la técnica como versión diferente de la misma proteína, que difiere primariamente por la especie, en la que ha sido hallada. Por ejemplo la ERG humana, la ERG del ratón y la ERG de la rata se consideran homólogas entre sí.

“Modulador” significa una molécula que interacciona con una diana. Las interacciones incluyen, pero no se limitan a: agonista, antagonista y similares, ya definidos antes.

“Enfermedad” y “estado patológico” significan cualquier enfermedad, condición, síntoma, trastorno o indicación.

El término "línea celular" indica un clon de células de mamífero inmortalizadas. Una línea celular "estable" es una línea celular que presenta características sustancialmente consistentes a lo largo del tiempo (p.ej. en cada duplicación). Una línea celular estable dentro del alcance de esta invención aporta una proporción sustancial de células que son capaces de ofrecer una resistencia de sello superior a 50 Mohmios, una amplitud de corriente mayor que 200 pA y aportan una amplitud de corriente que no varía en más de aproximadamente el 20 % a lo largo de una hora en las condiciones de control.

"Sales farmacéuticamente aceptables" de un compuesto significa sales que son farmacéuticamente aceptables, en el sentido aquí definido, y que poseen la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Tales sales incluyen:

(1) las sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o las formadas con ácidos orgánicos, por ejemplo el ácido acético, ácido benenosulfónico, ácido benzoico, ácido alcanforsulfónico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido hidroxinaftoico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido mucónico, ácido 2-naftalenosulfónico, propiónico, salicílico, succínico, tartárico, p-toluenosulfónico, ácido trimetilacético y similares; o

(2) las sales formadas cuando un protón ácido, presente en el compuesto original se reemplaza por un ion metálico, p.ej., un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalinotérreo o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica o inorgánica. Las bases orgánicas aceptables incluyen a la dietanolamina, etanolamina, N-metilglucamina, trietanolamina, trometamina y similares. Las bases inorgánicas aceptables son el hidróxido de aluminio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, carbonato sódico e hidróxido sódico.

Se da por supuesto que todas las referencias a las sales farmacéuticamente aceptables incluyen a las formas de adición de disolvente (solvatos) o las formas cristalinas (polimorfos), aquí definidas, de la misma sal de adición de ácido.

Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas son las sales formadas con el ácido acético, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido maleico, ácido fosfórico, ácido tartárico, ácido cítrico, sodio, potasio, calcio, cinc y magnesio.

"Solvatos" significa formas de adición de disolvente que contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas del disolvente. Algunos compuestos tienen tendencia a ocluir una cantidad molar fija de moléculas de disolventes en su estado sólido cristalino, formando así un solvato. Si el disolvente es agua, el solvato formado es un hidrato, si el disolvente es un alcohol, el solvato formado es un alcoholato. Los hidratos se forman por combinación de una o varias moléculas de agua con una de las sustancias que retienen el agua dentro de su estado molecular en forma de H₂O, tal combinación es capaz de formar uno o varios hidratos.

"Sujeto" incluye a mamíferos y aves. "Mamíferos" significa cualquier miembro del grupo de los mamíferos, incluidos, pero sin limitarse a ellos, los humanos; los primates no humanos, por ejemplo los chimpancés y otras especies de monos y simios; los animales de interés ganadero, por ejemplo vacas, caballos, ovejas, cabras y cerdos; los animales domésticos, tales como conejos, perros y gatos; los animales de laboratorio, incluidos los roedores, por ejemplo las ratas, ratones y cobayas; y similares. El término "sujeto" no indica una edad o un sexo determinados.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar un estado patológico, es suficiente para que tal tratamiento del estado patológico produzca efecto. La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará en función del compuesto, el estado patológico a tratar, la gravedad de la enfermedad, la edad y la salud relativa del sujeto, la vía y modo de administración, el criterio del facultativo médico o veterinario que atiende al paciente y otros factores.

El "efecto farmacológico" se emplea aquí para indicar los efectos producidos en el sujeto que permiten alcanzar el objetivo planteado por la terapia. Por ejemplo, un efecto farmacológico sería el que se traduce en la prevención, el alivio o la reducción de la incontinencia urinaria en un sujeto tratado.

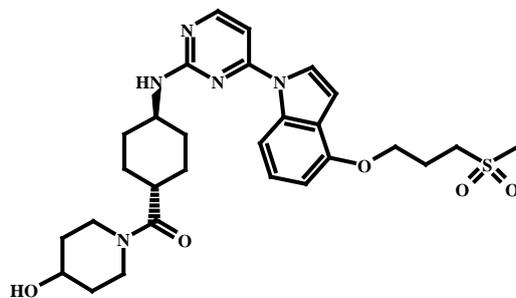
"Estado patológico" significa cualquier enfermedad, condición, síntoma o indicación.

"Tratar" o "tratamiento" de una enfermedad incluye: (i) prevenir el estado patológico, es decir, conseguir que no se desarrollen los síntomas clínicos del mismo en un sujeto que puede estar expuesto o predispuesto a dicho estado patológico, pero que todavía no experimenta ni manifiesta los síntomas de tal estado; (ii) inhibir el estado patológico, es decir, interrumpir el desarrollo del estado patológico o de sus síntomas clínicos; o (iii) aliviar el estado patológico, es decir, conseguir la regresión temporal o permanente del estado patológico o de sus síntomas clínicos.

Todas las patentes y publicaciones mencionadas en esta solicitud se incorporan a la misma en su totalidad como referencias.

Compuestos y obtención

Los compuestos descritos a continuación son profármacos de la (4-hidroxi-piperidin-1-il)-(4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidin-2-ilamino}-ciclohexil)-metanona (I-0), un inhibidor de las JNK, que son útiles para inhibir las JNK y tratar los trastornos mediados por las JNK y similares. Los ejemplos de compuestos representativos contemplados en la presente invención y dentro del alcance de la invención se recogen en la siguiente tabla X como compuestos de I-1 a I-31 y son profármacos del compuesto farmacológico original I-0:



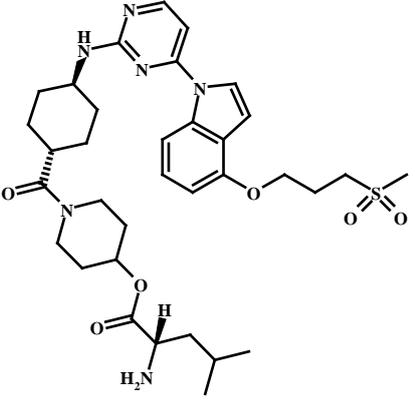
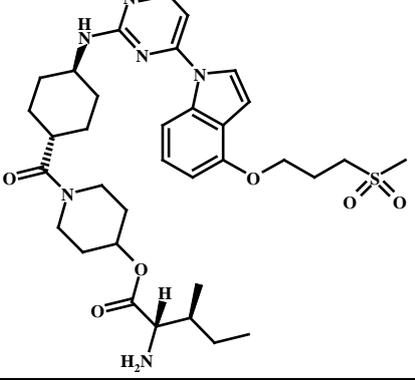
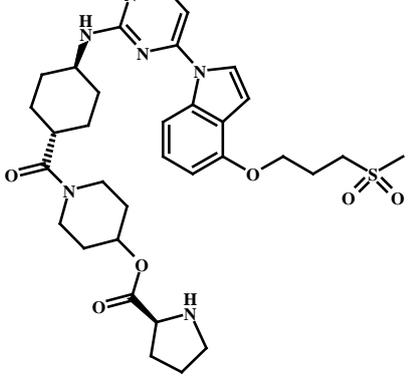
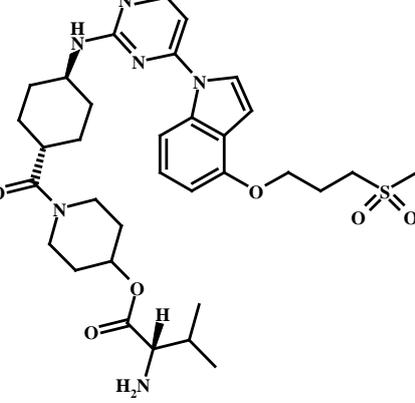
I-0

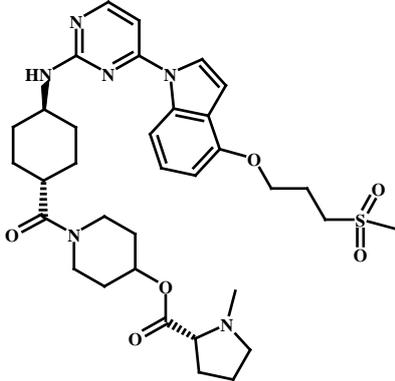
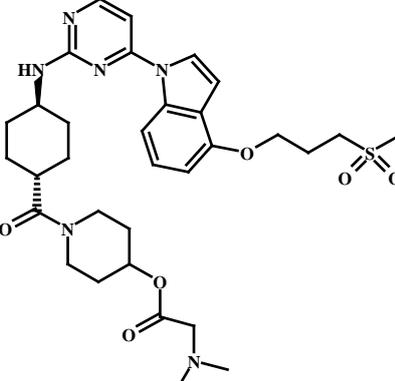
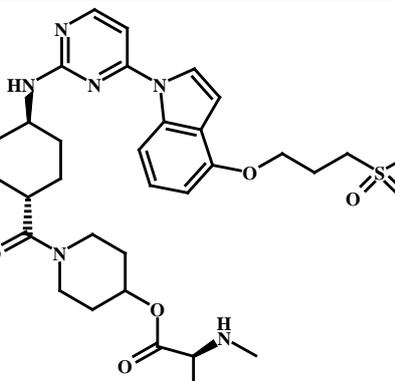
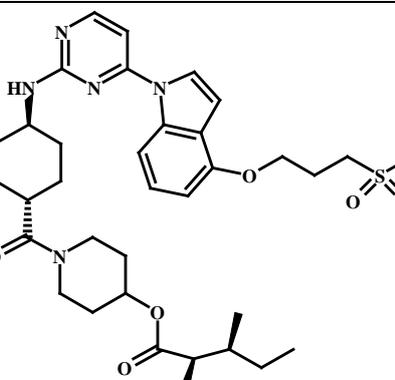
Estos ejemplos y preparaciones que siguen se facilitan para permitir a los expertos una mejor comprensión y puesta en práctica de la presente invención. No deben considerarse como una limitación del alcance de la invención, puesto que son simplemente ilustrativos y representativos de la misma.

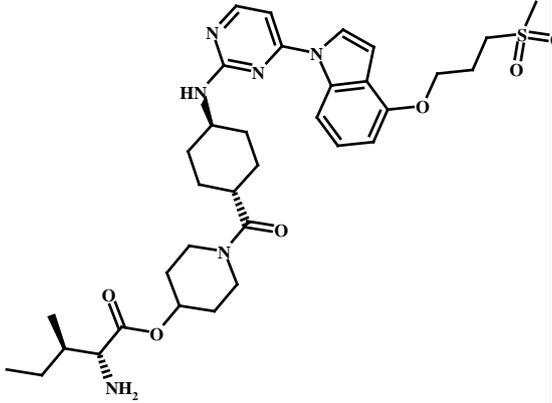
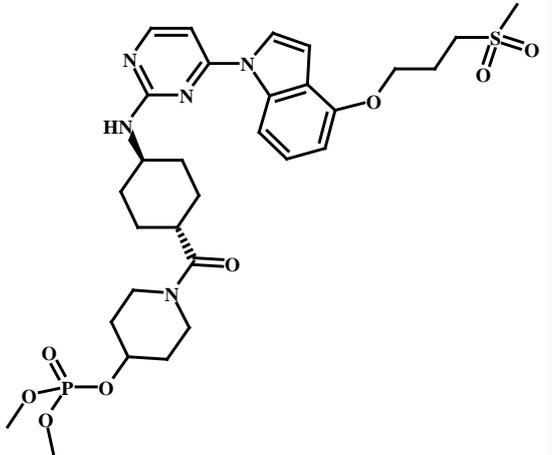
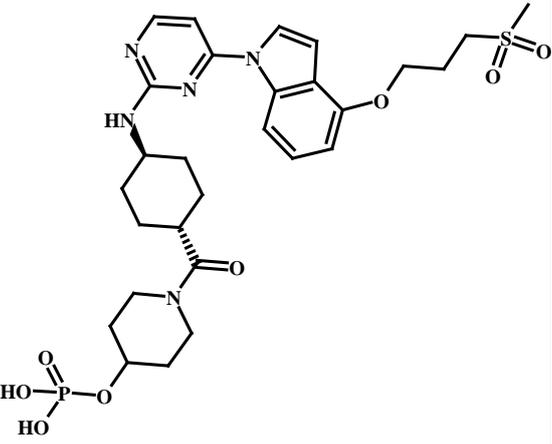
En general, la nomenclatura que se utiliza en esta solicitud se basa en el programa AUTONOMTM v. 4.0, un sistema computerizado del Instituto Beilstein para generar la nomenclatura sistemática de la IUPAC. Si surgiera alguna discrepancia entre la estructura representada y el nombre atribuido a la estructura, entonces se dará prioridad a la estructura representada. Además, si la estereoquímica de la estructura o de una porción de estructura no se indica por ejemplo con líneas en negrita o de puntos, entonces se interpretará que la estructura o porción de estructura abarca a todos los estereoisómeros de la misma.

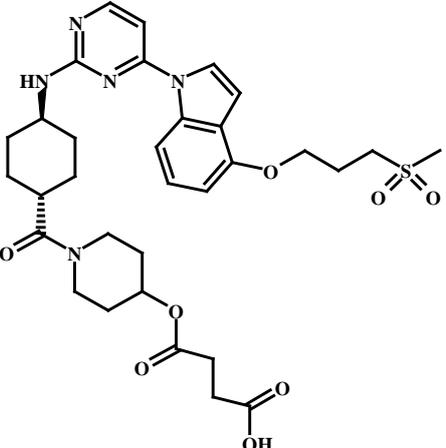
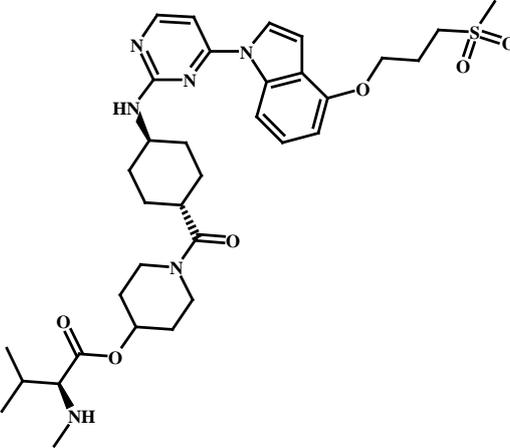
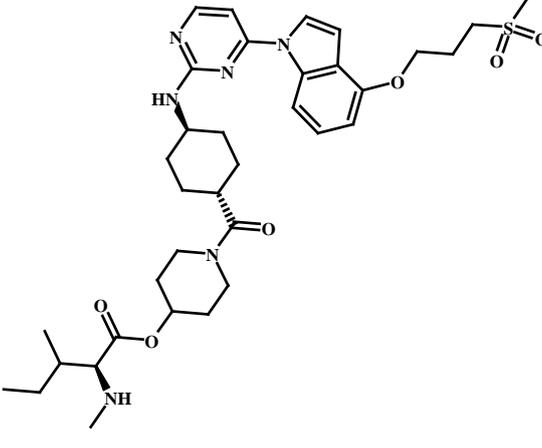
Tabla X

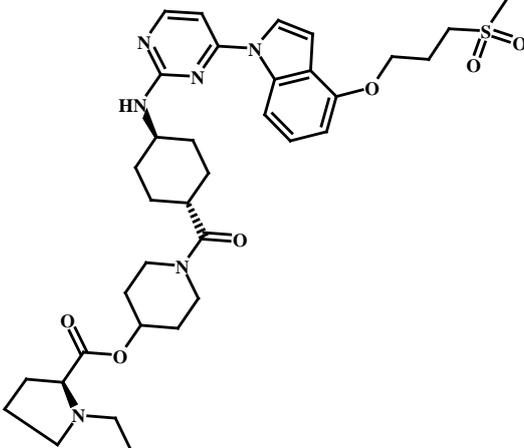
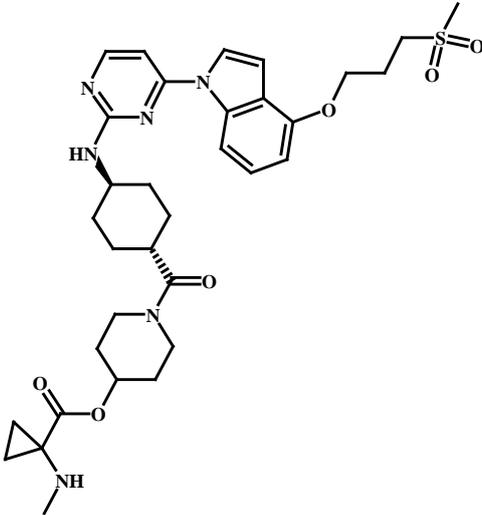
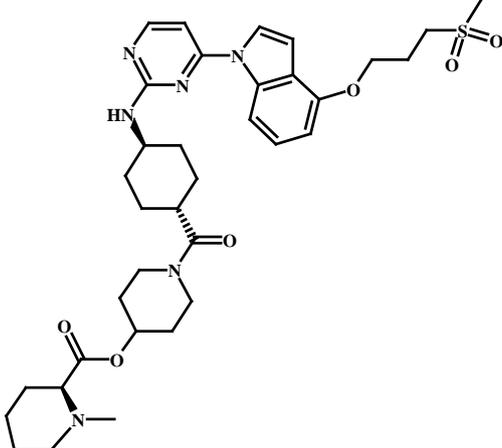
comp.	nomenclatura	estructura	p.f.
I-1	(S)-2-amino-propionato de 1-(4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidin-2-ilamino}-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-ilo		202,2-203,2
I-2	2-amino-2-metil-propionato de 1-(4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidin-2-il-amino}-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-ilo		219,0-220,0

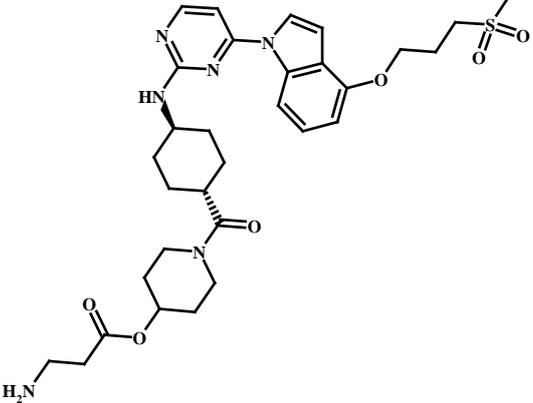
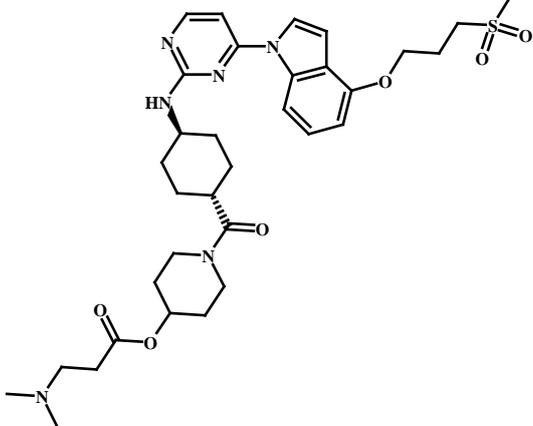
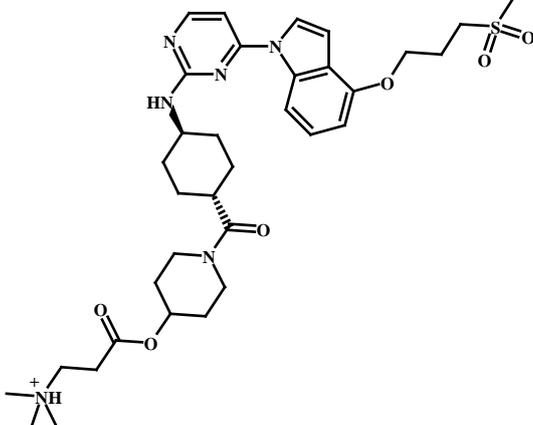
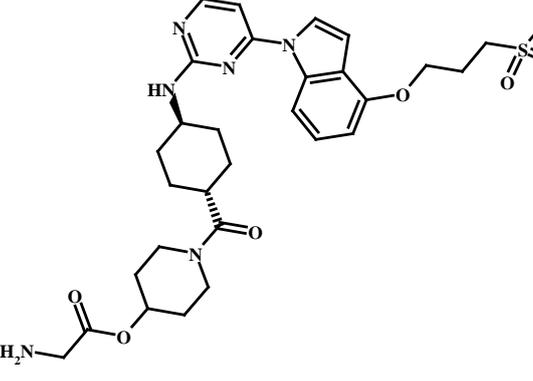
comp.	nomenclatura	estructura	p.f.
I-3	(S)-2-amino-4-metil-pentanoato de 1-(4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidin-2-ilamino}-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-ilo		153,0-154,0
I-4	(2S,3S)-2-amino-3-metil-pentanoato de 1-(4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidin-2-ilamino}-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-ilo		137,0-138,0
I-5	(S)-pirrolidina-2-carboxilato de 1-(4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidin-2-ilamino}-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-ilo		147,0-148,0
I-6	(S)-2-amino-3-metil-butirato de 1-(4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidin-2-ilamino}-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-ilo		163,0-164,0

comp.	nomenclatura	estructura	p.f.
I-7	(R)-1-metil-pirrolidina-2-carboxilato de 1-(4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidin-2-ilamino}-ciclohexanocarboxil)-piperidin-4-ilo		127,0-128,0
I-8	dimetilamino-acetato de 1-(4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidin-2-ilamino}-ciclohexanocarboxil)-piperidin-4-ilo		177,0-178,0
I-9	(S)-2-metilamino-propionato de 1-(4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidin-2-ilamino}-ciclohexanocarboxil)-piperidin-4-ilo		182,0-183,0
I-10	(2R,3S)-2-amino-3-metil-pentanoato de 1-(4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidin-2-ilamino}-ciclohexanocarboxil)-piperidin-4-ilo		150,0-200,0

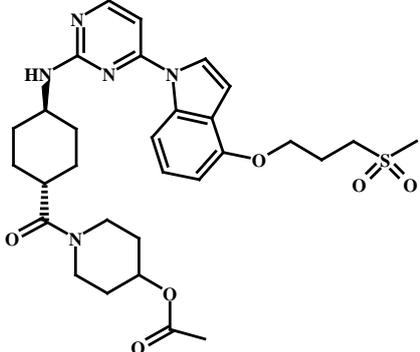
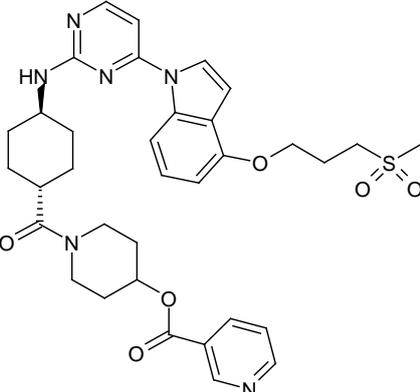
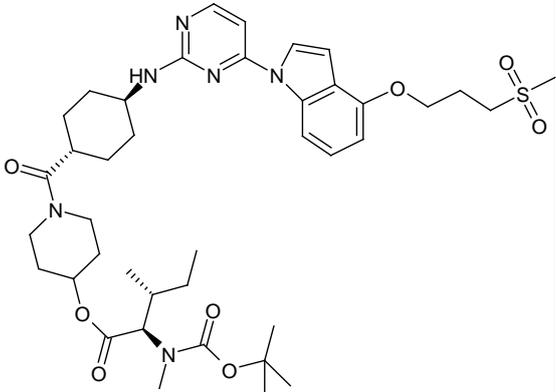
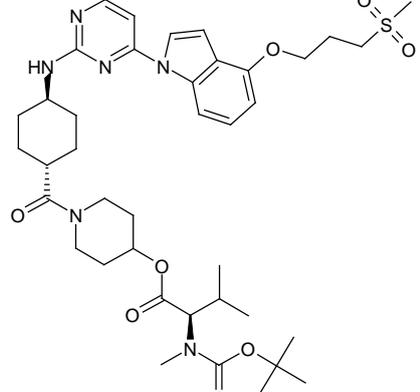
comp.	nomenclatura	estructura	p.f.
I-11	(2R,3R)-2-amino-3-metil-pentanoato de 1-(4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidin-2-ilamino}-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-ilo		147,0-148,0
I-12	fosfato de 1-(4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidin-2-ilamino}-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-ilo y de dimetilo		135,0-136,0
I-13	fosfato de mono-[1-(4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidin-2-ilamino}-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-ilo]		201,3-208,8

comp.	nomenclatura	estructura	p.f.
I-14	succinato de mono-[1-(4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidin-2-ilamino)-ciclohexanocarbonil]-piperidin-4-ilo]		214,2-217,7
I-15	(R)-3-metil-2-metilamino-butirato de 1-(4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidin-2-ilamino)-ciclohexanocarbonil]-piperidin-4-ilo		105,0-107,0
I-16	(2R,3R)-3-metil-2-metilamino-pentanoato de 1-(4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidin-2-ilamino)-ciclohexanocarbonil]-piperidin-4-ilo		

comp.	nomenclatura	estructura	p.f.
I-17	(S)-1-etil-pirrolidina-2-carboxilato de 1-(4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidin-2-ilamino)-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-ilo		
I-18	1-metilamino-ciclopropanocarboxilato de 1-(4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidin-2-ilamino)-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-ilo		
I-19	(S)-1-metil-piperidina-2-carboxilato de 1-(4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidin-2-ilamino)-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-ilo		

comp.	nomenclatura	estructura	p.f.
I-20	3-amino-propionato de 1-(4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidin-2-ilamino}-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-ilo		
I-21	3-dimetilamino-propionato de 1-(4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidin-2-ilamino}-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-ilo		
I-22	trimetilamonio-propionato de 1-(4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidin-2-ilamino}-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-ilo		
I-23	amino-acetato de 1-(4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidin-2-ilamino}-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-ilo		

comp.	nomenclatura	estructura	p.f.
I-24	metilamino-acetato de 1-(4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidin-2-ilamino}-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-ilo		
I-25	propionato de 1-(4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidin-2-ilamino}-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-ilo		
I-26	(S)-4-hidroxi-1-metil-pirrolidina-2-carboxilato de 1-(4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidin-2-ilamino}-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-ilo		
I-27	(S)-1-metil-pirrolidina-2-carboxilato de 1-(4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidin-2-ilamino}-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-ilo		127,0-128,0

comp.	nomenclatura	estructura	p.f.
I-28	acetato de 1-(4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidin-2-ilamino}-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-ilo		
I-29	nicotinato de 1-(4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidin-2-ilamino}-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-ilo		
I-30	(2R,3R)-2-(tert-butoxicarbonil-metil-amino)-3-metil-pentanoato de 1-(4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidin-2-ilamino}-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-ilo		
I-31	(R)-2-(tert-butoxicarbonil-metil-amino)-3-metil-butirato de 1-(4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidin-2-ilamino}-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-ilo		

Utilidad

Los compuestos de esta invención son moduladores de la JNK y se espera que, como tales, sean eficaces para el tratamiento de un amplio abanico de trastornos mediados por la JNK. Los ejemplos de trastornos mediados por la

JNK incluyen, pero no se limitan a: trastornos autoinmunes, trastornos inflamatorios, trastornos metabólicos, enfermedades neurológicas y el cáncer. Por consiguiente, los compuestos de la invención pueden utilizarse para tratar uno o más trastornos de este tipo. En algunas formas de ejecución, los compuestos de la invención pueden utilizarse para tratar un trastorno mediado por la JNK, por ejemplo la artritis reumatoide, el asma, la diabetes de tipo II, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson o la apoplejía.

Administración y composición farmacéutica

La invención incluye composiciones farmacéuticas que contienen por lo menos un compuesto de la presente invención o un isómero individual, una mezcla racémica o no racémica de isómeros o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, junto con por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y eventualmente otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos.

En general, los compuestos de la presente invención se administrarán en una cantidad terapéuticamente eficaz por cualquiera de los modos de administración aceptables para los agentes destinados a finalidades similares. Los intervalos idóneos de dosificación se sitúan por ejemplo en 1-500 mg al día, con preferencia 1-100 mg al día y con preferencia especial 1-30 mg al día, en función de muchos factores, por ejemplo la gravedad de la enfermedad a tratar, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto utilizado, la vía y la forma de administración, la indicación a la que va dirigida la administración y las preferencias y la experiencia del facultativo que atiende al paciente. Una persona experta en tratar estas enfermedades será capaz de evaluar la cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención para una enfermedad determinada, sin necesidad de experimentar de modo innecesario y en base a sus conocimientos personales y a la descripción de esta solicitud.

Los compuestos de la presente invención se administrarán en forma de formulaciones farmacéuticas que los contienen y son idóneas para la administración oral (incluida la bucal y la sublingual), rectal, nasal, tópica, pulmonar, vaginal o parenteral (incluidas la intramuscular, intraarterial, intratecal, subcutánea e intravenosa) o en una forma idónea para la administración por inhalación o insuflación. El modo preferido de administración es en general el oral utilizando un régimen conveniente de dosis diarias que se puede ajustar a la gravedad de la dolencia.

Un compuesto o compuestos de la presente invención, junto con uno o más adyuvantes, excipientes o diluyentes convencionales, puede incorporar a la forma de las composiciones farmacéuticas y dosis unitarias. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosis unitarias pueden contener ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y las formas unitarias de dosificación pueden contener cualquier cantidad eficaz idónea del principio activo, acorde con el intervalo de dosificación diaria deseado que se vaya a aplicar. Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de sólidos, por ejemplo tabletas o cápsulas rellenas, semisólidos, polvos, formulaciones para la liberación persistente o líquidos, por ejemplo soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires o cápsulas rellenas para uso oral; o en forma de supositorios para uso rectal o vaginal; o en forma de soluciones inyectables estériles para uso parenteral.

Las formulaciones que contienen un (1) miligramo de principio activo o, con mayor amplitud, de 0,01 a cien (100) miligramos por tableta, son por lo tanto formas de dosificación unitaria representativas e idóneas.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse en una gran variedad de formas de dosificación para la administración oral. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación pueden contener un compuesto o compuestos de la presente invención o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo en calidad de principio activo. Los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones sólidas incluyen los polvos, tabletas, píldoras, cápsulas, sellos (oblas huecas), supositorios y gránulos dispersables. Un excipiente sólido puede contener además una o más sustancias que actúen además como diluyentes, aromas, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes desintegrantes de tabletas o un material de encapsulado. En los polvos, el excipiente es en general un sólido finamente dividido, mezclado con el principio activo finamente dividido. En las tabletas, el principio activo se mezcla por lo general con el excipiente que tiene una capacidad aglutinante suficiente en proporciones idóneas y se compacta para adquirir la forma y tamaño deseados. Los polvos y las tabletas contienen con preferencia del uno (1) al setenta (70) por cien de principio activo.

Los excipientes idóneos incluyen pero no se limitan a: carbonato magnésico, estearato magnésico, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares. El término "preparación" designa la formulación del compuesto activo junto con el material de encapsulado en calidad de excipiente, dando lugar a una cápsula en la que el principio activo, con o sin excipiente, está envuelto por el excipiente, que está asociado con él. De igual manera se incluyen los sellos y las pastillas. Las tabletas, polvos, cápsulas, píldoras, sellos y pastillas pueden tener formas sólidas idóneas para la administración oral.

Otras formas idóneas para la administración oral incluyen preparaciones en forma líquida, entre las que se cuentan las emulsiones, jarabes, elixires, soluciones acuosas, suspensiones acuosas o preparaciones en forma sólida que están destinadas a convertirse en preparaciones de forma líquida inmediatamente antes del uso. Las emulsiones pueden prepararse en soluciones, por ejemplo, en soluciones de propilenglicol acuoso o pueden contener agentes

emulsionantes, por ejemplo lecitina, monooleato de sorbita o acacia. Las soluciones acuosas pueden prepararse disolviendo el componente activo en agua y añadiendo los colorantes, aromas, estabilizantes y espesantes idóneos. Las suspensiones acuosas pueden prepararse dispersando el componente activo finamente dividido en agua con un material viscoso, por ejemplo gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros agentes de suspensión ya conocidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones y, además del componente activo, pueden contener colorantes, aromas, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, solubilizantes y similares.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración parenteral (p.ej. por inyección, por ejemplo inyección de bolo o infusión continua) y pueden presentarse en formas de dosificación unitarias en ampollas, jeringuillas pre-ensadas, recipientes de infusión de pequeño volumen o recipientes multidosis, que contienen además un conservante. Las composiciones pueden adoptar también la forma de suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, por ejemplo soluciones en polietilenglicol acuoso. Los ejemplos de excipientes aceitosos o no acuosos, diluyentes, disolventes o vehículos incluyen el propilenglicol, el polietilenglicol, los aceites vegetales (p.ej. aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables (p. ej. oleato de etilo) y pueden contener agentes de formulación, por ejemplo agentes conservantes, humectantes, emulsionantes o de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el principio activo puede presentarse en forma pulverulenta, obtenida por aislamiento aséptico de sólido estéril o por liofilización de la solución para la reconstitución antes del uso en un vehículo idóneo, p.ej. agua estéril, libre de pirógenos.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse también para la administración tópica sobre la epidermis en forma de ungüentos, cremas o lociones o en forma de emplasto (parche) transdérmico. Los ungüentos y las cremas pueden formularse por ejemplo con una base acuosa o aceitosa añadiendo agentes espesantes y/o gelificantes idóneos. Las lociones pueden formularse sobre una base acuosa o aceitosa y llevarán en general uno o más agentes emulsionantes, estabilizantes, dispersantes, agentes de suspensión, espesantes o colorantes. Las formulaciones idóneas para la administración tópica en la boca incluyen las pastillas en forma de rombos que contienen un principio activo en una base aromatizada, normalmente sucrosa y acacia o tragacanto; las pastillas que contienen el ingrediente activo en una base inerte, por ejemplo gelatina y glicerina o sucrosa y acacia; y las lociones bucales que contiene el principio activo en un excipiente líquido idóneo.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración en forma de supositorios. En primer lugar se funde una cera de bajo punto de fusión, por ejemplo una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao y después se dispersa en ella de modo homogéneo el principio activo, por ejemplo, por agitación. A continuación se vierte la mezcla homogénea fundida en moldes del volumen adecuado, se deja enfriar y solidificar.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración vaginal. Se conocen como adecuados en la técnica los pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizadores que, además del principio activo, contienen excipientes idóneos.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración nasal. Las soluciones o suspensiones se aplican directamente a la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo, con un cuentagotas, una pipeta o un nebulizador. Las formulaciones pueden suministrar en forma de dosis individual o multidosis. En el último caso de un cuentagotas o pipeta, el uso puede efectuarse por parte del mismo paciente que se administra un volumen predeterminado adecuado de la solución o suspensión. En el caso del nebulizador, el uso puede realizarse por ejemplo mediante una bomba pulverizadora que atomice una cantidad fija, calibrada.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración de tipo aerosol, en especial para el tracto respiratorio, incluida la administración intranasal. En general, el compuesto deberá tener un tamaño de partícula pequeño, por ejemplo del orden de cinco (5) micras o menos. Semejante tamaño de partícula puede obtenerse por medios ya conocidos de la técnica, por ejemplo por micronización. Se suministra el principio activo en un envase presurizado que contiene un propelente idóneo, por ejemplo un hidrocarburo clorofluorado (CFC), por ejemplo, el diclorodifluormetano, el triclorofluormetano o el diclorotetrafluoretano o dióxido de carbono u otro gas apropiado. De modo conveniente, el aerosol puede contener además un tensioactivo, por ejemplo la lecitina. La dosis de fármaco puede controlarse mediante una válvula calibrada. Como alternativa, los principios activos pueden suministrarse en forma de polvo seco, por ejemplo una mezcla pulverulenta que contiene el compuesto en una base polvo idónea, por ejemplo lactosa, almidón, derivados de almidón, por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona (PVP). El excipiente pulverulento formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo puede presentarse en forma de dosis unitaria, por ejemplo en cápsulas o cartuchos p.ej. de gelatina o en envases tipo blíster, a partir de los que puede administrarse el polvo mediante un inhalador.

Si se desea, las formulaciones pueden fabricarse con un recubrimiento entérico, adaptado a la liberación continuada o controlada del principio activo. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden formularse en dispositivos de entrega de fármaco transdérmicos o subcutáneos. Estos sistemas de entrega son ventajosos en el caso de que sea necesaria una entrega continuada y cuando es crucial la sumisión o cumplimiento de un régimen de tratamiento por parte del paciente. Los compuestos de sistemas de entrega transdérmicos se incorporan a menudo a un soporte sólido, adhesivo sobre la piel. El compuesto de interés puede combinarse además con un mejorador de

penetración, p.ej. la azona (1-dodecilazacicloheptan-2-ona). Los sistemas de entrega con liberación continua se insertan de modo subcutáneo en la capa subdérmica mediante cirugía o inyección. Los implantes subdérmicos llevan encapsulado el compuesto en una membrana lípida soluble, p.ej. caucho de silicona o un polímero biodegradable, p.ej. ácido poliláctico.

5 Las preparaciones farmacéuticas se presentan con preferencia en formas de dosificación unitaria. En dichas formas se subdivide la preparación en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del principio activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, el envase contiene cantidades discretas de la preparación, por ejemplo tabletas envasadas, cápsulas y polvos en viales o ampollas. La forma de dosificación unitaria puede ser también una cápsula, una tableta, un sello o incluso una pastilla, o bien puede ser un número apropiado de cualquiera de ellas en forma envasada.

10 Otros excipientes farmacéuticamente idóneos y sus formulaciones se describen en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 1995, coordinado por E.W. Martin, editorial Mack Publishing Company, 19ª edición, Easton, Pennsylvania. A continuación se describen formulaciones farmacéuticas representativas que contienen un compuesto de la presente invención.

15 Los objetos, ventajas adicionales y nuevas características de esta invención resultarán evidentes a los expertos en la materia cuando examinen los ejemplos que siguen, que se presentan sin carácter limitante.

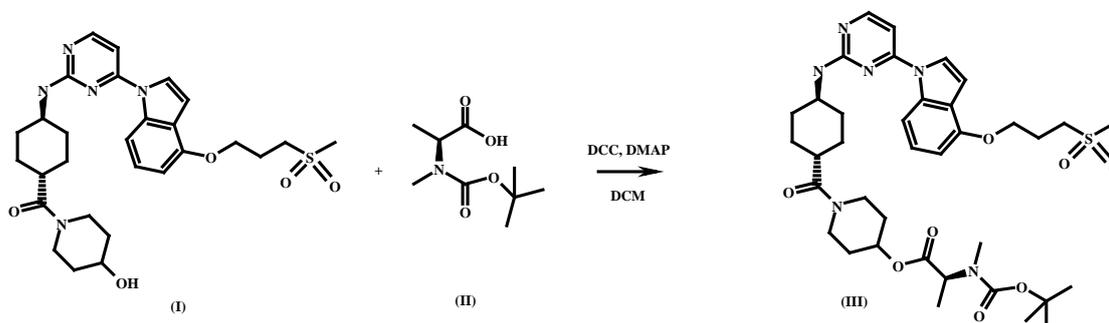
20 Lista de abreviaturas

Ac₂O anhídrido acético
 AcOH ácido acético
 25 DBU 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
 DCE 1,2-dicloroetano
 DCM diclorometano/cloruro de metileno
 DIPEA diisopropiletilamina
 DMF N,N-dimetilformamida
 30 DMSO sulfóxido de dimetilo
 EDCI 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, clorhidrato
 Et₂O éter de dietilo
 EtOH etanol/alcohol etílico
 EtOAc acetato de etilo
 35 HOBt 1-hidroxibenzotriazol
 LDA diisopropilamida de litio
 LiHMDS bis(trimetilsilil)amida de litio
 m-CPBA ácido 3-cloroperoxibenzoico
 MeOH metanol/alcohol metílico
 40 MW microondas
 NMP 1-metil-2-pirrolidinona
 PMB 4-metoxi-bencilo
 t.amb. temperatura ambiente
 TBME éter de metilo y tert-butilo
 45 TFA ácido trifluoroacético
 Tf₂O anhídrido trifluorometanosulfónico
 THF tetrahidrofurano
 CCF cromatografía de capa fina

50 Ejemplos

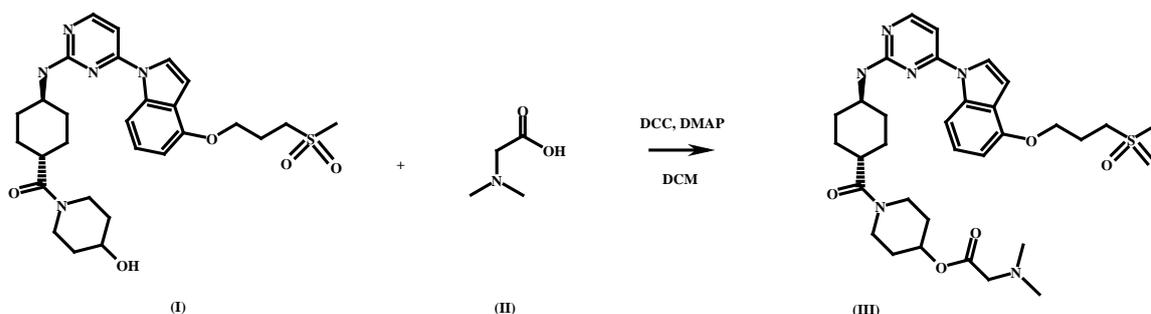
Las siguientes obtenciones y ejemplos se describen para facilitar a los expertos en la materia una comprensión clara y una mejor puesta en práctica de la presente invención. No deberán considerarse como limitadores del alcance de la invención, sino como meramente ilustrativos y representativos de la misma.

Ejemplo 1



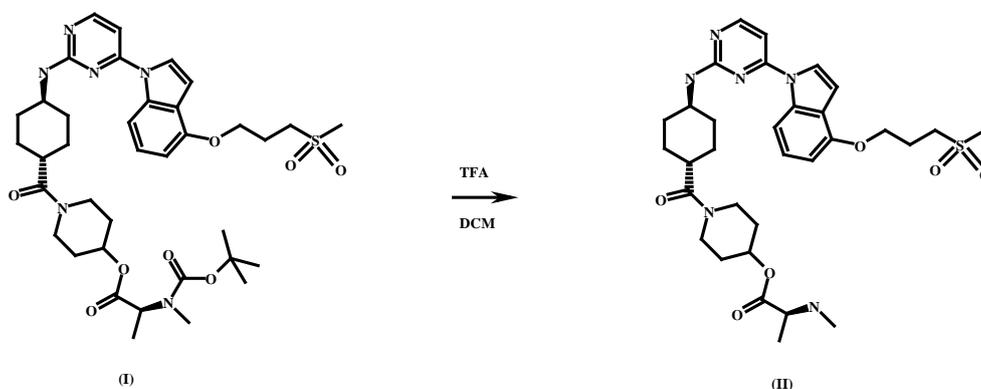
A una suspensión de 1,0 mmoles (0,556 g) del compuesto I en 20 ml de DCM se le añaden 5,0 mmoles (1,032 g) de DCC y 3,0 mmoles (0,367 g) de DMAP y se agitan a t.amb. en atmósfera de N_2 durante 5 minutos. Después se añaden 2,0 mmoles (0,406 g) del compuesto II y se agita a t.amb. durante 1 h. Se diluye la mezcla reaccionante con DCM, se lava con H_2O (x4) y salmuera. Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 , se filtra y se elimina el disolvente con vacío. Se purifica el residuo en una columna de gel de sílice (MeOH del 1,5 al 5% en DCM) y se elimina el disolvente, obteniéndose 0,656 g del compuesto III en forma de base libre ([M+1] 741).

Ejemplo 2



A una suspensión de 1,0 mmoles (0,556 g) del compuesto I en 20 ml de DCM se le añaden 5,0 mmoles (1,032 g) de DCC y 3,0 mmoles (0,367 g) de DMAP y se agita a t.amb. en atmósfera de N_2 durante 5 minutos. Después se añaden 2,0 mmoles (0,206 g) del compuesto II y se agita a t.amb. durante una noche. Se diluye la mezcla reaccionante con DCM, se lava con H_2O (x4) y salmuera. Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 , se filtra y se elimina el disolvente con vacío. Se purifica el residuo en una columna de gel de sílice (MeOH del 2,0 al 6,5% en DCM + 0,1% NH_4OH) y se elimina el disolvente, obteniéndose 0,398 g del compuesto III en forma de base libre. Se disuelven 157 mg del III en EtOAc con unas pocas gotas de EtOH en un baño de vapor, se deja enfriar a t.amb. y se le añade HCl metanólico del 10%. Después de concentrar se agita la solución en Et_2O , obteniéndose el compuesto III como sal HCl, en forma de precipitado ligeramente amarillo.

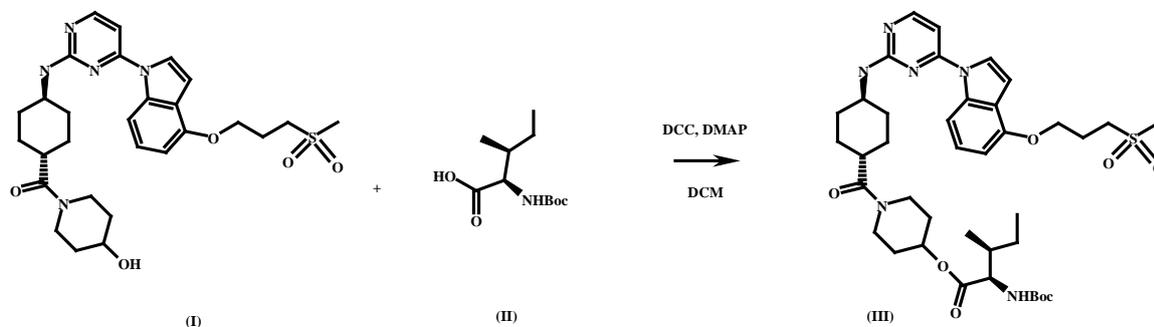
Ejemplo 3



A una solución de 0,656 g del I en 1 ml de DCM en un baño de hielo se le añade 1 ml de TFA, se mantiene en agitación durante 1 hora sobre hielo y después varias horas a t.amb. Se purifica la mezcla en una columna de gel de sílice (MeOH del 2,5 al 10% en DCM + 0,1% de NH_4OH), se agita en EtOAc-hexano, se filtra el sólido resultante y se seca con vacío a $50^\circ C$, obteniéndose 0,265 g del compuesto II (p.f. = $182-183^\circ C$, M+1: 641). Se disuelven 148 mg

del II en EtOH caliente y se le añade HCl etanólico del 10%. Una vez finalizada la adición de Et₂O se forma un precipitado ligeramente amarillo, que se mantiene en agitación durante una noche, se filtra el sólido en atmósfera de N₂ y se seca con vacío a 50°C (158 mg de sal HCl del compuesto II).

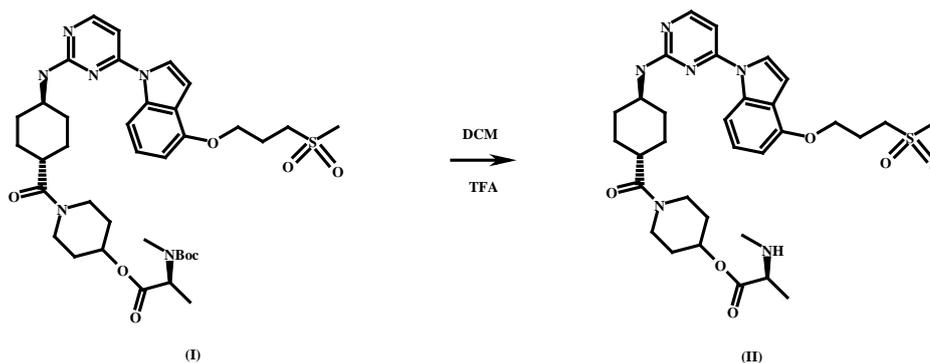
Ejemplo 4



Se agita a t.amb. en atmósfera de N₂ durante una noche una mezcla de 9,105 mmoles del I (5,06 g), 13,66 mmoles del II (3,16 g), 18,21 mmoles de DCC (3,76 g) y 13,66 mmoles de DMAP (1,67 g) en 100 ml de DCM. Se purifica la mezcla en una columna de gel de sílice (MeOH del 2 al 5% en DCM), obteniéndose el compuesto III en forma de polvo blanco fino (84%).

10

Ejemplo 5

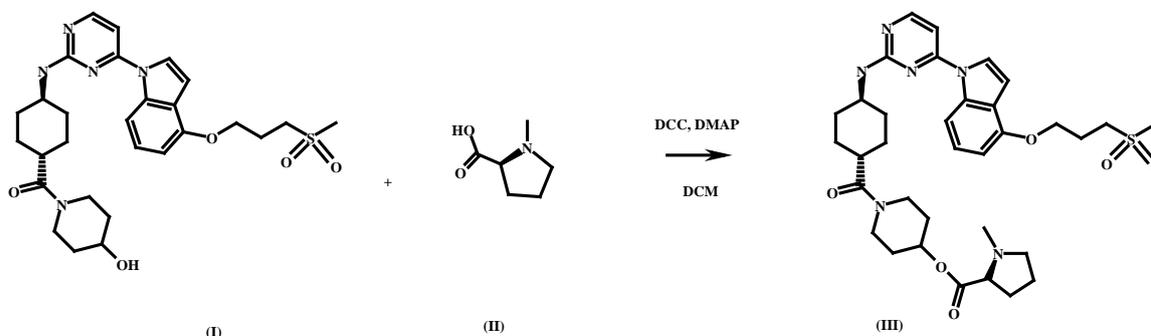


Se tratan en un baño de hielo 17,06 mmoles del I (12,64 g) en 25 ml de DCM con 12,5 ml de TFA durante 2 h y después a t.amb. durante 5 h. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío, se diluye con DCM, con H₂O fría y después con una solución saturada de NaHCO₃. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con DCM (x4). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con H₂O y salmuera, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se elimina el disolvente con vacío. Se purifica el producto en una columna de gel de sílice (MeOH del 3 al 10% DCM), se agita el producto en EtOAc y se seca a 70°C, obteniéndose el compuesto II (p.f. = 184,1-185,8°C).

15

20

Ejemplo 6

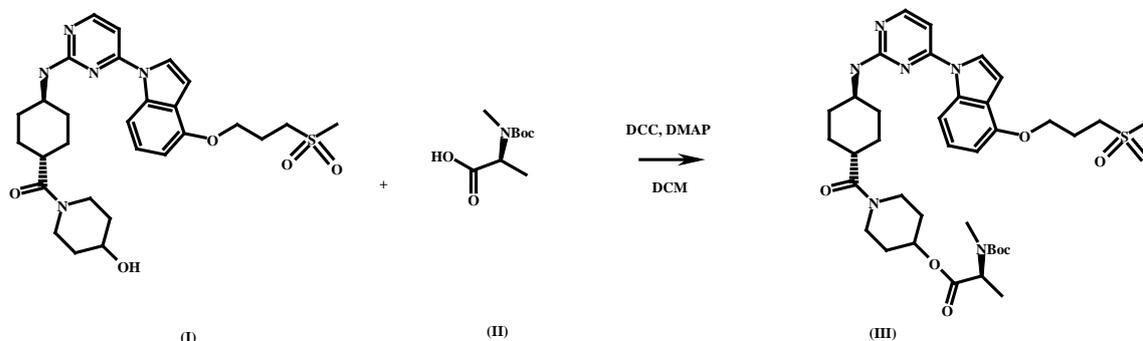


En atmósfera de N₂ y a t.amb. se agita durante una noche una mezcla de 18,6 mmoles del I (10,33 g), 38,7 mmoles del II (5,0 g), 37,2 mmoles de DCC (7,67 g) y 27,9 mmoles de DMAP (3,41 g) en 150 ml de DCM seco. Después se añaden el Et₃N (5,4 ml), 7,5 g de DCC y 3,4 g de DMAP y se agita a t.amb. durante una noche. Se añade 1 g de DCC y 1,5 g de DMAP y se agita a t.amb. durante 2 días a t.amb. Se filtra la mezcla, se lava el líquido filtrado con H₂O (x4) y salmuera, se seca con Na₂SO₄, se filtra y se elimina el disolvente con vacío. Se purifica el producto en

25

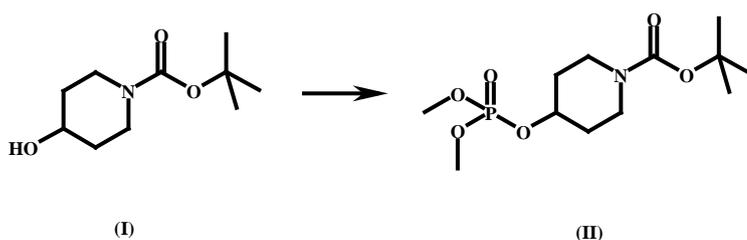
una columna de gel de sílice (MeOH del 2 al 8% DCM). Se calienta el sólido blanco resultante en EtOAc hirviendo y se filtra en caliente, obteniéndose 10,769 g del compuesto III (86,8%) (p.f. = 128-130°C).

Ejemplo 7



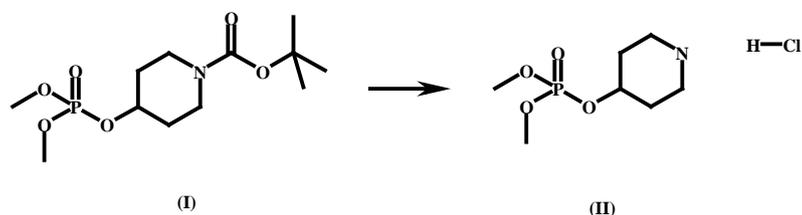
- 5 En atmósfera de N_2 se agita a t.amb. durante una noche una mezcla de 18 mmoles del I (10 g), 27 mmoles del II (5,49 g), 36 mmoles de DCC (7,42 g) y 27 mmoles de DMAP (3,3 g) en 150 ml de DCM. Se filtra la mezcla reaccionante, se lava el residuo con DCM y se filtra. Se reúnen los líquidos filtrados de DCM, se lavan con H_2O (x3) y salmuera. Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 , se filtra y se elimina el disolvente con vacío. Se purifica el residuo en una columna de gel de sílice (MeOH del 2 al 8% en DCM), obteniéndose el compuesto III (95%) (M+1: 741).

Ejemplo 8



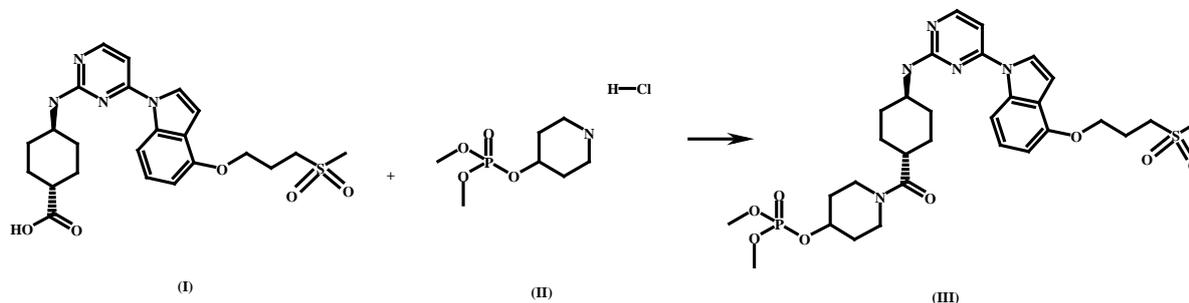
- 15 Se desgasifica una solución del 4-hidroxi-1-piperidina-carboxilato de tert-butilo I (2,00 g, 10 mmoles) y tetra-bromometano (6,60 g, 20 mmoles) en 12 ml de piridina haciendo burbujear nitrógeno a través de una jeringuilla durante 10 min, se enfría con un baño de hielo y se le añade lentamente el fosfito de trimetilo (2,50 ml, 21 mmoles). Se forma inmediatamente un precipitado, después el color vira lentamente al amarillo, se continuación la agitación a 0°C durante 30 min, después a t.amb. durante 1,5 h, se reparte la mezcla reaccionante de color amarillo oscuro-anaranjado entre HCl acuoso y EtOAc, se lava la fase orgánica dos veces más con HCl 1N, se seca con Na_2SO_4 , se filtra, se concentra, se introduce en una columna de gel de sílice, se purifica por cromatografía flash (mezcla 1:1 de EtOAc/hexanos y después EtOAc 100%) y se seca, obteniéndose un líquido ligeramente amarillo, que cristaliza en reposo, obteniéndose el producto II en forma de sólido blanco mate (2,01 g, 65%, p.f. = 80-82°C).

Ejemplo 9



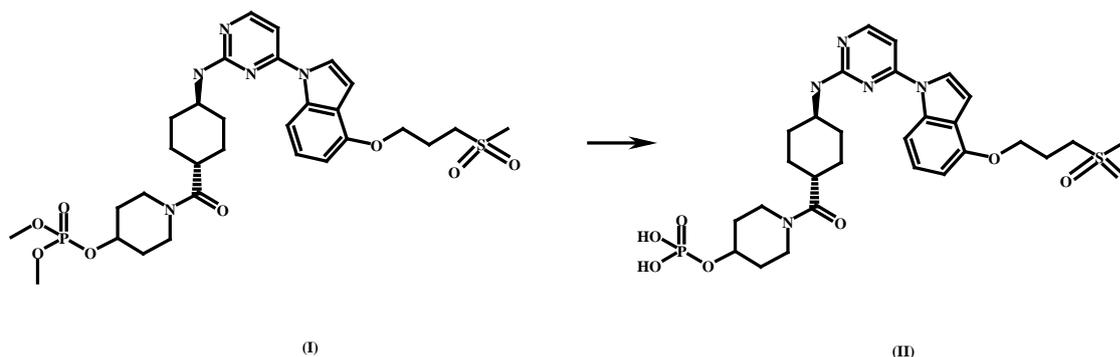
- 25 A una solución de la BOC-piperidina I (2,01 g, 6,5 mmoles) en 20 ml de metanol se le añaden 6 ml de una solución 4M de HCl en dioxano (24 mmoles), se agita a t.amb. durante 16 h y se concentra, obteniéndose un líquido marrón que cristaliza lentamente en reposo, obteniéndose el producto II en forma de material pastoso de color ligeramente marrón (1,64 g, aprox. 100%).

Ejemplo 10



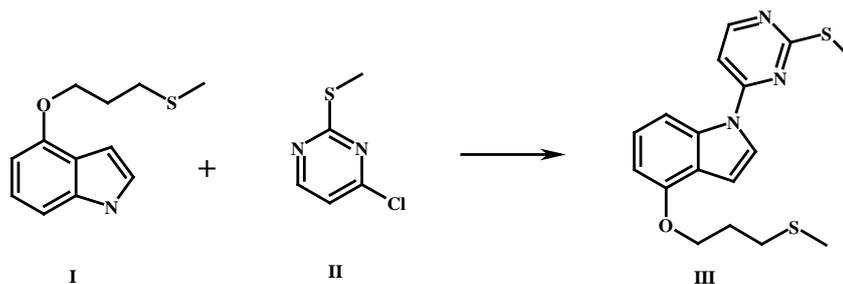
En atmósfera de nitrógeno se agita a t.amb. durante 23 h una mezcla del ácido I (2,59 g, 5 mmoles), el compuesto II (1,64 g, 7 mmoles), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio, BOP (3,60 g, 8 mmoles), N,N-diisopropil-etil-amina (4 ml, 23 mmoles) en 75 ml de THF (solubilidad baja) y 50 ml de NMP, se concentra, se reparte entre agua y EtOAc (el producto aceitoso se separa de la solución de EtOAc), se lava con agua, se seca con Na_2SO_4 , se filtra, se concentra, se introduce en una columna de gel de sílice y se purifica por cromatografía flash (mezcla 3:97 de $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), pero se eluyen también las impurezas, por lo que el material de partida se elimina por lavado con una solución acuosa de NaOH (se forma una emulsión), se diluye con una solución de HCl, se purifica de nuevo por cromatografía flash (mezcla de 3:97 a 5:95 de $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) y se seca, obteniéndose el producto III en forma de espuma blanca (645 mg, 18 %, p.f. = 125-126 °C).

Ejemplo 11



A una solución a 0°C del éster fosfato I (871 mg, 1,3 mmoles) en 50 ml de CH_2Cl_2 se le añade con una jeringuilla el bromuro de trimetilsililo (0,70 ml, 5,2 mmoles). Se forma inmediatamente un precipitado, pero se homogeneiza por agitación. Se agita la mezcla reaccionante durante 5 h, se deja calentar lentamente a t.amb., la mezcla sigue conteniendo trazas de los materiales de partida, por esta razón se le añaden otros 0,2 ml de TMSBr y se agita durante 1 h, se enfría a 0°C, se trata con MeOH, se agita durante 20 min y se concentra, obteniéndose un sólido amarillo en bruto. Se disuelven los sólidos en bruto en una solución 1M de NaOH y se lavan con 3 porciones de EtOAc, se neutralizan con una solución 1N de HCl y se ajustan a pH 3, se filtra la solución gomosa amarilla, se lavan los sólidos, se recogen en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, se concentran y se tritura con EtOAc, se filtra la suspensión, se lava con EtOAc y se seca en una estufa a 50°C conectada al vacío, obteniéndose el producto II en forma de polvo amarillo pálido (667 mg, 80 %, p.f. = 201,3-208,8°C).

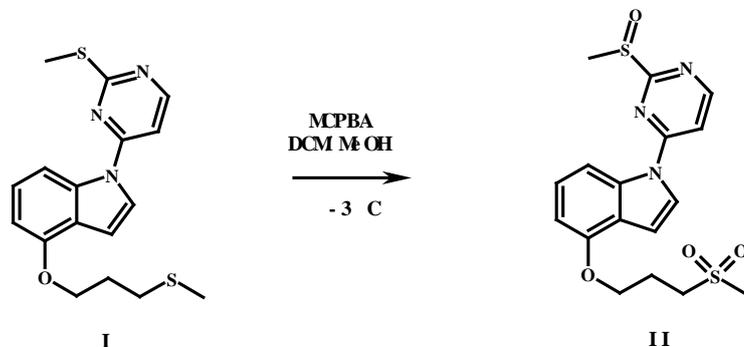
Ejemplo 12



Se mezclan con enfriamiento el indol I (400,88 g) en 250 ml de THF, 2 l de K-t-BuO 1N y 381 g de la pirimidina II en 350 ml de THF para no rebasar los 40°C y se mantienen en agitación a t.amb. durante 1 hora. Se elimina el

disolvente con vacío, se suspende el sólido en MeOH, se filtra, se lava con MeOH, agua y de nuevo con MeOH, obteniéndose 87,56% del compuesto III.

Ejemplo 13

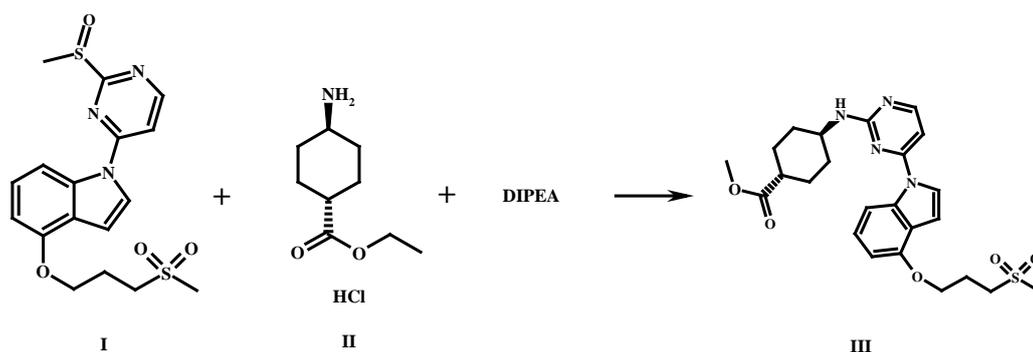


5

Se añade por goteo a -5°C durante 1,5 h el MCPBA (204,3 g, 77%) en DCM (310 ml) y MeOH (155 ml) a 100,0 g del I en DCM (590 ml) y metanol (145 ml). Se añade más MCPBA (12,0 g) a 2°C , después de 20 minutos se diluye la mezcla reaccionante con 900 ml de MTBE que se añade lentamente a 12°C durante 20 min y se mantiene en agitación a $20\text{--}22^\circ\text{C}$ durante 1,5 h. Se añade el MTBE (300 ml) y después de 20 min se filtra la mezcla, se enjuaga el sólido con MTBE (2x200 ml) y se elimina el disolvente con vacío, obteniéndose el compuesto II (90,2%).

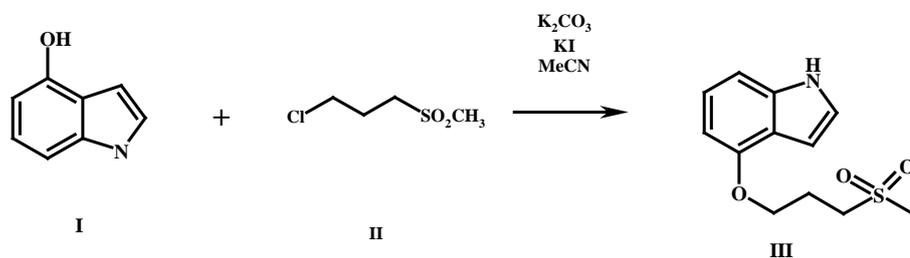
10

Ejemplo 14



15 Se añaden 550 g del II y 815 ml de DIPEA a 746,7 g del I en 2,5 l de DMA, se calienta la mezcla a 120°C durante 4 h, se deja enfriar a t.amb., se le añaden por goteo 3 l de H_2O , se filtra el sólido y se lava con H_2O y MeOH. Se seca el sólido en una estufa a 48°C conectada al vacío durante una noche, obteniéndose el compuesto III (90%).

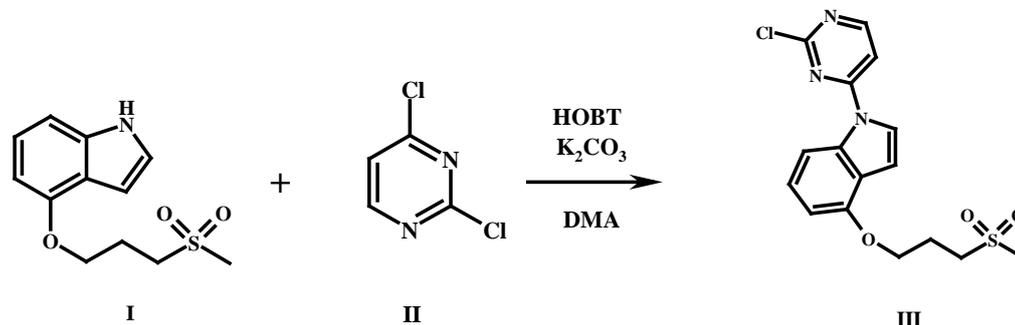
Ejemplo 15



20

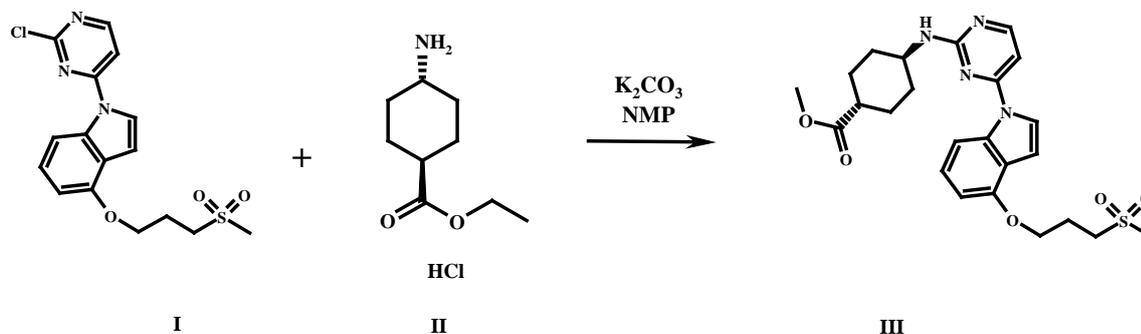
25 Se añaden 160 g del II a 108,77 g del I en 1 l de MeCN, se les añaden 338 g de K_2CO_3 y 13,36 g de KI y se agita la mezcla reaccionante a 80°C durante una noche. Se enfría, se filtra la mezcla a través de Celite para separar las sales, que se enjuagan con MeCN, se destila de nuevo con vacío el líquido filtrado, se reemplaza el disolvente por DCM (700 ml), se filtra, se elimina el disolvente con vacío y se reemplaza por MeOH (600 ml). Se elimina parcialmente el disolvente a 40°C con vacío, con lo cual ocurre la cristalización. Se enfría, se añade más MeOH, se filtra la suspensión, se enjuaga el sólido con MeOH frío y se seca el producto III (82%) a 35°C , con vacío, durante una noche, en atmósfera de N_2 .

Ejemplo 16



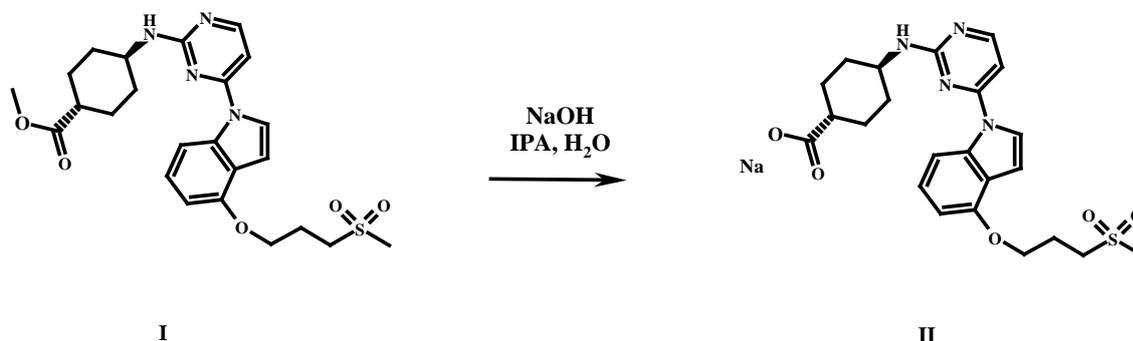
Se calienta a 85°C durante 20 h 188,1 g del I, 221,25 g del II, 20,08 g de HOBT, 143,68 g de K₂CO₃ y DMA (1,6 l). Se añaden 5 l de IPA, se agita durante 20 min, se enfría a 0°C durante 3 h, se filtra la solución, se enjuaga el sólido con IPA (2x300 ml) y con H₂O desionizada (2x1 l) y se eliminan los disolventes del sólido con vacío a 55°C durante 4 días, obteniéndose el compuesto III (94%).

Ejemplo 17



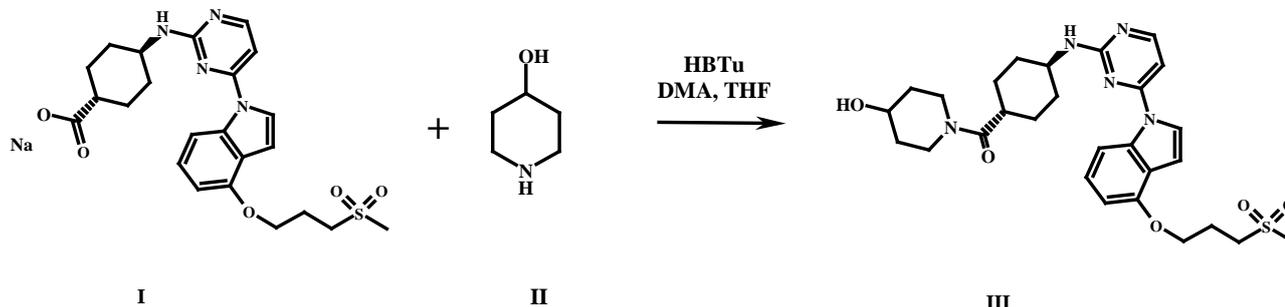
Se agitan a 80°C durante 5 h 300 g del I, 155 g del II, 170 g de K₂CO₃ en NMP (2,35 l) y se mantienen en agitación a t.amb. durante una noche. Se mantiene la mezcla reaccionante en agitación en un baño de hielo, se le añaden lentamente y con agitación 2,5 l de agua y se continúa enfriando hasta que finaliza la reacción exotérmica. Después se enfría la mezcla reaccionante a t.amb., se filtra, se enjuaga el sólido con H₂O (2x500 ml) y se seca el sólido con vacío durante una noche, obteniéndose el compuesto III (97%).

Ejemplo 18



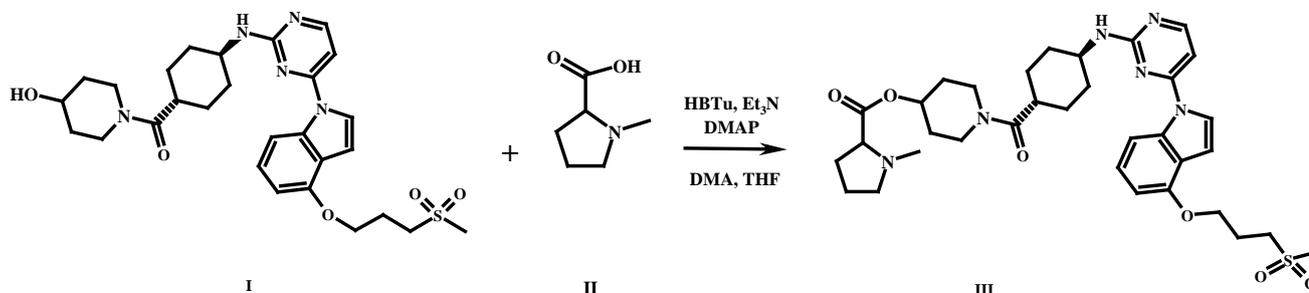
Se vierten 198,95 g de una solución acuosa de NaOH al 50% (p/p) en 1660 ml de H₂O sobre 830,0 g del I en 7470 ml de IPA, se mantiene la mezcla en agitación a 82°C durante 1 h y después a t.amb. durante una noche. Se filtra la mezcla, se enjuaga el sólido con 1 l de IPA, y se seca con vacío a 60°C durante 3 días, obteniéndose el compuesto II (96,9%).

Ejemplo 19



Se mantienen en agitación durante 0,5 h 1000 g del I y 960 g de HBTU y 255 g del II en 550 ml de DMA y 3600 ml de THF, se les añaden 140 ml de TEA y se continúa la agitación a t.amb. durante 3 h. Se añaden 10 l de una solución de NaHCO_3 y 13 l de H_2O y se mantiene la mezcla en agitación a 20°C durante una noche. Se separan los sólidos por filtración, se lavan con H_2O (4x4 l) y se secan con vacío, obteniéndose el compuesto III (98,8%).

Ejemplo 20



Se añaden 25 ml de Et_3N y 33 g de HBTU a 11 g del II en 25 ml de DMA. Después de agitar a t.amb. durante 5 minutos se añaden 25 g del I, después se añaden 1,5 g de DMAP y se mantiene la mezcla reaccionante en agitación durante 6 h. Se elimina el disolvente con vacío, se diluye con DCM, se añade agua, se separa la fase orgánica, se lava con una solución de carbonato sódico, con H_2O , se seca y se elimina el disolvente con vacío. Se suspende el residuo en EtOAc y se deja cristalizar durante 2 días, se separa el sólido por filtración, se disuelve en THF caliente (300 ml), se filtra y se elimina el disolvente con vacío. Se recristaliza el residuo en 300 ml de 2-butanona y 100 ml de THF. Se separa el producto por filtración, se lava con EtOAc, se seca con vacío a $50\text{-}60^\circ\text{C}$ durante una noche, obteniéndose 18 g del compuesto III.

Ensayos biológicos

Ejemplo 21

Ensayo JNK "in vitro"

Se mide la actividad de la JNK por fosforilación de GST-ATF2 (19-96) con $\text{ATP-}[\gamma\text{-P}^{33}]$. Se realiza la reacción enzimática en concentraciones K_m de ATP y el sustrato en un volumen final de $40\ \mu\text{l}$ en un tampón que contiene 25 mM Hepes, pH 7,5, 2 mM ditiotreitól, 150 mM NaCl, 20 mM MgCl_2 , 0,001% Tween[®] 20, 0,1% BSA y 10% DMSO. El ensayo con JNK2 α 2 humana se realizan con 1 nM enzima, 1 μM ATF2, 8 μM ATP con 1 μCi de $\text{ATP-}[\gamma\text{-P}^{33}]$. El ensayo con JNK1 α 1 humana se realiza con 2 nM enzima, 1 μM ATF2, 6 μM ATP con 1 μCi de $\text{ATP-}[\gamma\text{-P}^{33}]$. El ensayo con JNK3 (Upstate Biotech n° 14-501M) humana se realiza con 2 nM enzima, 1 μM ATF2, 4 μM ATP con 1 μCi de $\text{ATP-}[\gamma\text{-P}^{33}]$. El ensayo enzimático se realiza en presencia o ausencia de diez concentraciones de los compuestos. La JNK y el compuesto se preincuban durante 10 minutos. Después se inicia la reacción enzimática por adición de ATP y del sustrato. Se incuba la mezcla reaccionante a 30°C durante 30 minutos. Al término de la incubación, se finaliza la reacción trasvasando $25\ \mu\text{l}$ de la mezcla reaccionante sobre $150\ \mu\text{l}$ de una suspensión de glutatona-Sepharose al 10% (Amersham n° 27-4574-01) que contiene 135 mM EDTA. Se captura el producto de la reacción en una resina de afinidad y se lava en una placa de filtración (Millipore, MABVNOB50) con solución salina tamponada con fosfato por seis veces para eliminar el radionucleótido libre. Seguidamente se cuantifica la incorporación del P^{33} en el ATF2 en un contador de centelleo de microplacas (Packard Topcount). La potencia de inhibición que ejerce el compuesto sobre la JNK se mide con el valor de la IC_{50} generado según la curva de inhibición de las concentraciones ajustada a un modelo de 3 parámetros: % de inhibición = $\text{máximo}/(1 + (\text{IC}_{50}/[\text{inhibidor}]^{\text{pendiente}}))$. Los datos se analizan con el programa Microsoft Excel para la estimación de los parámetros. Los resultados se recogen en la siguiente tabla 1.

Tabla 1: IC₅₀ de los compuestos frente a la JNK1 y JNK2

Compuesto	JNK1 (µM)	JNK2 (µM)
I-1	0,0094	0,0408
I-2	0,0068	0,0347
I-3	0,0075	0,035
I-4	0,0116	0,0519
I-5	0,0074	0,0274
I-6	0,0105	0,0402
I-7	0,015	0,055
I-8	0,0238	0,0676
I-9	0,0153	0,0509
I-11	0,0347	0,115
I-12	0,0481	0,1617
I-13	0,0108	0,0568
I-14	0,0279	0,0679
I-15	0,01	0,0405
I-27	0,0176	0,0572

Ejemplo 22

5

Ensayo de producción de IL-6 inducida por TNFα “in vivo” en ratas

Se dejan aclimatar las ratas hembras Wistar-Han, adquiridas a Charles River Laboratories, durante una semana antes de su utilización y alcanzan un peso corporal aproximado de 101-130 g. Se administra el compuesto de ensayo a las ratas (N = 8 por compuesto) por vía oral 30 min antes de la exposición intraperitoneal a 0,5 µg de TNF-α recombinante de rata (Biosource). Se recoge sangre por cardiocentesis 90 min después de la inyección del TNF-α. Se prepara el plasma empleando tubos de separación de heparina de litio (microrrecipiente BD) y se congela a -80°C hasta el análisis. Se determinan los niveles de IL-6 utilizando un kit de ensayo ELISA IL-6 específico de las ratas (Biosource). Se determinan el porcentaje de inhibición y los valores de la ED₅₀ (calculados como dosis de compuesto que provoca una reducción del 50 % en la producción del TNF-α con respecto al valor de control). Los resultados se recogen en la siguiente tabla 2.

10

15

Tabla 2: Inhibición de la producción de la IL-6

Compuesto	Dosis (mg/kg)	Inhibición de la IL-6 (%)
I-8	10	28,9
I-8	30	40,2
I-9	10	28,1
I-9	30	49,1
I-27	10	35,8
I-27	30	50,7

Ejemplo 23

20

Ensayo de producción de IL-6 inducida por TNFα “in vivo” en ratas

Se dejan aclimatar las ratas hembras Wistar-Han, adquiridas a Charles River Laboratories, durante una semana antes de su utilización y alcanzan un peso corporal aproximado de 114-132 g. Se administra el compuesto 18 a las ratas (N = 8 por dosis) por inyección subcutánea 30 min antes de la exposición intraperitoneal a 0,5 µg de TNF-α recombinante de rata (Biosource). Se recoge sangre por cardiocentesis 90 min después de la inyección del TNF-α. Se prepara el plasma empleando tubos de separación de heparina de litio (microrrecipiente BD) y se congela a -80°C hasta el análisis. Se determinan los niveles de IL-6 utilizando un kit de ensayo ELISA IL-6 específico de las ratas (Biosource). Se determinan el porcentaje de inhibición y los valores de la ED₅₀ (calculados como dosis de compuesto que provoca una reducción del 50 % en la producción del TNF-α con respecto al valor de control).

25

Ejemplo 24

Artritis de roedores inducida con colágeno

Se aclimatan durante una semana las ratas hembras Lewis, adquiridas a los Harlan Laboratories, de 7-8 semanas de edad, antes de su utilización, que alcanzan un peso corporal aproximado de 120-140 g. En el día 0 del estudio se introduce por vía intradérmica (i.d.) en diversos puntos del lomo de los animales una emulsión de 100 µg de colágeno bovino de tipo II (Chondrex) en el adyuvante incompleto de Freund (IFA; un total de 0,1 ml en 2-3 sitios). La inducción de la artritis se observa en general al cabo de 12-14 días después de la inyección; se practica además una inyección de refuerzo de 100 µg de colágeno/IFA al cabo de 7-10 (i.d., hasta 0,1 ml en total) en la base de la cola o en un sitio alternativo del lomo para sincronizar la inducción de la enfermedad. La dosificación del compuesto puede ser profiláctica (iniciada en el momento de la inyección de refuerzo o 1-2 días antes) o terapéutica (empezando en el momento de la inyección de refuerzo y coincidiendo con los grados iniciales de la enfermedad 1-2 –véase la puntuación clínica siguiente). Se evalúan el desarrollo y la progresión de la enfermedad en los animales durante los 21 días siguientes.

Se evalúan las ratas con arreglo a un sistema de puntuación (descrito a continuación), mediciones del volumen de las garras empleando un pletismómetro para cada garra o midiendo la garra o el grosor de la articulación con un calibre. Las mediciones de línea base se realizan el día 0 y se vuelven a iniciar cuando aparecen los primeros síntomas o el hinchamiento hasta tres veces por semana hasta terminar el ensayo. La puntuación de cada garra se realiza del modo siguiente:

- 1 = hinchamiento y/o rojez de la garra o un dedo.
- 2 = hinchamiento de dos o más articulaciones.
- 3 = gran hinchamiento de la garra, que implica a más de dos articulaciones
- 4 = artritis severa de la totalidad de la garra y de los dedos.

Se evalúa el índice artrítico de cada rata por adición de las cuatro puntuaciones de las garras individuales, que arroja una puntuación máxima de 16. Con el fin de realizar series de mediciones del inicio y de la progresión de la enfermedad se determina también el volumen de las garras traseras con el pletismómetro.

Al finalizar el estudio se recolectan las garras traseras (y otros tejidos) para fines de determinación del peso, histología, análisis celular y/o molecular. Se extrae además sangre mediante cardiocentesis, se prepara el plasma empleando tubos de separación de heparina de litio (microrrecipientes BD) y se congela a -80°C hasta el momento del análisis. Se determinan los niveles inflamatorios de la citocina (p.ej., TNF-α, IL-1 y IL-6) del plasma y del tejido de la articulación homogeneizado empleando kits de ensayo ELISA específicos de las ratas (R&D). Se determina el nivel de protección de la enfermedad o de inhibición en forma de conjunto de cambios en las puntuaciones clínicas, volúmenes de las garras e histopatología por comparación con los valores obtenidos en los animales de control.

Ejemplo 25

Estudio farmacocinético en ratas

Se emplean ratas hembras Wistar/Han (CRL: WI) (Charles River, Hollister, CA) que pesan entre 180 y 220 g. Se da los animales libres acceso al pienso de laboratorio estándar y al agua del grifo y se alojan en un entorno de temperatura y humedad constantes. A tres ratas por régimen de dosis se les administran dosis individuales de bolo de 10 mg/kg del compuesto IV (ciclodextrano al 50 % agua) o una suspensión oral individual de 10 mg/kg preparada en un vehículo acuoso que contiene 0,9 % de NaCl, 0,5 % de carboximetilcelulosa sódica, 0,4 % de polisorbato 80 y 0,9 % de alcohol bencílico. Se extrae sangre de cada rata anestesiada con CO₂:O₂ (60:40) por punción en el seno orbital o cardíaca en los días 1, 3, 6, 8, y 24 h después de la administración de la dosis. Se determinan los niveles en plasma de los compuestos estudiados por el método LC/EM. En este método se trata una parte alícuota de plasma mezclándola con acetonitrilo para precipitar la proteína, se centrifuga para clarificar el líquido sobrenadante, después se diluye con tampón formiato (50 mM) y se inyecta en un cromatógrafo HPLC. Se separan los compuestos estudiados de las sustancias interferentes endógenas y después se eluyen en la columna HPLC para la determinación cuantitativa por espectrometría de masas.

Los resultados se recogen en la siguiente tabla 4.

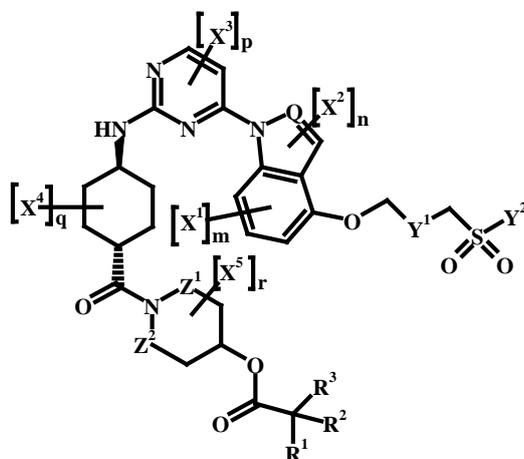
Tabla 4. Datos de PK en ratas

compuesto	vía/dosis	C _{máx} * (ng/ml)	T _{máx} * (h)	AUC*(ng/ml-h)
I-0	oral/100 mpk	13500	0,67	36500
I-4	oral/100 mpk	7140	2,7	54500
I-8	oral/100 mpk	21500	0,6	47700
I-9	oral/75 mpk	13300	0,67	49400
I-27	oral/98 mpk	16900	0,67	53700

* la concentración del I-0 se mide para I-4, I-8, I-9, I-27.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
5 en la que:

cada uno de R¹ y R² es con independencia H o alquilo C₁₋₆;

o R¹ y R² juntos forman un anillo cicloalquilo opcionalmente sustituido por uno o más R^{2'};

R^{2'} es alquilo C₁₋₆, hidroxilo, halógeno, amino, alcoxi C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆;

R³ es H o N(R⁴)(R⁵);

10 R⁴ es H, alquilo C₁₋₆ o C(=O)OR^{4'};

R^{4'} es H o alquilo C₁₋₆;

R⁵ es H o alquilo C₁₋₆;

o R² y R³ juntos forman un anillo heterocíclico o heteroarilo, opcionalmente sustituido por uno o más R^{2'};

Q es CH o N;

15 Z¹ es (CH₂)_u;

u es el número 0 ó 1;

Z² es (CH₂)_v;

v es el número 0 ó 1;

X¹ es alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o hidroxilo;

20 m es el número 0, 1 ó 2;

X² es alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆;

n es el número 0 ó 1;

X³ es alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆;

p es el número 0 ó 1;

25 X⁴ es alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₆ o halógeno;

q es el número 0, 1 ó 2;

X⁵ es alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₆ o halógeno;

r es el número 0, 1 ó 2;

Y¹ es CH(Y^{1'});

30 Y^{1'} es H o alquilo C₁₋₆;

Y² es H o Y^{2'};

Y^{2'} es alquilo C₁₋₆, N(Y^{2''})₂, haloalquilo C₁₋₆ o heteroalquilo C₁₋₆;

cada Y^{2''} es con independencia H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₁₋₆, fenilo;

o los dos Y^{2''} juntos forman un anillo heterocíclico.

35

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que m es el número 0, n es el número 0, p es el número 0, Q es CH, q es el número 0, R¹ es H, r es el número 0, u es el número 1, v es el número 1, Y^{1'} es H, Y² es Y^{2'} e Y^{2'} es metilo.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que m es el número 0, n es el número 0, p es el número 0, Q es CH, q es el número 0, R¹ es H, r es el número 0, u es el número 1, v es el número 1, Y^{1'} es H, Y² es Y^{2'}, Y^{2'} es N(Y^{2''})₂, y los dos Y^{2''} son H.

40

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que m es el número 0, n es el número 0, p es el número 0, Q es CH, q es el número 0, r es el número 0, u es el número 1, v es el número 1, Y^{1'} es H, Y² es Y^{2'}, e Y^{2'} es metilo.

45

5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R² y R³ se unen para formar un anillo heterocíclico.

6. Un compuesto, según la reivindicación 1, elegido entre el grupo formado por:

- (S)-2-amino-propionato de 1-(4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidin-2-ilamino}-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-ilo;
2-amino-2-metil-propionato de 1-(4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidin-2-ilamino}-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-ilo;
- 5 (S)-2-amino-4-metil-pentanoato de 1-(4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidin-2-ilamino}-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-ilo;
(2S,3S)-2-amino-3-metil-pentanoato de 1-(4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidin-2-ilamino}-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-ilo;
- 10 (S)-pirrolidina-2-carboxilato de 1-(4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidin-2-ilamino}-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-ilo;
(S)-2-amino-3-metil-butirato de 1-(4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidin-2-ilamino}-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-ilo;
- 15 (R)-1-metil-pirrolidina-2-carboxilato de 1-(4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidin-2-ilamino}-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-ilo;
dimetilamino-acetato de 1-(4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidin-2-ilamino}-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-ilo;
- 20 (S)-2-metilamino-propionato de 1-(4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidin-2-ilamino}-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-ilo;
(2R,3S)-2-amino-3-metil-pentanoato de 1-(4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidin-2-ilamino}-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-ilo;
- 25 (2R,3R)-2-amino-3-metil-pentanoato de 1-(4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidin-2-ilamino}-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-ilo;
(R)-3-metil-2-metilamino-butirato de 1-(4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidin-2-ilamino}-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-ilo;
- 30 (2R,3R)-3-metil-2-metilamino-pentanoato de 1-(4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidin-2-ilamino}-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-ilo;
(S)-1-etil-pirrolidina-2-carboxilato de 1-(4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidin-2-ilamino}-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-ilo;
- 35 1-metilamino-ciclopropanocarboxilato de 1-(4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidin-2-ilamino}-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-ilo;
(S)-1-metil-piperidina-2-carboxilato de 1-(4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidin-2-ilamino}-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-ilo;
- 40 amino-acetato de 1-(4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidin-2-ilamino}-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-ilo;
metilamino-acetato de 1-(4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidin-2-ilamino}-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-ilo;
- 45 propionato de 1-(4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidin-2-ilamino}-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-ilo;
(S)-4-hidroxi-1-metil-pirrolidina-2-carboxilato de 1-(4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidin-2-ilamino}-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-ilo;
- 50 (S)-1-metil-pirrolidina-2-carboxilato de 1-(4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidin-2-ilamino}-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-ilo;
acetato de 1-(4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidin-2-ilamino}-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-ilo;
- 55 (2R,3R)-2-(tert-butoxicarbonil-metil-amino)-3-metil-pentanoato de 1-(4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidin-2-ilamino}-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-ilo; y
(R)-2-(tert-butoxicarbonil-metil-amino)-3-metil-butirato de 1-(4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidin-2-ilamino}-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-ilo.

7. Uso de compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para la preparación de medicamentos para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno mediado por la JNK, en donde el trastorno mediado por la JNK es trastorno autoinmune, trastorno inflamatorio, trastorno metabólico, trastorno neurológico, o cáncer.

8. Uso de compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para la preparación de medicamentos para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno mediado por la JNK, en donde el trastorno mediado por la JNK es artritis reumatoide, asma, diabetes tipo II, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson o ataque cardíaco.

9. Compuesto, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para uso en el tratamiento de un trastorno mediado por la JNK, en donde el trastorno mediado por la JNK es trastorno autoinmune, trastorno inflamatorio, trastorno metabólico, trastorno neurológico, o cáncer.

10. Compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para uso en el tratamiento de un trastorno mediado por la JNK, en donde el trastorno mediado por la JNK es artritis reumatoide, asma, diabetes tipo II, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson o apoplejía.

11. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en mezcla con por lo menos un vehículo, exciiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 5 12. Un proceso para la obtención del compuesto de la reivindicación 1, que consiste en los pasos de:
- a) hacer reaccionar el 4-(3-metilsulfanil-propoxi)-1H-indol con la 4-cloro-2-metilsulfanil-pirimidina;
 - b) hacer reaccionar el producto del paso a) con un agente oxidante;
 - c) hacer reaccionar el producto del paso b) con 4-amino-ciclohexanocarboxilato de etilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
 - d) hacer reaccionar el producto del paso c) con una base;
 - 10 e) hacer reaccionar el producto del paso d) con piperidin-4-ol y HBTU; y
 - f) hacer reaccionar el producto del paso e) con un aminoácido sustituido o sin sustituir y HBTU.
13. Un proceso para la obtención del compuesto de la reivindicación 1, que consiste en los pasos siguientes:
- 15 a) hacer reaccionar el 4-(3-metanosulfonil-propoxi)-1H-indol con 2,4-dicloro-pirimidina en presencia de HOBt;
 - b) hacer reaccionar el producto del paso a) con el 4-amino-ciclohexanocarboxilato de etilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
 - c) hacer reaccionar el producto del paso b) con una base;
 - d) hacer reaccionar el producto del paso c) con piperidin-4-ol y HBTU; y
 - 20 e) hacer reaccionar el producto del paso d) con un aminoácido sustituido o sin sustituir y HBTU.