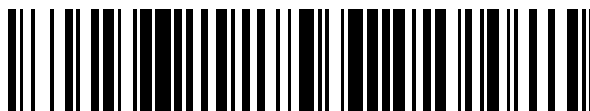


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 411 975**

51 Int. Cl.:

C07D 473/32 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/52 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.01.2006 E 06700707 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2013 EP 1846408**

54 Título: **Pirimidinas heterocíclicas anilladas de 5 miembros como inhibidores de cinasas**

30 Prioridad:

14.01.2005 EP 05100222

18.01.2005 US 644767 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

09.07.2013

73 Titular/es:

JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)

TURNHOUTSEWEG 30

2340 BEERSE, BE

72 Inventor/es:

FREYNE, EDDY JEAN EDGARD;

LACRAMPE, JEAN FERNAND ARMAND;

PERERA, TIMOTHY PIETRO SUREN;

TEN HOLTE, PETER;

LIGNY, YANNICK AIMÉ EDDY;

LARDEAU, DELPHINE YVONNE RAYMONDE y

LAVRIJSSEN, TOM

74 Agente/Representante:

PÉREZ BARQUÍN, Eliana

ES 2 411 975 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

Pirimidinas heterocíclicas anilladas de 5 miembros como inhibidores de cinasas

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos y composiciones que contienen dichos compuestos que actúan como inhibidores de cinasas específicas del ciclo celular, más en particular la cinasa dependiente de ciclina Cdk4 y/o las cinasas Aurora AURORA A y/o AURORA B. Además, la presente invención proporciona procesos para la preparación de los inhibidores dados a conocer y métodos para usarlos, por ejemplo como medicamento.

En células normales, el ciclo celular es un proceso estrechamente regulado y cuidadosamente equilibrado a través del cual una célula se divide en dos. Las cuatro fases, fase G1, S, G2 y M, reflejan estadios en la progresión del ciclo celular, en las que se producen la síntesis y replicación del ADN (fase S) y la mitosis (fase M) de manera temporalmente regulada, separadas por dos fases de intervalo (G1 y G2). La progresión del ciclo celular se mantiene mediante una serie de puntos de decisión reguladores, gobernados en parte por cinasas dependientes de ciclina (Cdk), que determinan si es apropiado o no que se una célula se divida. Además de la subunidad catalítica (la propia Cdk), cada complejo de Cdk contiene una de muchas subunidades de activación llamadas ciclinas porque sus niveles fluctúan periódicamente durante todo el ciclo celular. Complejos ciclina-Cdk diferentes impulsan a la célula a través de las diferentes fases del ciclo celular. En mamíferos, estos complejos incluyen las ciclinas de tipo D que activan a Cdk4 para llevar a cabo acontecimientos reguladores críticos en G1; las ciclinas de tipo E y de tipo A, que activan a Cdk2 para efectuar acontecimientos en la fase S incluyendo la replicación del ADN y la duplicación del centrosoma; y las ciclinas de tipo A (en un papel secundario) y las ciclinas de tipo B, que activan a Cdk1 para dirigir acontecimientos estructurales y reguladores en la mitosis. La inactivación de Cdk1 en la mitosis tardía contribuye a volver a colocar a la célula en la fase G1.

Un papel importante de las Cdk es en la fosforilación del producto génico de supresión tumoral de retinoblastoma (Rb) tras lo cual se libera E2F para facilitar la replicación del ADN y la progresión a través del ciclo celular (McLaughlin *et al.*, Drug Discovery Today. 8: 793-802 (2003)).

La desregulación de Cdk, a través de mecanismos directos o indirectos, es una característica típica en la mayoría de las células cancerosas. Además existe una multitud de indicaciones mecánicas biológicas y de respaldo convincente obtenidas a partir de estudios preclínicos, de que inhibidores de Cdk pueden actuar de manera sinérgica con diversos agentes quimioterápicos en la destrucción de células tumorales (Fisher *et al.* Expert Opin. Investig. Drugs. 12: 955-970 (2003)).

Además, las cinasas Aurora desempeñan papeles críticos en la división celular y la segregación de cromosomas. Están implicadas en el ciclo del centrosoma, el ensamblaje del huso, la condensación de cromosomas, la unión de microtúbulo-cinetocoro, el punto de control del huso y la citocinesis. Las cinasas Aurora están reguladas a través de la fosforilación, la unión de componentes específicos y la proteólisis dependiente de ubiquitina. La desregulación de cinasas Aurora afecta al ensamblaje del huso, a la función del punto de control del huso y a la división celular, provocando una mala segregación de cromosomas individuales o poliploidización acompañada por amplificación del centrosoma. Las cinasas Aurora se sobreexpresan con frecuencia en cánceres y la identificación de Aurora A como gen de propensión a cáncer proporciona una fuerte relación entre errores mitóticos y carcinogénesis.

Por tanto, la inhibición farmacológica de cinasas específicas del ciclo celular es una estrategia atractiva hacia terapias basadas en mecanismo en trastornos proliferativos. Además, la combinación de inhibición cinasas específicas del ciclo con quimioterapia existente puede tener efectos ventajosos.

50 **Antecedentes de la invención**

La solicitud de patente europea EP 0961775 A2, publicada el 23 de abril de 1998, da a conocer compuestos y composiciones de L-nucleósidos de purina que pueden usarse en inflamación, infecciones, infestaciones, neoplasias y enfermedades autoinmunitarias. Más en particular, estos compuestos se describen como moduladores de Th1 y Th2.

La solicitud de patente europea EP 1147108 A1, publicada el 27 de julio de 2000, da a conocer derivados heterocíclicos sustituidos con nitrógeno que tienen efectos inmunosupresores, antimicrobianos, citostáticos, anticancerígenos, antimitóticos y antineurogenerativos. Más en particular, estos compuestos se describen como supresores de linfocitos activados con mitógenos y espontáneos y como compuestos antivirales. La solicitud de patente europea EP 1244668 A1, publicada el 12 de julio de 2001, da a conocer derivados de purina con un efecto inhibidor sobre cinasas dependientes de ciclina, virus y proliferación de células hematopoyéticas y cancerosas. Más en particular, los compuestos se describen como inhibidores de las cinasas dependientes de ciclina que se asocian con ciclina de tipo B, por ejemplo Cdk1 y Cdk relacionadas (Cdk2, Cdk5, Cdk7 y Cdk9).

La solicitud de patente europea EP1507780, publicada el 4 de diciembre de 2003, da a conocer compuestos de

pirazolo-pirimidina-anilina, útiles como inhibidores de cinasas.

La solicitud europea EP153976 A2, publicada el 4 de marzo de 2004, describe 8-azapurinas 2,6,9-trisustituidas como inhibidores de cinasas.

5 La solicitud de patente europea EP1590341 A1, publicada el 5 de agosto de 2004, da a conocer derivados de pirimidina con una actividad inhibidora sobre cinasa dependiente de ciclina 4. La solicitud de patente europea EP1615926 A1, publicada el 4 de noviembre de 2004, da a conocer derivados del aminoácido purin-6-ilo como agentes anticancerígenos.

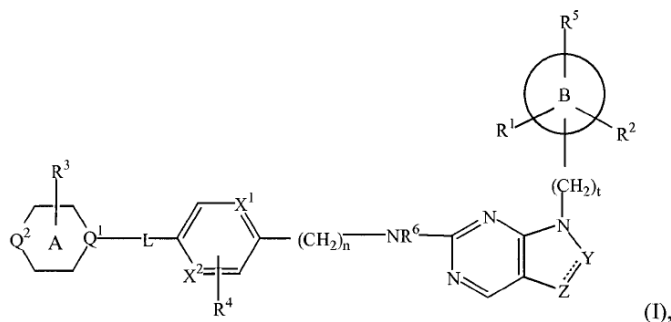
10 La solicitud internacional WO 03/63764, publicada el 9 de diciembre de 2004, da a conocer pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-onas 6-sustituidas útiles como inhibidores de cinasas dependientes de ciclina

15 La presente invención se refiere a compuestos, que pueden distinguirse de la técnica anterior en estructura, actividad farmacológica, potencia y selectividad.

Descripción de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I)

20



un N-óxido, una sal de adición, una amina cuaternaria y una forma estereoquímicamente isomérica del mismo, en la que

25

X^1 y X^2 son cada uno CH;

Q^1 es CH_2 , o N;

30

Q^2 es CH_2 , N u O;

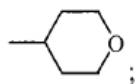
n es un número entero con un valor de 0 ó 1 y cuando n es 0 entonces se prevé un enlace directo;

t es un número entero con un valor de 0 ó 1 y cuando t es 0 entonces se prevé un enlace directo;

35

$-Y\text{---}Z-$ es $-N=CH-$;

el anillo B representa fenilo, ciclopentilo, ciclohexilo, norbonilo o



40

L es un enlace directo, $-(CH_2)_r-NR^7-(CH_2)_s-$, $-(CR^8)_2-O-(CH_2)_s-$, $-C(=O)-$, $-(CH_2)_r-O-C(=O)-$, $-(CH_2)_r-NR^7-C(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-(CH_2)_r-NH-S(=O)_2-$, o -alquilo C_{1-6} ; en la que cada resto $-(CH_2)_r$ está unido al anillo A; cada s es un número entero con un valor de 0 ó 1 y cuando s es 0 entonces se prevé un enlace directo; cada r es un número entero con un valor de 0, 1, 2 ó 3 y cuando r es 0 entonces se prevé un enlace directo; cada R^7 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; cada R^8 es independientemente hidrógeno, hidroxilo o alquilo C_{1-6} ; o dos R^8 juntos pueden formar un radical bivalente de fórmula $-CH_2-CH_2-$;

45

R^1 , R^2 y R^5 son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxilo o alquilo C_{1-6} ;

50

5 R^3 es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , hidroxiciclopropilalquilo C_{1-6} , hidroxiciclopropilcarbonilo, hidroxialquilcarbonilo C_{1-6} , hidroxialquioxilo C_{1-6} , alquioxilo C_{1-6} , hidroxi-alquioxilo C_{1-6} -alquioxilo C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , alquilcarbonilo C_{1-6} , alquioxilo C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , alquioxilo C_{1-6} -alquilcarbonilo C_{1-6} , alquioxilo C_{1-6} -alquioxilo C_{1-6} , alquioxilo C_{1-6} -alquioxilo C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , piridinilo, $-NR^9R^{10}$ o $-S(=O)_2-NR^9R^{10}$; en la que cada uno de R^9 y R^{10} representa independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , hidroxiciclopropilalquilo C_{1-6} o alquioxilo C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ;

R^4 es hidrógeno o halógeno;

10 R^6 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

Los compuestos de fórmula (I) también pueden existir en sus formas tautoméricas. Tales formas aunque no se indiquen explícitamente en la fórmula anterior se prevé que se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

15 A continuación en el presente documento se explican varios términos usados en las definiciones anteriores y a continuación en el presente documento. Estos términos se usan a veces como tales o en términos compuestos.

20 Tal como se usa en las definiciones anteriores y a continuación en el presente documento, halógeno se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo; alquilo C_{1-4} define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal y ramificada que tienen desde 1 hasta 4 átomos de carbono tales como, por ejemplo metilo, etilo, propilo, butilo, 1-metiletilo, 2-metilpropilo y similares; alquilo C_{1-6} incluye alquilo C_{1-4} y los homólogos superiores de los mismos que tienen de 5 a 6 átomos de carbono tales como, por ejemplo, pentilo, 2-metilbutilo, hexilo, 2-metilpentilo y similares.

25 El término "sal de adición" comprende las sales que pueden formar los compuestos de fórmula (I) con bases orgánicas o inorgánicas tales como aminas, bases de metales alcalinos y bases de metales alcalinotérreos o bases de amonio cuaternario, o con ácidos orgánicos o inorgánicos, tales como ácidos minerales, ácidos sulfónicos, ácidos carboxílicos o ácidos que contienen fósforo.

30 El término "sal de adición" comprende además sales farmacéuticamente aceptables, complejos metálicos y solvatos y las sales de los mismos, que pueden formar los compuestos de fórmula (I).

35 El término "sales farmacéuticamente aceptables" significa sales de adición de base o ácido farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de base o ácido farmacéuticamente aceptables tal como se mencionó anteriormente en el presente documento pretenden comprender las formas de sales de adición de base no tóxicas y de adición de ácido no tóxicas terapéuticamente activas que pueden formar los compuestos de fórmula (I). Los compuestos de fórmula (I) que tienen propiedades básicas pueden convertirse en sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables tratando dicha forma de base con un ácido apropiado. Los ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como hidrácidos halogenados, por ejemplo ácido clorhídrico o bromhídrico; ácidos sulfúrico; nítrico; fosfórico y similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácidos acético, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico, malónico, succínico (es decir ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, p-aminosalicílico, pamoico y similares.

45 Los compuestos de fórmula (I) que tienen propiedades ácidas pueden convertirse en sus sales de adición de base farmacéuticamente aceptables tratando dicha forma de ácido con una base orgánica o inorgánica adecuada. Las formas de sal de base apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, por ejemplo las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, sales con bases orgánicas, por ejemplo la benzatina, N-metil-D-glucamina, sales de hidrabamina y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares.

50 Los términos sal de adición de ácido o base también comprenden los hidratos y las formas de adición de disolvente que pueden formar los compuestos de fórmula (I). Ejemplos de tales formas son por ejemplo hidratos, alcoholatos y similares.

55 El término "complejos metálicos" significa un complejo formado entre un compuesto de fórmula (I) y una o más sal o sales de metales orgánicas o inorgánicas. Los ejemplos de dichas sales orgánicas o inorgánicas comprenden los halogenuros, nitratos, sulfatos, acetatos, trifluoroacetatos, tricloroacetatos, propionatos, tartratos, sulfonatos, por ejemplo metilsulfonatos, 4-metilfenilsulfonatos, salicilatos, benzoatos y similares de los metales del segundo grupo principal del sistema periódico, por ejemplo las sales de magnesio o calcio, del tercer o cuarto grupo principal, por ejemplo aluminio, estaño, plomo, así como del primer al octavo grupos de transición del sistema periódico tales como, por ejemplo, cromo, manganeso, hierro, cobalto, níquel, cobre, zinc y similares.

65 El término "formas estereoquímicamente isoméricas de compuestos de fórmula (I)", tal como se usa anteriormente en el presente documento, define todos los posibles compuestos constituidos por los mismos átomos unidos por la misma secuencia de enlaces pero que tienen diferentes estructuras tridimensionales que no son intercambiables, que pueden presentar los compuestos de fórmula (I). A menos que se mencione o se indique lo contrario, la

designación química de un compuesto engloba la mezcla de todas las posibles formas estereoquímicamente isoméricas que puede presentar dicho compuesto. Dicha mezcla puede contener todos los diastereómeros y/o enantiómeros de la estructura molecular básica de dicho compuesto. Se pretende que todas las formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de fórmula (I) tanto en forma pura como en mezcla entre sí
5 queden abarcadas dentro del alcance de la presente invención.

Las formas de N-óxido de los compuestos de fórmula (I) pretenden comprender a los compuestos de fórmula (I) en la que uno o varios átomos de nitrógeno se oxidan para dar el denominado N-óxido, particularmente los N-óxidos en los que uno o más de los nitrógenos de la piperidina, piperazina o piridazinilo están N-oxidados.
10

Siempre que se use a continuación en el presente documento, el término "compuestos de fórmula (I)" pretende incluir también las formas de N-óxido, las sales de adición de base o ácido farmacéuticamente aceptables y todas las formas estereoisoméricas.

15 Tal como se usa anteriormente en el presente documento, el término (=O) forma un resto carbonilo cuando se une a un átomo de carbono, un resto sulfóxido cuando se une a un átomo de azufre y un resto sulfonilo cuando dos de dichos términos se unen a un átomo de azufre.

Las líneas dibujadas en sistemas de anillos de los sustituyentes indican que el enlace puede unirse a cualquiera de los átomos de anillos adecuados del sistema de anillos.
20

Un primer grupo de compuestos interesantes consiste en los compuestos de fórmula (I) en la que se aplica una o más de las siguientes restricciones:

25 a) n es 0;

b) t es 0;

30 c) L es un enlace directo, $-(CH_2)_r-NR^7-(CH_2)_s-$, $-C(=O)-$, $-(CH_2)_r-NR^7-C(=O)-$, $-S(=O)_2-$ o -alquilo C_{1-6} ;

d) s es 1;

e) r es 0 ó 2;

35 f) cada R^7 es hidrógeno;

g) R^1 , R^2 y R^5 son cada uno independientemente hidrógeno;

40 h) R^3 es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , hidroxiciclopropilcarbonilo, hidroxialquilcarbonilo C_{1-6} , alquilcarbonilo C_{1-6} , alquiloxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , alquiloxi C_{1-6} -alquilcarbonilo C_{1-6} , piridinilo, $-NR^9R^{10}$ o $-S(=O)_2-NR^9R^{10}$;

i) cada uno de R^9 y R^{10} representa independientemente hidrógeno o alquiloxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ; y

45 j) R^6 es hidrógeno.

Un segundo grupo de compuestos interesantes consiste en los compuestos de fórmula (I) en la que se aplica una o más de las siguientes restricciones:

50 a) X^1 y X^2 son cada uno CH;

b) Q^2 es N u O;

c) n es 0;

55 d) t es 0;

e) $-Y \overset{\cdot\cdot}{\underset{\cdot\cdot}{Z}}$ es $-N=CH-$;

f) el anillo B representa ciclohexilo o norbonilo;

60 g) L es un enlace directo, $-(CH_2)_r-NR^7-(CH_2)_s-$, $-C(=O)-$ o -alquilo C_{1-6} ;

h) s es 1;

65 i) r es 0 ó 2;

j) cada R⁷ es hidrógeno;

k) R¹, R² y R⁵ son cada uno independientemente hidrógeno;

5 l) R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o hidroxialquilo C₁₋₆;

m) R⁴ es hidrógeno; y

n) R⁶ es hidrógeno.

10 Un tercer grupo de compuestos interesantes consiste en los compuestos de fórmula (I) en la que se aplica una o más de las siguientes restricciones:

a) X¹ y X² son cada uno CH;

b) Q¹ es N;

c) Q² es N;

20 d) n es 0;

e) t es 0;

f) $-Y \overset{\cdot\cdot}{\underset{\cdot\cdot}{\text{C}}} Z-$ es -N=CH-;

25 g) L es un enlace directo o metilo;

h) R¹, R² y R⁵ son cada uno independientemente hidrógeno;

30 k) R³ es alquilo C₁₋₆;

l) cada uno de R⁹ y R¹⁰ representa independientemente hidrógeno, alquiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆;

m) R⁴ es hidrógeno; y

35 n) R⁶ es hidrógeno.

Un cuarto grupo de compuestos interesantes consiste en los compuestos de fórmula (I) y los compuestos de los grupos mencionados anteriormente en los que el anillo B representa ciclohexilo o norbonilo.

40 Un quinto grupo de compuestos interesantes consiste en los compuestos de fórmula (I) y los compuestos de los grupos mencionados anteriormente en los que Q¹ es N y L es un enlace directo, -C(=O)-, o metilo.

45 Un sexto grupo de compuestos interesantes consiste en los compuestos de fórmula (I) y los compuestos de los grupos mencionados anteriormente en los que Q¹ es CH₂ y L es -(CH₂)_r-NR⁷-CH₂-.

Un séptimo grupo de compuestos interesantes consiste en los compuestos de fórmula (I) y los compuestos de los grupos mencionados anteriormente en los que X¹ y X² son cada uno CH.

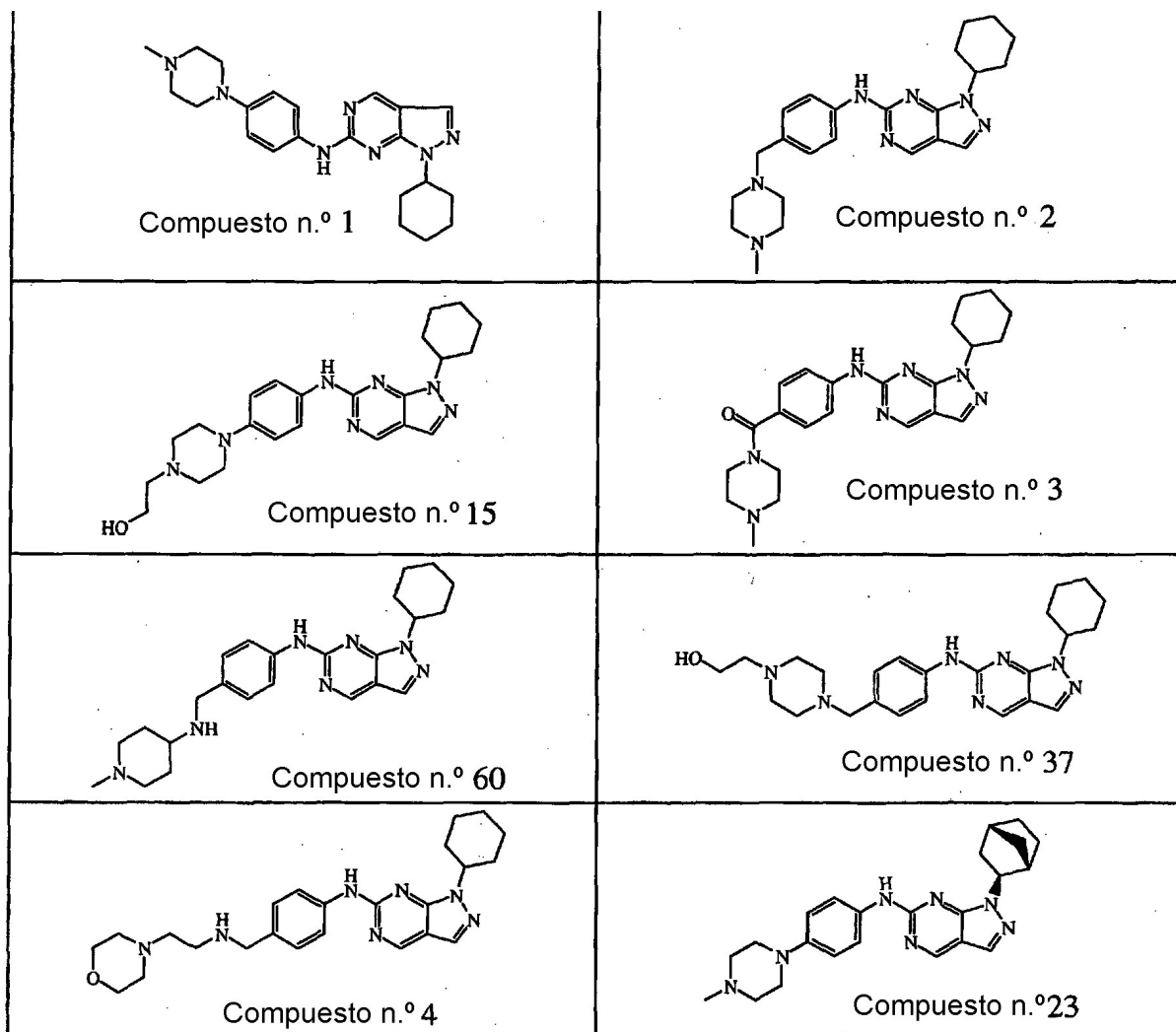
50 Un grupo de compuestos preferidos consiste en los compuestos de fórmula (I) en la que n es 0; t es 0; L es un enlace directo, -(CH₂)_r-NR⁷-(CH₂)_s-, -C(=O)-, -(CH₂)_r-NR⁷-C(=O)-, -S(=O)₂- o -alquilo C₁₋₆-; s es 1; r es 0 ó 2; cada R⁷ es hidrógeno; R¹, R² y R⁵ son cada uno independientemente hidrógeno; R³ es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, hidroxiciclopropilcarbonilo, hidroxialquilcarbonilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆-alquilcarbonilo C₁₋₆, piridinilo, -NR⁹R¹⁰ o -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰; cada uno de R⁹ y R¹⁰ representa independientemente hidrógeno o alquiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; y R⁶ es hidrógeno.

55 Un grupo de compuestos más preferidos consiste en los compuestos de fórmula (I) en la que X¹ y X² son cada uno CH; Q² es N u O; n es 0; t es 0; $-Y \overset{\cdot\cdot}{\underset{\cdot\cdot}{\text{C}}} Z-$ es -N=CH-; el anillo B representa ciclohexilo o norbonilo; L es un enlace directo, -(CH₂)_r-NR⁷-(CH₂)_s-, -C(=O)- o -alquilo C₁₋₆-; s es 1; r es 0 ó 2; cada R⁷ es hidrógeno; R¹, R² y R⁵ son cada uno independientemente hidrógeno; R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o hidroxialquilo C₁₋₆; R⁴ es hidrógeno; y R⁶ es hidrógeno.

Otro grupo de compuestos más preferidos consiste en los compuestos de fórmula (I) en la que X¹ y X² son cada uno CH; Q² es N u O; n es 0; t es 0; $-Y \overset{\cdot\cdot}{\underset{\cdot\cdot}{\text{C}}} Z-$ es -N=CH-; el anillo B representa ciclohexilo o norbonilo; L es un enlace

directo, -NH-CH₂-, -C(=O)- o metilo; R¹, R² y R⁵ son cada uno independientemente hidrógeno; R⁴ es hidrógeno; y R⁶ es hidrógeno.

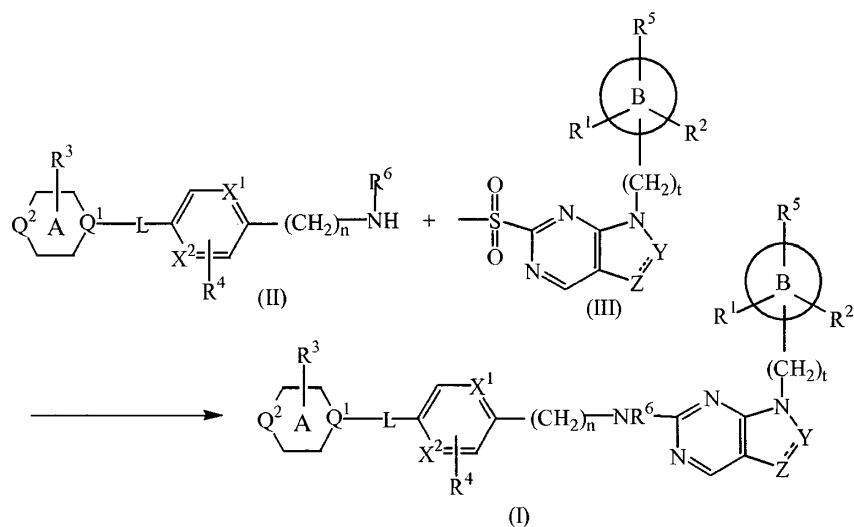
Los compuestos más preferidos son el compuesto n.º 1, el compuesto n.º 2, el compuesto n.º 15, el compuesto n.º 3, el compuesto n.º 60, el compuesto n.º 37, el compuesto n.º 4 y el compuesto n.º 23.



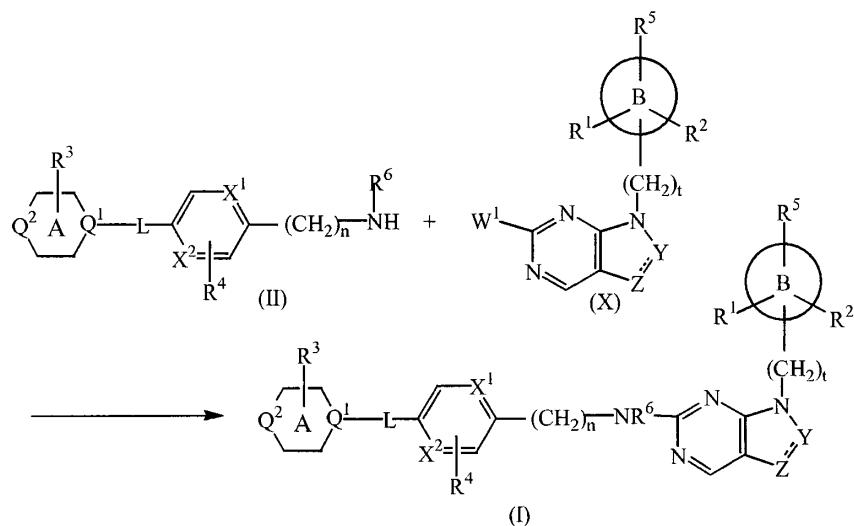
Los compuestos de fórmula (I), sus sales farmacéuticamente aceptables y N-óxidos y formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos pueden prepararse de manera convencional. Los materiales de partida y algunos de los productos intermedios son compuestos conocidos y están disponibles comercialmente o pueden prepararse procedimientos de reacción convencionales tal como se conoce de manera general en la técnica.

Un cierto número de métodos de preparación de este tipo se describirán a continuación en el presente documento en más detalle.

Pueden prepararse compuestos de fórmula (I) haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (II) con un producto intermedio de fórmula (III) en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo (CH₃)₂N-C(=O)H, dimetilsulfóxido, CH₃-OCH₂-CH₂-OH, un alcohol, por ejemplo 2-propanol y similares, opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo N,N-diisopropiletanamina, NaH o 2,6-dimetilpiridina.

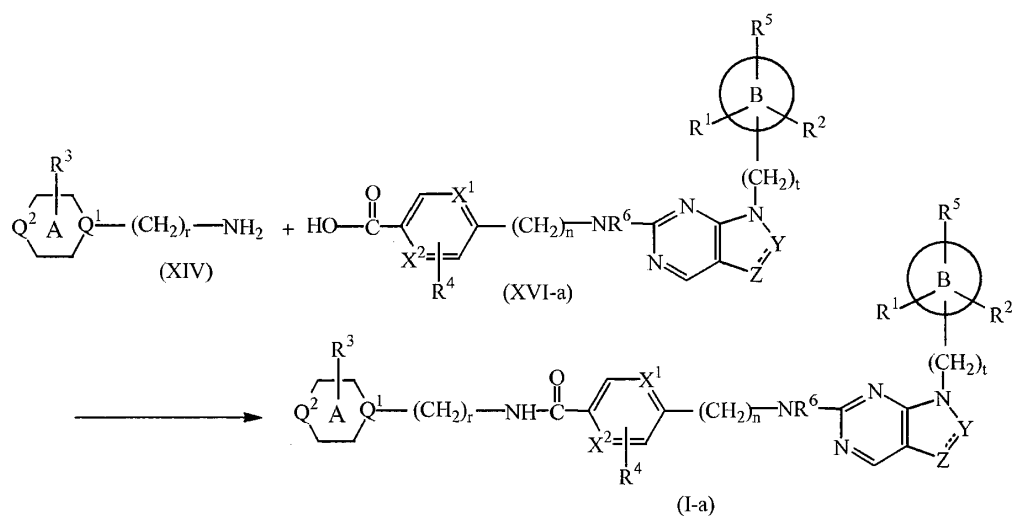


5 También pueden prepararse compuestos de fórmula (I) haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (X), en la que W^1 es un grupo saliente adecuado tal como halógeno, por ejemplo cloro y similares, con un producto intermedio de fórmula (II) en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo $(CH_3)_2N-C(=O)H$, dimetilsulfóxido, $CH_3-O-CH_2-CH_2-OH$ o un alcohol, por ejemplo 2-propanol y similares, opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo N,N-diisopropiletanamina, NaH o 2,6-dimetilpiridina.

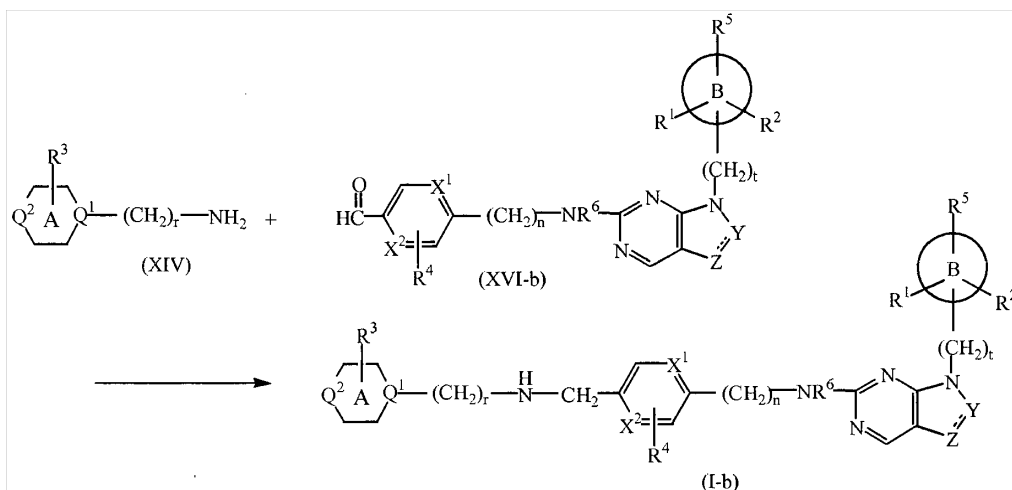


10 También pueden prepararse compuestos de fórmula (I) en la que L es $-(CH_2)_r-NH-C(=O)-$, denominados en el presente documento compuestos de fórmula (I-a), haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (XIV) con un producto intermedio de fórmula (XVI-a) en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo $(CH_3)_2N-C(=O)H$, dimetilsulfóxido, $CH_3-O-CH_2-CH_2-OH$ o un alcohol, por ejemplo 2-propanol y similares, opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo N,N-diisopropiletanamina, NaH o 2,6-dimetilpiridina.

15



- También pueden prepararse compuestos de fórmula (I) en la que L es $-(CH_2)_r-NH-(CH_2)_t-$, denominados en el presente documento compuestos de fórmula (I-b) haciendo reaccionar productos intermedios de fórmula (XIV) con productos intermedios de fórmula (XVI-b) en presencia de triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio, en presencia de un ácido adecuado, tal como ácido acético y en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo metanol o tetrahidrofurano.



- En las reacciones anteriores, el compuesto de fórmula (I) obtenido puede aislarse y, si es necesario, purificarse según metodologías conocidas generalmente en la técnica tales como, por ejemplo, extracción, cristalización, destilación, trituración y cromatografía. En caso de que el compuesto de fórmula (I) cristalice, puede aislarse mediante filtración. De lo contrario, la cristalización puede provocarse mediante la adición de un disolvente apropiado, tal como por ejemplo agua; acetonitrilo; un alcohol, tal como por ejemplo metanol; y combinaciones de dichos disolventes. Alternativamente, la mezcla de reacción también puede evaporarse hasta sequedad, seguido por purificación del residuo mediante cromatografía (por ejemplo HPLC en fase inversa, cromatografía ultrarrápida y similares). La mezcla de reacción también puede purificarse mediante cromatografía sin evaporar previamente el disolvente. El compuesto de fórmula (I) también puede aislarse, mediante evaporación del disolvente seguido por recristalización en un disolvente apropiado, tal como por ejemplo agua; acetonitrilo; un alcohol, tal como por ejemplo metanol; y combinaciones de dichos disolventes. El experto en la técnica reconocerá qué método debe usarse, qué disolvente es el más apropiado de usar o pertenece a la experimentación de rutina encontrar el método de aislamiento más adecuado.

- En ésta y las siguientes preparaciones, los productos de reacción pueden aislarse del medio de reacción y, si es necesario, purificarse además según metodologías generalmente conocidas en la técnica tales como, por ejemplo, extracción, cristalización, destilación, trituración y cromatografía.

- Los compuestos de fórmula (I) también pueden convertirse entre sí por medio de transformaciones de grupos funcionales y reacciones conocidas en la técnica. Varias transformaciones de este tipo ya se describieron anteriormente en el presente documento. Otros ejemplos son hidrólisis de ésteres carboxílicos para dar el correspondiente ácido carboxílico o alcohol; hidrólisis de amidas para dar los correspondientes ácidos carboxílicos o

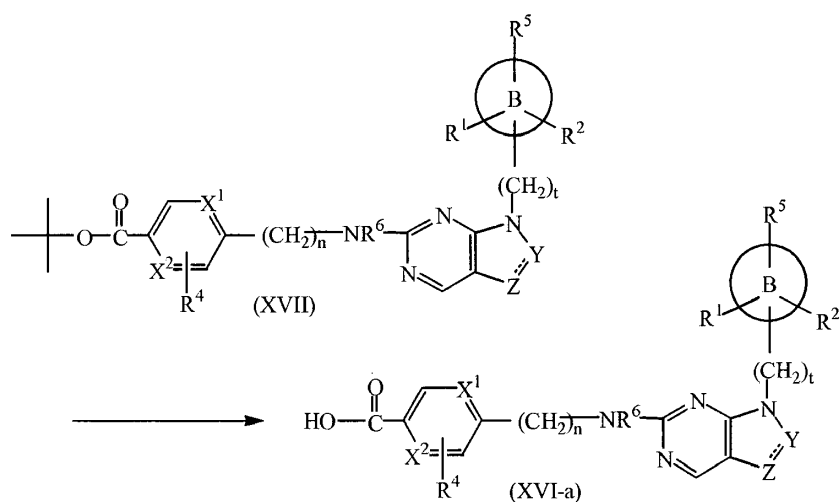
aminas; hidrólisis de nitrilos para dar las correspondientes amidas; grupos amino en imidazol o fenilo pueden sustituirse por un hidrógeno mediante reacciones de diazotación conocidas en la técnica y sustitución posterior del grupo diazo por hidrógeno; los alcoholes también pueden convertirse en ésteres y éteres; las aminas primarias pueden convertirse en aminas secundarias o terciarias; los dobles enlaces pueden hidrogenarse para dar el correspondiente enlace sencillo; un radical de yodo en un grupo fenilo puede convertirse en un grupo éster mediante inserción de monóxido de carbono en presencia de un catalizador de paladio adecuado.

Los compuestos de fórmula (I) pueden convertirse en las correspondientes formas de N-óxido siguiendo procedimientos conocidos en la técnica para convertir un nitrógeno trivalente en su forma de N-óxido. Dicha reacción de N-oxidación puede llevarse a cabo generalmente haciendo reaccionar el material de partida de fórmula (I) con un peróxido orgánico o inorgánico apropiado. Los peróxidos inorgánicos apropiados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, por ejemplo peróxido de sodio, peróxido de potasio; los peróxidos orgánicos apropiados pueden comprender peroxiacidos tales como, por ejemplo, ácido bencenocarboxiperoico o ácido bencenocarboxiperoico sustituido con halógeno, por ejemplo ácido 3-clorobenzenocarboxiperoico, ácidos peroxoalcanoicos, por ejemplo ácido peroxiacético, hidroperóxidos de alquilo, por ejemplo hidroperóxido de t-butilo. Disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, alcoholes inferiores, por ejemplo etanol y similares, hidrocarburos, por ejemplo tolueno, cetonas, por ejemplo 2-butanona, hidrocarburos halogenados, por ejemplo diclorometano, y mezclas de tales disolventes.

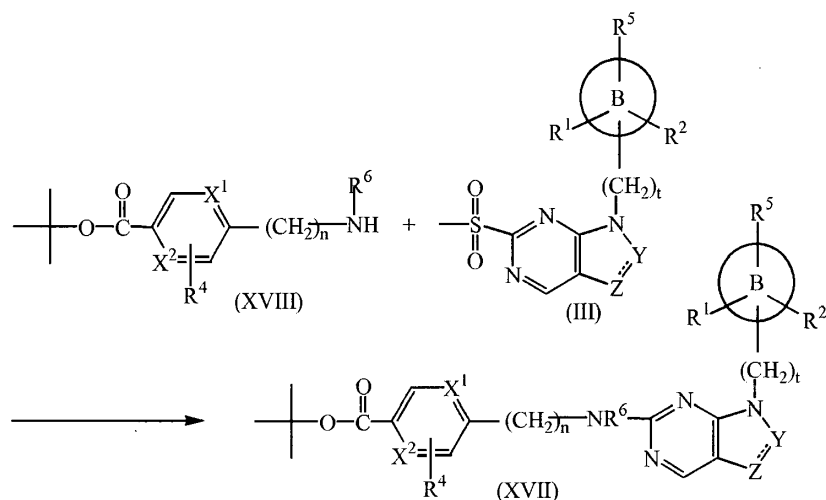
Algunos de los compuestos de fórmula (I) y algunos de los productos intermedios en la presente invención pueden consistir en una mezcla de formas estereoquímicamente isoméricas. Pueden obtenerse formas estereoquímicamente isoméricas puras de dichos compuestos y dichos productos intermedios mediante la aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, pueden separarse diastereoisómeros mediante métodos físicos tales como técnicas cromatográficas o de cristalización selectiva, por ejemplo distribución en contracorriente, cromatografía de líquidos y métodos similares. Pueden obtenerse enantiómeros a partir de mezclas racémicas convirtiendo en primer lugar dichas mezclas racémicas con agentes de resolución adecuados tales como, por ejemplo, ácidos quirales, en mezclas de sales o compuestos diastereoméricos; separando luego físicamente dichas mezclas de sales compuestos o diastereoisoméricos mediante, por ejemplo, técnicas cromatográficas o de cristalización selectiva, por ejemplo cromatografía de líquidos y métodos similares; y finalmente convirtiendo dichas sales o compuestos diastereoisoméricos separados en los correspondientes enantiómeros. También pueden obtenerse formas estereoquímicamente isoméricas puras a partir de las formas estereoquímicamente isoméricas puras de los materiales de partida y productos intermedios apropiados, siempre que las reacciones que intervienen se produzcan estereoespecíficamente.

Una manera alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (I) y productos intermedios implica cromatografía de líquidos, en particular cromatografía de líquidos usando una fase estacionaria quiral.

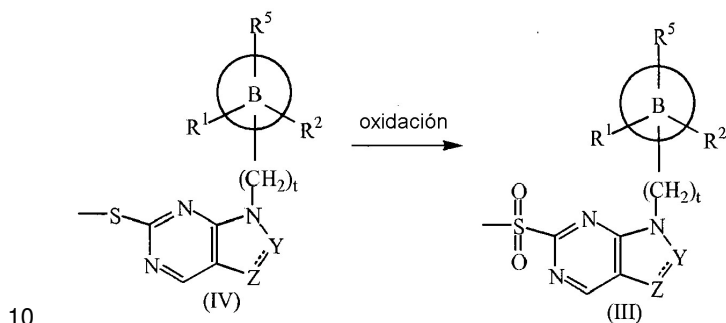
Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (XVI-a) convirtiendo un producto intermedio de fórmula (XVII) en presencia de un ácido adecuado tal como ácido trifluoroacético en un disolvente adecuado tal como CH_2Cl_2



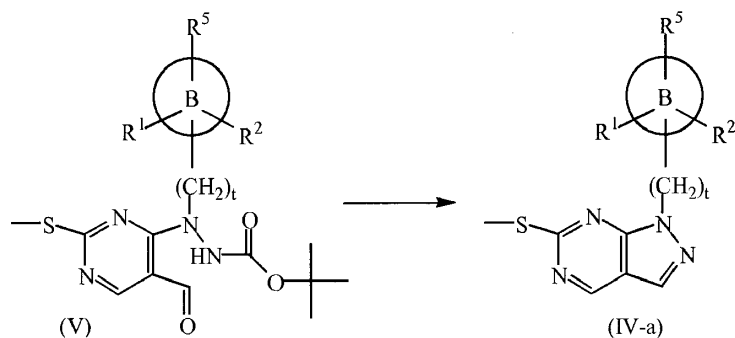
Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (XVII) haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (XVIII) con un producto intermedio de fórmula (III) en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo $(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})\text{H}$, dimetilsulfóxido, $\text{CH}_3-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ o un alcohol, por ejemplo 2-propanol y similares, opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo N,N-diisopropiletanamina, carbonato de cesio, NaH o 2,6-dimetilpiridina.



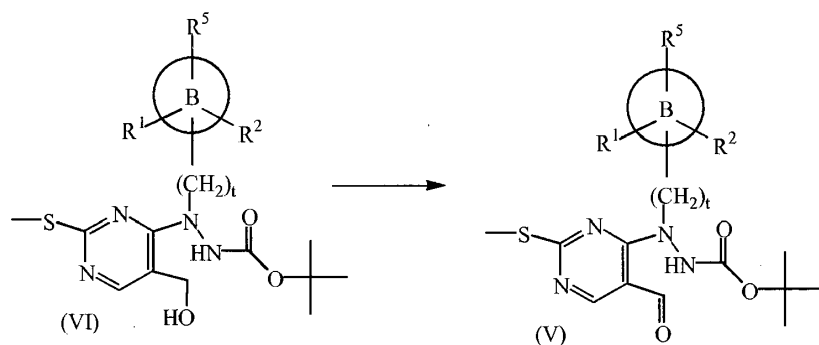
5 Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (III) haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (IV) con un agente oxidante adecuado, tal como por ejemplo KMnO_4 en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo agua, y un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido acético. Un agente oxidante adecuado alternativo es ácido meta-cloroperbenzoico opcionalmente en presencia de MgSO_4 , en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo CH_2Cl_2 y opcionalmente un alcohol, por ejemplo metanol y similares, opcionalmente en presencia de un eliminador de morfolinometil-PS y bicarbonato de amonio-PS.



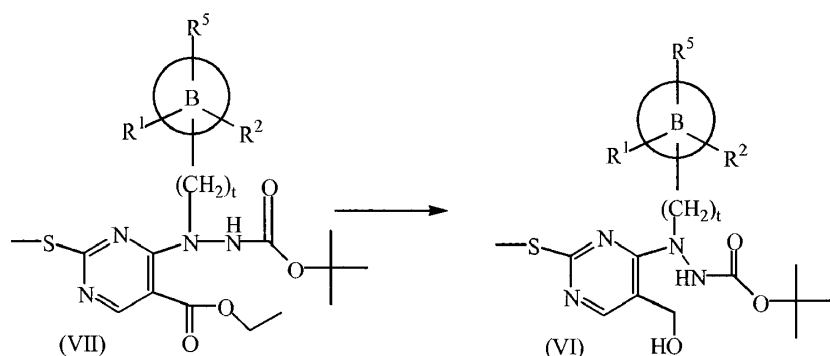
10 Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (IV), en la que $\text{-}\overline{\text{Y}}\text{-Z-}$ es -N=CH- , denominados en el presente documento productos intermedios de fórmula (IV-a) ciclando un producto intermedio de fórmula (V) con un ácido adecuado, tal como por ejemplo HCl y similares, en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo 2-propanol.



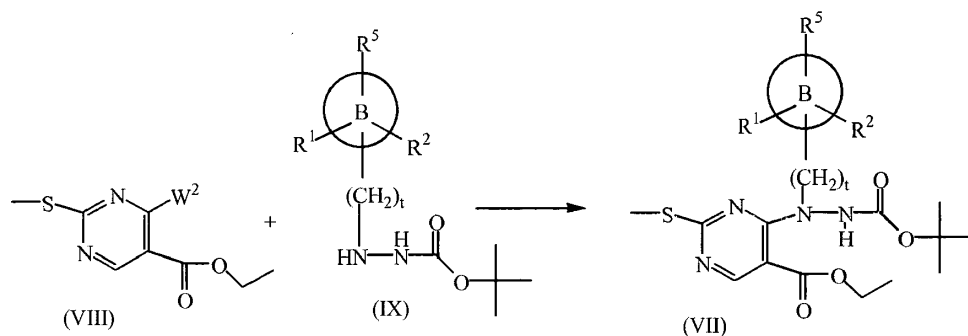
20 Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (V) haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (VI) con un agente adecuado, tal como por ejemplo MnO_2 en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo CH_2Cl_2 .



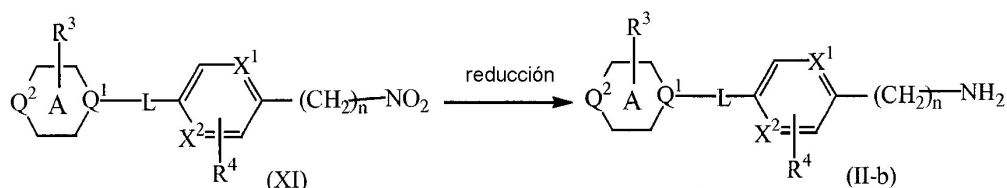
5 Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (VI) haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (VII) con un agente adecuado, tal como por ejemplo LiAlH_4 en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano.



10 Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (VII) haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (VIII), en la que W^2 representa un grupo saliente adecuado tal como halógeno, por ejemplo, cloro y similares, con un producto intermedio de fórmula (IX) en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano, en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo N,N-dietilsetanamina.



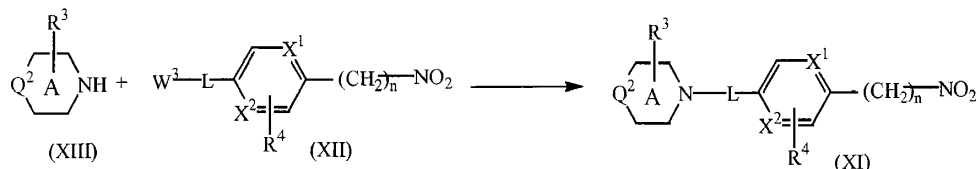
15 Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (II) en la que R^6 representa hidrógeno, estando representados dichos productos intermedios por la fórmula (II-b), haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (XI) con un agente reductor adecuado, tal como por ejemplo H_2 , en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo platino sobre carbón o paladio sobre carbón, opcionalmente un veneno de catalizador adecuado, tal como por ejemplo una disolución de tiofeno, un disolvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilacetamida, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida o un alcohol adecuado, tal como por ejemplo metanol, y opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo N,N-dietilsetanamina.



25 Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (XI) haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula

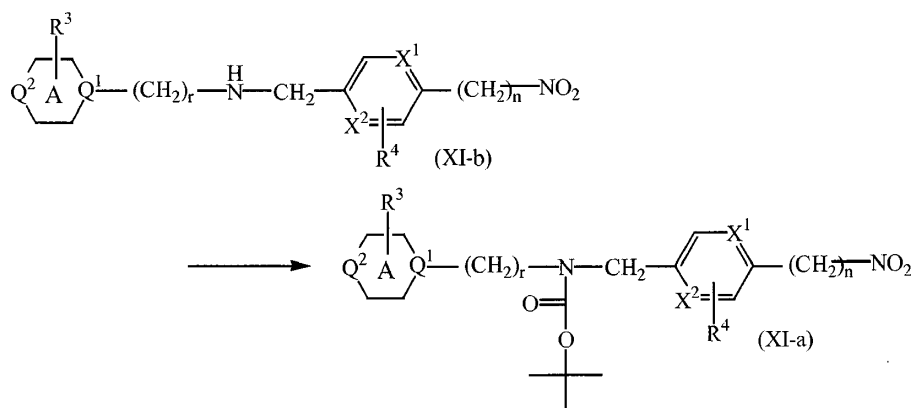
(XII), en la que W^3 representa un grupo saliente adecuado tal como halógeno, por ejemplo: cloro y similares, con un producto intermedio de fórmula (XIII) en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, CH_2Cl_2 , 1,4-dioxano, o una mezcla de CH_2Cl_2 y piridina y opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo N,N-diisopropiletanamina.

5



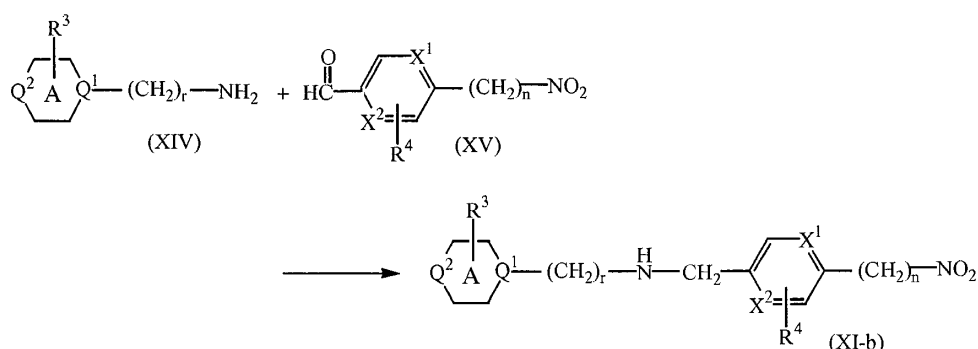
Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (XI) en la que L es $-(CH_2)_r-NR^7-(CH_2)-$ y R^7 es alquiloxicarbonilo C_{1-4} , tal como por ejemplo butoxicarbonilo terciario, denominados en el presente documento productos intermedios de fórmula (XI-a), haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (XI) en la que L es $-(CH_2)_r-NR^7-(CH_2)-$ y R^7 es hidrógeno, denominado en el presente documento producto intermedio de fórmula (XI-b), con dicarbonato de di-terc-butilo en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano, y opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo N,N-diisopropiletanamina.

10



Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (XI-b) haciendo reaccionar productos intermedios de fórmula (XIV) con productos intermedios de fórmula (XV) en presencia de triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio, en presencia de un ácido adecuado, tal como ácido acético y en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo metanol o tetrahidrofurano.

20



Los compuestos de fórmula (I), las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y formas estereoisoméricas de los mismos tienen propiedades farmacológicas valiosas porque son inhibidores selectivos de cinasas específica del ciclo celular. Los compuestos inhibidores específicos son agentes terapéuticos superiores ya que se caracterizan por una mayor eficacia y menor toxicidad en virtud de su especificidad.

El término "inhibidor(es) de cinasas específicas del ciclo celular" se usa en el presente documento para describir a un agente que inhibe al menos la actividad de Cdk4, AURORA A y/o AURORA B en los ensayos descritos en C (ejemplos farmacológicos).

El término "Cdk4" se usa en el presente documento para referirse a una proteína obtenida como resultado de la expresión de un gen cdk4. Dentro del significado de este término, Cdk4 engloba todas las proteínas codificadas por un gen cdk4, mutantes de las mismas y proteínas de corte y empalme alternativas de las mismas. Adicionalmente,

35

tal como se usa en el presente documento, el término "Cdk4" incluye homólogos, análogos de Cdk4 y análogos de otros animales.

5 El término "AURORA A y/o AURORA B" se usa en el presente documento para referirse a una proteína obtenida como resultado de la expresión de un gen aurora. Dentro del significado de este término, AURORA A y/o AURORA B engloba todas las proteínas codificadas por un gen aurora, mutantes de las mismas y proteínas de corte y empalme alternativas de las mismas. Adicionalmente, tal como se usa en el presente documento, el término "AURORA A y/o AURORA B" incluye homólogos, análogos de AURORA A y/o AURORA B y análogos de otros animales.

10 El término "cinasa específica del ciclo celular", incluye, pero no se limita a, cinasas dependientes de ciclina y/o cinasas Aurora.

15 El término "cinasas dependientes de ciclina", incluye pero no se limita a Cdk4. Dentro del significado de este término pueden englobarse Cdk1, Cdk2, Cdk3, Cdk5, Cdk6, Cdk7, Cdk8 y Cdk9.

Por tanto, la presente invención da a conocer los compuestos de fórmula (I) para su uso como medicamento.

20 Además, la invención también se refiere al uso de un compuesto para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno mediado por cinasas específicas del ciclo celular.

En particular, la invención se refiere al uso de un compuesto para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno mediado por Cdk4, AURORA A y/o AURORA B.

25 Incluso más en particular, la invención se refiere al uso de un compuesto para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno proliferativo o un trastorno de diferenciación.

30 El término "trastorno proliferativo" se usa en el presente documento en un sentido amplio para incluir cualquier trastorno que requiere el control del ciclo celular, por ejemplo cáncer; trastornos cardiovasculares tales como por ejemplo reestenosis y miocardiopatía; trastornos autoinmunitarios tales como por ejemplo glomerulonefritis, artritis reumatoide, lupus, diabetes tipo I, y esclerosis múltiple; trastornos dermatológicos tales como por ejemplo psoriasis, trastornos antiinflamatorios y trastornos antivirales. En estos trastornos, los compuestos de fórmula (I) pueden inducir apoptosis o mantener la estasis dentro de las células deseadas según se requiera.

35 Los compuestos de la invención pueden inhibir cualquiera de las etapas o estadios en el ciclo celular, tales como por ejemplo:

- formación de la envoltura nuclear,

40 - salida de la fase quiescente del ciclo celular (G0),

- entrada en G1,

45 - progresión de G1,

- descondensación de cromosomas,

- rotura de la envoltura nuclear,

50 - comienzo,

- inicio de la replicación del ADN,

- progresión de la replicación del ADN,

55 - terminación de la replicación del ADN,

- duplicación del centrosoma,

60 - entrada en G2,

- progresión de G2,

- activación de función mitótica o meiótica,

65 - condensación de cromosomas,

- separación de los centrosomas,
- nucleación de microtúbulos,
- función y/o formación del huso,
- interacción con proteínas motoras de microtúbulos,

5

10

- segregación y separación de cromátidas,
- inactivación de la función mitótica,

15

- formación del anillo contráctil, y/o
- funciones de citocinesis.

Los compuestos de la invención pueden inhibir en particular la replicación de virus de ARN y ADN que dependen de acontecimientos asociados con proliferación y diferenciación de células huésped.

20

Con el término "trastorno de diferenciación" se quiere decir cualquier trastorno que resulta de la desdiferenciación de tejido que puede ir acompañado (opcionalmente) por la reentrada en mitosis. Tales trastornos degenerativos incluyen enfermedades neurodegenerativas del sistema nervioso, tales como por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington o esclerosis lateral amiotrófica, así como degeneraciones espinocerebelosas. Otros trastornos de diferenciación incluyen, por ejemplo, trastornos asociados con tejido conjuntivo tal como puede producirse debido a la desdiferenciación de condrocitos u osteocitos, trastornos cardiovasculares que implican la desdiferenciación de tejido endotelial y células del músculo liso, úlceras gástricas caracterizadas por cambios degenerativos en células glandulares y estados renales marcados por falta de diferenciación.

25

30

El término "tratar" o "tratamiento" tal como se usa en el presente documento cubre cualquier tratamiento de un estado y/o enfermedad en un animal, particularmente un ser humano, e incluye: (i) prevenir que se produzca un estado y/o enfermedad en un sujeto que puede estar predispuesto al estado y/o enfermedad pero que aún no se ha diagnosticado que la tenga; (ii) inhibir el estado y/o enfermedad, es decir, detener su desarrollo; (iii) aliviar el estado y/o enfermedad, es decir, provocar la regresión del estado y/o enfermedad.

35

Los ejemplos de tumores que pueden inhibirse, pero no se limitan a, cáncer de pulmón (por ejemplo adenocarcinoma e incluyendo cáncer de pulmón de células no pequeñas), cánceres pancreáticos (por ejemplo carcinoma pancreático tal como, por ejemplo carcinoma pancreático exocrino), cánceres de colon (por ejemplo carcinomas colorrectales, tales como, por ejemplo adenocarcinoma de colon y adenoma de colon), cáncer de esófago, carcinoma escamoso oral, carcinoma de lengua, carcinoma gástrico, cáncer nasofaríngeo, tumores hematopoyéticos de linaje linfocítico (por ejemplo leucemia linfocítica aguda, linfoma de células B, linfoma de Burkitt), leucemias mieloides (por ejemplo, leucemia mielógena aguda (AML)), cáncer folicular tiroideo, síndrome mielodisplásico (MDS), tumores de origen mesenquimatoso (por ejemplo fibrosarcomas y rhabdomiosarcomas), melanomas, teratocarcinomas, neuroblastomas, tumores cerebrales, gliomas, tumor benigno de la piel (por ejemplo queratoacantomas), carcinoma de mama (por ejemplo cáncer de mama avanzado), carcinoma de riñón, carcinoma de ovario, carcinoma de cuello uterino, carcinoma endometrial, carcinoma de vejiga, cáncer de próstata incluyendo la enfermedad avanzada, cánceres testiculares, osteosarcoma, cáncer de cabeza y cuello y carcinoma epidérmico.

40

45

50

En vista de sus propiedades farmacológicas útiles, los compuestos objeto pueden formularse en diversas formas farmacéuticas para fines de administración.

Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, se combina una cantidad eficaz de un compuesto particular, en forma de sal de adición de base o ácido, como principio activo en mezcla completa con un portador farmacéuticamente aceptable, portador que puede adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para su administración. Estas composiciones farmacéuticas están deseablemente en forma farmacéutica unitaria adecuada, preferiblemente, para su administración por vía oral, rectal, percutánea o mediante inyección parenteral. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma farmacéutica oral, puede emplearse cualquier medio farmacéutico habitual, tal como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires y disoluciones; o portadores sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, pastillas, cápsulas y comprimidos.

55

60

Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma farmacéutica unitaria oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el portador comprenderá habitualmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque pueden incluirse

65

5 otros componentes, por ejemplo, para ayudar a la solubilidad. Pueden prepararse disoluciones inyectables, por ejemplo, en las que el portador comprende solución salina, disolución de glucosa o una mezcla de solución salina y disolución de glucosa. También pueden prepararse suspensiones inyectables en cuyo caso pueden emplearse portadores líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. En las composiciones adecuadas para administración percutánea, el portador comprende opcionalmente un agente de potenciación de la penetración y/o un agente humectante adecuado, combinado opcionalmente con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones minoritarias, aditivos que no provocan un efecto perjudicial significativo en la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones pueden administrarse de diversas maneras, por ejemplo, como parche transdérmico, como pipeta para aplicación a la piel, como pomada. Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma farmacéutica unitaria para su facilidad de administración y uniformidad de dosificación. Forma farmacéutica unitaria tal como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones en el presente documento se refiere a unidades físicamente diferenciadas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de principio activo, calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico requerido. Ejemplos de tales formas farmacéuticas unitarias son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, píldoras, sobres de polvos, obleas, suspensiones o disoluciones inyectables, cucharaditas, cucharadas y similares, y múltiples divisiones de los mismos.

10 Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma farmacéutica unitaria para su facilidad de administración y uniformidad de dosificación. Forma farmacéutica unitaria tal como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones en el presente documento se refiere a unidades físicamente diferenciadas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de principio activo, calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con el portador farmacéutico requerido. Ejemplos de tales formas farmacéuticas unitarias son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, píldoras, sobres de polvos, obleas, suspensiones o disoluciones inyectables, cucharaditas, cucharadas y similares, y múltiples divisiones de los mismos.

15 El compuesto de la invención se administra en una cantidad suficiente para inhibir cinasas específicas del ciclo celular.

20 En particular, el compuesto de la invención se administra en una cantidad suficiente para inhibir Cdk4, AURORA A y/o AURORA B o en una cantidad suficiente para modular la interacción entre Cdk4, AURORA A y/o AURORA B y otros genes y/o productos génicos implicados en el ciclo celular.

25 Incluso más en particular, el compuesto de la invención se administra en una cantidad suficiente para inhibir un trastorno proliferativo y/o un trastorno de diferenciación.

30 Con el término "otros genes y/o productos génicos implicados en el ciclo celular" se quiere decir por ejemplo genes y productos génicos implicados en unión a cromatina, formación de complejos de replicación, autorización de la replicación, fosforilación u otra actividad de modificación secundaria, degradación proteolítica, unión a microtúbulos, unión a actina, unión a septina, actividad de nucleación de centros organizadores de microtúbulos y unión a componentes de la ruta (señalización) del ciclo celular.

35 Los expertos en la técnica podrían determinar fácilmente la cantidad eficaz a partir de los resultados de prueba presentados a continuación en el presente documento. En general se contempla que una cantidad terapéuticamente eficaz sería de desde 0,005 mg/kg hasta 100 mg/kg de peso corporal, y en particular de desde 0,005 mg/kg hasta 10 mg/kg de peso corporal. Puede ser apropiado administrar la dosis requerida como única, dos, tres, cuatro o más subdosis a intervalos apropiados durante todo el día. Dichas subdosis pueden formularse como formas farmacéuticas unitarias conteniendo, por ejemplo, de 0,5 a 500 mg, y en particular de 10 mg a 500 mg de principio activo por forma farmacéutica unitaria.

40 Como otro aspecto de la presente invención, se prevé una combinación de un inhibidor de cinasas específicas del ciclo celular de fórmula (I) con otro agente farmacéutico, especialmente para su uso como medicamento, más específicamente en el tratamiento del cáncer o enfermedades relacionadas.

45 Para el tratamiento de los estados anteriores, los compuestos de la invención pueden emplearse ventajosamente en combinación con uno o más de otros agentes farmacéuticos, más particularmente, con otros agentes anticancerígenos. Ejemplos de agentes anticancerígenos son:

- 50
- 60 - compuestos de coordinación de platino, por ejemplo cisplatino, carboplatino u oxaliplatino;
 - compuestos de taxano, por ejemplo paclitaxel o docetaxel;
 - 65 - inhibidores de topoisomerasa I tales como compuestos de camptotecina, por ejemplo irinotecán o topotecán;

- inhibidores de topoisomerasa II tales como derivados de podofilotoxina antitumorales, por ejemplo etopósido o tenipósido;
- 5 - alcaloides de la vinca antitumorales, por ejemplo vinblastina, vincristina o vinorelbina;
- derivados de nucleósidos antitumorales, por ejemplo 5-fluorouracilo, gemcitabina o capecitabina;
- 10 - agentes alquilantes tales como mostaza nitrogenada o nitrosourea, por ejemplo ciclofosfamida, clorambucilo, carmustina o lomustina;
- derivados de antraciclina antitumorales, por ejemplo daunorubicina, doxorubicina, idarubicina o mitoxantrona;
- anticuerpos frente a HER2, por ejemplo trastuzumab;
- 15 - antagonistas de receptores de estrógenos o moduladores selectivos de receptores de estrógenos, por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, droloxifeno, Faslodex o raloxifeno;
- inhibidores de aromatasas tales como exemestano, anastrozol, letrozol y vorozol;
- 20 - agentes de diferenciación tales como retinoides, vitamina D y agentes bloqueantes del metabolismo del ácido retinoico (RAMBA), por ejemplo Accutane;
- inhibidores de ADN-metiltransferasas, por ejemplo azacitidina;
- 25 - inhibidores de cinasas, por ejemplo flavoperidol, mesilato de imatinib o gefitinib;
- inhibidores de farnesiltransferasas;
- Inhibidores de HDAC;
- 30 - otros inhibidores de la ruta ubiquitina-proteasoma, por ejemplo Velcade; o
- Yondelis.
- 35 El término “compuesto de coordinación de platino” se usa en el presente documento para indicar cualquier compuesto de coordinación de platino que inhibe el crecimiento celular tumoral que proporciona platino en forma de un ión.
- 40 El término “compuestos de taxano” indica una clase de compuestos que tienen el sistema de anillos de taxano y que están relacionados con o se derivan de extractos de determinadas especies de árboles de tejo (*Taxus*).
- 45 El término “inhibidores de topoisomerasas” se usa para indicar enzimas que pueden alterar la topología del ADN en células eucariotas. Son críticos para funciones celulares importantes y proliferación celular. Existen dos clases de topoisomerasas en células eucariotas, concretamente el tipo I y el tipo II. La topoisomerasa I es una enzima monomérica de aproximadamente 100.000 de peso molecular. La enzima se une al ADN e introduce una rotura monocatenaria transitoria, desenrolla la doble hélice (o permite que se desenrolle) y posteriormente vuelve a sellar la rotura antes de disociarse de la hebra de ADN. La topoisomerasa II tiene un mecanismo de acción similar que implica la inducción de roturas de hebras de ADN o la formación de radicales libres.
- 50 El término “compuestos de camptotecina” se usa para indicar compuestos que están relacionados con o se derivan del compuesto de camptotecina original que es un alcaloide insoluble en agua derivado del árbol chino *Camptothecin acuminata* y el árbol hindú *Nothapodytes foetida*.
- 55 El término “compuestos de podofilotoxina” se usa para indicar compuestos que están relacionados con o se derivan de la podofilotoxina original, que se extrae de la planta mandrágora.
- 60 El término “alcaloides de la vinca antitumorales” se usa para indicar compuestos que están relacionados con o se derivan de extractos de la planta vincapervinca (*Vinca rosea*).
- 65 El término “agentes alquilantes” engloba un grupo diverso de compuestos químicos que tienen la característica común de que tienen la capacidad de aportar, en condiciones fisiológicas, grupos alquilo a macromoléculas biológicamente vitales tales como ADN. Con la mayoría de los agentes más importantes tales como la mostaza nitrogenada y las nitrosoureas, los restos alquilantes activos se generan *in vivo* después de reacciones de degradación complejas, algunas de las cuales son enzimáticas. Las acciones farmacológicas más importantes de los agentes alquilantes son las que alteran los mecanismos fundamentales referidos a la proliferación de células, en particular la síntesis de ADN y la división celular. La capacidad de los agentes alquilantes de interferir con la

integridad y la función del ADN en tejidos que proliferan rápidamente proporciona la base para sus aplicaciones terapéuticas y para muchas de sus propiedades tóxicas.

5 El término “derivados de antraciclina antitumorales” comprende antibióticos obtenidos a partir del hongo *Strep. peuticus var. caesius* y sus derivados, caracterizados por tener una estructura de anillos de tetraciclina con un azúcar inusual, daunosamina, unido mediante un enlace glucosídico.

10 Se ha mostrado que la amplificación de la proteína receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) en carcinomas de mama primarios se correlacionan con un mal pronóstico clínico para determinados pacientes. Trastuzumab es un anticuerpo IgG1 kappa monoclonal humanizado derivado de ADN recombinante sumamente purificado que se une con alta afinidad y especificidad al dominio extracelular del receptor de HER2.

15 Muchos cánceres de mama tienen receptores de estrógenos y el crecimiento de estos tumores puede estimularse por estrógenos. Los términos “antagonistas de receptores de estrógenos” y “moduladores selectivos de receptores de estrógenos” se usan para indicar inhibidores competitivos de estradiol que se unen al receptor de estrógenos (ER). Moduladores selectivos de receptores de estrógenos, cuando se unen al ER, inducen un cambio en la forma tridimensional del receptor, modulando su unión al elemento de respuesta a estrógenos (ERE) en el ADN.

20 En mujeres posmenopáusicas, la fuente principal de estrógenos circulantes es a partir de la conversión de andrógenos suprarrenales y ováricos (androstenediona y testosterona) en estrógenos (estrone y estradiol) mediante la enzima aromatasa en tejidos periféricos. La privación de estrógenos a través de inactivación o inhibición de aromatasa es un tratamiento selectivo y eficaz para algunas pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama dependiente de hormonas.

25 El término “agente antiestrógenos” se usa en el presente documento para incluir no sólo antagonistas de receptores de estrógenos y moduladores selectivos de receptores de estrógenos sino también inhibidores de aromatasa tal como se comentó anteriormente.

30 El término “agentes de diferenciación” engloba compuestos que pueden inhibir, de diversas maneras, la proliferación de células e inducir la diferenciación. Se sabe que la vitamina D y los retinoides desempeñan un papel principal en la regulación de la diferenciación y el crecimiento de una amplia variedad de tipos de células normales y malignas. Los agentes bloqueantes del metabolismo del ácido retinoico (RAMBA) aumentan los niveles de ácidos retinoicos endógenos inhibiendo el catabolismo mediado por el citocromo P450 de ácidos retinoicos.

35 Los cambios en la metilación del ADN están entre las anomalías más comunes en la neoplasia humana. La hipermetilación dentro de los promotores de genes seleccionados está asociada habitualmente con la inactivación de los genes implicados. El término “inhibidores de ADN-metiltransferasas” se usa para indicar compuestos que actúan a través de la inhibición farmacológica de ADN-metiltransferasa y la reactivación de la expresión de genes supresores tumorales.

40 El término “inhibidores de cinasas” comprende inhibidores potentes de cinasas que están implicados en señalización celular, progresión del ciclo celular y muerte celular programada (apoptosis).

45 El término “inhibidores de farnesiltransferasas” se usa para indicar compuestos que se diseñaron para prevenir la farnesilación de Ras y otras proteínas intracelulares. Han mostrado tener un efecto sobre la supervivencia y la proliferación de células malignas.

50 El término “inhibidor de histona desacetilasas” se usa para identificar un compuesto, que puede interactuar con una histona desacetilasa e inhibir su actividad, más particularmente su actividad enzimática. Inhibir la actividad enzimática de la histona desacetilasa significa reducir la capacidad de una histona desacetilasa para eliminar un grupo acetilo de una histona.

55 El término “otros inhibidores de la ruta ubiquitina-proteasoma” se usa para identificar compuestos que inhiben la destrucción dirigida de proteínas celulares en el proteasoma, incluyendo proteínas reguladoras del ciclo celular.

60 En vista de sus propiedades farmacológicas útiles, los componentes de las combinaciones según la invención, es decir el otro agente farmacéutico y un inhibidor de cinasas específicas del ciclo celular de fórmula (I) pueden formularse en diversas formas farmacéuticas para fines de administración. Los componentes pueden formularse por separado en composiciones farmacéuticas individuales o en una composición farmacéutica unitaria que contiene ambos componentes.

65 Por tanto, la presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende el otro agente farmacéutico y un inhibidor de cinasas específicas del ciclo celular de fórmula (I) junto con uno o más portadores farmacéuticos.

La presente invención se refiere además al uso de una combinación según la invención en la fabricación de una

composición farmacéutica para inhibir un trastorno proliferativo y/o un trastorno de diferenciación.

La presente invención se refiere además a un producto que contiene como primer principio activo un inhibidor de cinasas específicas del ciclo celular de fórmula (I) y como segundo principio activo otro agente farmacéutico, como
5 una preparación combinada para su uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de pacientes que padecen de un trastorno proliferativo y/o un trastorno de diferenciación.

El otro agente farmacéutico y un inhibidor de cinasas específicas del ciclo celular de fórmula (I) pueden administrarse simultánea (por ejemplo, en composiciones por separado o unitarias) o secuencialmente en cualquier
10 orden. En este último caso, los dos compuestos se administrarán en el plazo de un periodo y en una cantidad y manera que es suficiente para garantizar que se logre un efecto ventajoso o sinérgico. Se apreciará que el método preferido y el orden de administración y las cantidades y regímenes de dosificación respectivos para cada componente de la combinación dependerán del otro agente farmacéutico particular y del inhibidor de cinasas específicas del ciclo celular de fórmula (I) que van a administrarse, de su vía de administración, del trastorno
15 proliferativo y/o trastorno de diferenciación particulares que van a tratarse y del huésped particular que va a tratarse. El método y orden de administración óptimos y las cantidades y régimen de dosificación pueden determinarse fácilmente por los expertos en la técnica usando métodos convencionales y en vista de la información expuesta en el presente documento.

20 El compuesto de coordinación de platino se administra ventajosamente en una dosificación de 1 a 500 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área superficial corporal, por ejemplo de 50 a 400 mg/m^2 , particularmente para cisplatino en una dosificación de aproximadamente 75 mg/m^2 y para carboplatino de aproximadamente 300 mg/m^2 por ciclo de tratamiento.

25 El compuesto de taxano se administra ventajosamente en una dosificación de 50 a 400 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área superficial corporal, por ejemplo de 75 a 250 mg/m^2 , particularmente para paclitaxel en una dosificación de aproximadamente 175 a 250 mg/m^2 y para docetaxel de aproximadamente 75 a 150 mg/m^2 por ciclo de tratamiento.

30 El compuesto de camptotecina se administra ventajosamente en una dosificación de 0,1 a 400 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área superficial corporal, por ejemplo de 1 a 300 mg/m^2 , particularmente para irinotecán en una dosificación de aproximadamente 100 a 350 mg/m^2 y para topotecán de aproximadamente 1 a 2 mg/m^2 por ciclo de tratamiento.

35 El derivado de podofilotoxina antitumoral se administra ventajosamente en una dosificación de 30 a 300 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área superficial corporal, por ejemplo de 50 a 250 mg/m^2 , particularmente para etopósido en una dosificación de aproximadamente 35 a 100 mg/m^2 y para tenipósido de aproximadamente 50 a 250 mg/m^2 por ciclo de tratamiento.

40 El alcaloide de la vinca antitumoral se administra ventajosamente en una dosificación de 2 a 30 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área superficial corporal, particularmente para vinblastina en una dosificación de aproximadamente 3 a 12 mg/m^2 , para vincristina en una dosificación de aproximadamente 1 a 2 mg/m^2 y para vinorelbina en una dosificación de aproximadamente 10 a 30 mg/m^2 por ciclo de tratamiento.

45 El derivado de nucleósido antitumoral se administra ventajosamente en una dosificación de 200 a 2500 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área superficial corporal, por ejemplo de 700 a 1500 mg/m^2 , particularmente para 5-FU en una dosificación de 200 a 500 mg/m^2 , para gemcitabina en una dosificación de aproximadamente 800 a 1200 mg/m^2 y para capecitabina de aproximadamente 1000 a 2500 mg/m^2 por ciclo de tratamiento.

50 Los agentes alquilantes tales como mostaza nitrogenada o nitrosourea se administran ventajosamente en una dosificación de 100 a 500 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área superficial corporal, por ejemplo de 120 a 200 mg/m^2 , particularmente para ciclofosfamida en una dosificación de aproximadamente 100 a 500 mg/m^2 , para clorambucilo en una dosificación de aproximadamente 0,1 a 0,2 mg/kg , para carmustina en una dosificación de aproximadamente 150 a 200 mg/m^2 y para lomustina en una dosificación de aproximadamente 100 a 150 mg/m^2 por
55 ciclo de tratamiento.

El derivado de antraciclina antitumoral se administra ventajosamente en una dosificación de 10 a 75 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área superficial corporal, por ejemplo de 15 a 60 mg/m^2 , particularmente para doxorubicina en una dosificación de aproximadamente 40 a 75 mg/m^2 , para daunorubicina en una dosificación de aproximadamente
60 25 a 45 mg/m^2 y para idarubicina en una dosificación de aproximadamente 10 a 15 mg/m^2 por ciclo de tratamiento.

Trastuzumab se administra ventajosamente en una dosificación de 1 a 5 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área superficial corporal, particularmente de 2 a 4 mg/m^2 por ciclo de tratamiento.

65 El agente antiestrógenos se administra ventajosamente en una dosificación de aproximadamente 1 a 100 mg al día dependiendo del agente particular y del estado que va a tratarse. Tamoxifeno se administra ventajosamente por vía

- oral en una dosificación de 5 a 50 mg, preferiblemente de 10 a 20 mg dos veces al día, continuando la terapia durante un tiempo suficiente para lograr y mantener un efecto terapéutico. Toremifeno se administra ventajosamente por vía oral en una dosificación de aproximadamente 60 mg una vez al día, continuando la terapia durante un tiempo suficiente para lograr y mantener un efecto terapéutico. Anastrozol se administra ventajosamente por vía oral en una dosificación de aproximadamente 1 mg una vez al día. Droloxifeno se administra ventajosamente por vía oral en una dosificación de aproximadamente 20-100 mg una vez al día. Raloxifeno se administra ventajosamente por vía oral en una dosificación de aproximadamente 60 mg una vez al día. Exemestano se administra ventajosamente por vía oral en una dosificación de aproximadamente 25 mg una vez al día.
- Estas dosificaciones pueden administrarse por ejemplo una vez, dos veces o más por ciclo de tratamiento, que puede repetirse por ejemplo cada 7, 14, 21 ó 28 días.

Los compuestos de fórmula (I), las sales de adición de ácido y formas estereoisoméricas de los mismos pueden tener propiedades de diagnóstico valiosas porque pueden usarse para detectar o identificar una cinasa específica del ciclo celular en una muestra biológica que comprende detectar o medir la formación de un complejo entre un compuesto marcado y/o Cdk4, AURORA A y/o AURORA B y/u otras moléculas, péptidos, proteínas, enzimas o receptores.

Los métodos de detección o de identificación pueden usar compuestos que se marcan con agentes de marcaje tales como radioisótopos, enzimas, sustancias fluorescentes, sustancias luminosas, etc. Los ejemplos de los radioisótopos incluyen ^{125}I , ^{131}I , ^3H y ^{14}C . Las enzimas se hacen detectables habitualmente mediante conjugación de un sustrato adecuado que, a su vez cataliza una reacción detectable. Los ejemplos de las mismas incluyen, por ejemplo, beta-galactosidasa, beta-glucosidasa, fosfatasa alcalina, peroxidasa y malatodeshidrogenasa, preferiblemente peroxidasa de rábano. Las sustancias luminosas incluyen, por ejemplo, luminol, derivados de luminol, luciferina, aecuatorina y luciferasa. Muestras biológicas pueden definirse como tejidos corporales o fluidos corporales. Ejemplos de fluidos corporales son líquido cefalorraquídeo, sangre, plasma, suero, orina, esputo, saliva y similares.

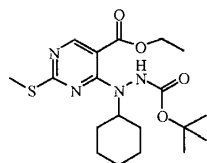
Parte experimental

A continuación en el presente documento, el término "THF" significa tetrahidrofurano, "EtOH" significa etanol, "DMSO" significa dimetilsulfóxido, "DCM" significa diclorometano, "DIPE" significa diisopropil éter, "EtOAc" significa acetato de etilo, "Et₂O" significa dietil éter, "HBTU" significa 1-hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-benzotriazol, "HOBt" significa 1-hidroxi-1H-benzotriazol, "LiAlH₄" significa hidruro de aluminio y litio, "MeOH" significa metanol, "mCPBA" significa ácido 3-clorobencenocarboxiperóxido. "TEA" significa trietilamina y "TFA" significa ácido trifluoroacético.

A. PREPARACIÓN DE LOS PRODUCTOS INTERMEDIOS

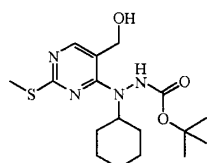
Ejemplo A1

a) Preparación del producto intermedio 1



Se añadió TEA (0,159 mol) a temperatura ambiente a una mezcla de éster etílico del ácido 4-cloro-2-(metiltio)-5-pirimidincarboxílico (0,0534 mol) y éster 1,1-dimetiletílico del ácido 2-ciclohexilhidrazincarboxílico (0,1068 mol) en THF (125 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporó el disolvente. Se llevó el residuo a DCM. Se lavó la fase orgánica con NaHCO₃ saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente, produciendo 37,2 g (>100%) del producto intermedio 1.

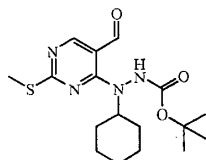
b) Preparación del producto intermedio 2



Se añadió gota a gota una disolución del producto intermedio 1 (0,0633 mol) en THF (200 ml) a temperatura

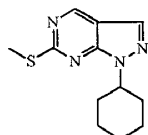
ambiente a una suspensión de LiAlH_4 (0,1014 mol) en THF (200 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió gota a gota EtOAc. Se añadió entonces agua (6 ml). Se filtró la mezcla sobre Celite. Se lavó Celite con EtOAc. Se evaporó el filtrado. Se purificó el residuo (23 g) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (35-70 μm) (eluyente: DCM/MeOH/ NH_4OH 96/4/0,5). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente, produciendo 2,2 g (9%) del producto intermedio 2.

c) Preparación del producto intermedio 3



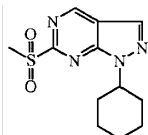
Se añadió dióxido de manganeso (2,7 g) a temperatura ambiente a una mezcla del producto intermedio 2 (0,0057 mol) en DCM (100 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió MnO_2 (1 g). Se agitó la mezcla durante 24 horas, luego se filtró sobre Celite. Se evaporó el filtrado, produciendo: 2,2 g (>100%) del producto intermedio 3.

d) Preparación del producto intermedio 4



Se añadió HCl/2-propanol (2,2 ml) a temperatura ambiente a una mezcla del producto intermedio 3 (0,006 mol) en EtOH (20 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 horas. Se evaporó el disolvente. Se llevó el residuo a agua helada. Se basificó la fase acuosa con K_2CO_3 . Se extrajo la mezcla con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente, produciendo 1,3 g (88%) del producto intermedio 4.

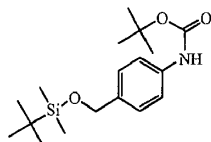
e) Preparación del producto intermedio 5



Se añadió mCPBA al 70% (0,0104 mol) a temperatura ambiente a una mezcla de producto intermedio 4 (0,0052 mol) en DCM (30 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió K_2CO_3 al 10%. Se extrajo la mezcla con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente, produciendo 1,35 g (90%) del producto intermedio 5.

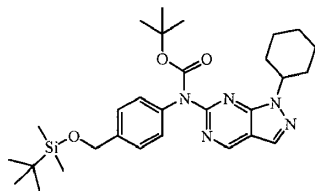
Ejemplo A2

a) Preparación del producto intermedio 6



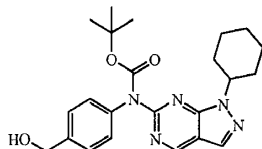
En un matraz de reacción de dos bocas de 100 ml, se disolvió 4-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]metilo]-bencenammina (0,01662 mol) en THF seco (25 ml). Se calentó la disolución hasta 60°C en un baño de aceite. Se añadió gota a gota una disolución de ácido dicarbónico, éster bis(1,1-dimetiletilíco) (0,02078 mol) en THF seco (15 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante ± 4 horas. Se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo (6,378 g) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc/hexano 5/95), luego se purificó de nuevo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/hexano 1/1, luego 6/4, luego 7/3, terminando con DCM al 100%). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, produciendo 3,625 g (65%) del producto intermedio 6.

b) Preparación del producto intermedio 7



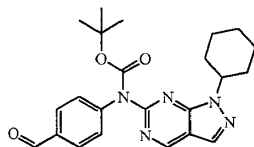
5 Se mantuvo el producto intermedio 6 (0,00892 mol) durante 15 min. a vacío, luego se dejó en argón. Se llevó a cabo la reacción en argón. Se disolvió el producto intermedio 6 en THF seco (15 ml) y se enfrió la disolución hasta 0°C (15 min.). Se añadió gota a gota cloruro de etilmagnesio 2,8 M/THF (0,00446 mol) y se agitó la mezcla durante 2 horas a 0°C dando la disolución I. Se mantuvo el producto intermedio 5 de material de partida durante 15 min. a vacío, luego se dejó en argón. Se disolvió el producto intermedio 5 en THF seco (15 ml) y se añadió gota a gota esta disolución a la disolución I. Se agitó la mezcla de reacción hasta completarse la reacción (aprox. 40 minutos). Se extrajo la mezcla con Et₂O/disolución acuosa saturada de NaHCO₃/disolución acuosa saturada de NaCl. Se secó la fase orgánica separada (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo (3,350 g) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc/hexano 3/7). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, produciendo 0,921 g (96%) del producto intermedio 7.

15 c) Preparación del producto intermedio 8



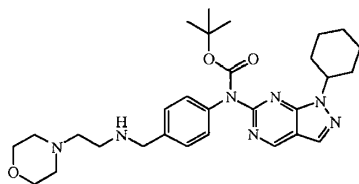
20 Se disolvió el producto intermedio 7 (0,000726 mol) en THF seco (3 ml). Se añadió gota a gota una disolución de fluoruro de tetrabutilamonio trihidratado (0,000871 mol) en THF seco (2 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una hora. Se extrajo esta mezcla con Et₂O/agua (2 x), luego con una disolución acuosa de NaCl. Se filtró el extracto y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo (0,400 g) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/EtOAc/tolueno 10/10/0,5). Se recogieron dos grupos de fracción de producto. Se combinaron las fracciones más puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,225 g (73%) del producto intermedio 8.

d) Preparación del producto intermedio 9

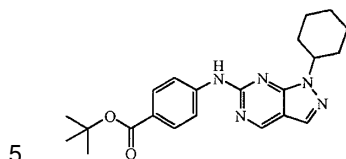


30 Se agitó dióxido de manganeso (0,011075 mol) en DCM (6 ml). Se agitó la suspensión resultante durante 15 min. a 0°C. Se añadió gota a gota una disolución de producto intermedio 8 (0,000443 mol) en DCM (6 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante 2,5 horas a 0°C. Se filtró la mezcla sobre Na₂SO₄ y se aclaró la torta de filtración con DCM, luego con EtOAc. Se evaporó el filtrado, produciendo 0,172 g del producto intermedio 9 (espuma ligera, usada en la siguiente etapa de reacción, sin purificación adicional).

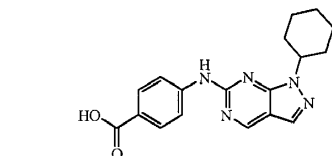
e) Preparación del producto intermedio 10



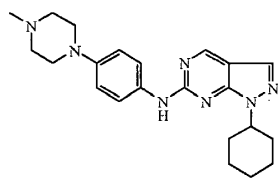
40 Se trató una disolución de producto intermedio 9 (100 mg, 0,237 mmol) en THF seco (2 ml) con 4-(2-aminoetil)morfolina (62 ml, 0,475 mmol) y ácido acético (27 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Tras la adición de NaBH(OAc)₃ (151 mg, 0,712 mmol) se continuó con la agitación durante 27 horas. Tratamiento final normal (EtOAc, disolución acuosa saturada de NaHCO₃, disolución acuosa saturada de NaCl, Na₂SO₄) y cromatografía ultrarrápida (DCM/MeOH de 100:0 a 80:20), produciendo 109 mg (85,7%) del producto intermedio 10.

Ejemplo A5a) Preparación del producto intermedio 16

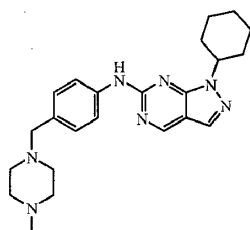
10 Reacción en un tubo sellado. Se agitó una suspensión de producto intermedio 5 (0,00178 mol), ácido 4-aminobenzoico, éster 1,1-dimetileílico (0,00267 mol) y carbonato de cesio (0,00267 mol) en DMSO, abs. (5 ml) durante 2 horas a 100°C. Se extrajo esta mezcla con EtOAc (3x), agua. Se trató la fase acuosa con HCl 1 N hasta pH = 5. Se volvió a extraer la fase ácida con EtOAc. Se lavó el extracto con una disolución acuosa saturada de NaCl, luego se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/hexano 9/1, sobre DCM al 100%, con respecto a hexano/EtOAc 1/1). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, produciendo 0,445 g (63,52%) del producto intermedio 16.

b) Preparación del producto intermedio 17

25 Se disolvió el producto intermedio 16 (0,001105 mol) en DCM (10 ml). Se añadió gota a gota TFA (10 ml) mediante un embudo de adición. Se agitó la mezcla de reacción durante una hora a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente. Se añadió tolueno y se separó por destilación un azeótropo en el evaporador rotatorio (2x), produciendo 0,564 g del producto intermedio 17.

B. PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS FINALESEjemplo B130 Preparación del compuesto 1

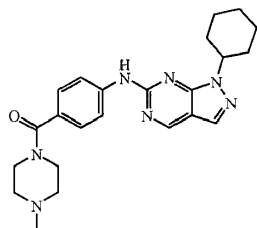
35 Se agitó una mezcla de producto intermedio 5 (0,0026 mol) y 4-(4-metil-1-piperazinil)-bencenammina (0,0107 mol) a 140°C durante 1 hora, luego se llevó hasta temperatura ambiente. Se añadió DCM. Se purificó el residuo (3,3 g) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-35 μm) (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH 94/6/0,1). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Se llevó el residuo (0,72 g) a Et₂O. Se separó por filtración el precipitado y se secó, produciendo 0,51 g (49%) del compuesto 1, punto de fusión: 180°C.

40 Ejemplo B2Preparación del compuesto 2

5 Reacción bajo flujo de Ar. Se añadió DMSO seco (0,25 ml) al producto intermedio 5 (0,000214 mol) y 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-bencenamina (0,000321 mol), bajo argón. Se agitó la mezcla de reacción durante \pm 20 horas a 100°C (baño de aceite). Se extrajo esta mezcla con CHCl_3 / NaHCO_3 2x/ agua 2x. Se filtró el extracto sobre gel de sílice (MgSO_4) y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo (0,097 g) mediante HPLC preparativa (eluyente: DCM/MeOH). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, produciendo 0,030 g (aceite) del compuesto 2.

10 Ejemplo B3

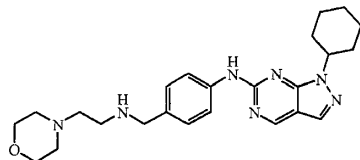
Preparación del compuesto 3



15 Reacción bajo flujo de Ar. Se añadió DMSO seco (1,5 ml) a una mezcla de producto intermedio 5 (0,000428 mol), 1-(4-aminobenzoil)-4-metil-piperazina (0,000642 mol) y carbonato de cesio (0,000642 mol). Se agitó la mezcla de reacción durante 3 horas a 100°C. Se extrajo esta mezcla con una mezcla de EtOAc/ NaHCO_3 / H_2O / NaCl . Se evaporó el disolvente del extracto. Se purificó el residuo (0,145 g) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: gradiente de DCM/MeOH). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, produciendo 0,094 g del compuesto 3.

25 Ejemplo B4

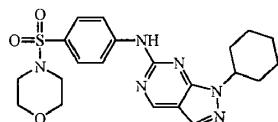
Preparación del compuesto 4



30 Se añadió TFA (1,5 ml) a una disolución de producto intermedio 10 (103 mg, 0,192 mmol) en DCM seco (1,5 ml). Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 60 minutos seguido por un tratamiento final normal (EtOAc, disolución acuosa saturada de NaHCO_3 , disolución acuosa saturada de NaCl , Na_2SO_4) y cromatografía ultrarrápida (DCM/MeOH de 100:0 a 70:30), produciendo 73 mg (87%) del compuesto 4 como una espuma incolora.

35 Ejemplo B8

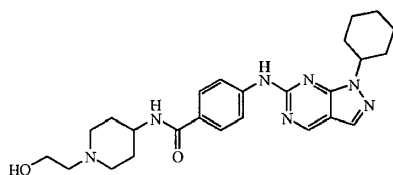
Preparación del compuesto 8



40 Se calentó una mezcla de producto intermedio 5 (80 mg, 0,285 mmol), 4-(morfolinsulfonil)anilina (76 mg, 0,314 mmol) y carbonato de cesio (102 mg, 0,314 mmol) en DMSO seco (1 ml) hasta 100°C durante 12 horas. El tratamiento de la mezcla con EtOAc y disolución acuosa saturada de NaHCO_3 dio como resultado la formación de un precipitado en la fase orgánica. Se separó la fase orgánica, se lavó (agua, disolución acuosa saturada de NaCl) y se centrifugó. Se lavó el sedimento (Et_2O / MeOH, Et_2O) y se secó a vacío, produciendo 51 mg (40,5%) del compuesto 8, punto de fusión 240°C.

45 Ejemplo B9

Preparación del compuesto 9

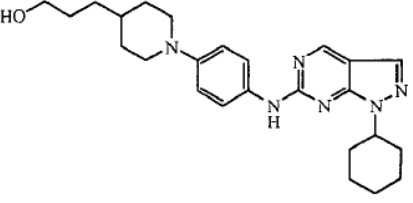
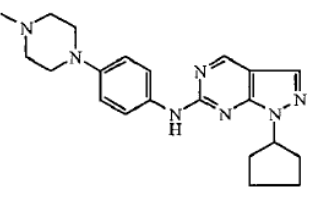
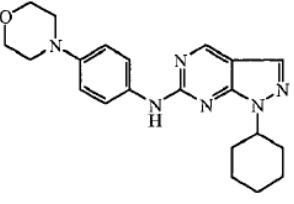
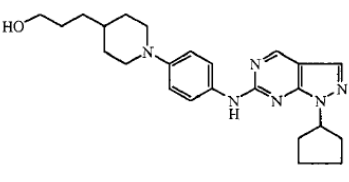
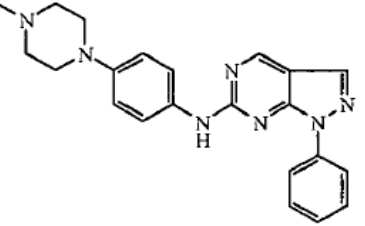
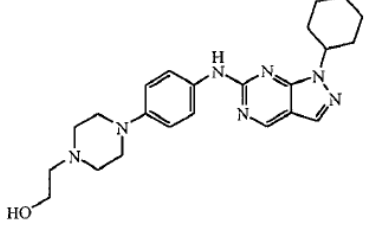
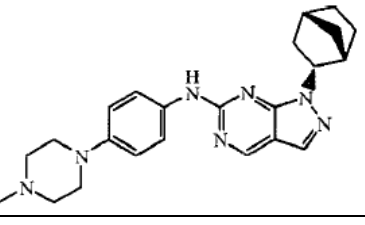
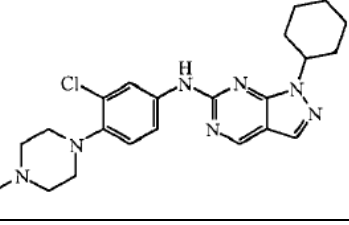
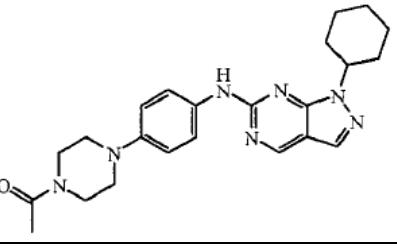
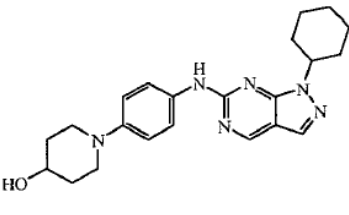
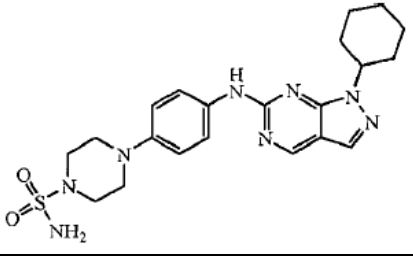


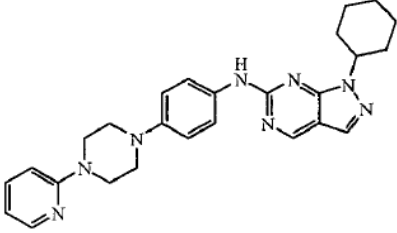
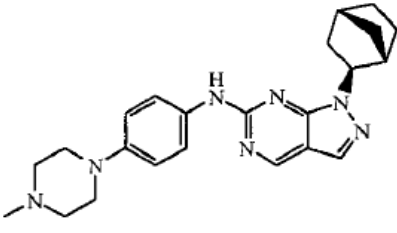
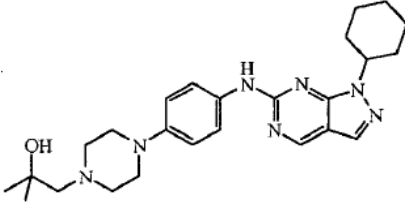
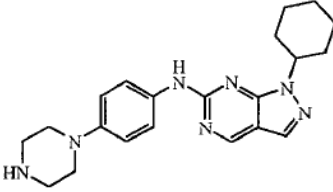
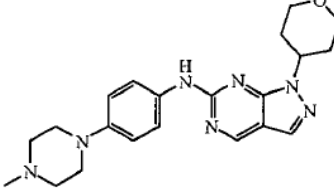
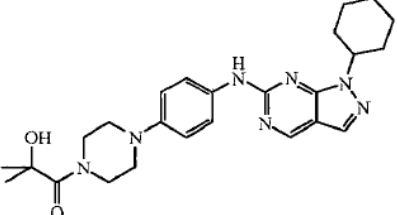
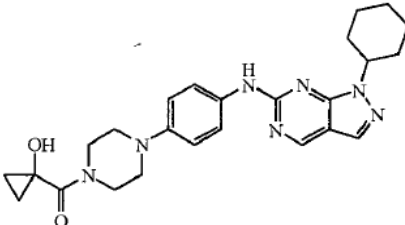
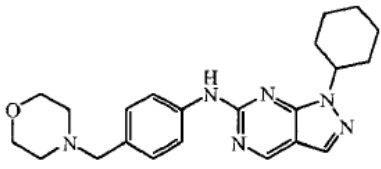
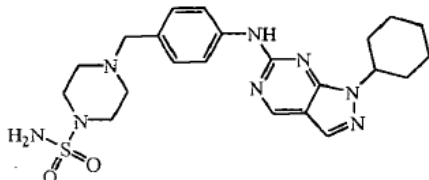
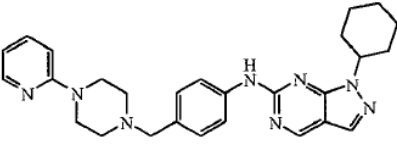
- Se agitó una suspensión de producto intermedio 17 (0,000207 mol), 4-amino-1-piperidinetanol, diclorhidrato (0,000311 mol), HOBt (0,000311 mol) y HBTU (0,000311 mol) en DMF seco (1,5 ml) a temperatura ambiente. Se añadió DIPE (0,001035 mol) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se extrajo esta mezcla con Et₂O/disolución acuosa de NaHCO₃, seguido por agua (2x). Se secó la fase orgánica separada (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo (0,090 g) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 93/7, luego 9/1; luego eluyente: DCM/(MeOH/NH₃ al 1%) 9/1; luego: DCM/(MeOH/NH₃ al 2%) 9/1). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, produciendo 0,052 g del compuesto 9, punto de fusión 177-181°C.

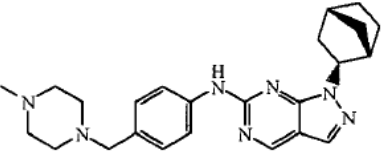
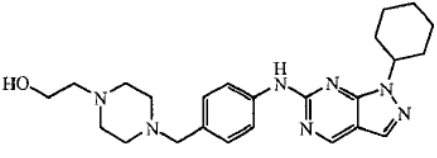
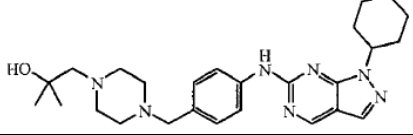
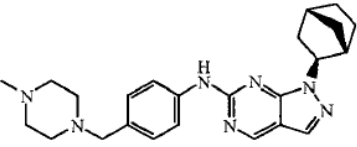
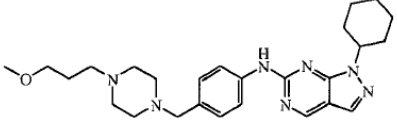
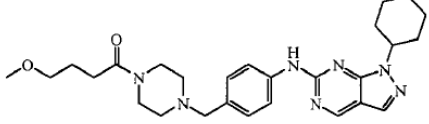
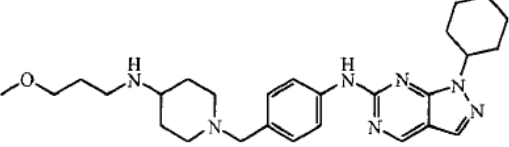
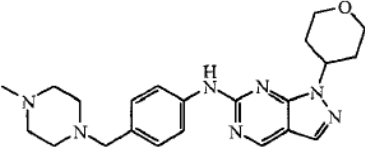
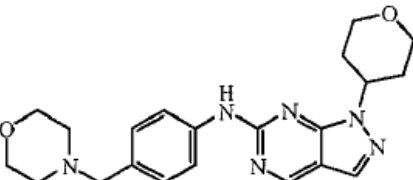
La tabla F-1 enumera los compuestos que se prepararon según los esquemas de síntesis descritos anteriormente.

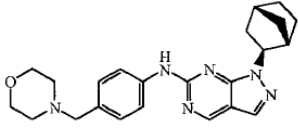
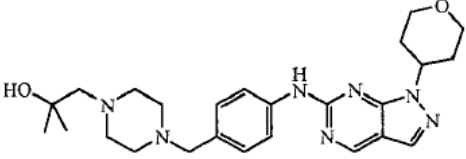
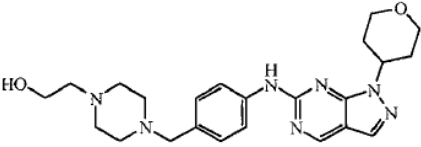
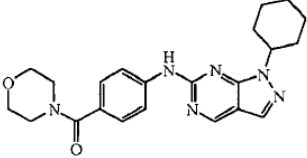
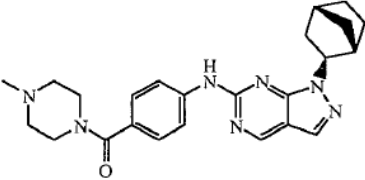
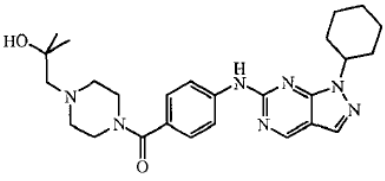
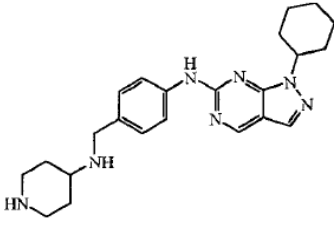
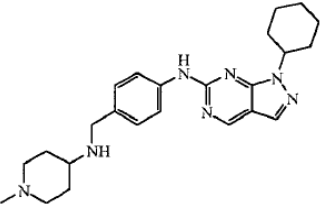
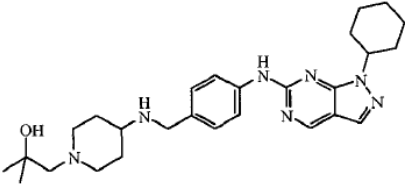
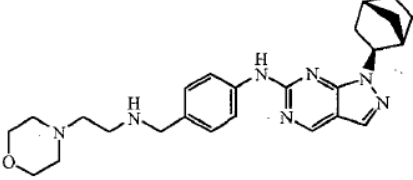
Tabla F-1

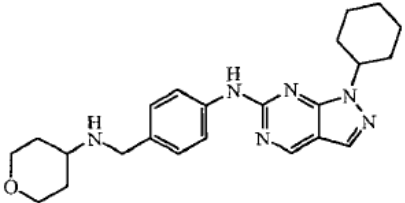
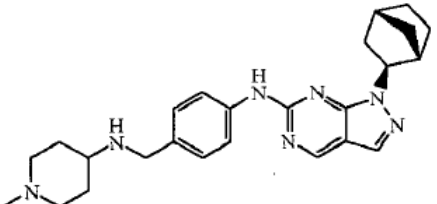
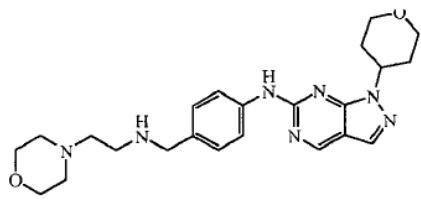
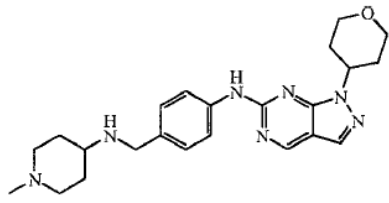
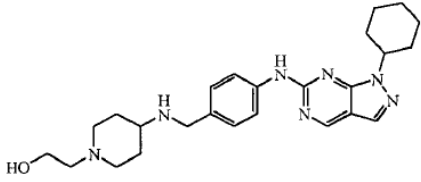
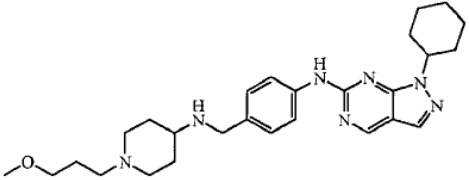
Comp. n.º 1; ej. [B1]; p.f. 180°C	Comp. n.º 2; ej. [B2]
Comp. n.º 3; ej. [B3]	Comp. n.º 4; ej. [B4]
	Comp. n.º 8; ej. [B8]; p.f. 240°C
Comp. n.º 9; ej. [B9]; p.f. 177-181°C	

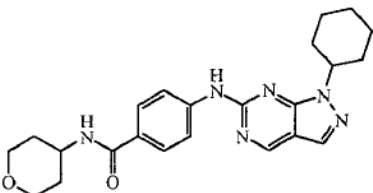
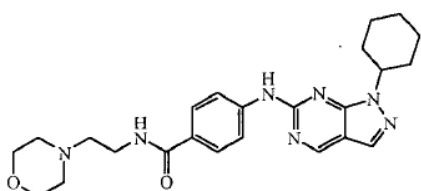
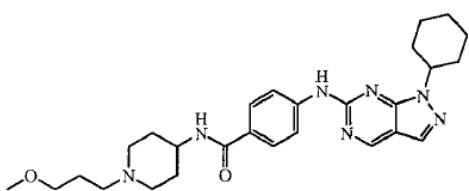
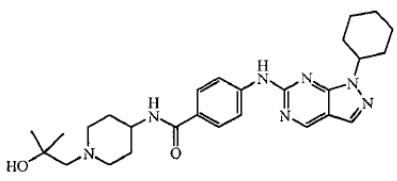
	
Comp. n.º 10; ej. [B1]	Comp. n.º 11; ej. [B1]
	
Comp. n.º 12; ej. [B1]	Comp. n.º 13; ej. [B1]
	
Comp. n.º 14; ej. [B1]	Comp. n.º 15; ej. [B1]
	
(ENDO); Comp. n.º 16; ej. [B1]	
	
Comp. n.º 18; ej. [B1]; p.f. 170-172°C	Comp. n.º 19; ej. [B1]; p.f. 194-196,5°C
	
Comp. n.º 20; ej. [B1]	Comp. n.º 21; ej. [B1]

	
Comp. n.º 22; ej. [B1]; p.f. 157-163°C	(EXO); Comp. n.º 23; ej. [B1]; p.f. 192,5-193,5°C
	
Comp. n.º 24; ej. [B1]; p.f. 150,5-152°C	
	
Comp. n.º 26; ej. [B1]	Comp. n.º 27; ej. [B1]; p.f. 196-198°C
	
	Comp. n.º 31; ej. [B1]
	
Comp. n.º 32; ej. [B1]	Comp. n.º 33; ej. [B2]; p.f. 135-137°C
	
C ₂ HF ₃ O ₂ ; Comp. n.º 34; ej. [B2]	Comp. n.º 35; ej. [B2]

	
(ENDO); Comp. n.º 36; ej. [B2]	Comp. n.º 37; ej. [B2]
	
Comp. n.º 38; ej. [B2]	
	
(EXO); Comp. n.º 40; ej. [B2]	
	
	Comp. n.º 43; ej. [B2]
	
	Comp. n.º 45; ej. [B2]; p.f. 134,5-137°C
	
	Comp. n.º 47; ej. [B2]
	
	Comp. n.º 49; ej. [B2]
	
	Comp. n.º 51; ej. [B2]; p.f. 161,5-165°C

	
(EXO); Comp. n.º 52; ej. [B2]; p.f. 161,5-164°C	Comp. n.º 53; ej. [B2]
	
Comp. n.º 54; ej. [B2]	
	
Comp. n.º 56; ej. [B3]; p.f. 207-208,5°C	C ₂ HF ₃ O ₂ ; (ENDO); Comp. n.º 57; ej. [B3]
	
Comp. n.º 58; ej. [B3]	.2HCl; Comp. n.º 59; ej. [B4]; p.f. 249-250°C
	
.2HCl; Comp. n.º 60; ej. [B4]; p.f. 154-156°C	
	
	Comp. n.º 63; ej. [B4]
	
	(EXO); Comp. n.º 65; ej. [B4]

	
	Comp. n.º 67; ej. [B4]
	
	(EXO); Comp. n.º 69; ej. [B4]
	
	Comp. n.º 71; ej. [B4]
	
	Comp. n.º 73; ej. [B4]
	
	Comp. n.º 75; ej. [B4]
	
	Comp. n.º 77; ej. [B4]

	
	Comp. n.º 95; ej. [B9]; p.f. 232-233°C
	
Comp. n.º 96; ej. [B9]; p.f. 183-185°C	Comp. n.º 97; ej. [B9]; p.f. >180°C (dec.)
	
Comp. n.º 98; ej. [B9]; p.f. 233-236°C	

C. EJEMPLO FARMACOLÓGICO

Se examinó la actividad farmacológica de los presentes compuestos usando la siguiente prueba.

5

C.1. Ensayo de filtración *in vitro* para determinar la actividad inhibidora de Cdk4

Se sometieron a prueba los compuestos de la presente invención en un ensayo de filtración *in vitro* que evalúa la actividad de Cdk4 por medio de su actividad de fosforilación de pRb usando [³³P]-ATP como donador de fósforo. Se captura entonces la pRb fosforilada radioactiva sobre secadores Filtermat y se cuantifica el [³³P] incorporado usando una pantalla de almacenamiento de fósforo.

10

Se lleva a cabo la reacción de la cinasa Cdk4 a 25°C durante 45 minutos en una placa de microtitulación de 96 pocillos. El volumen de reacción de 25 µl contiene Hepes 50 mM, pH 7,5, NaF 10 mM, MgCl₂ 10 mM, Na₃VO₄ 1 mM, ATP no marcado 1 µM, DTT 1 mM, 0,5 µCi de AT³³P, 0,76 µg de GST-pRb/pocillo, 50 ng de Cdk4/ciclina D1/pocillo y compuesto al 0,2% en DMSO al 100%.

15

Se detuvo la reacción añadiendo 5 µl de una disolución de ácido fosfórico al 3%. Se colocaron entonces 10 µl de la mezcla de reacción sobre un filtro Filtermat P30 (Wallac) y se lavó 3 veces durante 5 min. en ácido fosfórico 75 mM y 1 vez durante 5 min. en metanol antes del secado y la cuantificación en Typhoon (Amersham) usando una pantalla de almacenamiento de fósforo.

20

C.2. Ensayo de filtración *in vitro* para determinar la actividad inhibidora de AURORA A

Se sometieron a prueba los compuestos de la presente invención en un ensayo de filtración *in vitro* que evalúa la actividad de AURORA A por medio de su actividad de fosforilación de sustrato usando [³³P]-ATP como donador de fósforo. Se captura entonces el sustrato fosforilado radioactivo en secadores Filtermats y se cuantifica el [³³P] incorporado usando una pantalla de almacenamiento de fósforo.

25

Se lleva a cabo la reacción de la cinasa Aurora A a 25°C durante 40 minutos en una placa de microtitulación de 96 pocillos. El volumen de reacción de 25 µl contiene MOPS 12 mM, pH 7, EDTA 0,4 mM, Brij35 al 0,002%, glicerol al 1%, beta-mercapto-etanol al 0,02%, BSA 0,2 mg/ml, ATP no marcado 1 µM, 0,2 µCi de [³³P]-ATP, kémptido 200 mM, 3 ng de Aurora A/pocillo y compuesto al 0,2% en DMSO al 100%.

Se detuvo la reacción añadiendo 5 µl de una disolución de ácido fosfórico al 3%. Se colocaron entonces 10 µl de la mezcla de reacción sobre un filtro Filtermat P30 (Wallac) y se lavó 3 veces durante 5 min. en ácido fosfórico 75 mM y 1 vez durante 5 min. en metanol antes del secado y la cuantificación en Typhoon (Amersham) usando una pantalla de almacenamiento de fósforo.

C.3 Ensayo de filtración *in vitro* para determinar la actividad inhibidora de AURORA B

Se sometieron a prueba los compuestos de la presente invención en un ensayo de filtración *in vitro* que evalúa la actividad de AURORA B por medio de su actividad de fosforilación de sustrato usando [³³P]-ATP como donador de fósforo. Se captura entonces el sustrato fosforilado radioactivo en secadores Filtermats y se cuantifica el [³³P] incorporado usando una pantalla de almacenamiento de fósforo.

Se lleva a cabo la reacción de la cinasas Aurora B a 25°C durante 40 minutos en una placa de microtitulación de 96 pocillos. El volumen de reacción de 25 µl contiene Hepes 60 mM, pH 7,5, MgCl₂ 3 mM, MnCl₂ 3 µM, Na₃VO₄ 3 µM, PEG20000 50 µg/ml, ATP no marcado 1 µM, DTT 1mM, 0,2 µCi de AT³³P, 0,25 µg de péptido/pocillo (C(LRRWSLG)x4), 100 ng de Aurora-B/pocillo y compuesto al 0,2% en DMSO al 100%.

Se detuvo la reacción añadiendo 5 µl de una disolución de ácido fosfórico al 3%. Se colocaron entonces 10 µl de la mezcla de reacción sobre un filtro Filtermat P30 (Wallac) y se lavó 3 veces durante 5 min. en ácido fosfórico 75 mM y 1 vez durante 5 min. en metanol antes del secado y la cuantificación en Typhoon (Amersham) usando una pantalla de almacenamiento de fósforo.

C.4. Ensayo de proximidad por centelleo *in vitro* (SPA) para determinar la actividad inhibidora de Cdk4

Se sometieron a prueba los compuestos de la presente invención en un ensayo *in vitro* basándose en la tecnología SPA.

En principio, el ensayo se basa en la tecnología SPA bien establecida para la detección de proteínas fosforiladas por Cdk4, es decir pRb. Esta fosforilación se realiza usando el complejo enzimático Cdk4/ciclina D1 y ³³P-ATP como donador de fósforo.

Se lleva a cabo la reacción de la cinasa Cdk4 SPA a 25°C durante 30 minutos en una placa de microtitulación de 96 pocillos. El volumen de reacción de 100 µl contiene Hepes 40 mM, NaF 6 mM, MgCl₂ 6 mM, Na₃VO₄ 0,6 mM, pepstatina 2 µg/ml, leupeptina 2 µg/ml, aprotinina 2 µg/ml, TLCK 50 µg/ml, DTT 150 µg/ml, benzamida 0,3 µg/ml, 0,1 µCi de ³³P-ATP, 1,7 µg de GST-pRb, 50 ng de Cdk4/ciclina D1/pocillo y compuesto al 0,2% en DMSO al 100%. Se detuvo la reacción añadiendo a cada pocillo 100 µl de las perlas SPA recubiertas con glutatión (10 mg/ml en PBS + EDTA 10 mM + ATP 100 µM + Triton al 0,05% X 100). Se agitaron entonces las placas a 300 rpm durante 30 min. para permitir la unión del sustrato marcado con GST a las perlas recubiertas con glutatión. Se dejaron sedimentar las perlas en el fondo de la placa durante 30 minutos. Se centrifugan las placas de microtitulación a 800 rpm durante 10 minutos y se determina la cantidad de sustrato fosforilado (³³P) mediante recuento (30 s/pocillo) en contador de centelleo de placas de microtitulación.

C.5. Cálculo de los valores de pCl₅₀

Para cada experimento, se ejecutaron en paralelo controles (que contenían enzima (complejo) y DMSO sin compuesto), una incubación blanco (que contenía DMSO pero no enzima (complejo) o compuesto) y muestras (que contenían enzima (complejo) y compuesto disuelto en DMSO). Se disolvieron todos los compuestos sometidos a prueba y eventualmente se diluyeron adicionalmente en DMSO. En primer lugar, se sometieron a prueba los compuestos a una concentración de 10⁻⁵ M. Cuando los compuestos mostraban actividad a 10⁻⁵ M, se obtuvo una curva de respuesta a la dosis en la que se sometieron a prueba los compuestos a concentraciones de entre 10⁻⁵ M y 10⁻⁸ M. En cada prueba, el valor de blanco se restó de los valores tanto del control como de la muestra. La muestra control representaba la actividad enzimática máxima. Para cada muestra, se expresó la cantidad de cpm como un porcentaje del valor de cpm medio de los controles. Cuando fue apropiado, se calcularon los valores de Cl₅₀ (concentración del fármaco necesaria para reducir la actividad enzimática hasta el 50% del control) usando interpolación lineal entre los puntos experimentales justo por debajo y por encima del nivel del 50%. En el presente documento los efectos de los compuestos de prueba se expresan como pCl₅₀ (el valor de log negativo del valor Cl₅₀). La actividad inhibidora de los compuestos sometidos a prueba de la invención se muestra en la tabla F-2

Tabla F-2: La tabla F-2 enumera los resultados de los compuestos que se sometieron a prueba según los ejemplos

ES 2 411 975 T3

C.1, C.2, C.3 y C.4

Comp. n.º	Cdk4 SPA véase C.4	Filtro de Cdk4 véase C.1	Aurora A véase C.2	Aurora B véase C.3
1	8,3	8,5	6,9	6,6
2		8,5	6,3	<5,0
3		8,2	6,3	<5,0
4		8,6	6,0	<5,8
8		7,0	6,3	<5,0
9		6,9	6,6	6,1
10	7,9	7,1	7,3	<5,0
11	8,2	7,5	6,8	6,4
12	7,7	7,4	7,2	6,6
13	7,3	7,2	7,3	<5,0
14	8,4	7,7	7,1	6,1
15		8,0	6,2	<5,0
16		7,5	6,4	<5,0
18		6,6	6,8	<5,0
19		5,3	<5,0	<5,0
20		7,9	6,3	<5,0
21		7,4	6,7	5,5
22		6,3	7,4	<5,0
23		8,3	7,0	6,8
24		6,9	6,6	5,5
26		7,8	6,6	5,9
27		6,7	6,3	<5,0
31		7,5		
33		6,2	7,8	5,1
34		7,2	6,8	<5,0
35		7,0	6,6	<5,0
36		7,0	6,6	<5,0
37		8,1	6,7	6,4
38		7,9	6,0	5,7
40		7,2	6,5	6,4

ES 2 411 975 T3

43		7,2	6,9	5,4
45		6,4	6,7	5,8
47		7,5	6,5	5,4
49		5,9	5,9	5,0
51		5,3	6,0	<5,0
52		7,1	6,8	6,5
53		6,3	<5,0	5,1
54		6,2	<5,0	<5,0
56		7,6	6,9	5,5
57		7,0	7,0	5,1
58		6,2	6,9	5,9
59		7,8	6,1	<5,0
60		8,1	5,8	<5,0
63		7,6	6,0	5,6
65		6,7	6,3	6,3
67		6,6	5,8	6,0
69		7,6	6,2	6,0
71		5,6	5,3	<5,0
73		6,2	<5,0	<5,0
75		6,9	5,8	5,9
77		7,1	<5,0	5,7

95		6,1	6,9	6,2
96		6,2	7,0	5,9
97		6,2	6,4	6,3
98		6,4	6,5	5,8

Los compuestos se evaluaron adicionalmente en ensayos *in vitro* que medían la inhibición de diferentes actividades de cinasas, en líneas celulares y eventualmente en pruebas *in vivo*.

5 C.6. Datos analíticos

Se registró la masa de los compuestos con CL-EM (cromatografía de líquidos-espectrometría de masas). Se realizó HPLC analítica (columna: Develosil RPAq 4,6 x 50 mm) con diferentes sistemas de eluyente de gradiente a una velocidad de flujo de 1,5 ml/min. con detección UV a 220 nm y 254 nm. Se usaron diferentes sistemas de eluyente que se describen a continuación. Los datos se reúnen en la tabla F-3 a continuación.

Sistema A: del 5% de acetonitrilo, el 95% de agua (ácido trifluoroacético al 0,1%) al 100% de acetonitrilo en 5 min.

Sistema B: del 10% de acetonitrilo, el 90% de agua (ácido trifluoroacético al 0,1%) al 100% de acetonitrilo en 5 min.

Sistema C: del 20% de acetonitrilo, el 80% de agua (ácido trifluoroacético al 0,1%) al 100% de acetonitrilo en 5 min.

Sistema D: del 30% de acetonitrilo, el 70% de agua (ácido trifluoroacético al 0,1%) al 100% de acetonitrilo en 5 min.

Sistema E: del 40% de acetonitrilo, el 60% de agua (ácido trifluoroacético al 0,1%) al 100% de acetonitrilo en 5 min.

Sistema F: del 50% de acetonitrilo, el 50% de agua (ácido trifluoroacético al 0,1%) al 100% de acetonitrilo en 5 min.

Sistema G: del 10% de acetonitrilo, el 90% de agua (ácido trifluoroacético al 0,1%) al 30% de acetonitrilo, 70% de agua (ácido trifluoroacético al 0,1%) en 5 min.

Sistema H: del 10% de acetonitrilo, el 90% de agua (ácido trifluoroacético al 0,1%) al 40% de acetonitrilo, el 60% de agua (ácido trifluoroacético al 0,1%) en 5 min.

Sistema I: del 60% de acetonitrilo, el 40% de agua (ácido trifluoroacético al 0,1%) al 100% de acetonitrilo en 5 min.

Sistema J: del 80% de acetonitrilo, el 20% de agua (ácido trifluoroacético al 0,1%) al 100% de acetonitrilo en 5 min.

Sistema K: del 15% de acetonitrilo, el 85% de agua (ácido trifluoroacético al 0,1%) al 100% de acetonitrilo en 5 min.

Sistema L: del 70% de acetonitrilo, el 30% de agua (ácido trifluoroacético al 0,1%) al 100% de acetonitrilo en 5 min.

Tabla F-3: Pico original de CL-EM y valores de tiempo de retención

Comp. n.º	Tiempo de retención (minutos)	CL-EM [M+H]	Sistema de eluyente
1	3,23	392	K
2	3,45	406	A

ES 2 411 975 T3

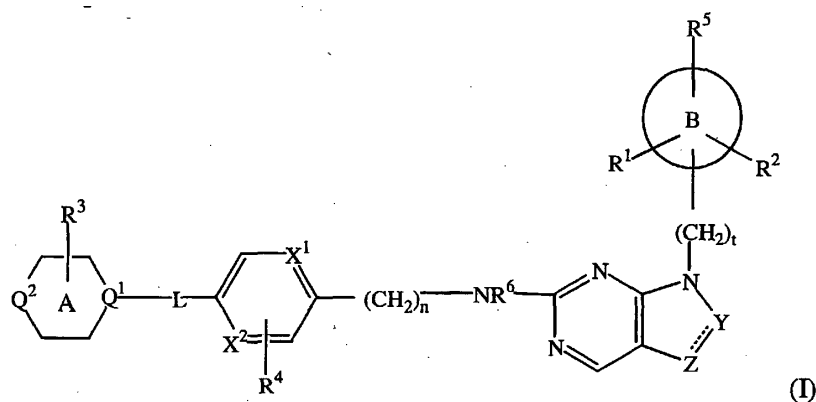
3	3,41	420	B
4	3,44	436	A
8	3,67	443	D
9	3,26	464	K
15	3,42	422	B
16	3,78	404	A
18	3,86	426	B
19	2,47	420	D
20	3,45	393	B
21	3,89	457	B
22	3,31	455	C
23	3,62	404	B
24	3,58	450	A
26	3,58	378	A
27	2,90	394	B
31	2,48	464	D
32	3,34	462	C
33	3,07	393	C
35	3,15	469	K
36	3,39	418	B
37	3,43	436	A
38	3,50	464	A
40	3,58	418	A
43	3,50	464	A
45	3,77	492	A
47	3,30	478	B
49	2,77	408	B
51	3,17	395	A
52	3,55	405	K
53	2,82	466	B

ES 2 411 975 T3

54	2,74	438	B
56	4,11	407	B
57	3,54	432	B
58	3,64	478	A
59	3,38	406	A
60	3,37	420	A
63	3,40	478	A
65	3,56	448	A
67	3,57	407	B
69	3,51	432	A
71	3,00	438	A
73	2,97	422	A
75	3,36	450	A
77	3,43	478	A
95	4,23	421	B
96	3,71	450	A
97	3,64	4,92	B
98	3,57	492	B

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I),



un N-óxido, una sal de adición, una amina cuaternaria y una forma estereoquímicamente isomérica del mismo, en la que:

10 X^1 y X^2 son cada uno CH;

Q^1 es CH_2 , o N;

Q^2 es CH_2 , N u O;

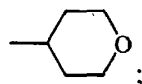
15

n es un número entero con un valor de 0 ó 1 y cuando n es 0 entonces se prevé un enlace directo;

t es un número entero con un valor de 0 ó 1 y cuando t es 0 entonces se prevé un enlace directo;

20 $-Y\text{---}Z-$ es $-N=CH-$;

el anillo B representa fenilo, ciclopentilo, ciclohexilo, norbonilo o



25

L es un enlace directo, $-(CH_2)_r-NR^7-(CH_2)_s-$, $-(CR^8)_r-O-(CH_2)_s-$, $-C(=O)-$, $-(CH_2)_r-O-C(=O)-$, $-(CH_2)_r-NR^7-C(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-(CH_2)_r-NH-S(=O)_2-$, o -alquilo C_{1-6} ; en la que cada resto $-(CH_2)_r-$ está unido al anillo A; cada s es un número entero con un valor de 0 ó 1 y cuando s es 0 entonces se prevé un enlace directo; cada r es un número entero con un valor de 0, 1, 2 ó 3 y cuando r es 0 entonces se prevé un enlace directo; cada R^7 es hidrógeno o

30

alquilo C_{1-6} ; cada R^8 es independientemente hidrógeno, hidroxilo o alquilo C_{1-6} ; o dos R^8 juntos pueden formar un radical bivalente de fórmula $-CH_2-CH_2-$;

R^1 , R^2 y R^5 son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxilo o alquilo C_{1-6} ;

35

R^3 es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , hidroxiciclopropilalquilo C_{1-6} , hidroxiciclopropilcarbonilo, hidroxialquilcarbonilo C_{1-6} , hidroxialquiloxilo C_{1-6} , alquiloxilo C_{1-6} , hidroxi-alquiloxi C_{1-6} -alquiloxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , alquilcarbonilo C_{1-6} , alquiloxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , alquiloxi C_{1-6} -alquilcarbonilo C_{1-6} , alquiloxi C_{1-6} -alquiloxilo C_{1-6} , alquiloxi C_{1-6} -alquiloxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , piridinilo, $-NR^9R^{10}$ o $-S(=O)_2-NR^9R^{10}$; en la que cada uno de R^9 y R^{10} representa independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , hidroxiciclopropilalquilo C_{1-6} o alquiloxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ;

40

R^4 es hidrógeno o halógeno;

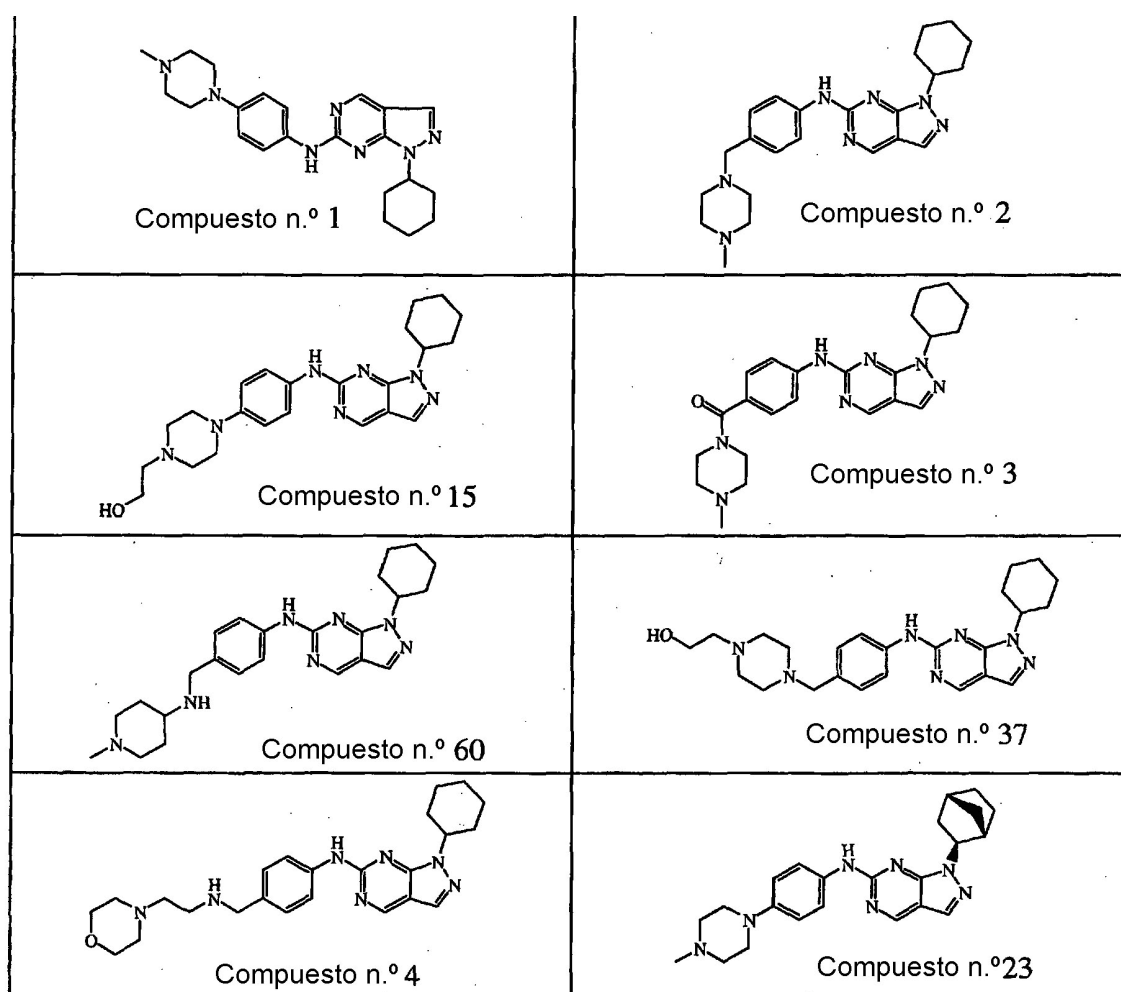
R^6 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

45

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que n es 0; t es 0; L es un enlace directo, $-(CH_2)_r-NR^7-(CH_2)_s-$, $-C(=O)-$, $-(CH_2)_r-NR^7-C(=O)-$, $-S(=O)_2-$ o -alquilo C_{1-6} ; s es 1; r es 0 ó 2; cada R^7 es hidrógeno; R^1 , R^2 y R^5 son cada uno independientemente hidrógeno; R^3 es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , hidroxiciclopropilcarbonilo,

hidroxialquilcarbonilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆-alquilcarbonilo C₁₋₆, piridinilo, -NR⁹R¹⁰ o -S(=O)₂-NR⁹R¹⁰; cada uno de R⁹ y R¹⁰ representa independientemente hidrógeno o alquiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; y R⁶ es hidrógeno.

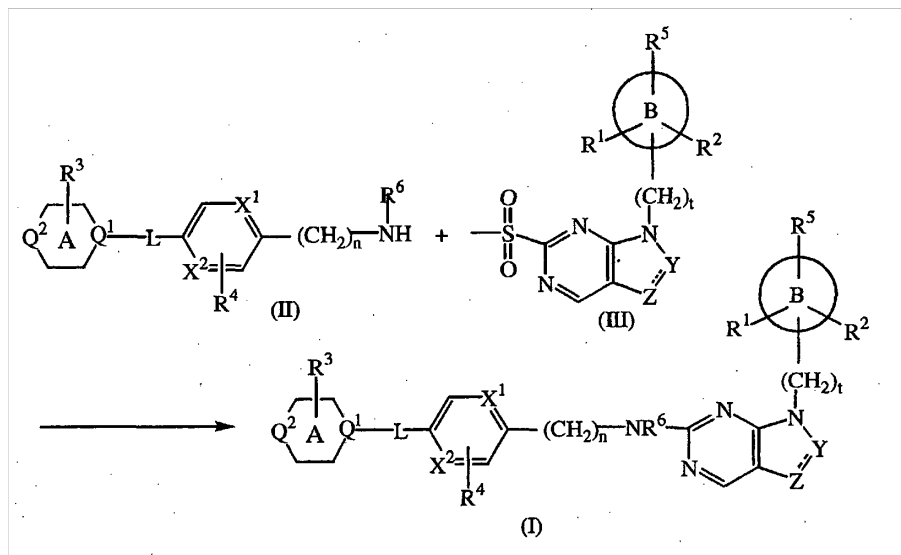
- 5 3. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que Q² es N u O; n es 0; t es 0; el anillo B representa ciclohexilo o norbonilo; L es un enlace directo, -(CH₂)_r-NR⁷-(CH₂)_s-, -C(=O)- o -alquilo C₁₋₆-; s es 1; r es 0 ó 2; cada R⁷ es hidrógeno; R¹, R² y R⁵ son cada uno independientemente hidrógeno; R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o hidroxialquilo C₁₋₆; R⁴ es hidrógeno; y R⁶ es hidrógeno.
- 10 4. Compuesto según la reivindicación 1, 2 ó 3, en el que Q² es N u O; n es 0; t es 0; el anillo B representa ciclohexilo o norbonilo; L es un enlace directo, -NH-CH₂-, -C(=O)- o metilo; R¹, R² y R⁵ son cada uno independientemente hidrógeno; R⁴ es hidrógeno; y R⁶ es hidrógeno.
- 15 5. Compuesto según la reivindicación 1, 2, 3 ó 4, siendo dicho compuesto, el compuesto n.º 1, el compuesto n.º 2, el compuesto n.º 15, el compuesto n.º 3, el compuesto n.º 60, el compuesto n.º 37, el compuesto n.º 4 y el compuesto n.º 23



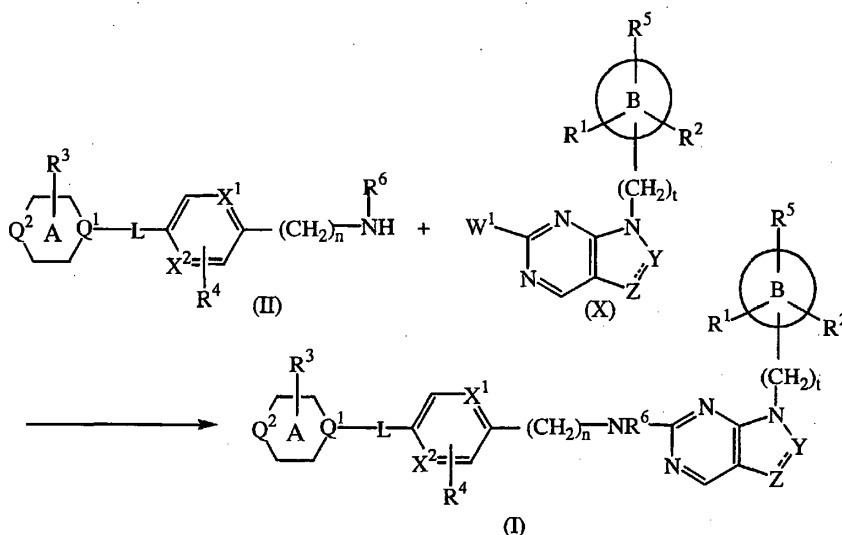
- 20 6. Composición farmacéutica que comprende portadores farmacéuticamente aceptables y como principio activo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.
7. Proceso para preparar una composición farmacéutica según la reivindicación 6, en el que los portadores farmacéuticamente aceptables y un compuesto según la reivindicación 1 a 5 se mezclan completamente.
- 25 8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para su uso como medicamento.
9. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades proliferativas o trastornos de diferenciación.
- 30 10. Combinación de un agente anticancerígeno y un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

11. Proceso para preparar un compuesto según la reivindicación 1, caracterizado por:

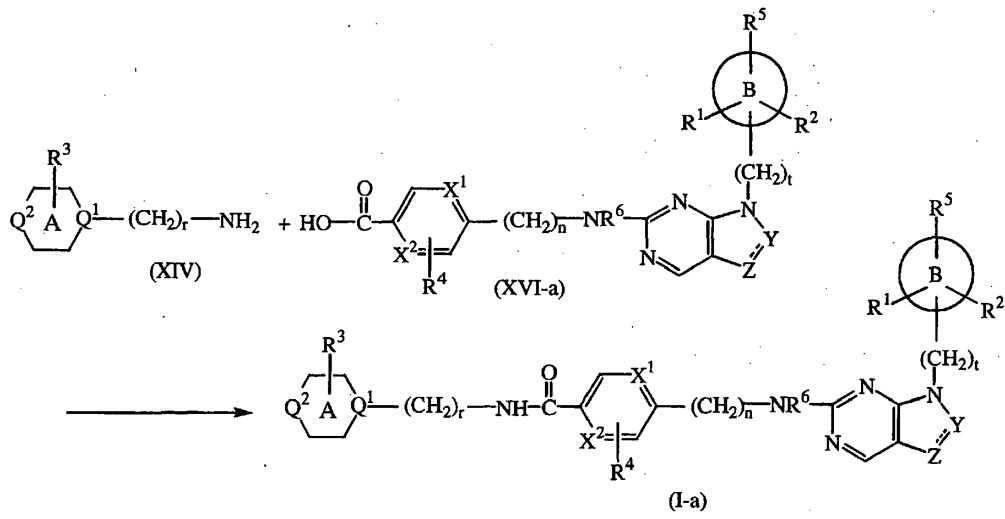
- 5 a) hacer reaccionar un producto intermedio de fórmula (II) con un producto intermedio de fórmula (III) en presencia de un disolvente adecuado y opcionalmente en presencia de una base adecuada, dando como resultado un compuesto de fórmula (I),



- 10 b) hacer reaccionar un producto intermedio de fórmula (X), en la que W^1 es un grupo saliente adecuado, con un producto intermedio de fórmula (II) en presencia de un disolvente adecuado, opcionalmente en presencia de una base adecuada, dando como resultado la formación de un compuesto de fórmula (I),



- 15 c) hacer reaccionar un producto intermedio de fórmula (XIV) con un producto intermedio de fórmula (XVI-a) en presencia de un disolvente adecuado opcionalmente en presencia de una base adecuada con la formación de compuestos de fórmula (I) en la que L es $-(CH_2)_n-NH-C(=O)-$, denominados en el presente documento compuestos de fórmula (I-a),
- 20



- 5 d) hacer reaccionar productos intermedios de fórmula (XIV) con productos intermedios de fórmula (XVI-b) en presencia de triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio, en presencia de un ácido adecuado y en un disolvente adecuado, dando como resultado compuestos de fórmula (I) en la que L es -(CH₂)_r-NH-(CH₂)_s-, denominados en el presente documento compuestos de fórmula (I-b),

