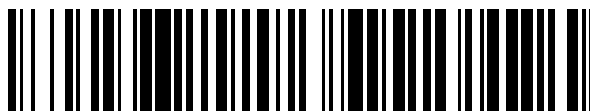


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 426 780**

51 Int. Cl.:

A61K 31/506 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.07.2007 E 07810444 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2013 EP 2049115**

54 Título: **Compuestos de piridona sustituidos con alquino y métodos de uso**

30 Prioridad:

14.07.2006 US 831088 P

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

25.10.2013

73 Titular/es:

AMGEN INC. (100.0%)
One Amgen Center Drive, M/S 28-2-C
Thousand Oaks, CA 93012, US

72 Inventor/es:

WHITE, RYAN

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 426 780 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

Compuestos de piridona sustituidos con alquino y métodos de uso

La presente invención se refiere en general a compuestos de piridona sustituidos y a su uso, incluyendo su uso en formulaciones farmacéuticas y a métodos de preparación de medicamentos.

5 C-kit es un receptor tirosina cinasa expresado en la superficie de mastocitos, para el que el factor de células madre (SCF) es un ligando. Se cree que la señalización de c-kit aberrante es un mediador de determinadas enfermedades autoinmunitarias. La unión de SCF al receptor c-kit media en diversas funciones del mastocito. Como mediador importante de la función de mastocitos, se cree que C-kit también desempeña un papel en patologías asociadas con mastocitos (MC). C-kit funciona a través de la generación de mastocitos, lo que desempeña un papel importante en el desencadenamiento de enfermedades autoinmunitarias. Los mastocitos son elementos tisulares derivados de un subconjunto particular de células madre hematopoyéticas que expresan los antígenos CD34, c-kit y CD13 (Kirshenbaum *et al.*, Blood 94:2333-2342, 1999 e Ishizaka *et al.*, Curr. Opin. Immunol. 5:937-943, 1993). Los mastocitos se caracterizan por su heterogeneidad, no sólo con respecto a la estructura y ubicación tisular sino también a los niveles funcional e histoquímico (Aldenbergh y Enerback, Histochem. J. 26:587-596, 1994; Bradding *et al.*, J. Immunol. 155:297-307, 1995; Irani *et al.*, J. Immunol. 147:247-253, 1991).

10 Se cree que los mastocitos participan en la destrucción de tejidos liberando diversas proteasas y mediadores clasificados en tres grupos: mediadores asociados a gránulos preformados (histamina, proteoglicanos y proteasas neutras), mediadores derivados de lípidos (prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos) y diversas citocinas, incluyendo IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, TNF α , GM-CSF, MIP-1a, MIP-1b, MIP-2 e IFN γ . La liberación de estos mediadores induce y activa diversos componentes de la respuesta inmunitaria implicada en enfermedades autoinmunitarias, y también promueve el proceso de destrucción tisular.

20 Se presupone que la activación de la respuesta autoinmunitaria está provocada por, o estimulada por, la desgranulación de mastocitos. Progenitores de MC inmaduros circulan en el torrente sanguíneo y se diferencian en los tejidos. Estos procesos de diferenciación y proliferación se ven influidos por diversas citocinas. El factor de células madre (SCF) e IFN γ son dos citocinas que son importantes en la influencia en tales procesos. El receptor de SCF se codifica por el protooncogén c-kit, que pertenece a la subfamilia de receptor tirosina cinasa de tipo II (Boissan y Arock, J. Leukoc. Biol. 67:135-148, 2000). La ligación del receptor c-kit por SCF induce su dimerización seguido por su transfosforilación, conduciendo al reclutamiento y la activación de diversos sustratos intracitoplasmáticos. IFN γ es otra citocina secretada por mastocitos. Se ha notificado que IFN γ es responsable de complejos mayores de histocompatibilidad asociados con enfermedades autoinmunitarias (Hooks *et al.*, New England J. of Med., 301:5-8, 1979). Estos sustratos activados inducen múltiples rutas de señalización intracelulares responsables de la proliferación y activación celulares (Boissan y Arock, 2000).

30 TNF es otra citocina producida por mastocitos. Más recientemente, se ha notificado que el TNF producido por mastocitos está implicado en la patogénesis de vasculitis mediada por autoanticuerpos (Watanabe *et al.*, Blood 11:3855-3866, 1994). Se mostró también que los mastocitos controlan el reclutamiento de neutrófilos durante reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado mediadas por células T a través de TNF y la proteína inflamatoria de macrófagos 2 (MIP-2). Por consiguiente, la regulación de c-kit puede ser útil en diversos tipos de inflamación incluyendo, sin limitación, artritis reumatoide, asma grave, rinitis crónica asociada a alergia, y similares.

40 Se ha implicado a los mastocitos en el rechazo de aloinjerto de hígado (Yammaguchi *et al.*, Hematology 29: 133-139, 1999) y en fibrosis de hígado, en la que células estrelladas hepáticas producen el SCF que recluta los mastocitos (Gaca *et al.*, J. Hematology 30:850-858, 1999). Estas observaciones sugieren que inhibidores de cinasa c-kit pueden ayudar a prevenir la fibrosis y el rechazo de órganos. Algunas posibles indicaciones terapéuticas mediadas por c-kit relacionadas incluyen fibrosis pulmonar idiopática (IPF) y esclerodermia. También se ha implicado a los mastocitos en la patología de la esclerosis múltiple (Secor *et al.*, J. Experimental Medicine 191:813-822, 1999) y la lesión por isquemia-reperfusión (Andoh *et al.*, Clinical & Experimental Immunology 116:90-93, 1999) en modelos experimentales usando ratones con receptores Kit mutantes que son deficientes en mastocitos. En ambos casos, la patología de las enfermedades se atenúa significativamente en relación con ratones con poblaciones de mastocitos y c-Kit normales. Por tanto, el papel de los mastocitos en estas enfermedades sugiere que moduladores de c-Kit podrían ser agentes terapéuticos útiles.

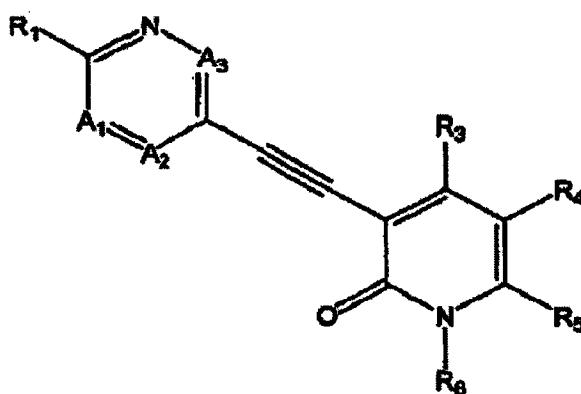
50 La señalización de c-kit es también importante para el desarrollo fetal de las gónadas, y desempeña un papel en la fecundidad adulta (Mauduit *et al.*, Human Rep. Actualización 5: 535-545, 1999). La espermatogénesis se inhibe a través de una reducción de la actividad de c-Kit en la señalización de c-kit a través de la ruta de PI3 cinasa (Blume-Jensen *et al.*, Nature Genetics 24:157-162, 2000). Se ha observado que la expresión de c-kit es inferior en testículos subfértiles que en tejido testicular normal (Feng *et al.*, Fertility and Sterility 71:85-89, 1999). La señalización de c-kit es también importante para la ovogénesis y foliculogénesis (Parrott y Skinner, Endocrinology 140:4262-4271, 1999). Estos informes sugieren que la modulación de la actividad enzimática de c-kit puede ser un método para reducir la esterilidad tanto masculina como femenina.

El documento WO-A-03/068230 da a conocer piridinonas sustituidas para su uso en el tratamiento de enfermedades

y estados provocados o exacerbados por actividad de TNF y/o MAP cinasa p38 no regulada.

Aunque diversos grupos han publicado sobre inhibidores de la cinasa c-kit, dando a conocer diversos compuestos químicos, incluyendo 2-fenilamino-imidazo[4,5-h]isoquinolin-9-onas (Snow, RJ *et al*, J. Med. Chem. 2002, 45, 3394), pirazolo[3,4-d]pirimidinas (Burchat, AF *et al*, Bioorganic and Med. Chem. Letters 2002, 12, 1987 y Hanke, JH *et al*, J. Biol. Chem. 1996, 271, 695), pirrolo[2,3-d]pirimidinas (Altmann, E *et al*, Bioorganic and Med. Chem. Letters 2001, 11, 853), anilinoquinazolinas (Wang, YD *et al*, Bioorganic and Med. Chem. Letters 2000, 10, 2477), imidazoquinoxalinas (Chen, P. *et al*, Bioorganic and Med. Chem. Letters 2002, 12, 3153), la publicación PCT titulada "Methods of Modulating c-KIT Tyrosine Protein Kinase Function with Indoline Compounds" y la publicación PCT titulada "Use of Tyrosine Kinase Inhibitors for Treating Autoimmune Diseases", ninguno de estos grupos describen los compuestos de la presente invención, y particularmente como moduladores de enzimas cinasas tales como c-kit, y útiles para la regulación de enfermedad(es) autoinmunitaria(s), alergias, asma, cáncer y similares.

Los compuestos de la presente invención, incluyendo estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se representan mediante la fórmula general I:



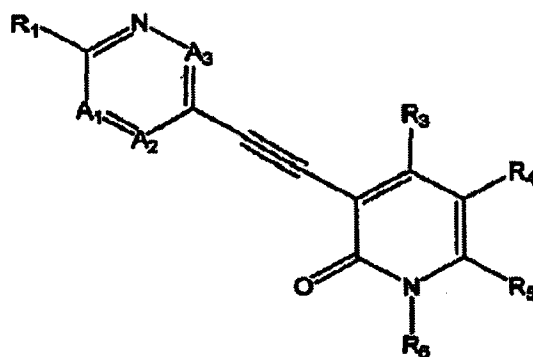
I

15 en la que A¹⁻³, R¹ y R³⁻⁸ se definen en la sección de descripción detallada a continuación en el presente documento.

Los compuestos de fórmula I pueden modular la actividad de la proteína cinasa c-kit y, por tanto, pueden regular diversos trastornos mediados por c-kit. Más específicamente, estos compuestos son útiles en el tratamiento, incluyendo tratamiento preventivo, profiláctico y terapéutico, de trastornos mediados por o asociados a la cinasa c-kit incluyendo enfermedad fibrótica y trastornos autoinmunitarios regulados por mastocitos. En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I son útiles para el tratamiento de diversas enfermedades mediadas por c-kit, incluyendo la regulación de la producción de mastocitos, tumores relacionados con la proliferación de mastocitos y mastocitosis, reacciones alérgicas y enfermedad autoinmunitaria y fibrótica mediada por c-kit.

Para tratar a pacientes de tales trastornos, otra realización de la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I y un portador farmacéuticamente aceptable. Puede administrarse una composición de este tipo al sujeto, tal como un ser humano, para el fin de tratar el trastorno. Pueden emplearse otros agentes terapéuticos tales como los descritos a continuación en combinación con los compuestos de la invención, tal como en una composición combinada, administrada al sujeto. Alternativamente, tal(es) otro(s) agente(s) terapéutico(s) puede(n) administrarse antes de, simultáneamente con o tras la administración del/de los compuesto(s) de la presente invención.

30 En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I:



I

o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

R^1 es N y cada uno de A^2 y A^3 , independientemente, es CR^2 ;

R^1 es $-NR^7R^7$, $-NR^7R^8$, $-NR^9R^9$, $-C(O)NR^7$, $-C(O)NR^9$, $-NR^2C(O)R^7$, $-NR^2C(O)R^9$, $-S(O)_2NR^7$ o $-S(O)_2NR^9$; o

5 cada R^2 , independientemente, es H, halo, haloalquilo, NO_2 , alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , CN, OH, -O-alquilo C_{1-8} , -O-haloalquilo, SH, -S-alquilo C_{1-8} , NH_2 , -NH-alquilo C_{1-8} , -N-(alquilo C_{1-8})₂ o -C(O)-alquilo C_{1-8} , comprendiendo opcionalmente el alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} y alquinilo C_{2-8} 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y estando opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes de R^9 ;

10 R^3 , en cada caso, es H, halo, haloalquilo, NO_2 , alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , CN, OH, -O-alquilo C_{1-8} , -O-haloalquilo, SH, -S-alquilo C_{1-8} , NH_2 , -NH-alquilo C_{1-8} , -N-(alquilo C_{1-8})₂ o -C(O)-alquilo C_{1-8} , comprendiendo opcionalmente el alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} y alquinilo C_{2-8} 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y estando opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes de R^9 ;

R^4 es H, alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} o CN;

R^5 es H, alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} o CN;

15 R^6 es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, triazinilo, piridazinilo, tiofenilo, furilo, tetrahydrofurilo, pirrolilo, pirazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, isoquinazolinilo, ftalazinilo, tieno-pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoxadiazolilo, indolilo, azaindolilo, isoindolilo, indazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, pirrolidinilo, pirazolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, azetidilo, ciclopentilo o ciclohexilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R^9 ;

25 R^7 es H, alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , cicloalquilo C_{3-8} o cicloalquenilo C_{4-8} , comprendiendo opcionalmente cada uno del alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , cicloalquilo C_{3-8} y cicloalquenilo C_{4-8} 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y estando opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de NR^8R^9 , NR^8R^9 , OR^8 , SR^8 , OR^9 , SR^9 , $C(O)R^8$, $OC(O)R^8$, $COOR^8$, $C(O)R^9$, $OC(O)R^9$, $COOR^9$, $C(O)NR^8R^9$, $C(O)NR^9R^9$, $NR^9C(O)R^8$, $NR^9C(O)R^9$, $NR^9C(O)NR^8R^9$, $NR^9C(O)NR^9R^9$, $NR^9(COOR^8)$, $NR^9(COOR^9)$, $OC(O)NR^8R^9$, $OC(O)NR^9R^9$, $S(O)_2R^8$, $S(O)_2NR^8R^9$, $S(O)_2R^9$, $S(O)_2NR^9R^9$, $NR^9S(O)_2NR^8R^9$, $NR^9S(O)_2NR^9R^9$, $NR^9S(O)_2R^8$, $NR^9S(O)_2R^9$ o R^9 ;

30 R^8 es un sistema de anillos monocíclico de 3-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros parcial o completamente saturado o insaturado, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionados dichos heteroátomos de O, N o S, y en el que cada anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R^9 , oxo, NR^9R^9 , OR^9 , SR^9 , $C(O)R^9$ o un anillo de átomos de carbono de 5-6 miembros parcial o completamente saturado o insaturado que incluye opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R^9 ;

35 alternativamente, R^7 y R^8 tomados juntos forman un anillo de átomos de carbono de 5-6 miembros saturado o parcial o completamente insaturado que incluye opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y estando el anillo opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R^9 ; y

40 R^9 es H, halo, haloalquilo, CN, OH, NO_2 , NH_2 , aceto, -NHC(O)-alquilo C_{1-8} , alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{4-8} , alquilamino C_{1-8} , dialquilamino C_{1-8} , alcoxilo C_{1-8} , tioalcoxilo C_{1-8} o un sistema de anillos monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros saturado o parcial o completamente insaturado, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionados

5 dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₄₋₈, alquilamino C₁₋₈, dialquilamino C₁₋₈, alcoxilo C₁₋₈, tioalcoxilo C₁₋₈ y anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de halo, haloalquilo, CN, NO₂, NH₂, OH, oxo, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, metilamina, dimetilamina, etilamina, dietilamina, propilamina, isopropilamina, dipropilamina, diisopropilamina, bencilo o fenilo.

Se exponen realizaciones preferidas en las reivindicaciones dependientes.

10 En otra realización, la invención proporciona compuestos en los que cada R², independientemente, es H, F, Br, Cl, I, CF₃, CH₂CF₃, NO₂, alquilo C₁₋₈, CN, OH, -OCH₃, -OC₂H₅, -OCF₃, NH₂, -NH-alquilo C₁₋₈ o -N-(alquilo C₁₋₈)₂, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la invención proporciona compuestos en los que cada R², independientemente, es F, Br, Cl, I, CF₃, CN, OH, -OCH₃, -OCF₃, NH₂, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, metilamina, dimetilamina, etilamina, dietilamina o propilamina, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

15 En otra realización, la invención proporciona compuestos en los que R³ es H, alquilo C₁₋₈ o CN, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la invención proporciona compuestos en los que R³ es H, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

20 En otra realización, la invención proporciona compuestos en los que R⁴ es H, alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈ o CN, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la invención proporciona compuestos en los que R⁴ es H, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

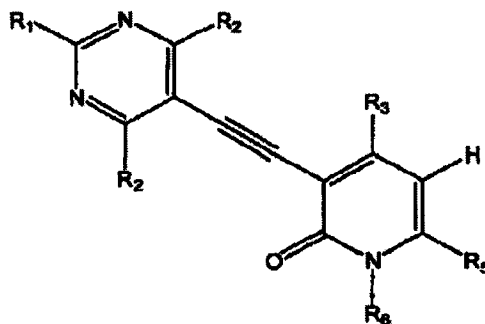
En otra realización, la invención proporciona compuestos en los que R⁵ es H, alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈ o CN, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

25 En otra realización, la invención proporciona compuestos en los que R⁵ es H, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

30 En otra realización, la invención proporciona compuestos en los que R⁶ es fenilo, piridilo, pirimidinilo, triazinilo, piridazinilo, tiofenilo, furilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirrolidinilo o pirazolinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R⁹, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

35 En otra realización, la invención proporciona compuestos en los que R⁹ es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, triazinilo, piridazinilo, tiofenilo, furilo, tetrahydrofurilo, pirrolilo, pirazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, isoquinazolinilo, ftalazinilo, tieno-pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoxadiazolilo, indolilo, dihidroindolilo, azaindolilo, isoindolilo, indazolilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, pirrolidinilo, pirazolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, azetidilo, ciclopentilo o ciclohexilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes, tal como se define en el presente documento, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

40 En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula II



II

o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

R^1 es $-NR^7R^7$, $-NR^7R^8$, $-NR^9R^9$, $-C(O)NR^7$, $-C(O)NR^9$, $-NR^2C(O)R^7$, $-NR^2C(O)R^9$, $-S(O)_2NR^7$ o $-S(O)_2NR^9$;

cada R^2 , independientemente, es H, halo, haloalquilo, NO_2 , alquilo C_{1-8} , alqueno C_{2-8} , alquino C_{2-8} , CN, OH, -O-alquilo C_{1-8} , -O-haloalquilo, SH, -S-alquilo C_{1-8} , NH_2 , -NH-alquilo C_{1-8} , -N-(alquilo C_{1-8})₂ o -C(O)-alquilo C_{1-8} , comprendiendo opcionalmente el alquilo C_{1-8} , alqueno C_{2-8} y alquino C_{2-8} 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y estando opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes de R^9 ;

R^3 es H, halo, haloalquilo, NO_2 , alquilo C_{1-8} , CN, OH, -O-alquilo C_{1-8} , -O-haloalquilo, SH, -S-alquilo C_{1-8} , NH_2 , -NH-alquilo C_{1-8} o -N-(alquilo C_{1-8})₂;

R^5 es H, alquilo C_{1-8} , alqueno C_{2-8} , alquino C_{2-8} o CN;

R^6 es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, triazinilo, piridazinilo, tiofenilo, furilo, tetrahydrofurilo, pirrolilo, pirazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, isoquinazolinilo, ftalazinilo, tieno-pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoxadiazolilo, indolilo, azaindolilo, isoindolilo, indazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, piperidinilo, pirazolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, azetidino, ciclopentilo o ciclohexilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R^9 ;

R^7 es H, alquilo C_{1-8} , alqueno C_{2-8} , alquino C_{2-8} , cicloalquilo C_{3-8} o cicloalqueno C_{4-8} , comprendiendo opcionalmente cada uno del alquilo C_{1-8} , alqueno C_{2-8} , alquino C_{2-8} , cicloalquilo C_{3-8} y cicloalqueno C_{4-8} 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y estando opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de NR^8R^9 , NR^9R^9 , OR^8 , SR^8 , OR^9 , SR^9 , $C(O)R^8$, $OC(O)R^8$, $COOR^8$, $C(O)R^9$, $OC(O)R^9$, $COOR^9$, $C(O)NR^8R^9$, $C(O)NR^9R^9$, $NR^9C(O)R^8$, $NR^9C(O)R^9$, $NR^9C(O)NR^8R^9$, $NR^9C(O)NR^9R^9$, $NR^9(COOR^8)$, $NR^9(COOR^9)$, $OC(O)NR^8R^9$, $OC(O)NR^9R^9$, $S(O)_2R^8$, $S(O)_2NR^8R^9$, $S(O)_2R^9$, $S(O)_2NR^9R^9$, $NR^9S(O)_2NR^8R^9$, $NR^9S(O)_2NR^9R^9$, $NR^9S(O)_2R^8$, $NR^9S(O)_2R^9$ o R^9 ;

R^8 es un sistema de anillos monocíclico de 3-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros parcial o completamente saturado o insaturado, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionados dichos heteroátomos de O, N o S, y en el que cada anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R^9 , oxo, NR^9R^9 , OR^9 , SR^9 , $C(O)R^9$ o un anillo de átomos de carbono de 5-6 miembros parcial o completamente saturado o insaturado que incluye opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R^9 ;

alternativamente, R^7 y R^8 tomados juntos forman un anillo de átomos de carbono de 5-6 miembros saturado o parcial o completamente insaturado que incluye opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y estando el anillo opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R^9 ; y

R^9 es H, halo, haloalquilo, CN, OH, NO_2 , NH_2 , acetilo, alquilo C_{1-8} , alqueno C_{2-8} , alquino C_{2-8} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{4-8} , alquilamino C_{1-8} , dialquilamino C_{1-8} , alcoxilo C_{1-8} , tioalcoxilo C_{1-8} o un sistema de anillos monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros saturado o parcial o completamente insaturado, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionados dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C_{1-8} , alqueno C_{2-8} , alquino C_{2-8} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{4-8} , alquilamino C_{1-8} , dialquilamino C_{1-8} , alcoxilo C_{1-8} , tioalcoxilo C_{1-8} y anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de halo, haloalquilo, CN, NO_2 , NH_2 , OH, oxo, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, metilamina, dimetilamina, etilamina, dietilamina, propilamina, isopropilamina, dipropilamina, diisopropilamina, bencilo o fenilo.

En muchas realizaciones adicionales de compuestos relacionados con la fórmula II, R^1 , R^2 , R^3 , R^5 y R^6 son tal como se definen en cualquiera de las realizaciones anteriores conjuntamente con compuestos de fórmula I anteriores en el presente documento.

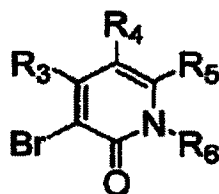
Aún en otra realización, se proporcionan los compuestos de los ejemplos 4 y 6-11 descritos en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos de fórmulas I o II y estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos son útiles para tratar a sujetos, normalmente mamíferos tales como seres humanos, con diversos estados y/o estados patológicos, tal como se describió anteriormente. Para este fin, y en otra realización, la invención proporciona composiciones farmacéuticas (también denominadas comúnmente medicamentos, que pueden usarse para tratar diversos estados o enfermedades) que comprenden uno o más de los compuestos de fórmula I o II, incluyendo compuestos según cualquiera de las diversas realizaciones descritas anteriormente, y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de fórmula I o II, o una composición farmacéutica que comprende tal(es) compuesto(s), pueden administrarse en una cantidad eficaz al sujeto para modular una o más proteínas dianas en el sujeto tratando de ese

modo el estado o la enfermedad mediada por la diana. Por consiguiente, la presente memoria descriptiva da a conocer un método para tratar un trastorno mediado por la cinasa c-kit en un mamífero, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las realizaciones anteriores.

- 5 La presente memoria descriptiva da a conocer métodos para tratar estados, trastornos o enfermedades relacionados con c-kit, incluyendo tratar la sobreproducción de histamina en un sujeto, tratar una enfermedad autoinmunitaria, mastocitosis, tumores de mastocitos, asma, asma grave, rinitis crónica, rinitis crónica asociada a alergia, cáncer de pulmón de células pequeñas, leucemia mielocítica aguda, leucemia linfocítica aguda, síndrome mielodisplásico, leucemia mielógena crónica, carcinoma colorrectal, carcinoma gástrico, tumor del estroma gastrointestinal, cáncer testicular, glioblastoma, astrocitoma, enfermedades fibróticas incluyendo fibrosis pulmonar idiopática, o una combinación de los mismos en un sujeto, comprendiendo cada uno de los métodos anteriores, independientemente, administrar al sujeto o mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz, o una cantidad de dosificación terapéuticamente eficaz, de un compuesto según una cualquiera de las realizaciones anteriores relacionadas con las fórmulas I o II.
- 10
- 15 Otras diversas realizaciones de la invención se refieren a la fabricación y/o el uso de un medicamento, que comprende un compuesto de fórmulas I o II, para los fines de tratar al sujeto con el mismo, tal como se describe en el presente documento. Por ejemplo, y en otra realización, la invención se refiere a la fabricación de, o al uso de, un medicamento que comprende un compuesto según una cualquiera de las realizaciones anteriores relacionadas con las fórmulas I o II para el tratamiento de enfermedad fibrótica.
- 20 Otra realización de la invención se refiere a un método de preparación de un compuesto según la fórmula I o II, tal como se describe en el presente documento, que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula 4



4

- 25 en la que R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son tal como se definen en el presente documento, con un compuesto que tiene una fórmula general 5



5

en la que A^1 , A^2 , A^3 y R^1 son tal como se definen en el presente documento, en presencia de CuI y paladio para preparar un compuesto de fórmula I.

Significados y definiciones

- 30 A menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos encontrados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones tienen los siguientes significados y/o definiciones:

ac.: Acuoso

BSA: Albúmina sérica bovina

DCE: Dicloroetano

- 35 DCM: Diclorometano

DIEA: Diisopropiletilamina

DMF: N,N-Dimetilformamida

DMSO: Dimetilsulfóxido

EDTA: Ácido etilendiaminotetraacético

EtOAc: Acetato de etilo

EtOH: Etanol

g: Gramo(s)

5 h: Hora(s)

HBTU: hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio

Hepes: Ácido N-[2-hidroxi-etil]piperazin-N'-[2-etanosulfónico]

Valor de Cl_{50} : La concentración de un inhibidor que provoca una reducción del 50% en una actividad medida.

IPA: Alcohol isopropílico

10 Mel: Yoduro de metilo

MeCN: Acetonitrilo

MeOH: Metanol

min.: Minuto(s)

mmol: Milimol(es)

15 NCS: N-clorosuccinimida

NMP: N-metilpirrolidona

TA: Temperatura ambiente

TFA: Ácido trifluoroacético

THF: Tetrahidrofurano

20 Generalmente, la referencia a un determinado elemento tal como hidrógeno o H pretende incluir todos los isótopos de ese elemento. Por ejemplo, si se define que un grupo R incluye hidrógeno o H, también puede incluir deuterio y tritio. Los compuestos que comprenden radioisótopos tales como tritio, C^{14} , P^{32} y S^{35} están por tanto dentro del alcance de la invención. Resultarán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica procedimientos para insertar tales marcadores en los compuestos de la invención basándose en la descripción en el presente documento.

25 El término "sustituido" tal como se usa en el presente documento se refiere a un grupo, tal como los definidos a continuación, en el que uno o más enlaces a un átomo de hidrógeno contenido en el mismo se reemplazan por un enlace a átomos distintos de hidrógeno o distintos de carbono incluyendo un átomo de halógeno tal como F, Cl, Br y I; un átomo de oxígeno en grupos tales como grupos hidroxilo, grupos alcoxilo, grupos ariloxilo y grupos éster; un átomo de azufre en grupos tales como grupos tiol, grupos sulfuro de alquilo y arilo, grupos sulfóxido, grupos sulfona
30 y grupos sulfonilo tales como haluros de sulfonilo y sulfonamidas; un átomo de nitrógeno en grupos tales como aminas, amidas, alquilaminas, dialquilaminas, arilaminas, alquilarilaminas, diarilaminas, N-óxidos, ureas, iminas, imidas y enaminas; un átomo de silicio en grupos tales como en grupos triarilsililo, grupos dialquilarilsililo, grupos alquildiarilsililo y grupos triarilsililo; y otros heteroátomos en otros diversos grupos. Los grupos alquilo sustituidos y también grupos cicloalquilo sustituidos y otros también incluyen grupos en los que uno o más enlaces a un(os)
35 átomo(s) de carbono o hidrógeno se reemplaza(n) por un enlace a un heteroátomo tal como oxígeno en grupos ácido carboxílico, éster y carbamato; y nitrógeno en grupos tales como iminas, oximas, hidrazonas y nitrilos.

Los sustituyentes, incluyendo grupos alquilo y de anillo, pueden ser o bien monovalentes o bien polivalentes dependiendo del contexto de su uso. Por ejemplo, si la descripción contenía el grupo R^1 - R^2 - R^3 y R^2 se definió como alquilo C_{1-6} , entonces el alquilo de R^2 podría considerarse polivalente porque debe unirse a al menos R^1 y R^3 .
40 Alternativamente, si R^1 se definió como alquilo C_{1-6} , entonces el alquilo R^1 sería monovalente (excepto cualquier expresión de sustitución adicional).

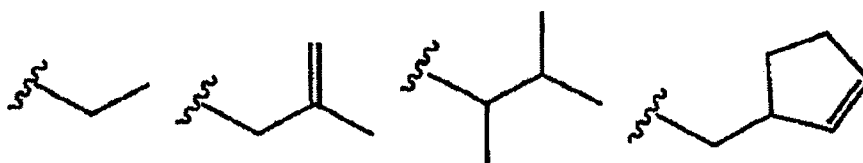
El término "no sustituido" tal como se usa en el presente documento con referencia a un grupo, significa que el grupo no tiene uno o más enlaces a un átomo de hidrógeno o carbono contenido en el mismo reemplazados por un enlace a un átomo distinto de hidrógeno o distinto de carbono, tal como se describió anteriormente.

45 El término "opcionalmente sustituido" tal como se usa en el presente documento con referencia a un grupo, significa que el grupo puede estar sustituido con un número especificado de sustituyentes definidos o el grupo puede permanecer no sustituido. Generalmente, el alcance de las sustituciones contempladas de un grupo particular se

especificará.

El término "alquilo" tal como se usa en el presente documento o bien solo o bien dentro de otros términos tales como "haloalquilo", "alquilamino" y "cicloalquilo", se refiere a radicales lineales, ramificados o cíclicos que tienen de uno a aproximadamente doce átomos de carbono. "Cicloalquilo" se usa también exclusivamente en el presente documento para referirse específicamente a radicales alquilo cíclicos completa o parcialmente saturados. Los ejemplos de radicales "alquilo" incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isoamilo, hexilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares.

El término "alquilo C_{a-b}" tal como se usa en el presente documento se refiere a un grupo alquilo que comprende desde a hasta b átomos de carbono en una relación ramificada, cíclica o lineal o cualquier combinación de las tres. Los grupos alquilo descritos en esta sección puede contener también dobles o triples enlaces. Los ejemplos de alquilo C₁₋₈ incluyen los siguientes:



El término "halógeno" y "halo" tal como se usa en el presente documento, se refiere a átomos de halógeno seleccionados de F, Cl, Br y I.

El término "haloalquilo", tal como se usa en el presente documento se refiere a radicales en los que uno cualquiera o más de los átomos de carbono del alquilo se sustituye con halo tal como se definió anteriormente. Se abarcan específicamente radicales monohaloalquilo, dihaloalquilo y polihaloalquilo incluyendo perhaloalquilo. Un radical monohaloalquilo, por ejemplo, puede tener un átomo de yodo, bromo, cloro o flúor dentro del radical. Los radicales dihalo y polihaloalquilo pueden tener dos o más de los mismos átomos de halógeno o una combinación de diferentes radicales halo. Los ejemplos de radicales haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo. El término "perfluoroalquilo" significa radicales alquilo que tienen todos los átomos de hidrógeno reemplazados por átomos de flúor. Los ejemplos incluyen trifluorometilo y pentafluoroetilo.

El término "haloalquilo C_{a-b}" tal como se usa en el presente documento se refiere a un grupo alquilo, tal como se describió anteriormente, en el que cualquier número, y al menos uno, de los átomos de hidrógeno unidos a la cadena de alquilo se reemplazan por F, Cl, Br o I. Los ejemplos de haloalquilo incluyen trifluorometilo, pentafluoroetilo y similares.

El término "hidroxialquilo" tal como se usa en el presente documento se refiere a radicales alquilo lineales o ramificados que tienen de uno a aproximadamente diez átomos de carbono, uno cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno o más radicales hidroxilo. Los ejemplos de tales radicales incluyen hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo e hidroxihexilo.

El término "alcoxilo" tal como se usa en el presente documento se refiere a radicales que contienen oxígeno lineales o ramificados que tienen cada uno partes de alquilo de uno a aproximadamente diez átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo y terc-butoxilo. Los radicales alcoxilo pueden estar sustituidos adicionalmente con uno o más átomos de halo, tales como flúor, cloro o bromo, para proporcionar radicales "haloalcoxilo". Los ejemplos de radicales haloalcoxilo inferiores que tienen de uno a tres átomos de carbono incluyen fluorometoxilo, clorometoxilo, trifluorometoxilo, trifluoroetoxilo, fluoroetoxilo y fluoropropoxilo.

El término "sulfonilo", tal como se usa en el presente documento ya sea solo o unido a otros términos tales como alquilsulfonilo, se refiere respectivamente a radicales divalentes -SO₂.

El término "amino", tal como se usa en el presente documento ya sea solo o unido a otros términos, se refiere a un radical nitrógeno que contiene dos átomos de hidrógeno (NH₂), un radical nitrógeno que está monosustituido tal como una alquilamina (metilamina por ejemplo), o un radical nitrógeno que está disustituido tal como una dialquilamina (dimetilamina por ejemplo). Generalmente, el nitrógeno de la amina es el punto de unión al grupo en cuestión. Por consiguiente, el término "alquilamino" o "dialquilamino" tal como se usa en el presente documento, significa un grupo unido a amina sustituido con mono-alquilo o bis-alquilo. El término "cicloalquilamino" se refiere a un grupo cicloalquilo unido a amina. El término "arilamino" se refiere a un grupo arilo unido a amina. El término "heteroarilamino" se refiere a un grupo heteroarilo unido a amina. El término "heterocicilamino" se refiere a un grupo heterocíclico unido a amino.

La expresión "sistema de anillos monocíclico de 3-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros parcial o completamente saturado o insaturado, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9

heteroátomos si es tricíclico, dichos heteroátomos seleccionados de O, N o S" tal como se usa en el presente documento, significa que cada anillo del sistema de anillos o radical de anillo único, doble o triple (radical de anillo condensado en el caso de uno doble o triple) puede ser un anillo carbocíclico ("cicloalquilo"), un carbociclo aromático (un grupo "arilo"), un anillo heterocíclico o un anillo heteroaromático (un anillo de "heteroarilo"), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido según se especifique.

El término "arilo", tal como se usa en el presente documento solo o en combinación, se refiere a un sistema aromático carbocíclico que contiene uno, dos o tres anillos en el que tales anillos pueden estar unidos entre sí de una manera condensada. El término "arilo" incluye radicales aromáticos tales como fenilo, naftilo, indenilo, tetrahidronaftilo e indanilo. El grupo "arilo" puede tener de 1 a 3 sustituyentes tales como alquilo, hidroxilo, halo, haloalquilo, nitro, ciano, alcoxilo y alquilamino. "Arilo" también incluye el resto en el que el carbociclo aromático se condensa con un puente de cicloalquilo C₃₋₈, incluyendo el puente opcionalmente 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S. Por ejemplo, fenilo sustituido con -O-CH₂-O- forma el sustituyente de arilbenzodioxilo.

El término "heterocíclico" tal como se usa en el presente documento, se refiere a radicales de anillo que contienen heteroátomos completa o parcialmente saturados, en los que el/los heteroátomo(s) puede(n) seleccionarse de nitrógeno, azufre y oxígeno.

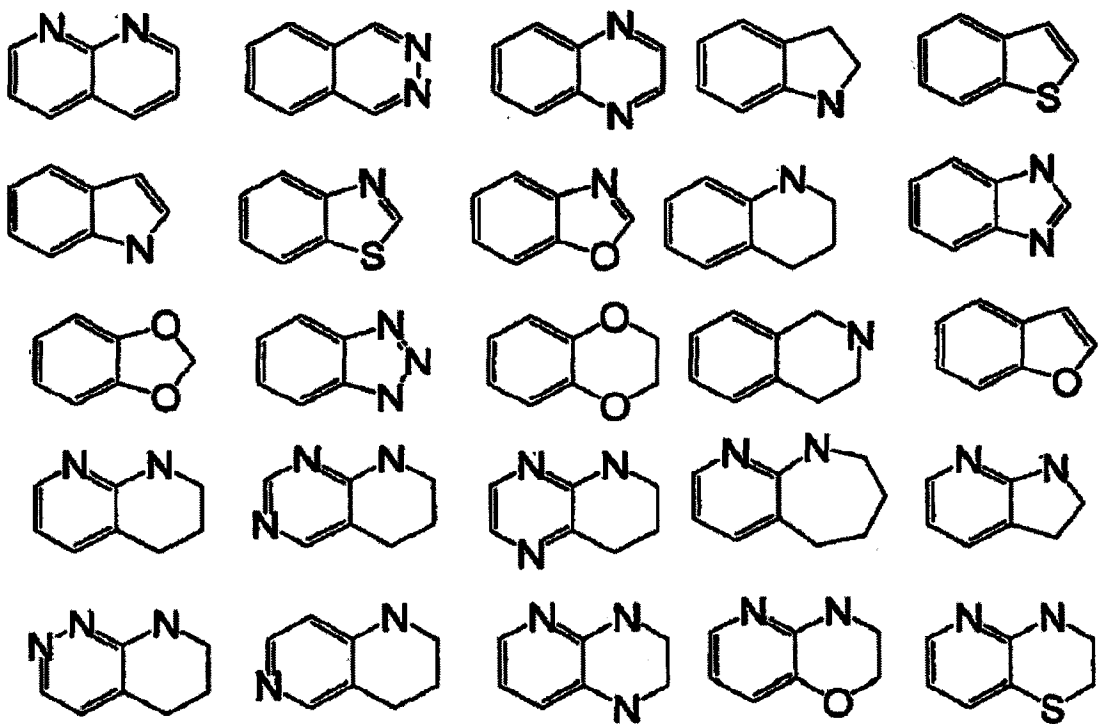
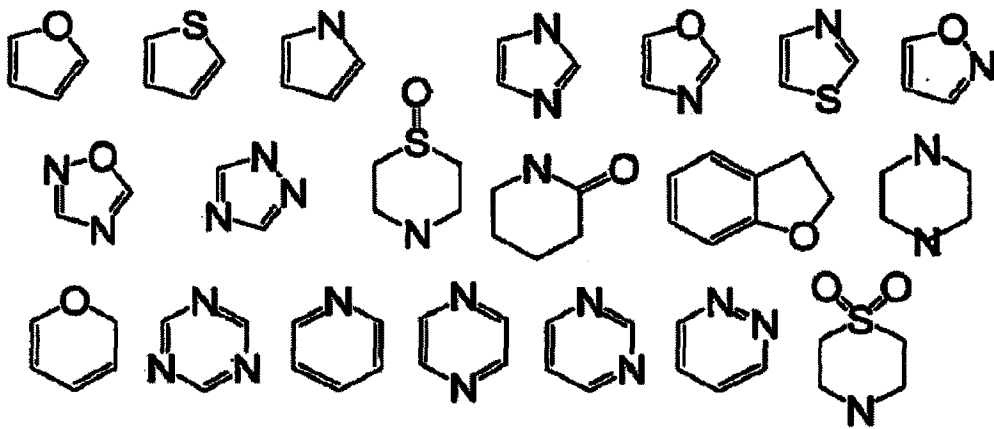
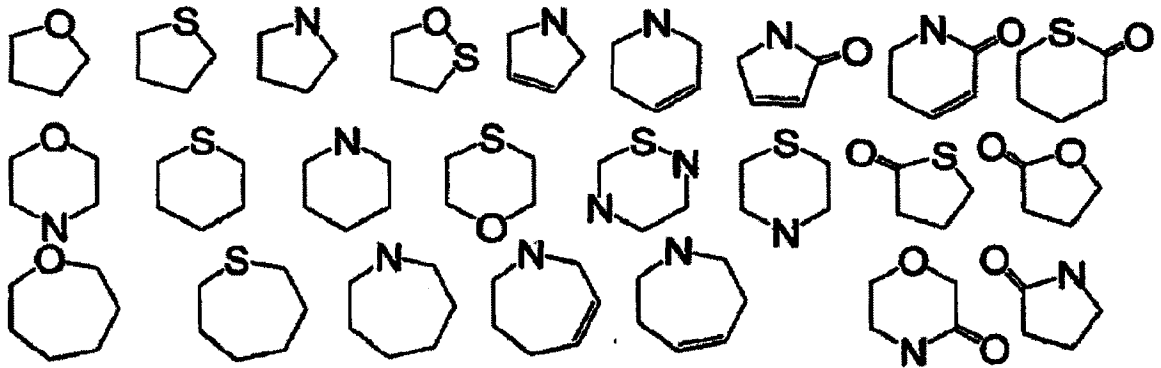
El término "heterocicloalquilo" tal como se usa en el presente documento, se refiere a radicales de anillo que contienen heteroátomos saturados y parcialmente saturados (o parcialmente insaturados), en los que los heteroátomos pueden seleccionarse de nitrógeno, azufre y oxígeno. No incluye anillos que contienen partes de -O-O-, -O-S- o -S-S-. Dicho grupo "heterocicloalquilo" puede tener de 1 a 3 sustituyentes tales como hidroxilo, Boc, halo, haloalquilo, ciano, alquilo inferior, oxo, alcoxilo, amino y alquilamino.

Los ejemplos de radicales heterocicloalquilo saturados incluyen grupos heteromonocíclicos de 3 a 6 miembros saturados que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno [por ejemplo pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, pirrolinilo, piperazinilo]; grupo heteromonocíclico de 3 a 6 miembros saturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo morfolinilo]; grupo heteromonocíclico de 3 a 6 miembros saturado que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo, tiazolidinilo]. Los ejemplos de radicales heterocíclico parcialmente saturados incluyen dihidrotienilo, dihidropiraniilo, dihidrofurilo y dihidrotiazolilo.

El término "heteroarilo" tal como se usa en el presente documento, se refiere a radicales de anillo que contienen heteroátomos completamente insaturados, en los que los heteroátomos pueden seleccionarse de nitrógeno, azufre y oxígeno. Los ejemplos de radicales heteroarilo incluyen grupo heteromonocíclico de 5 a 6 miembros insaturado que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno, por ejemplo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo [por ejemplo, 4H-1,2,4-triazolilo, 1H-1,2,3-triazolilo, 2H-1,2,3-triazolilo]; grupo heteromonocíclico de 5 a 6 miembros insaturado que contiene un átomo de oxígeno, por ejemplo, piraniilo, 2-furilo, 3-furilo, etc.; grupo heteromonocíclico de 5 a 6 miembros insaturado que contiene un átomo de azufre, por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo, etc.; grupo heteromonocíclico de 5 a 6 miembros insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo [por ejemplo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo]; grupo heteromonocíclico de 5 a 6 miembros insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, tiazolilo, tiadiazolilo [por ejemplo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo].

El término "heteroarilo" también abarca radicales en los que se fusionan/condensan radicales heterocíclicos con radicales arilo (también denominado en el presente documento "arilheterocicloalquilo"): grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene de 1 a 5 átomos de nitrógeno, por ejemplo, indolilo, isoindolilo, indoliziniilo, bencimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, benzotriazolilo, tetrazolopiridazinilo [por ejemplo, tetrazolo[1,5-b]piridazinilo]; grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo benzoxazolilo, benzoxadiazolilo]; grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo]; y grupo heterocíclico condensado saturado, parcialmente insaturado e insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno o de azufre [por ejemplo benzofurilo, benzotienilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo y dihidrobenzofurilo]. Los radicales heterocíclicos preferidos incluyen radicales condensados o no condensados de cinco a diez miembros. Ejemplos más preferidos de radicales heteroarilo incluyen quinolilo, isoquinolilo, imidazolilo, piridilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, furilo y pirazinilo. Otros radicales heteroarilo preferidos son heteroarilo de 5 ó 6 miembros, que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de azufre, nitrógeno y oxígeno, seleccionados de tienilo, furilo, pirrolilo, indazolilo, pirazolilo, oxazolilo, triazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridilo, piperidinilo y pirazinilo.

Los ejemplos adicionales de heterociclos y heteroarilos adecuados, algunos de los cuales se han descrito anteriormente, incluyen los siguientes:



"Saturado o insaturado" significa un resto o sustituyente que está completamente saturado, completamente

insaturado o tiene cualquier grado de insaturación en el mismo. Los ejemplos de un carbociclo de anillo de 6 miembros saturado o insaturado incluirían fenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo y ciclohexadienilo.

El término "sal" se refiere a una forma de sal de un compuesto de base libre de la presente invención, tal como aprecian los expertos habituales en la técnica. Pueden prepararse sales por medios convencionales, conocidos por los expertos en la técnica. El término "farmacéuticamente aceptable", cuando se usa en referencia a una sal, se refiere a formas de sal de un compuesto dado, que están dentro de las directrices de seguridad regulatorias gubernamentales para su ingestión y/o administración a un sujeto. El término "sales farmacéuticamente aceptables" abarca sales comúnmente usadas para formar sales de metales alcalinos y para formar sales de adición de ácidos libres o bases libres. La naturaleza de la sal no es crítica, siempre que sea segura y se considere farmacéuticamente aceptable.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmulas I-II pueden prepararse a partir de un ácido inorgánico o a partir de un ácido orgánico. Ejemplos de tales ácidos inorgánicos son ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico y fosfórico. Pueden seleccionarse ácidos orgánicos apropiados de las clases alifáticas, cicloalifáticas, aromáticas, arilalifáticas, heterocíclicas, carboxílicas y sulfónicas de ácidos orgánicos, ejemplos de las cuales son ácido fórmico, acético, adipico, butírico, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, antranílico, mesílico, 4-hidroxibenzoico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, etanodisulfónico, bencenosulfónico, pantoténico, 2-hidroxietanosulfónico, toluenosulfónico, sulfanílico, ciclohexilaminosulfónico, canfórico, canforsulfónico, diglucónico, ciclopentanopropiónico, dodecilsulfónico, glucoheptanoico, glicerofosfónico, heptanoico, hexanoico, 2-hidroxietanosulfónico, nicotínico, 2-naftalenosulfónico, oxálico, palmoico, pectínico, persulfúrico, 2-fenilpropiónico, pícrico, piválico, propiónico, succínico, tartárico, tiocianico, mesílico, undecanoico, esteárico, algénico, β -hidroxibutírico, salicílico, galactárico y galacturónico.

Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables adecuadas de compuestos de fórmulas I-II incluyen sales metálicas, tales como sales preparadas a partir de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc, o sales preparadas a partir de bases orgánicas incluyendo aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas cíclicas, tales como cafeína, arginina, dietilamina, N-etilpiperidina, aistidina, glucamina, isopropilamina, lisina, morfolina, N-etilmorfolina, piperazina, piperidina, trietilamina, trimetilamina.

Pueden encontrarse ejemplos adicionales de tales sales de adición de ácido y base en Berge *et al.*, J. Pharm. Sci., 66, 1 (1977). Todas estas sales pueden prepararse por medios convencionales a partir del correspondiente compuesto de la invención haciendo reaccionar, por ejemplo, la base o el ácido apropiado con el compuesto de fórmulas I-II.

Además, los grupos que contienen nitrógeno básicos de compuestos de fórmulas I-II pueden cuatemizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior incluyendo cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo incluyendo sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo, haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo como bromuros de bencilo y fenetilo, y otros. Pueden obtenerse productos dispersables o solubles en agua o aceite cuatemizando tales grupos de nitrógeno básicos en compuestos de fórmulas I-II.

El término "farmacéuticamente aceptable" cuando se usa con referencia a un derivado, concuerda en significado con la referencia a una sal, y se refiere a un derivado que es farmacológicamente seguro para su consumo, generalmente tal como se determina por un organismo regulatorio autorizado o gubernamental.

El término "grupo saliente" tal como se usa en el presente documento, se refiere a grupos fácilmente desplazables por un nucleófilo, tal como un nucleófilo de amina, tiol o alcohol. Se conocen bien en la técnica grupos salientes. Los ejemplos de grupos salientes incluyen N-hidroxisuccinimida, N-hidroxibenzotriazol, haluros, triflatos, tosيلات y similares. Se indican grupos salientes preferidos en el presente documento cuando sea apropiado.

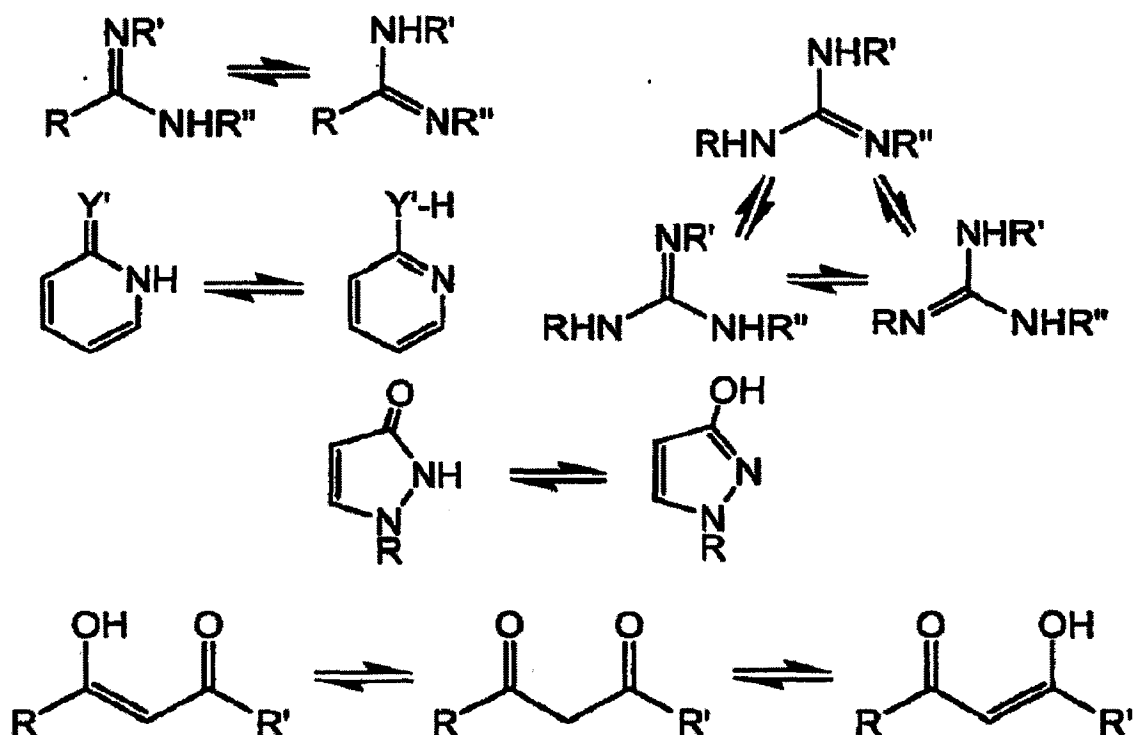
El término "grupo protector" tal como se usa en el presente documento, se refiere a grupos bien conocidos en la técnica que se usan para impedir que grupos reactivos seleccionados, tales como carboxilo, amino, hidroxilo, mercapto y similares, experimenten reacciones no deseadas, tales como nucleófilas, electrófilas, de oxidación, de reducción y similares. Se indican grupos protectores preferidos en el presente documento cuando sea apropiado. Los ejemplos de grupos protectores de amino incluyen aralquilo (también conocido como arilalquilo), aralquilo sustituido, cicloalquenilalquilo y cicloalquenilalquilo sustituido, alilo, alilo sustituido, acilo, alcoxycarbonilo, aralcoxycarbonilo, sililo y similares. Los ejemplos de aralquilo incluyen bencilo, orto-metilbencilo, tritilo y benzhidrilo, que pueden estar sustituidos opcionalmente con halógeno, alquilo, alcoxilo, hidroxilo, nitro, acilamino, acilo y similares, y sales, tales como sales de fosfonio y amonio. Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, indanilo, antraceno, 9-(9-fenilfluorenilo), fenantrenilo, durenilo y similares. Los ejemplos de radicales cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido tienen preferiblemente 6-10 átomos de carbono, incluyen ciclohexenilmetilo y similares. Los grupos acilo, alcoxycarbonilo y aralcoxycarbonilo adecuados incluyen benciloxycarbonilo, t-butoxycarbonilo, iso-butoxycarbonilo, benzilo, benzilo sustituido, butirilo, acetilo, trifluoroacetilo, tri-cloroacetilo, ftalilo y similares. Puede usarse una mezcla de grupos protectores para proteger el

mismo grupo amino, de manera que un grupo amino primario puede protegerse mediante tanto un grupo aralquilo como un grupo aralcoxicarbonilo. Los grupos protectores de amino pueden formar también un anillo heterocíclico con el nitrógeno al que están unidos, por ejemplo, 1,2-bis(metilen)benzoceno, ftalimidilo, succinimidilo, maleimidilo y similares y en los que estos grupos heterocíclicos pueden incluir adicionalmente anillos de arilo y cicloalquilo contiguos. Además, los grupos heterocíclicos pueden estar mono, di o trisustituídos, tal como nitroftalimidilo. También pueden protegerse grupos amino frente a reacciones no deseadas, tales como oxidación, a través de la formación de una sal de adición, tal como clorhidrato, ácido toluenosulfónico, ácido trifluoroacético y similares. Muchos de los grupos protectores de amino, incluyendo grupos aralquilo por ejemplo, son adecuados también para proteger grupos carboxilo, hidroxilo y mercapto. Grupos alquilo son también grupos adecuados para proteger grupos hidroxilo y mercapto, tales como terc-butilo.

Grupos protectores de sililo son grupos que contienen átomos de silicio que están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos alquilo, arilo y aralquilo. Los grupos protectores de sililo adecuados incluyen trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, terc-butildimetilsililo, dimetilfenilsililo, 1,2-bis(dimetilsilil)benzoceno, 1,2-bis(dimetilsilil)etano y difenildimetilsililo. La siliación de grupos amino proporciona grupos mono- o di-sililamino. La siliación de compuestos de aminoalcohol puede conducir a un derivado de N,N,O-tri-sililo. La eliminación de la función sililo de una función silil éter se logra fácilmente mediante tratamiento con, por ejemplo, un reactivo de hidróxido de metal o fluoruro de amonio, o bien como una etapa de reacción diferenciada o bien *in situ* durante una reacción con el grupo alcohol. Agentes de siliación adecuados son, por ejemplo, cloruro de trimetilsililo, cloruro de terc-butil-dimetilsililo, cloruro de fenildimetilsililo, cloruro de difenildimetilsililo o sus productos de combinación con imidazol o DMF. Los expertos en la técnica conocen bien métodos para la siliación de aminas y la eliminación de grupos protectores de sililo. Los expertos en la técnica de química orgánica conocen bien métodos de preparación de estos derivados de amina a partir de los correspondientes aminoácidos, amidas de aminoácidos o ésteres de aminoácidos incluyendo química de aminoácidos/ésteres de aminoácidos o aminoalcohol.

Los grupos protectores se eliminan en condiciones que no afectarán a la parte restante de la molécula. Estos métodos se conocen bien en la técnica e incluyen hidrólisis ácida, hidrogenólisis y similares. Un método preferido implica la eliminación de un grupo protector, tal como la eliminación de un grupo benciloxicarbonilo, mediante hidrogenólisis utilizando paladio sobre carbono en un sistema de disolventes adecuado tal como un alcohol, ácido acético y similares o mezclas de los mismos. Puede eliminarse un grupo protector de t-butoxicarbonilo utilizando un ácido orgánico o inorgánico, tal como HCl o ácido trifluoroacético, en un sistema de disolventes adecuado, tal como dioxano o cloruro de metileno. La sal de amino resultante puede neutralizarse fácilmente para producir la amina libre. Puede eliminarse un grupo protector de carboxilo, tal como metilo, etilo, bencilo, terc-butilo, 4-metoxifenilmetilo y similares, en condiciones de hidrólisis e hidrogenólisis bien conocidas por los expertos en la técnica.

Debe indicarse que los compuestos de la invención pueden contener grupos que pueden existir en formas tautoméricas, tales como grupos guanidina y amidina cíclicos y acíclicos, grupos heteroarilo sustituidos con heteroátomos (Y' = O, S, NR), y similares, que se ilustran en los siguientes ejemplos:



y aunque se nombre, describa, presente y/o reivindique una forma en el presente documento, se pretende que todas las formas tautoméricas estén incluidas inherentemente en tal nombre, descripción, presentación y/o reivindicación.

También se contemplan en el presente documento estereoisómeros de los compuestos de la presente invención. El término "estereoisómero" tal como se usa en el presente documento se refiere a un compuesto que tiene uno o más centros asimétricos. Los centros quirales en un compuesto provocan generalmente que el compuesto exista en muchas conformaciones o estereoisómeros diferentes. El término "estereoisómeros" incluye enantiómeros, diastereómeros, atropisómeros e isómeros geométricos. Los estereoisómeros presentan generalmente actividad biológica y/o propiedades químicas diferentes, tal como aprecian los expertos en la técnica. Por ejemplo, un estereoisómero puede ser más activo y/o puede presentar efectos beneficiosos en comparación con otro(s) estereoisómero(s) o cuando se separa del/de los otro(s) estereoisómero(s). Sin embargo, está bien dentro de la experiencia del experto habitual separar y/o preparar selectivamente dichos estereoisómeros. Por consiguiente, los "estereoisómeros" de la presente invención incluyen necesariamente mezclas de estereoisómeros, incluyendo mezclas racémicas, estereoisómeros individuales y formas ópticamente activas.

El término "solvato", cuando se usa con referencia a un compuesto, se refiere a un compuesto, que está asociado con una o más moléculas de un disolvente, tal como un disolvente orgánico, disolvente inorgánico, disolvente acuoso o mezclas de los mismos. Los compuestos de fórmulas I o II también pueden estar solvatados, especialmente hidratados. La hidratación puede producirse durante la fabricación de los compuestos o las composiciones que comprenden los compuestos, o la hidratación puede producirse a lo largo del tiempo debido a la naturaleza higroscópica de los compuestos. Los compuestos de la invención pueden existir como solvatos orgánicos también, incluyendo solvatos de DMF, éter y alcohol entre otros. La identificación y preparación de cualquier solvato particular está dentro de la experiencia del experto habitual de química médica u orgánica sintética.

El término "tratamiento" tal como se usa en el presente documento, incluye tratamiento terapéutico así como tratamiento profiláctico (que o bien previene la aparición de trastornos totalmente o bien retrasa la aparición de una fase preclínicamente evidente de trastornos en individuos).

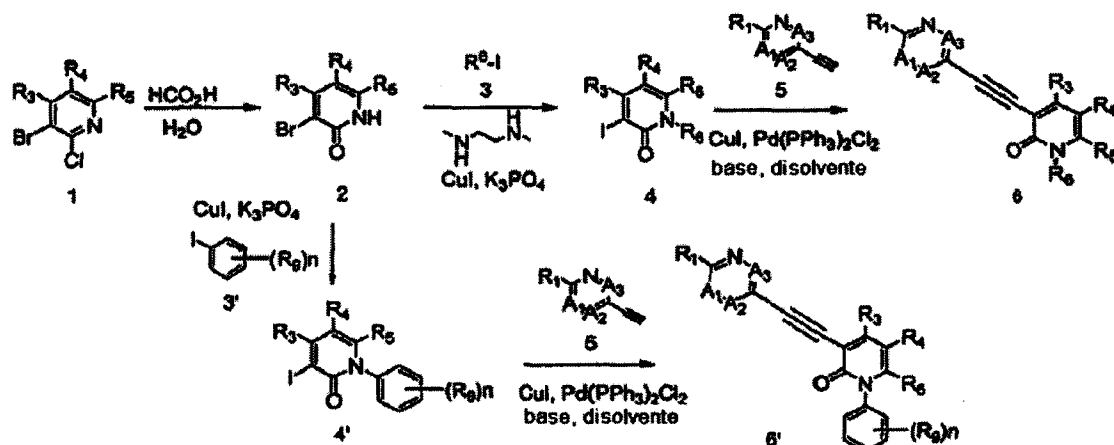
El término "terapéuticamente eficaz" tal como se usa en el presente documento, pretende calificar la cantidad de cada compuesto de fórmulas I o II que logrará el objetivo de tratamiento, por ejemplo, una mejora en la gravedad del trastorno y la frecuencia de incidencia a lo largo del tratamiento de cada agente por sí mismo, mientras que se evitan efectos secundarios adversos normalmente asociados con terapias alternativas.

El término "enfermedad o estados patológicos mediados por C-kit" se refiere a todos los estados patológicos en los que C-kit desempeña un papel, o bien directamente como la propia C-kit, o bien mediante la mediación o inducción por C-kit de la liberación, activación o de lo contrario regulación directa o indirecta de otras proteínas, citocinas, enzimas o agentes que provocan enfermedad y similares. La memoria descriptiva y las reivindicaciones contienen una lista de especies usando la expresión "seleccionado de...y..." y "es...o..." (algunas veces denominada grupos de Markush). Cuando se usa esta expresión en esta solicitud, a menos que se afirme lo contrario pretende incluir el grupo como un todo, o cualquier miembro individual del mismo, o cualquier subgrupo del mismo. El uso de esta expresión es simplemente para fines de abreviatura y no pretende de ningún modo limitar la eliminación de elementos individuales o subgrupos del género.

Síntesis

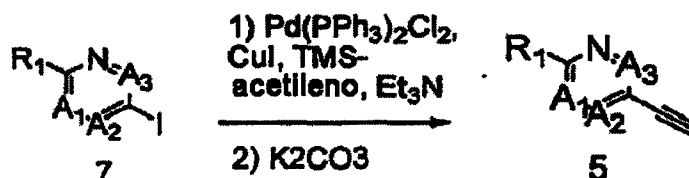
Los compuestos de fórmula I y II pueden sintetizarse según uno o más de los siguientes procedimientos esquemáticos y métodos específicos en los que los sustituyentes son tal como se definen para las fórmulas I y II, anteriormente, excepto cuando se indique adicionalmente. Los procedimientos y métodos mostrados se refieren a la preparación de compuestos que tienen estereoquímica no especificada. Sin embargo, tales procedimientos y métodos pueden aplicarse en general a los compuestos de una estereoquímica específica, por ejemplo, cuando la estereoquímica alrededor de un grupo es (S) o (R). Además, los compuestos que tienen una estereoquímica (por ejemplo, (R)) pueden utilizarse a menudo para producir los que tienen la estereoquímica opuesta (es decir, (S)) usando métodos bien conocidos, por ejemplo, mediante inversión.

Esquema 1



El esquema 1 describe un método general para preparar los compuestos de piridona sustituidos con heteroarilalquino 6 y 6', de fórmulas I y II. Tal como se muestra, puede tratarse una piridina sustituida con cloro, bromo 1 deseable con ácido fórmico acuoso, en condiciones adecuadas para proporcionar el producto intermedio de bromo-piridona 2 correspondiente. El nitrógeno de amino de la amida 2 puede hacerse reaccionar con un compuesto de yodo 3, tal como un compuesto de yoduro de arilo 3' tal como se muestra, en condiciones de reacción de cuprato usando una especie de cobre, tal como yoduro de cobre, y una base adecuada, en presencia de un disolvente adecuado para generar el aducto acoplado a R6 4 o 4' correspondiente. El yoduro de los compuestos 4 y 4' puede hacerse reaccionar con heteroarilalquinos 5 en presencia de una especie de cobre, tal como yoduro de cobre, y una especie de paladio tal como se muestra, para proporcionar los aductos acoplados 6 y 6' correspondientes.

Esquema 2



El esquema 2 describe cómo pueden prepararse los alquinos 5 a partir de los compuestos de heteroarilo sustituidos con R' 7 deseables para acoplarse a un compuesto de piridona 4 o 4' (esquema 1 anterior), de fórmulas I y II. Tal como se muestra, puede tratarse un compuesto de heteroarilo sustituido con yodo 7 deseable con acetileno protegido con TMS, en presencia de cobre y paladio, para proporcionar el producto intermedio de TMS-acetileno correspondiente (no mostrado), que puede hacerse reaccionar con una base adecuada, tal como carbonato de potasio, para escindir el grupo protector de trimetilsililo (TMS) y liberar el grupo funcional acetileno para producir el compuesto 5. El compuesto 5 puede hacerse reaccionar con bromo-piridonas 4 y 4' deseadas, tal como se muestra en el esquema 1 anterior.

Los ejemplos específicos descritos en detalle a continuación muestran a modo de ejemplo adicionalmente la síntesis de compuestos de fórmulas I y II, descrita de manera general en los esquemas 1 y 2 anteriores.

Métodos analíticos:

A menos que se indique lo contrario, todos los análisis de HPLC se ejecutaron sobre un sistema HP-1000 o HP-1050 con una columna de fase inversa HP Zorbax SB-C₁₈ (5 μ) (4,6 x 150 mm) procesada a 30°C con una velocidad de flujo de 1,00 ml/min. La fase móvil usó disolvente A (H₂O/TFA al 0,1%) y disolvente B (CH₃CN/TFA al 0,1%) con un gradiente de 20 min. de desde el 10% hasta el 90% de CH₃CN. Al gradiente le siguió un regreso de 2 min. al 10% de CH₃CN y un lavado de 3 min.

Métodos de CL-EM:

A menos que se indique lo contrario, el análisis de CL-EM de compuestos a modo de ejemplo, productos intermedios y materiales de partida descritos en el presente documento se realizó usando uno o ambos de los siguientes dos métodos:

Método A:

Se procesaron las muestras en un sistema HP-1100 con una columna de fase inversa HP Zorbax SB-C₈ (5 μ) (4,6 x

50 mm) procesada a 30°C con una velocidad de flujo de 0,75 ml/min.

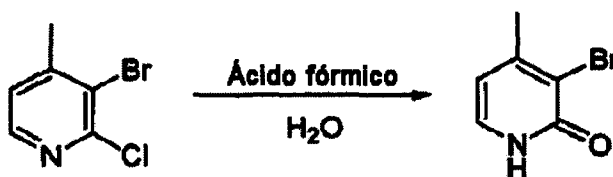
La fase móvil usó disolvente A (H₂O/HCO₂H al 0,1%) y disolvente B (CH₃CN/HCO₂H al 0,1%) con un gradiente de 10 min. de desde el 10% hasta el 90% de CH₃CN. Al gradiente le siguió un regreso de 1 min. al 10% de CH₃CN y un lavado de 2 min.

5 Método B:

Se procesaron las muestras en un sistema HP-1100 con una columna de fase inversa HP Zorbax SB-C₈ (5 μ) (4,6 x 50 mm) procesada a 30°C con una velocidad de flujo de 1,5 ml/min. La fase móvil usó disolvente A (H₂O/HCO₂H al 0,1%) y disolvente B (CH₃CN/HCO₂H al 0,1%) con un gradiente de 5 min. de desde el 10% hasta el 90% de CH₃CN. A este gradiente le siguió un regreso de 0,5 min. al 10% de CH₃CN y un lavado de 1,5 min.

10

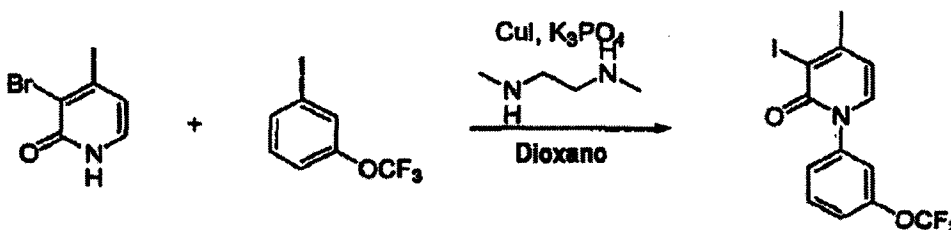
Ejemplo 1



Síntesis de 3-bromo-4-metilpiridin-2(1H)-ona

15 A un recipiente de presión resellable cargado con 3-bromo-2-cloro-4-picolina (1,200 g, 5,81 mmol) se le añadió ácido fórmico (13,1 ml, 348 mmol) y H₂O (4,00 ml, 222 mmol). Se selló el tubo y se calentó la disolución hasta 120°C. Tras 72 h, se enfrió la disolución hasta RT y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía de fase inversa (neutra) proporcionando 3-bromo-4-metilpiridin-2(1H)-ona como un sólido blanco. MH⁺ = 188,0.

Ejemplo 2

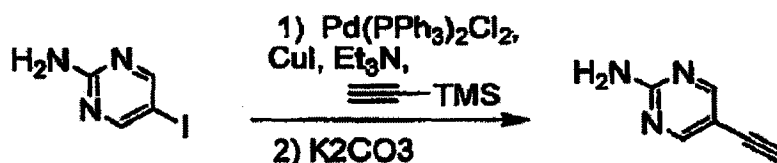


Síntesis de 3-yodo-4-metil-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2(1H)-ona

20 Se cargó un recipiente de presión resellable con yoduro de cobre (I) (0,081 g, 0,425 mmol), 1-yodo-3-(trifluorometoxi)benzene (0,434 ml, 2,77 mmol) y 3-bromo-4-metilpiridin-2(1H)-ona (0,400 g, 2,13 mmol). A la mezcla se le añadió dioxano (3 ml) seguido por N,N'-dimetiletano-1,2-diamina (0,092 ml, 0,851 mmol). Se purgó el recipiente con argón, se selló y se calentó hasta 110°C durante 24 h. Se enfrió la mezcla hasta TA, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Se adsorbió la fracción orgánica sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando un 15-80% de hexanos:EtOAc proporcionando 3-yodo-4-metil-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2(1H)-ona como un sólido de color blanquecino. MH⁺ = 396,0.

25

Ejemplo 3

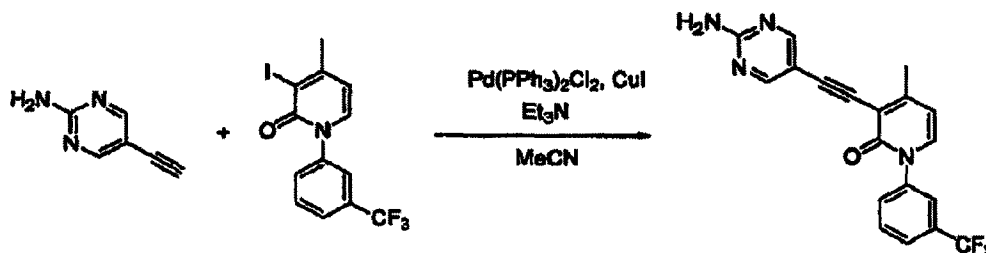


Síntesis de 5-etinilpirimidin-2-amina

30 Se cargó un matraz con 5-yodopirimidin-2-amina (25,0 g, 110 mmol), acetonitrilo (900 ml, 110 mmol), trimetilsililacetileno (35 ml, 241 mmol), trietilamina (93 ml, 658 mmol), Pd(PPh₃)₄Cl₂ (3,9 g, 5,5 mmol) y finalmente yoduro de cobre (I) (1,1 g, 5,5 mmol). Se puso el matraz a vacío, entonces se llenó con argón y se agitó a TA durante la noche usando un agitador mecánico. Se eliminó el disolvente a vacío, se llevó el residuo a metanol

- (600 ml) y se añadió carbonato de potasio (152 g, 1097 mmol). Se agitó la mezcla a TA usando agitación mecánica durante 2 h. Se añadió carbón activado (~50 ml) a la reacción y se continuó agitando durante 15 min. Entonces se filtró la mezcla de reacción a través de un tapón de Celite y se concentró el filtrado hasta un volumen de ~400 ml y se filtró el precipitado. Se concentró el filtrado hasta obtener una pasta gruesa que se suspendió en ~150 ml de MeOH al 10%/H₂O durante 20 min. a TA. Entonces se eliminaron los sólidos por filtración proporcionando 5-etinilpirimidin-2-amina.

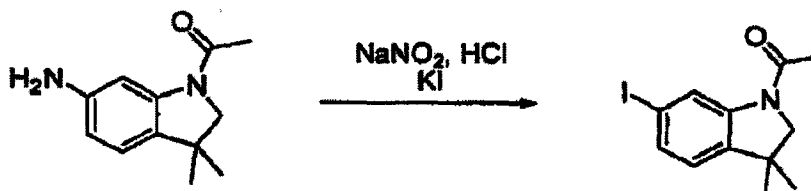
Ejemplo 4



Síntesis de 3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-4-metil-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2(1H)-piridinona

- 10 A una mezcla de 5-etinilpirimidin-2-amina (0,023 g, 0,19 mmol), 3-yodo-4-metil-1-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-2(1H)-ona (0,041 g, 0,11 mmol), yoduro de cobre (I) (0,001 g, 0,0054 mmol) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,004 g, 0,0054 mmol) se le añadió MeCN (2 ml) y trietilamina (0,300 ml, 2,200 mmol). Se calentó la mezcla hasta 80°C en un tubo resellable. Tras 16 h, se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Tras concentrar a vacío, se purificó el residuo bruto mediante cromatografía en gel de sílice usando un 30-100% de hexanos:EtOAc
- 15 proporcionando 3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-4-metil-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2(1H)-piridinona como un sólido blanco. Hallado M+H⁺ = 371,2.

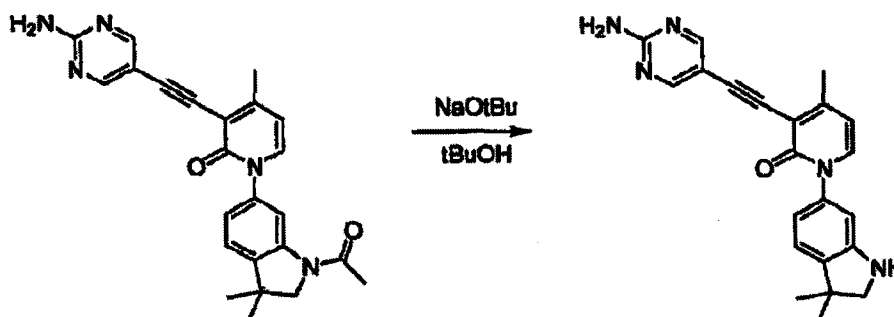
Ejemplo 5



Síntesis de 1-(6-yodo-3,3-dimetilindolin-1-il)etanona

- 20 A una suspensión de 1-(6-amino-3,3-dimetilindolin-1-il)etanona (2,000 g, 9,791 mmol) en HCl concentrado (20,00 ml, 548,5 mmol) a 0°C se le añadió hielo (15 g) seguido por una disolución de nitrito de sodio (0,7769 g, 11,26 mmol) en agua (15 ml). Tras 45 min., se añadió gota a gota una disolución de yoduro de potasio (3,251 g, 19,58 mmol) en agua (15 ml). Tras 5 min., se dejó calentar la mezcla hasta TA. Tras 1 h, se añadieron CH₂Cl₂ (aprox. 100 ml) y agua (aprox. 25 ml). Se extrajo la fracción acuosa 2x con DCM. Se lavaron las fracciones orgánicas combinadas con NaHCO₃ saturado seguido por Na₂S₂O₃ al 10% y salmuera. Tras secar con Na₂SO₄, se concentró a vacío la disolución de color rojo oscuro y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando un 10-60% de hexanos:EtOAc proporcionando 1-(6-yodo-3,3-dimetilindolin-1-il)etanona como un aceite de color naranja que solidificó en reposo. Hallado M+H⁺ = 316,0.

Ejemplo 6



Síntesis de 3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-1-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-4-metil-2(1H)-piridinona

30

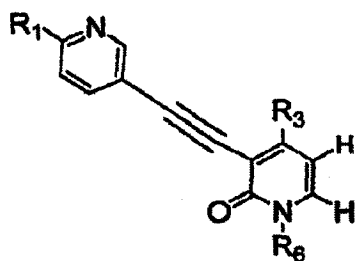
Se calentó una mezcla de 1-(1-acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-4-metil-2(1H)-piridinona (0,103 g, 0,25 mmol) y terc-butóxido de sodio (0,072 g, 0,75 mmol) en tBuOH (4 ml) con radiación de microondas a 100°C durante 10 min. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y se lavó con NH₄Cl saturado y salmuera. Se filtraron los sólidos formados y se recombinaron con la fracción orgánica. Tras concentrar la fracción orgánica a vacío, se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice usando un 0-10% de MeOH en EtOAc proporcionando 3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-1-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-4-metil-2(1H)-piridinona como un sólido de color amarillo claro. Hallado M+H⁺ = 372,3.

Se prepararon los siguientes compuestos, ejemplos 7-11, usando procedimientos similares a los descritos en los ejemplos 1-6.

Ej. n.º	M+H	Nombre del compuesto
7	331,1	3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-1-(3,4-dimetilfenil)-4-metil-2(1H)-piridinona
8	414,1	1-(1-acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-4-metil-2(1H)-piridinona
9	345,1	3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-1-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-4-metil-2(1H)-piridinona
10	387,1	3-((2-amino-5-pirimidinil)etnil)-4-metil-1-(3-((trifluorometil)oxi)fenil)-2(1H)-piridinona
11	355,1	4-metil-3-(3-piridiniletnil)-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2(1H)-piridinona

10 Los siguientes compuestos en las tablas 1 y 2 son ejemplos representativos adicionales de compuestos de fórmula I.

Tabla 1

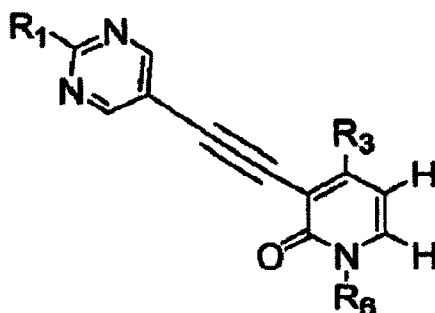


(compuesto de referencia)

Ej. n.º	R ¹	R ³	R ⁶
12	H	Metilo o cloro	2-CH ₃ -fenilo
13	NH ₂	Metilo o cloro	4-CF ₃ -fenilo
14	1-piperidinilo	Metilo o cloro	3-CF ₃ -fenilo
15	ciclohexil-N-	Metilo o cloro	6-CH ₃ -fenilo
16	morfolina-(CH ₂) ₂ -N-	Metilo o cloro	2-OCH ₃ -fenilo
17	(CH ₃) ₂ N-(CH ₂) ₂ -N-	Metilo o cloro	4-OCH ₃ -fenilo
18	(C ₂ H ₅) ₂ N-(CH ₂) ₂ -N-	Metilo o cloro	piridina
19	3-OH-1-pirrolidinilo	Metilo o cloro	indol
20	3-amido-1-pirrolidinilo	Metilo o cloro	indolina
21	4-amido-1-piperidinilo	Metilo o cloro	benzofurano
22	3-amido-1-piperidinilo	Metilo o cloro	2-F-fenilo
23	4N-CH ₃ -1-piperizinilo	Metilo o cloro	4-F-fenilo
24	H	Metilo o cloro	dihidrobenzofurano
25	NH ₂	Metilo o ciclopropilo	ciclohexil-(CH ₂) ₂ -
26	4-CH ₃ -fenilo	Metilo o ciclopropilo	ciclopropil-(CH ₂) ₂ -
27	H	Metilo o ciclopropilo	2-CH ₃ -fenilo
28	NH ₂	Metilo o ciclopropilo	4-CF ₃ -fenilo
29	H	Metilo o ciclopropilo	3-CF ₃ -fenilo
30	NH ₂	Metilo o ciclopropilo	6-CH ₃ -fenilo
31	3-tiofeno	Metilo o ciclopropilo	2-OCH ₃ -fenilo
32	H	Metilo o ciclopropilo	4-OCH ₃ -fenilo
33	NH ₂	Metilo o ciclopropilo	piridina
34	1-piperazinilo	Metilo o ciclopropilo	indol
35	1-piperidinilo	Metilo o ciclopropilo	indolina
36	ciclohexil-N-	Metilo o ciclopropilo	benzofurano
37	morfolina-(CH ₂) ₂ -N-	Metilo o ciclopropilo	2-F-fenilo
38	(CH ₃) ₂ N-(CH ₂) ₂ -N-	Metilo o ciclopropilo	4-F-fenilo
39	(C ₂ H ₅) ₂ N-(CH ₂) ₂ -N-	Metilo o ciclopropilo	dihidrobenzofurano
40	H	Metilo o ciclopropilo	2-CH ₃ -fenilo
41	NH ₂	Metilo o ciclopropilo	4-CF ₃ -fenilo

42	3-amido-1-piperidinilo	Metilo o ciclopropilo	3-CF ₃ -fenilo
42	4-amido-1-piperidinilo	Metilo o ciclopropilo	6-CH ₃ -fenilo
43	H	Metilo o ciclopropilo	2-OCH ₃ -fenilo
44	NH ₂	Metilo o ciclopropilo	4-OCH ₃ -fenilo
45	H	Metilo o ciclopropilo	piridina
46	NH ₂	Metilo o ciclopropilo	indol
47	H	Metilo o ciclopropilo	indolina
48	NH ₂	Metilo o ciclopropilo	benzofurano
49	H	Metilo o ciclopropilo	2-F-fenilo
50	NH ₂	Metilo o ciclopropilo	4-F-fenilo
51	H	Metilo o ciclopropilo	dihidrobenzofurano
52	NH ₂	Metilo o ciclopropilo	ciclohexil-(CH ₂) ₂ -
53	1-morfolinilo	Metilo o ciclopropilo	ciclopropil-(CH ₂) ₂ -
54	H	Metilo o ciclopropilo	2-CH ₃ -fenilo
55	NH ₂	Metilo o ciclopropilo	4-CF ₃ -fenilo
56	H	Metilo o ciclopropilo	3-CF ₃ -fenilo
57	NH ₂	Metilo o ciclopropilo	6-CH ₃ -fenilo
58	H	Metilo o ciclopropilo	2-OCH ₃ -fenilo
59	NH ₂	Metilo o ciclopropilo	4-OCH ₃ -fenilo
60	H	m-C(O)NH-	piridina
61	NH ₂	Metilo o ciclopropilo	indol
62	H	Metilo o ciclopropilo	indolina
63	NH ₂	Metilo o ciclopropilo	benzofurano
64	H	Metilo o ciclopropilo	2-F-fenilo
65	NH ₂	Metilo o ciclopropilo	4-F-fenilo
66	H	Metilo o ciclopropilo	dihidrobenzofurano
67	NH ₂	Metilo o ciclopropilo	ciclohexil-(CH ₂) ₂ -
68	NH ₂	Metilo o ciclopropilo	ciclopropil-(CH ₂) ₂ -
69	H	Metilo o ciclopropilo	2-tiopeno
70	NH ₂	Metilo o ciclopropilo	3-tiopeno
71	H	Metilo o ciclopropilo	2-piridina
72	NH ₂	Metilo o ciclopropilo	1-morfolinilo
73	(CH ₃) ₂ NH-(CH ₂) ₂ -N-	Metilo o ciclopropilo	1-piperazinilo
74	(C ₂ H ₅) ₂ NH-(CH ₂) ₂ -N-	Metilo o ciclopropilo	1-piperidinilo

Tabla 2



Ej. n.º	R ¹	R ³	R ⁶
76	NH ₂	Metilo o cloro	4-CF ₃ -fenilo
77	1-piperidinilo	Metilo o cloro	3-CF ₃ -fenilo
78	ciclohexil-N-	Metilo o cloro	6-CH ₃ -fenilo
79	morfolina-(CH ₂) ₂ -N-	Metilo o cloro	2-OCH ₃ -fenilo
80	(CH ₃) ₂ N-(CH ₂) ₂ -N-	Metilo o cloro	4-OCH ₃ -fenilo
81	(C ₂ H ₅) ₂ N-(CH ₂) ₂ -N-	Metilo o cloro	piridina
82	3-OH-1-pirrolidinilo	Metilo o cloro	indol
84	4-amido-1-piperidinilo	Metilo o cloro	benzofurano
85	3-amido-1-piperidinilo	Metilo o cloro	2-F-fenilo
86	4N-CH ₃ -1-piperizinilo	Metilo o cloro	4-F-fenilo
91	NH ₂	Metilo o ciclopropilo	4-CF ₃ -fenilo
93	NH ₂	Metilo o ciclopropilo	6-CH ₃ -fenilo
96	NH ₂	Metilo o ciclopropilo	piridina

97	1-piperazinilo	Metilo o ciclopropilo	indol
99	ciclohexil-N-	Metilo o ciclopropilo	benzofurano
100	morfolina-(CH ₂) ₂ -N-	Metilo o ciclopropilo	2-F-fenilo
101	(CH ₃) ₂ N-(CH ₂) ₂ -N-	Metilo o ciclopropilo	4-F-fenilo
104	NH ₂	Metilo o ciclopropilo	4-CF ₃ -fenilo
105	3-amido-1-piperidinilo	Metilo o ciclopropilo	3-CF ₃ -fenilo
106	4-amido-1-piperidinilo	Metilo o ciclopropilo	6-CH ₃ -fenilo
108	NH ₂	Metilo o ciclopropilo	4-OCH ₃ -fenilo
110	NH ₂	Metilo o ciclopropilo	indol
112	NH ₂	Metilo o ciclopropilo	benzofurano
114	NH ₂	Metilo o ciclopropilo	4-F-fenilo
119	NH ₂	Metilo o ciclopropilo	4-CF ₃ -fenilo
121	NH ₂	Metilo o ciclopropilo	6-CH ₃ -fenilo
123	NH ₂	Metilo o ciclopropilo	4-OCH ₃ -fenilo
125	NH ₂	Metilo o ciclopropilo	indol
127	NH ₂	Metilo o ciclopropilo	benzofurano
129	NH ₂	Metilo o ciclopropilo	4-F-fenilo
134	NH ₂	Metilo o ciclopropilo	3-tiofeno
136	NH ₂	Metilo o ciclopropilo	1-morfolinilo
137	(CH ₃) ₂ N-(CH ₂) ₂ -N-	Metilo o ciclopropilo	1-piperazinilo
138	(C ₂ H ₅) ₂ -N-(CH ₂) ₂ -N-	Metilo o ciclopropilo	1-piperidinilo

Aunque los ejemplos descritos anteriormente proporcionan procedimientos para sintetizar compuestos de fórmulas I y II, pueden utilizarse otros métodos para preparar tales compuestos. Pueden usarse métodos que implican el uso de grupos protectores. Particularmente, si se protegen o es necesario proteger uno o más grupos funcionales, por ejemplo grupos carboxilo, hidroxilo, amino o mercapto, en la preparación de los compuestos de la invención, porque no se pretende que tomen parte en una reacción o transformación química específica, pueden usarse diversos grupos protectores convencionales conocidos. Por ejemplo, pueden usarse grupos protectores normalmente utilizados en la síntesis de compuestos naturales y sintéticos, incluyendo péptidos, ácidos nucleicos, derivados de los mismos y azúcares, que tienen múltiples centros reactivos, centros quirales y otros sitios potencialmente susceptibles a las condiciones y/o reactivos de reacción.

5

10

Todas las etapas de procedimiento descritas en el presente documento pueden llevarse a cabo en condiciones de reacción conocidas, preferiblemente en las mencionadas específicamente, en ausencia de o habitualmente en presencia de disolventes o diluyentes, preferiblemente de manera que sean inertes para los reactivos usados y puedan disolver estos, en ausencia o presencia de catalizadores, agentes de condensación y agentes de neutralización, por ejemplo intercambiadores iónicos, normalmente intercambiadores catiónicos, por ejemplo en forma de H⁺, dependiendo del tipo de reacción y/o reactantes a temperatura reducida, normal o elevada, por ejemplo en el intervalo de desde aproximadamente -100°C hasta aproximadamente 190°C, preferiblemente desde aproximadamente -80°C hasta aproximadamente 150°C, por ejemplo a de aproximadamente -80 a aproximadamente 60°C, a TA, a de aproximadamente -20 a aproximadamente 40°C o al punto de ebullición del disolvente usado, a presión atmosférica o en un recipiente cerrado, cuando sea apropiado a presión, y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo, bajo argón o nitrógeno.

15

20

Pueden estar presentes sales en todos los compuestos de partida y compuestos intermedios, si estos contienen grupos que forman sales. También pueden estar presentes sales durante la reacción de tales compuestos, siempre que la reacción no se vea alterada de ese modo.

25

30

Los disolventes a partir de los que pueden seleccionarse los que son adecuados para la reacción en cuestión incluyen, por ejemplo, agua, ésteres, normalmente alcanos inferiores de alquilo inferior, por ejemplo EtOAc, éteres, normalmente éteres alifáticos, por ejemplo Et₂O o éteres cíclicos, por ejemplo THF, hidrocarburos aromáticos líquidos, normalmente benceno o tolueno, alcoholes, normalmente MeOH, EtOH, IPA o 1-propanol, nitrilos, normalmente AcCN, hidrocarburos halogenados, normalmente CH₂Cl₂, amidas de ácido, normalmente DMF, bases, normalmente bases nitrogenadas heterocíclicas, por ejemplo piridina, ácidos carboxílicos, normalmente ácidos alcanocarboxílicos inferiores, por ejemplo HOAc, anhídridos de ácido carboxílico, normalmente anhídridos de ácido de alcano inferior, por ejemplo anhídrido acético, hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados, normalmente ciclohexano, hexano o isopentano, o mezclas de estos disolventes, por ejemplo disoluciones acuosas, a menos que se establezca lo contrario en la descripción del procedimiento.

35

40

La invención se refiere también a las formas del procedimiento en las que se comienza a partir de un compuesto que puede obtenerse en cualquier fase como una especie intermedia y se llevan a cabo las etapas que faltan, o se interrumpe el procedimiento en cualquier fase, o se forma un material de partida en las condiciones de reacción, o se usa dicho material de partida en forma de una sal o un derivado reactivo, o se produce un compuesto que puede obtenerse por medio del procedimiento según la invención y se procesa dicho compuesto *in situ*. En la realización preferida, se comienza a partir de los materiales de partida que conducen a los compuestos descritos anteriormente según se prefiere.

Los compuestos de fórmula I o II, incluyendo sus sales, pueden obtenerse también en forma de hidratos, o sus cristales pueden incluir por ejemplo el disolvente usado para la cristalización (presentes como solvatos).

5 Nuevos materiales de partida y/o productos intermedios, así como procedimientos para la preparación de los mismos, son asimismo el objeto de esta invención. En una realización, se usan tales materiales de partida y condiciones de reacción así seleccionadas para permitir que se obtengan los compuestos preferidos. Los materiales de partida de la invención se conocen, están disponibles comercialmente o pueden sintetizarse en analogía a o según métodos que se conocen en la técnica. En la preparación de materiales de partida, deben protegerse grupos funcionales existentes que no participan en la reacción, si es necesario. Se describieron anteriormente o en los ejemplos grupos protectores preferidos, su introducción y su eliminación. Todos los materiales de partida restantes se conocen, pueden prepararse según procedimientos conocidos o pueden obtenerse comercialmente; en particular, pueden prepararse usando procedimientos descritos en los ejemplos.

10 Los ejemplos anteriores sirven para ilustrar diversas realizaciones de la invención. Las tablas también contienen el método mediante el que se preparan estos ejemplos, con respecto a los diversos esquemas y ejemplos presentados anteriormente. Las ilustraciones esquemáticas, la descripción detallada de los métodos y la preparación de compuestos de fórmulas I o II y compuestos descritos anteriormente se encuentran dentro del alcance, y sirven para mostrar a modo de ejemplo el alcance de los compuestos contemplados en la invención.

Ensayos biológicos

20 Los siguientes ensayos pueden emplearse para determinar el grado de actividad de un compuesto como modulador de la proteína cinasa C-kit. Los compuestos descritos en el presente documento se han sometido a prueba en uno o más de estos ensayos, y han mostrado actividad. Se sometieron a prueba compuestos representativos de la invención y se encontró que presentaban valores de CI_{50} de al menos $< 10 \mu M$ en uno cualquiera de los ensayos descritos, demostrando y confirmando de ese modo la utilidad de los compuestos de la invención como inhibidores de la cinasa c-kit y en la profilaxis y el tratamiento de trastornos relacionados con la actividad de la cinasa c-kit.

Ensayo de cinasa mediante fluorescencia de resolución temporal homogénea (HTRF) de cKIT:

25 El fin de este ensayo es medir la inhibición de la actividad enzimática de cKIT (autofosforilación y fosforilación de sustrato) por compuestos de prueba de molécula pequeña. El ensayo de HTRF de cKIT comienza con la fosforilación catalizada por cKIT del péptido biotinilado Her-2 (N-GGMEDIYFEFMGGKKK-C) en presencia de ATP. La reacción enzimática de cKIT está compuesta por $1 \mu l$ de compuesto en un 100% de DMSO, $15 \mu l$ de 2X mezcla de sustrato (ATP $50 \mu M$ y Her-2 biotinilado $2 \mu M$) y $15 \mu l$ de 2X cKIT ($6,25 \mu M$) (dominio catalítico, etiquetado con GST en el extremo N-terminal, no fosforilado) en DTT $4 mM$, diluido todo en tampón enzimático (HEPES $25 mM$ pH $7,5$, NaCl $12,5 mM$, MgCl $50 mM$, BSA al $0,05\%$). Se incuba la reacción durante $90 min.$ a TA. Se añade entonces 160 microlitros de mezcla de detección que contiene esteptavidina-alofococianina $0,47 \mu g/ml$ y Ac anti-fosfotirosina europilado $29,7 pM$ (PT66, Perkin Elmer) en tampón HTRF (Hepes $100 mM$ pH $7,5$, NaCl $100 mM$, BSA al $0,1\%$, Tween 20 al $0,05\%$) para detener la reacción, mediante dilución de la enzima así como para permitir la cuantificación de Her-2 fosforilado. Tras $3 h$ a TA, se lee la reacción de detección en un lector de placas Packard Discovery™ (modelo BD1000). Se excitan los pocillos con luz de $320 nm$ coherente y se determina la razón de emisiones retardadas ($50 ms$ tras la excitación) a $620 nm$ (fluorescencia de europio nativa) y $665 nm$ (fluorescencia de europio transferida a alofococianina, un índice de la fosforilación del sustrato). Se calcula la proporción de sustrato fosforilado en la reacción de la cinasa en presencia de compuesto en comparación con el fosforilado en presencia de vehículo de DMSO solo (control de HI) usando la fórmula:

35 $\% \text{ del control (POC)} = (\text{comp.} - \text{LO promedio}) / (\text{HI promedio} - \text{LO promedio}) * 100$. Se ajustan los datos (que consisten en la concentración de inhibidor y POC en μM) a una ecuación de 4 parámetros ($y = A + ((B-A)/(1 + ((x/C)^D)))$), en la que A es el valor mínimo de y (POC), B es el valor máximo de y (POC), C es la x (concentración de compuesto) en el punto de inflexión y D es el factor de pendiente) usando un algoritmo de regresión no lineal de Levenburg-Marquardt.

40 De los compuestos sometidos a prueba, los compuestos a modo de ejemplo 4 y 6-11 presentaban un valor de CI_{50} promedio de $2,0 \mu M$ o menos en un ensayo de HTRF humano, para la inhibición de la enzima cinasa c-KIT. De los compuestos sometidos a prueba, los compuestos a modo de ejemplo 4 y 6-10 presentaban un valor de CI_{50} promedio de $100 nM$ o menos en un ensayo de HTRF humano, para la inhibición de la enzima cinasa c-KIT. De los compuestos sometidos a prueba, los compuestos a modo de ejemplo 6-8 presentaban un valor de CI_{50} promedio de $20 nM$ o menos en un ensayo de HTRF humano, para la inhibición de la enzima cinasa c-KIT. De los compuestos sometidos a prueba, los compuestos a modo de ejemplo 6-7 presentaban un valor de CI_{50} promedio de $10 nM$ o menos en un ensayo de HTRF humano, para la inhibición de la enzima cinasa c-KIT.

Inmunoensayo de electroquimioluminiscencia de cKIT fosforilada en MO7e (Tyr721):

55 El fin de este ensayo es someter a prueba la potencia de compuestos de molécula pequeña sobre la fosforilación del receptor cKIT estimulada por SCF de la tirosina 721 (Tyr721) en células MO7e. La activación de cKIT tras la unión con su ligando, el factor de células madre (SCF), conduce a dimerización/oligomerización y autofosforilación. La

activación de cKIT da como resultado el reclutamiento y la fosforilación de tirosinas de componentes de señalización que contienen SH2 posteriores, tales como la subunidad p85 de PI3 cinasa (Sattler, M. *et al.* (1997) *J. Biol. Chem.* 272, 10248-10253). cKIT fosforilada en Tyr721 se une a la subunidad p85 de PI3 cinasa (Blume-Jensen, P *et al.* (2000) *Nature Genet.* 24, 157-162). Las células MO7e son una línea celular de leucemia megacarioblástica humana dependiente de factor (se ha confirmado que estas células portan el receptor cKIT de tipo natural). Se mantienen las células en medios de crecimiento (IMDM, HI-FBS al 10%, 1XPGS, GM-CSF 5 ng/ml). Para medir la fosforilación de cKIT inducida por SCF, se lavan las células y se resuspenden hasta 3,3E5 c/ml en medios de ensayo (RPMI 1640/HI-FBS 4%, 1XPGS) y se siembran en placa a 30 ul/pocillo para 10000 c/pocillo. Se diluyen compuestos de molécula pequeña en un 100% de DMSO. Se preincuban las células con 0,5 – 2 µl de compuesto durante 1 h a TA. Se añaden entonces 10 microlitros de 4XSCF (100 ng/ml) en medios de ensayo a TA. Tras 30 min. de incubación a TA, se lisan las células con la adición de 20 µl de 3X tampón de lisis enfriado con hielo (Tris-Cl 20 mM, EDTA 1 mM, NaCl 150 mM, NP-40 al 1%, NaF 2 mM, □-glicerofosfato 20 mM, Na₃VO₄ 1 mM y 1 comprimido de inhibidor de proteinasas completo/50 ml de 1X tampón de lisis (n.º de cat. de Roche 1697498, en almacén)). Se transfieren 25 microlitros de lisado a placas MSD bloqueadas (bloqueadas con BSA al 5% en solución salina tamponada con Tris, Tween al 0,01% (TBS-T) durante 1 h con agitación, lavadas luego 3X con TBS-T) recubiertas con anticuerpo anti-cKIT (Labvision MS-289). Tras incubarse las placas con agitación durante 1 h a TA, se añaden 25 µl de anticuerpo de detección rutenilado 10 nM (Zymed 34-9400) y se incuba la placa de nuevo con agitación durante 1 h a TA. Se lavan entonces las placas 3X con TBS-T, se añaden 150 µl de tampón de lectura MSD T y se lee la reacción de electroluminiscencia (ECL) en el instrumento Sector Imager™ 6000. Se aplica un voltaje bajo a los complejos inmunitarios de phos-cKIT (Tyr721) rutenilados, que en presencia de TPA (el componente activo en el tampón de reacción de ECL, tampón de lectura T), da como resultado una reacción redox cíclica que genera luz a 620 nm. Se calcula la cantidad de cKIT fosforilada (Tyr721) en presencia de compuestos en comparación con en presencia de vehículo solo (control de HI) usando la fórmula: % del control (POC) = (comp. – LO promedio)/(HI promedio – LO promedio)*100. Se ajustan los datos (que consisten en la concentración de inhibidor y POC en µM) a una ecuación de 4 parámetros ($y = A + ((B-A)/(1 + ((x/C)^D)))$), en la que A es el valor mínimo de y (POC), B es el valor máximo de y (POC), C es la x (concentración de comp.) en el punto de inflexión y D es el factor de pendiente) usando un algoritmo de regresión no lineal de Levenburg-Marquardt.

Ensayo de supervivencia/proliferación de UT7 estimuladas por SCF y GM-CSF:

El fin de este ensayo es someter a prueba el efecto antiproliferativo/citotóxico general de compuestos de molécula pequeña sobre células UT-7 estimuladas por SCF o GM-CSF. La prevención de la supervivencia/proliferación estimulada por SCF es consecuente con un efecto específico mientras que la inhibición de la supervivencia/proliferación impulsada por GM-CSF es indicativa de efectos inespecíficos. UT-7 es una línea celular de leucemia megacarioblástica humana dependiente de factor que puede hacerse crecer en cualquiera de IL-3, GM-CSF, EPO o SCF (se ha confirmado que estas células portan el receptor cKIT de tipo natural). Se mantienen las células en medios de crecimiento (IMDM, HI-FBS al 10%, 1XPGS, GM-CSF 1 ng/ml). Para medir la proliferación inducida por SCF o GM-CSF, se lavan las células y se resuspenden hasta 5e4 c/ml en medios de ensayo (RPMI 1640/HI-FBS al 4%, 1XPGS) y se siembran en placa a 50 ul/pocillo para 2500 c/pocillo. Se diluyen en primer lugar compuestos de molécula pequeña en un 100% de DMSO, luego se diluyen 1:4 en medios de ensayo a TA. Se añaden 5 microlitros de 11X SCF (55 ng/ml) o 11X GM-CSF (11 ng/ml) en medios de ensayos más 1 µl de fármaco diluido a las placas de células. Se incuban las células tratadas en un incubador humidificado a 37°C con un 5% de CO₂ durante 3 días. Se mide entonces la cantidad de ATP como un marcador sustituto para la viabilidad celular. Se logra esto añadiendo 50 µl de reactivo ATP 1step de Perkin Elmer (tal como se instruye en el manual del reactivo, n.º de cat. 6016739), incubando a TA durante 15 min. y leyendo la luminiscencia con un lector de placas Topcount NXT™HTS (modelo c384) de Perkin Elmer. Se calcula la cantidad de células viables estimuladas por SCF o GM-CSF en presencia de compuesto en comparación con en presencia de vehículo solo (control de HI) usando la fórmula: % del control (POC) = (comp. – LO promedio)/(HI promedio – LO promedio)*100. Se ajustan los datos (que consisten en la concentración de inhibidor y POC en µM) a una ecuación de 4 parámetros ($y = A + ((B-A)/(1 + ((x/C)^D)))$), en la que A es el valor mínimo de y (POC), B es el valor máximo de y (POC), C es la x (concentración de comp.) en el punto de inflexión y D es el factor de pendiente) usando un algoritmo de regresión no lineal de Levenburg-Marquardt.

De los compuestos sometidos a prueba, los compuestos a modo de ejemplo 4 y 6-10 presentaban un valor de CI₅₀ promedio de 1,0 µM o menos en el ensayo de supervivencia y proliferación de UT7 estimuladas por SCF, para la inhibición de la enzima cinasa c-KIT. De los compuestos sometidos a prueba, los compuestos a modo de ejemplo 4 y 6-10 presentaban un valor de CI₅₀ promedio de 150 nM o menos en el ensayo de supervivencia y proliferación de UT7 estimuladas por SCF, para la inhibición de la enzima cinasa c-KIT. De los compuestos sometidos a prueba, los compuestos a modo de ejemplo 6-7 y 9-10 presentaban un valor de CI₅₀ promedio de 50 nM o menos en el ensayo de supervivencia y proliferación de UT7 estimuladas por SCF.

Formulación y modos de administración/métodos de uso

Para el tratamiento de enfermedades mediada por C-kit incluyendo las enumeradas en el presente documento, los compuestos de la presente invención pueden administrarse mediante varios modos diferentes, incluyendo oral, parenteral, mediante inhalación de pulverizador, rectal o tópica, tal como se comenta en el presente documento. El

término parenteral tal como se usa en el presente documento incluye administración subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraesternal, técnicas de infusión o intraperitoneal.

5 El tratamiento de enfermedades y trastornos en el presente documento pretende incluir también la administración terapéutica de un compuesto de la invención (o una sal farmacéutica, derivado o profármaco del mismo), o un medicamento de composición farmacéutica que comprende dicho compuesto, a un sujeto (es decir, a un animal, preferiblemente un mamífero, lo más preferiblemente un ser humano) que se cree que necesita tratamiento preventivo. Las enfermedades o los trastornos que pueden tratarse incluyen alergias, tumores relacionados con mastocitos y otros estados mediados por c-kit. El tratamiento también abarca la administración del compuesto, o una
10 composición farmacéutica que comprende el compuesto, a sujetos a los que no se les ha diagnosticado que tienen una necesidad del mismo, es decir, administración profiláctica al sujeto. Generalmente, al sujeto le diagnostica inicialmente un médico acreditado y/o profesional médico autorizado, y se le sugiere, recomienda o prescribe un régimen para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico mediante la administración del/de los compuesto(s) o de las composiciones de la invención.

15 "Tratar" o "tratamiento de" dentro del contexto de la presente invención significa un alivio, en su totalidad o en parte, de los síntomas asociados con un trastorno o enfermedad, o la detención del empeoramiento o la progresión adicional de esos síntomas, o la prevención o profilaxis de la enfermedad o trastorno.

20 De manera similar, tal como se usa en el presente documento, una "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto de la invención se refiere a una cantidad del compuesto, o composición farmacéutica, que alivia, en su totalidad o en parte, los síntomas asociados con un trastorno o una enfermedad, o detiene el empeoramiento o la progresión adicional de esos síntomas, o previene o proporciona profilaxis para la enfermedad o el trastorno. Por ejemplo, dentro del contexto del tratamiento de pacientes que necesitan un inhibidor de C-kit, el tratamiento satisfactorio puede incluir una reducción en un tumor mediado por mastocitos; un alivio de síntomas relacionados con un estado fibrótico; o una detención de la progresión de una respuesta alérgica.

25 Aunque puede ser posible administrar un compuesto de la invención solo, en los métodos descritos, el compuesto administrado está presente generalmente como un principio activo en una formulación unitaria de dosificación deseada, tal como una composición farmacéuticamente aceptable (también denominada "medicamento" en el presente documento) que contiene portadores farmacéuticamente aceptables convencionales. Por tanto, en otra realización de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de esta invención en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable. Los portadores farmacéuticos aceptables
30 incluyen generalmente diluyentes, excipientes, adyuvantes y similares tal como se describe en el presente documento.

35 Una composición farmacéutica de la invención puede comprender una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una cantidad de dosificación eficaz (o cantidad de dosificación unitaria) de un compuesto de la invención. Una cantidad de dosificación eficaz de un compuesto de la invención incluye una cantidad inferior a, igual a o mayor que una cantidad eficaz del compuesto. Por ejemplo, una composición farmacéutica en la que se requieren dos o más dosificaciones unitarias, tal como en comprimidos, cápsulas y similares, para administrar una cantidad eficaz del compuesto, o alternativamente, una composición farmacéutica de múltiples dosis, tal como polvos, líquidos y similares, en la que una cantidad eficaz del compuesto puede administrarse administrando una parte de la composición.

40 Las composiciones farmacéuticas pueden prepararse generalmente mezclando uno o más compuestos de fórmula I o II incluyendo estereoisómeros o tautómeros, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables, derivados o profármacos de los mismos, con portadores, excipientes, aglutinantes, adyuvantes, diluyentes y similares farmacéuticamente aceptables, para formar una formulación administrable deseada para tratar o mejorar una variedad de trastornos relacionados con la actividad de C-kit, particularmente una enfermedad autoinmunitaria.

45 Las composiciones farmacéuticas pueden fabricarse mediante métodos bien conocidos en la técnica tales como procedimientos de granulación, mezclado, disolución, encapsulación, liofilización, emulsiónamiento o levigación convencionales, entre otros. Las composiciones pueden estar en forma de, por ejemplo, gránulos, polvos, comprimidos, cápsulas, jarabe, supositorios, inyecciones, emulsiones, elixires, suspensiones o disoluciones. Las presentes composiciones pueden formularse para diversas vías de administración, por ejemplo, mediante
50 administración oral, mediante administración transmucosa, mediante administración rectal o administración subcutánea así como inyección intratecal, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intranasal, intraocular o intraventricular. El compuesto o compuestos de la presente invención pueden administrarse también de un modo local en vez de sistémico, tal como inyección como una formulación de liberación sostenida.

55 Además de las formas farmacéuticas representativas descritas anteriormente en el presente documento, los expertos en la técnica conocen en general excipientes y portadores farmacéuticamente aceptables y por tanto se incluyen en la presente invención. Tales excipientes y portadores se describen, por ejemplo, en "Remingtons Pharmaceutical Sciences" Mack Pub. Co., Nueva Jersey (2000); y "Pharmaceutics The Science of Dosage Form Design, 2ª Ed. (Aulton, ed.) Churchill Livingstone (2002). Las siguientes formas farmacéuticas se facilitan a modo de ejemplo.

Para administración oral, bucal y sublingual, son aceptables polvos, suspensiones, gránulos, comprimidos, píldoras, cápsulas, cápsulas de gelatina y comprimidos oblongos como formas farmacéuticas sólidas. Estos pueden prepararse, por ejemplo, mezclando uno o más compuestos de la presente invención, o estereoisómeros, solvatos, profármacos, sales farmacéuticamente aceptables o tautómeros de los mismos con al menos un aditivo o excipiente tal como un almidón u otro aditivo y prepararse en comprimidos, encapsularse o prepararse para dar otras formas deseables para administración convencional. Aditivos o excipientes adecuados son sacarosa, lactosa, azúcar de celulosa, manitol, maltitol, dextrano, sorbitol, almidón, agar, alginatos, quitinas, quitosanos, pectinas, goma tragacanto, goma arábiga, gelatinas, colágenos, caseína, albúmina, polímeros o glicéricos sintéticos o semisintéticos, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y/o polivinilpirrolidona. Opcionalmente, las formas farmacéuticas orales pueden contener otros componentes para ayudar en la administración, tales como un diluyente inactivo, o lubricantes tales como estearato de magnesio, o conservantes tales como parabeno o ácido sórbico, o antioxidantes tales como ácido ascórbico, tocoferol o cisteína, un agente disgregante, aglutinantes, espesantes, tampones, edulcorantes, agentes aromatizantes o agentes de perfume. Adicionalmente, pueden añadirse colorantes o pigmentos para su identificación. Los comprimidos y las píldoras pueden tratarse además con materiales de recubrimiento adecuados conocidos en la técnica.

Las formas farmacéuticas líquidas para administración oral pueden estar en forma de emulsiones, jarabes, elixires, suspensiones, suspensiones espesas y disoluciones farmacéuticamente aceptables, que pueden contener un diluyente inactivo, tal como agua. Pueden prepararse formulaciones farmacéuticas como disoluciones o suspensiones líquidas usando un líquido estéril, tal como un aceite, agua, un alcohol y combinaciones de estos. Pueden añadirse tensioactivos, agentes de suspensión, agentes de emulsionamiento y similares farmacéuticamente adecuados para administración oral o parenteral.

Para administración nasal, las formulaciones farmacéuticas pueden ser un pulverizador o aerosol que contiene un disolvente apropiado y opcionalmente otros compuestos tales como estabilizantes, agentes antimicrobianos, antioxidantes, modificadores del pH, tensioactivos, modificadores de la biodisponibilidad y combinaciones de estos. Un propelente para una formulación de aerosol puede incluir aire comprimido, nitrógeno, dióxido de carbono o un disolvente de bajo punto de ebullición a base de hidrocarburos. El compuesto o compuestos de la presente invención se administran convenientemente en forma de una presentación de pulverizador de aerosol a partir de un nebulizador o similar.

Las formas farmacéuticas inyectables para administración parenteral incluyen generalmente suspensiones acuosas o suspensiones oleosas, que pueden prepararse usando un agente humectante o dispersante adecuado y un agente de suspensión. Las formas inyectables pueden estar en fase de disolución o un polvo adecuado para su reconstitución como una disolución. Ambos se preparan con un disolvente o diluyente. Los disolventes o vehículos aceptables incluyen agua esterilizada, solución de Ringer o una solución salina acuosa isotónica. Alternativamente, pueden emplearse aceites estériles como disolventes o agentes de suspensión. Normalmente, el aceite o ácido graso es no volátil, incluyendo mono, di o triglicéridos, ácidos grasos, aceites naturales o sintéticos. Para inyección, las formulaciones pueden contener opcionalmente estabilizantes, modificadores del pH, tensioactivos, modificadores de la biodisponibilidad y combinaciones de estos. Los compuestos pueden formularse para administración parenteral mediante inyección tal como mediante inyección en bolo o infusión continua. Una forma farmacéutica unitaria para inyección puede estar en ampollas o en recipientes de múltiples dosis.

Para administración rectal, las formulaciones farmacéuticas pueden estar en forma de un supositorio, una pomada, un enema, un comprimido o una crema para la liberación del compuesto en los intestinos, el colon sigmoide y/o el recto. Se preparan supositorios rectales mezclando uno o más compuestos de la presente invención, o sales farmacéuticamente aceptables o tautómeros del compuesto, con vehículos aceptables, por ejemplo, manteca de cacao o polietilenglicol, que es una fase sólida a temperatura ambiente pero una fase líquida a las temperaturas adecuadas para liberar un fármaco en el interior del cuerpo, tal como en el recto. Pueden usarse diversos otros agentes y aditivos en la preparación de supositorios tal como conocen bien los expertos en la técnica.

Las formulaciones de la invención pueden diseñarse para que sean de acción corta, de liberación rápida, de acción prolongada y de liberación sostenida tal como se describe a continuación. Por tanto, las formulaciones farmacéuticas también pueden formularse para liberación controlada o liberación lenta. Las presentes composiciones pueden comprender también, por ejemplo, micelas o liposomas, o alguna otra forma encapsulada, o pueden administrarse en una forma de liberación extendida para proporcionar un efecto de administración y/o almacenamiento prolongado. Por tanto, las formulaciones farmacéuticas pueden comprimirse para dar gránulos o cilindros e implantarse por vía intramuscular o por vía subcutánea como inyecciones de depósito o como implantes tales como endoprótesis. Tales implantes pueden emplear materiales inertes conocidos tales como siliconas y polímeros biodegradables.

Pueden ajustarse dosificaciones específicas dependiendo de los estados de enfermedad, la edad, el peso corporal, las condiciones de salud general, el sexo y la dieta del sujeto, los intervalos de dosis, las vías de administración, la velocidad de excreción y las combinaciones de fármacos. Cualquiera de las formas farmacéuticas anteriores que contienen cantidades eficaces está muy dentro de los límites de la experimentación rutinaria y, por tanto, muy dentro del alcance de la presente invención.

Una dosis o cantidad de dosificación terapéuticamente eficaz puede variar dependiendo de la vía de administración

5 y forma farmacéutica. Normalmente, el compuesto o compuestos de la presente invención se seleccionan para proporcionar una formulación que presenta un alto índice terapéutico. El índice terapéutico es la razón de dosis entre efectos tóxicos y terapéuticos que puede expresarse como la razón entre DL_{50} y DE_{50} . La DL_{50} es la dosis letal para el 50% de la población y la DE_{50} es la dosis terapéuticamente eficaz en el 50% de la población. La DL_{50} y la DE_{50} se determinan mediante procedimientos farmacéuticos convencionales en cultivos de células animales o animales experimentales.

10 El régimen de dosificación para tratar enfermedades mediadas por C-kit con los compuestos de esta invención y/o las composiciones de esta invención se basa en una variedad de factores, incluyendo el tipo de enfermedad, la edad, el peso, el sexo, el estado médico del paciente, la gravedad del estado, la vía de administración y el compuesto particular empleado. Por tanto, el régimen de dosificación puede variar ampliamente, pero puede determinarse de manera rutinaria usando métodos convencionales. Niveles de dosificación del orden de desde aproximadamente 0,01 mg hasta 30 mg por kilogramo de peso corporal al día, preferiblemente desde aproximadamente 0,1 mg hasta 10 mg/kg, más preferiblemente desde aproximadamente 0,25 mg hasta 1 mg/kg son útiles para todos los métodos de uso dados a conocer en el presente documento.

15 Para administración oral, la composición farmacéutica puede estar en forma de, por ejemplo, una cápsula, un comprimido, una suspensión o un líquido. La composición farmacéutica se prepara preferiblemente en forma de una unidad de dosificación que contiene una cantidad dada del principio activo. Por ejemplo, éstas pueden contener una cantidad de principio activo de desde aproximadamente 1 hasta 2000 mg, preferiblemente desde aproximadamente 1 hasta 500 mg, más preferiblemente desde aproximadamente 5 hasta 150 mg. Una dosis diaria adecuada para un ser humano u otro mamífero puede variar ampliamente dependiendo del estado del paciente y otros factores, pero, de nuevo otra vez, puede determinarse usando métodos de rutina.

20 El principio activo puede administrarse también mediante inyección como una composición con portadores adecuados incluyendo solución salina, dextrosa o agua. El régimen de dosificación parenteral diaria será de desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal total, preferiblemente desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 10 mg/kg y más preferiblemente desde aproximadamente 0,25 mg hasta 1 mg/kg.

30 Las formulaciones adecuadas para administración tópica incluyen preparaciones líquidas o semilíquidas adecuadas para su penetración a través de la piel (por ejemplo, linimentos, lociones, pomadas, cremas o pastas) y gotas adecuadas para su administración al ojo, el oído o la nariz. Una dosis tópica adecuada de principio activo de un compuesto de la invención es de 0,1 mg a 150 mg administrada de una a cuatro, preferiblemente una o dos veces al día. Para administración tópica, el principio activo puede comprender desde el 0,001% hasta el 10% p/p, por ejemplo, desde el 1% hasta el 2% en peso de la formulación, aunque puede comprender tanto como el 10% p/p, pero preferiblemente no más del 5% p/p, y más preferiblemente desde el 0,1% hasta el 1% de la formulación.

35 Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener adyuvantes convencionales, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, tampones, etc. Los compuestos farmacéuticamente activos de esta invención pueden procesarse según métodos convencionales de farmacia para producir agentes medicinales para su administración a pacientes, incluyendo seres humanos y otros mamíferos.

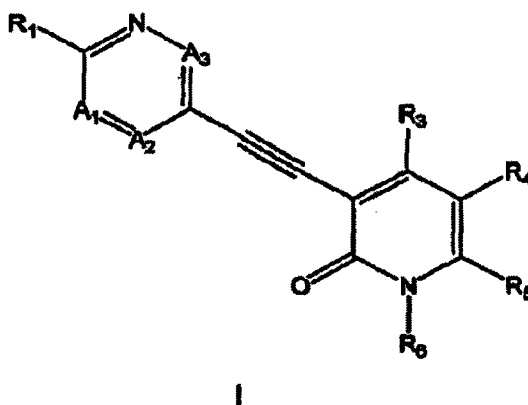
40 Aunque los compuestos de la presente invención pueden administrarse como único agente farmacéutico activo, también pueden usarse en combinación con uno o más compuestos de la invención o con uno o más agentes distintos. Cuando se administran como una combinación, los agentes terapéuticos pueden formularse y administrarse al sujeto como una única composición o la combinación de agentes terapéuticos puede formularse y administrarse al sujeto como composiciones separadas que se administran al mismo tiempo o a tiempos diferentes.

45 El tratamiento puede incluir también la administración de las formulaciones farmacéuticas de la presente invención en combinación con otras terapias. Por ejemplo, los compuestos y formulaciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse antes, durante o después de un procedimiento quirúrgico y/o una radioterapia. Alternativamente, los compuestos de la invención pueden administrarse también conjuntamente con otros agentes antiproliferativos incluyendo los usados en terapia génica y antisentido.

50 Los métodos y las composiciones de la presente invención pueden comprender una combinación con otro inhibidor de cinasa. Aunque la presente invención no se limita a ninguna cinasa particular, los inhibidores de cinasa contemplados para su uso incluyen, sin limitación, Tyrphostin AG490 (2-ciano-3-(3,4-dihidroxifenil)-N-(bencil)-2-propenamida), Iressa (ZD1839; Astra Zeneca); Gleevec (STI-571 o mesilato de imatinib; Novartis); SU5416 (Farmacia Corp./Sugen); y Tarceva (OSI-774; Roche/Genentech/OSI Pharmaceuticals).

REIVINDICACIONES

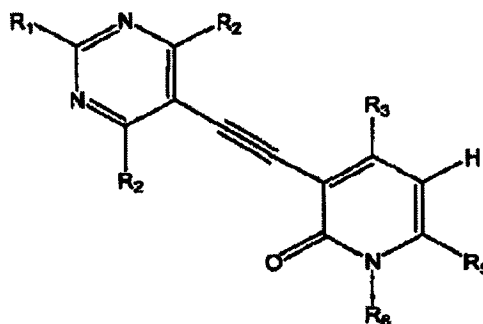
1. Un compuesto de fórmula I:



o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

- 5 A^1 es N y cada uno de A^2 y A^3 , independientemente, es CR^2 ;
- R^1 es $-NR^7R^7$, $-NR^7R^8$, $-NR^9R^9$, $-C(O)NR^7$, $-C(O)NR^9$, $-NR^2C(O)R^7$, $-NR^2C(O)R^9$, $-S(O)_2NR^7$ o $-S(O)_2NR^9$;
- cada R^2 , independientemente, es H, halo, haloalquilo, NO_2 , alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , CN, OH, $-O$ -alquilo C_{1-8} , $-O$ -haloalquilo, SH, $-S$ -alquilo C_{1-8} , NH_2 , $-NH$ -alquilo C_{1-8} , $-N$ -(alquilo C_{1-8})₂ o $-C(O)$ -alquilo C_{1-8} , comprendiendo opcionalmente el alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} y alquinilo C_{2-8} 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y estando opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes de R^9 ;
- 10 R^3 , en cada caso, es H, halo, haloalquilo, NO_2 , alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , CN, OH, $-O$ -alquilo C_{1-8} , $-O$ -haloalquilo, SH, $-S$ -alquilo C_{1-8} , NH_2 , $-NH$ -alquilo C_{1-8} , $-N$ -(alquilo C_{1-8})₂ o $-C(O)$ -alquilo C_{1-8} , comprendiendo opcionalmente el alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} y alquinilo C_{2-8} 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y estando opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes de R^9 ;
- 15 R^4 es H, alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} o CN;
- R^5 es H, alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} o CN;
- R^6 es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, triazinilo, piridazinilo, tiofenilo, furilo, tetrahidrofurilo, pirrolilo, pirazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, isoquinazolinilo, ftalazinilo, tieno-pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoxadiazolilo, indolilo, azaindolilo, isoindolilo, indazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, pirrolidinilo, pirazolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, azetidino, ciclopentilo o ciclohexilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R^9 ;
- 20 R^7 es H, alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , cicloalquilo C_{3-8} o cicloalquenilo C_{4-8} , comprendiendo opcionalmente cada uno del alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , cicloalquilo C_{3-8} y cicloalquenilo C_{4-8} 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y estando opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de NR^9R^9 , NR^9R^9 , OR^8 , SR^8 , OR^9 , SR^9 , $C(O)R^8$, $OC(O)R^8$, $COOR^8$, $C(O)R^9$, $OC(O)R^9$, $COOR^9$, $C(O)NR^8R^9$, $C(O)NR^9R^9$, $NR^8C(O)R^8$, $NR^9C(O)R^8$, $NR^8C(O)NR^8R^9$, $NR^9C(O)NR^8R^9$, $NR^9(COOR^8)$, $NR^9(COOR^9)$, $OC(O)NR^8R^9$, $OC(O)NR^9R^9$, $S(O)_2R^8$, $S(O)_2NR^8R^9$, $S(O)_2R^9$, $S(O)_2NR^9R^9$, $NR^8S(O)_2NR^8R^9$, $NR^9S(O)_2NR^8R^9$, $NR^9S(O)_2R^8$, $NR^9S(O)_2R^9$ o R^9 ;
- 25 R^8 es un sistema de anillos monocíclico de 3-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros parcial o completamente saturado o insaturado, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionados dichos heteroátomos de O, N o S, y en el que cada anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R^9 , oxo, NR^9R^9 , OR^9 , SR^9 , $C(O)R^9$ o un anillo de átomos de carbono de 5-6 miembros parcial o completamente saturado o insaturado que incluye opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y estando opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R^9 ;
- 30 R^7 y R^8 tomados juntos forman un anillo de átomos de carbono de 5-6 miembros saturado o parcial o completamente insaturado que incluye opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y estando el anillo opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R^9 ; y
- 40

- 5 R^9 es H, halo, haloalquilo, CN, OH, NO₂, NH₂, acetilo, -NHC(O)-alquilo C₁₋₈, alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₄₋₈, alquilamino C₁₋₈, dialquilamino C₁₋₈, alcoxilo C₁₋₈, tioalcoxilo C₁₋₈ o un sistema de anillos monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros saturado o parcial o completamente insaturado, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionados dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₄₋₈, alquilamino C₁₋₈, dialquilamino C₁₋₈, alcoxilo C₁₋₈, tioalcoxilo C₁₋₈ y anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de halo, haloalquilo, CN, NO₂, NH₂, OH, oxo, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, metilamina, dimetilamina, etilamina, dietilamina, propilamina, isopropilamina, dipropilamina, diisopropilamina, bencilo o fenilo.
- 10 2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que cada R^2 , independientemente, es H, F, Br, Cl, I, CF₃, CH₂CF₃, NO₂, alquilo C₁₋₈, CN, OH, -OCH₃, -OC₂H₅, -OCF₃, NH₂, -NH-alquilo C₁₋₆ o -N-(alquilo C₁₋₈)₂.
- 15 3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que A^1 es N y cada uno de A^2 y A^3 , independientemente, es CR²;
- cada R^2 , independientemente, es H, F, Br, Cl, I, CF₃, CH₂CF₃, NO₂, alquilo C₁₋₈, CN, OH, -OCH₃, -OC₂H₅, -OCF₃, NH₂, -NH-alquilo C₁₋₆ o -N-(alquilo C₁₋₈)₂; y
- R^3 y R^4 , en cada caso, son H, alquilo C₁₋₈ o CN.
- 20 4. Compuesto según la reivindicación 1 que tiene la fórmula II



II

- o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que
- R^1 es -NR⁷R⁷, -NR⁷R⁸, -NR⁹R⁹, -C(O)NR⁷, -C(O)NR⁹, -NR²C(O)R⁷, -NR²C(O)R⁹, -S(O)₂NR⁷ o -S(O)₂NR⁹;
- 25 cada R^2 , independientemente, es H, halo, haloalquilo, NO₂, alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, CN, OH, -O-alquilo C₁₋₈, -O-haloalquilo, SH, -S-alquilo C₁₋₈, NH₂, -NH-alquilo C₁₋₈, -N-(alquilo C₁₋₈)₂ o -C(O)-alquilo C₁₋₈, comprendiendo opcionalmente el alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈ y alquino C₂₋₈ 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y estando opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes de R⁹;
- R^3 es H, halo, haloalquilo, NO₂, alquilo C₁₋₈, CN, OH, -O-alquilo C₁₋₈, -O-haloalquilo, SH, -S-alquilo C₁₋₈, NH₂, -NH-alquilo C₁₋₈ o -N-(alquilo C₁₋₈)₂;
- 30 R^5 es H, alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈ o CN;
- R^6 es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, triazinilo, piridazinilo, tiofenilo, furilo, tetrahydrofurilo, pirrolilo, pirazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, isoquinazolinilo, ftalazinilo, tieno-pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoxadiazolilo, indolilo, azaindolilo, isoindolilo, indazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, pirrolidinilo, pirazolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, azetidino, ciclohexilo o ciclohexilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R⁹;
- 35 R^7 es H, alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₈ o cicloalqueno C₄₋₈, comprendiendo opcionalmente cada uno del alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₈ y cicloalqueno C₄₋₈ 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y estando opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de NR⁹R⁹, NR⁹R⁹, OR⁸, SR⁸, OR⁹, SR⁹, C(O)R⁸, OC(O)R⁸, COOR⁸, C(O)R⁹, OC(O)R⁹, COOR⁹, C(O)NR⁸R⁹, C(O)NR⁹R⁸, NR⁹C(O)R⁸, NR⁹C(O)R⁹, NR⁹C(O)NR⁸R⁹, NR⁹C(O)NR⁹R⁸, NR⁹(COOR⁸), NR⁹(COOR⁹),
- 40

$OC(O)NR^9R^9$, $OC(O)NR^9R^9$, $S(O)_2R^9$, $S(O)_2NR^9R^9$, $S(O)_2R^9$, $S(O)_2NR^9R^9$, $NR^9S(O)_2NR^9R^9$, $NR^9S(O)_2NR^9R^9$, $NR^9S(O)_2R^9$ o R^9 ;

5 R^8 es un sistema de anillos monocíclico de 3-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros parcial o completamente saturado o insaturado, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionados dichos heteroátomos de O, N o S, y en el que cada anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R^9 , oxo, NR^9R^9 , OR^9 , SR^9 , $C(O)R^9$ o un anillo de átomos de carbono de 5-6 miembros parcial o completamente saturado o insaturado que incluye opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R^9 ;

10 alternativamente, R^7 y R^8 tomados juntos forman un anillo de átomos de carbono de 5-6 miembros saturado o parcial o completamente insaturado que incluye opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y estando el anillo opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R^9 ; y

15 R^9 es H, halo, haloalquilo, CN, OH, NO_2 , NH_2 , acetilo, alquilo C_{1-8} , alqueno C_{2-8} , alquino C_{2-8} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{4-8} , alquilamino C_{1-8} , dialquilamino C_{1-8} , alcoxilo C_{1-8} , tioalcoxilo C_{1-8} o un sistema de anillos monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros saturado o parcial o completamente insaturado, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionados dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C_{1-8} , alqueno C_{2-8} , alquino C_{2-8} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{4-8} , alquilamino C_{1-8} , dialquilamino C_{1-8} , alcoxilo C_{1-8} , tioalcoxilo C_{1-8} y anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de halo, haloalquilo, CN, NO_2 , NH_2 , OH, oxo, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, metilamina, dimetilamina, etilamina, dietilamina, propilamina, isopropilamina, dipropilamina, diisopropilamina, bencilo o fenilo.

25 5. Compuesto según la reivindicación 4, en el que

R^3 es halo, haloalquilo, alquilo C_{1-8} , CN, OH, -O-alquilo C_{1-8} , -O-haloalquilo, -NH-alquilo C_{1-8} o -N-(alquilo C_{1-8})₂; y

R^5 es H.

6. Un compuesto, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, seleccionado de:

30 3-((2-amino-5-pirimidinil)etil)-1-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-4-metil-2(1H)-piridinona;

3-((2-amino-5-pirimidinil)etil)-1-(3,4-dimetilfenil)-4-metil-2(1H)-piridinona;

1-(1-acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-3-((2-amino-5-pirimidinil)etil)-4-metil-2(1H)-piridinona;

3-((2-amino-5-pirimidinil)etil)-1-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-4-metil-2(1H)-piridinona;

3-((2-amino-5-pirimidinil)etil)-4-metil-1-(3-((trifluorometil)oxi)fenil)-2(1H)-piridinona;

35 3-((2-amino-5-pirimidinil)etil)-4-metil-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2(1H)-piridinona; y

4-metil-3-(3-piridiniletinil)-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2(1H)-piridinona.

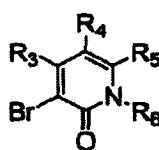
7. Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6.

40 8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, para su uso en el tratamiento de un estado seleccionado del grupo que consiste en enfermedad fibrótica, mastocitosis, la presencia de uno o más tumores de mastocitos, asma grave, artritis reumatoide, esclerodermia, esclerosis múltiple, rinitis crónica asociada a alergia y una combinación de las mismas.

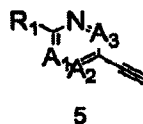
9. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, para su uso en el tratamiento de un estado seleccionado del grupo que consiste en sobreproducción de histamina, enfermedad autoinmunitaria, mastocitosis, cáncer de pulmón de células pequeñas, leucemia mielocítica aguda, leucemia linfocítica aguda, síndrome mielodisplásico, leucemia mielógena crónica, carcinoma colorrectal, carcinoma gástrico, tumor del estroma gastrointestinal, cáncer testicular, glioblastoma, astrocitoma, enfermedades fibróticas incluyendo sin limitación fibrosis pulmonar idiopática y una combinación de los mismos en un sujeto.

50 10. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, para su uso en el tratamiento de una enfermedad fibrótica en un sujeto.

11. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, para su uso en el tratamiento de fibrosis pulmonar idiopática.
12. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un estado anómalo en un sujeto asociado con una aberración en una ruta de transducción de señales de cinasa c-kit; para el tratamiento de un estado seleccionado del grupo que consiste en enfermedad fibrótica, mastocitosis, la presencia de uno o más tumores de mastocitos, asma grave, artritis reumatoide, esclerodermia, esclerosis múltiple, rinitis crónica asociada a alergia y una combinación de las mismas; para el tratamiento de un estado seleccionado del grupo que consiste en sobreproducción de histamina, enfermedad autoinmunitaria, cáncer de pulmón de células pequeñas, leucemia mielocítica aguda, leucemia linfocítica aguda, síndrome mielodisplásico, leucemia mielógena crónica, carcinoma colorrectal, carcinoma gástrico, tumor del estroma gastrointestinal, cáncer testicular, glioblastoma, astrocitoma, fibrosis pulmonar idiopática y una combinación de los mismos en un sujeto.
13. Un procedimiento para sintetizar un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, comprendiendo el procedimiento la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula 4



en la que R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son tal como se definieron en la reivindicación 1, con un compuesto que tiene la fórmula general 5



en la que A^1 , A^2 , A^3 y R^1 son tal como se definieron en la reivindicación 1, en presencia de CuI y paladio para preparar un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1.