

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 433 199**

51 Int. Cl.:

C07D 487/08 (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01)

A61K 31/4995 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 45/08 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.04.2007 E 07742848 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2013 EP 2017279**

54 Título: **Derivados de aminopirimidina que tienen actividad inhibidora selectiva de Aurora-A**

30 Prioridad:

27.04.2006 JP 2006124475

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

09.12.2013

73 Titular/es:

**MSD K.K. (100.0%)
Kitanomaru Square 1-13-12 Kudankita
Chiyoda-ku
Tokyo102-8667 , JP**

72 Inventor/es:

**KATO, TETSUYA;
KAWANISHI, NOBUHIKO;
MITA, TAKASHI;
NAGAI, KEITA;
NONOSHITA, KATSUMASA y
OHKUBO, MITSURU**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 433 199 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

Derivados de aminopirimidina que tienen actividad inhibidora selectiva de Aurora-A.

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de aminopirimidina que son útiles en el campo farmacéutico, y más particularmente, a los que inhiben la proliferación de células tumorales basados en la acción inhibidora selectiva de Aurora A y que exhiben un efecto antitumoral, y también a un inhibidor selectivo de Aurora A y a un agente antitumoral que los contiene.

Técnica anterior

10 La Aurora quinasa es una serina/treonina quinasa implicada en la división celular. Con respecto a la Aurora quinasa, actualmente se conocen tres subtipos de A, B y C, y tienen una homología muy elevada unos con respecto a otros. La Aurora A participa en la maduración y distribución del centrosoma o en la formación del cuerpo fusiforme. Por otra parte, se piensa que la Aurora B participa en la agregación y emparejamiento de los cromosomas, punto de control del huso y división citoplasmática [Nat. Rev. Mol. Cell Biol., N°. 4, pp 842-854]. También se piensa que la Aurora C actúa similarmente como resultado de la interacción con Aurora B [J. Biol. Chem., Epub ahead (2004)]. A partir del hecho de que hasta el momento se ha confirmado una elevada expresión de Aurora A en muchas células cancerígenas; que la elevada expresión de la Aurora A en células normales conduce a la transformación de estirpes celulares normales en roedores; y similar, se reconoce que la Aurora A, que es uno de los oncogenes, es una diana apropiada para un agente antitumoral [EMBO. J., N°. 17, pp. 3052-3065 (1998)].

20 Existe otro informe acerca de que las células cancerígenas en las que la Aurora A se expresa de forma elevada presentan resistencia a paclitaxel [Cancer Cell, Vol. 3, pp. 51-62 (2003)]. Al mismo tiempo, con respecto al inhibidor de Aurora quinasa, el desarrollo de fármacos selectivos de sub-tipo se ha considerado difícil a la vista de la elevada homología entre los subtipos, análisis estructural de proteínas y similares; y aunque se concen informes sobre fármacos tales como ZM447439 que inhiben tanto Aurora A como Aurora B al mismo tiempo [J. Cell Biol., N°. 161, pp. 267-280 (2003); J. Cell Biol., N°. 161, pp. 281-294 (2003); Nat. Med. N°. 10, pp. 262-267 (2004)], no se conoce informe alguno sobre fármacos selectivos de Aurora A. De este modo, en esos informes, se describe el efecto antitumoral únicamente para el caso en el que únicamente se administra un fármaco que inhibe tanto Aurora A como Aurora B al mismo tiempo. Además, también se ha presentado un resultado en el que en un fármaco que inhibe tanto Aurora A como Aurora B al mismo tiempo, la acción inhibidora de Aurora quinasa atenúa la acción de paclitaxel [J. Cell. Biol. N°. 161, pp. 281-294, (2003)].

30 Ahora, se han presentado previamente solicitudes de patente que se refieren a compuestos que tienen acción inhibidora de Aurora quinasa (documento WO 02/057259, patente de EE.UU. N°. 6.664.247, etc.) y también se han presentado solicitudes de patente que se refieren a derivados de aminopiridina (patente de EE.UU. N°. 6.586.424, etc.). El documento US 2003/0004161 A1 describe inhibidores de Aurora-2. No obstante, no existe ningún informe sobre un derivado de aminopiridina que presente una excelente acción inhibidora selectiva de Aurora A hasta la fecha.

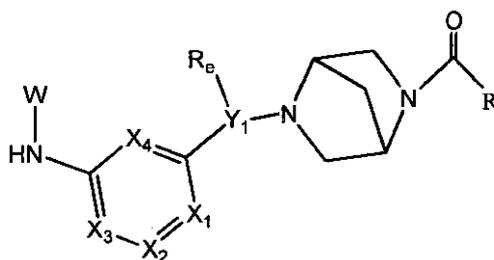
Divulgación de la invención

40 Los problemas que la presente invención debería solucionar son crear nuevos derivados de aminopirimidina que muestren una excelente acción inhibidora selectiva de Aurora A y acción inhibidora de la proliferación celular basadas en lo anterior, así como conseguir una acción sinérgica por medio del uso combinado con otro(s) agente(s) antitumoral(es).

45 Con el fin de solucionar los problemas anteriores, los presentes inventores han sintetizado una variedad de nuevos derivados de aminopirimidina y han descubierto que el compuesto representado por medio de la Fórmula (I) siguiente muestra una excelente acción inhibidora selectiva de Aurora A y acción inhibidora de la proliferación celular basadas en lo anterior, y también lograr una acción sinérgica por medio del uso combinado con otros agentes antitumorales, completando de este modo la invención. Con respecto a esos cánceres que no se han podido tratar de forma completa con agentes antitumorales conocidos tales como paclitaxel - que no se han podido utilizar cantidades suficientes de los agentes debido a los efectos secundarios o la resistencia al fármaco - se espera que la administración del compuesto de acuerdo con la invención o la administración combinada del compuesto de acuerdo con la invención con otro agente antitumoral exhiba un efecto antitumoral excelente (incluyendo la potenciación de la acción debida al otro agente antitumoral) y un efecto de atenuación de los efectos secundarios.

50

De este modo, la invención se refiere a un compuesto de fórmula general I₀:



en la que:

R es fenilo o un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un átomo seleccionado entre N, O y S, en el que el grupo fenilo o el grupo heterocíclico aromático puede estar sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre los siguientes:

- 5
- 1) alquilo inferior;
 - 2) un sustituyente seleccionado entre < grupo sustituyente A₂>; y
 - 3) alquilo inferior que está sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre <grupo sustituyente A₂>, en el que:

10 < grupo sustituyente A₂> es un átomo de halógeno, ciano, hidroxilo, amino, amino alquilo inferior, amino di-alquilo inferior, alcanilo inferior, alcanilamino inferior, carbamoilo, alquilcarbamoilo inferior y alquilsulfonilo inferior;

R_e es un átomo de hidrógeno o alquilo inferior;

X₄ es N;

X₁ es N, X₂ es CH o CX_{2a}, y X₃ es CH;

15 X_{2a} es alquilo inferior; o

X_{2a} es un sustituyente seleccionado entre <grupo sustituyente A₁>, o alquilo inferior que está sustituido con uno o más de los sustituyentes iguales o diferentes seleccionado entre <grupo sustituyente A₁>, en el que el <grupo sustituyente A₁> es un átomo de halógeno; ciano; hidroxilo; alquilamino inferior; amino dialquilo inferior; alcoxi inferior que puede estar sustituido con uno o más grupos hidroxilo; alquiltio inferior; y alquilsulfonilo inferior; o

20 X_{2a} es COOR₁ o CONR₂R₃ en el que;

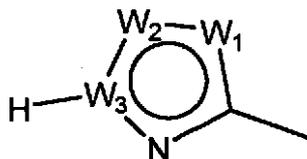
R₁ es un átomo de hidrógeno o alquilo inferior;

R₂ y R₃, que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno un átomo de hidrógeno, alquilo inferior o cicloalquilo; o alternativamente R₂ y R₃ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un grupo heterocíclico alifático de 5 o 6 miembros que contiene al menos un átomo seleccionado entre N, O y S; o

25 X_{2a} es un cicloalquilo de 3 a 6 miembros, en el que dos átomos de hidrógeno que están unidos al mismo átomo de carbono del cicloalquilo pueden estar sustituidos con oxo y dos átomos de carbono vecinos que constituyen el anillo cicloalquilo pueden formar un doble enlace; o alquilo inferior que está sustituido con el cicloalquilo; o

Y₁ es CH o N; no obstante, si Y₁ es CH y R_e es un átomo de hidrógeno, entonces los dos átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos con oxo;

30 W es el siguiente residuo;



en la que:

W₁ es CH, N, NH, O o S;

W₂ es CH, CW_{2a}, N, NW_{2b}, O o S, en la que W_{2a} y W_{2b} son cada uno de forma independiente un átomo de

hidrógeno, átomo de halógeno, ciano, alquilo inferior que tiene de uno a dos átomos de carbono, cicloalquilo que tiene de tres a cinco átomos de carbono, o alquilo inferior que tiene de uno a dos átomos de carbono, que pueden estar sustituidos con uno o más átomos de halógeno;

W_3 es C o N; y

- 5 al menos uno de W_1 , W_2 y W_3 es un átomo de carbono; no obstante dos de W_1 , W_2 y W_3 no son simultáneamente O y S,

alquilo inferior es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

alcoxi inferior es un grupo en el que el alquilo inferior está unido a un átomo de oxígeno;

alquiltio inferior es un grupo en el que el alquilo inferior está unido a un átomo de azufre;

- 10 alquilsulfonilo inferior es un grupo en el que el alquilo inferior está unido a un sulfonilo;

alquilamino inferior es un grupo en el que un amino es N sustituido con un alquilo inferior;

alcanoilo inferior es un grupo en el que el alquilo inferior está unido a carbonilo;

alcanoilamino inferior es un grupo en el que alcanoilo inferior está unido a sulfonilo; y

alquilcarbamoilo inferior es un grupo en el que carbamoilo es N sustituido por un alquilo inferior;

- 15 o un compuesto seleccionado entre:

(a) 2-(((1S, 4S)-5-(2-fluoro-3-(trifluorometil)benzoil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)metil)-N-1H-pirazol-3-ilpirimidin-4-amina;

(b) 2-(((1S, 4S)-5-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)metil)-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)pirimidin-4-amina;

- 20 (c) 2-(((1S, 4S)-5-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)metil)-6-metil-N-1H-pirazol-3-ilpirimidin-4-amina;

(d) 2-(((1S, 4S)-5-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)metil)-N,N-dimetil-6-(1,3-tiazol-2-ilamino)isonicotinamida; o

(e) 6-(((1S, 4S)-5-(2,3-diclorobenzoil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)metil)-N-1H-pirazol-3-ilpirazin-2-amina,

- 25 o uno de sus ésteres o de sus sales farmacéuticamente aceptables.

La invención también se refiere a una preparación combinada para administración simultánea, por separado o secuencial en el tratamiento de cáncer, que comprende dos preparaciones separadas que son:

- 30 (i) una preparación que comprende, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, un compuesto representado por medio de la Fórmula (I₀) anteriormente descrita o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus ésteres; y

- 35 (ii) una preparación que comprende, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, un agente antitumoral seleccionado entre el grupo de agentes alquilantes antitumorales, antimetabolitos antitumorales, antibióticos antitumorales, agentes antitumorales derivados de plantas, compuestos de coordinación de platino antitumorales, derivados de camptotecina antitumorales, inhibidores de tirosina quinasa antitumorales, anticuerpos monoclonales, interferones, modificadores de respuesta biológica y otros agentes antitumorales así como su(s) sal(es) o éster(es) farmacéuticamente aceptable(s), en los que:

el agente alquilante antitumoral es N-óxido de mostaza de nitrógeno, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalano, busulfano, mitobronitol, carbocina, tiotepa, ranimustina, nimustina, temozolomida o carmustina;

- 40 el antimetabolito antitumoral es metotrexato, 6-mercaptopurina ribosido, mercaptopurina, 5-fluorouracilo, tegafur, doxifluridina, carmofur, citarabina, ocfosfato de citarabina, enocitabina, S-1, gemcitabina, fludarabina o pemetrexed disodio;

- 45 el antibiótico antitumoral es actinomicina D, doxorubicina, daunorubicina, neocarzinostatina, bleomicina, peplomicina, mitomicina C, aclarubicina, pirarubicina, epirubicina, zinostatina estimalamer, idarubicina, sirolimus ovalrubicina;

el agente antitumoral derivado de plantas es vincristina, vinblastina, vindesina, etoposido, sobuzoxano,

docetaxel, paclitaxel o vinorelbina;

el compuesto de coordinación de platino antitumoral es cisplatino, carboplatino, nedaplatino o oxaliplatino;

el derivado de camptotecina antitumoral es irinotecano, topotecano o camptotecina;

el inhibidor de tirosina quinasa antitumoral es gefitinib, ematinib, sorafenib, sunitinib, dasatinib o erlotinib;

5 el anticuerpo monoclonal es cetuximab, bevacizumab, rituximab, bevacizumab, alemtuzumab o trastuzumab;

el interfeón es interfeón α , interfeón α -2a, interfeón α -2b, interfeón β , interfeón γ -1a o interfeón γ -n1;

el modificador de respuesta biológica es creстина, lentinano, sizofirano, picibanilo o ubenimex; y

10 el otro agente antitumoral es mitoxantrona, L-asparaginasa, procarbazona, dacarbazina, hidroxycarbamida, pentostatina, tretinoína, alefacept, darbepoetina alfa, anastrozol, exemestano, bicalutamida, leuprorelina, flutamida, fulvestrant, pegaptanib octadisodio, denileucina difitox, aldesleucina, tirotopina alfa, trióxido de arsénico, bortezomib, capecitabina o goserelina.

15 La invención además se refiere a una composición farmacéutica que comprende, junto con un vehículo aceptable farmacéuticamente o un diluyente, un compuesto representado por medio de la Fórmula (I₀) anteriormente descrita o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, y un agente antitumoral seleccionado entre el grupo que consiste en agentes alquilantes antitumorales, antimetabolitos antitumorales, antibióticos antitumorales, agentes antitumorales derivados de plantas, compuestos de coordinación de platino antitumorales, derivados de camptotecina antitumorales, inhibidores de tirosina quinasa antitumorales, anticuerpos monoclonales, modificadores de respuesta biológica y otros agentes antitumorales (en la presente memoria, la definición de cada agente antitumoral es la misma que se ha definido anteriormente) o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables.

25 La invención además se refiere a un procedimiento de tratamiento del cáncer, que comprende administrar de forma simultánea, por separado o secuencialmente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto representado por medio de la Fórmula (I₀) anteriormente descrita o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente antitumoral seleccionado entre el grupo formado por agentes alquilantes antitumorales, antimetabolitos antitumorales, antibióticos antitumorales, agentes antitumorales derivados de plantas, compuestos de coordinación de platino antitumorales, derivados de camptotecina antitumorales, inhibidores de tirosina quinasa antitumorales, anticuerpos monoclonales, interferones, modificadores de respuesta biológica y otros agentes antitumorales (en la presente memoria, la definición de cada agente antitumoral es la misma que se ha definido anteriormente) o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables.

35 Además, la invención se refiere al uso de un inhibidor selectivo de Aurora A para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer; y al uso de un inhibidor selectivo de Aurora A en combinación con un agente antitumoral para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer; y también se refiere a un procedimiento de tratamiento de cáncer en un mamífero (en particular un humano) que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor selectivo de Aurora A; y un procedimiento de tratamiento de cáncer en un mamífero (en particular un humano) que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor selectivo de Aurora A en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente antitumoral.

40 La invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende como principio activo un inhibidor selectivo de Aurora A; y una composición farmacéutica que comprende como principio activo un inhibidor selectivo de Aurora A, junto con un agente antitumoral.

A continuación, se explicarán los símbolos y términos usados en la presente memoria descriptiva.

45 La expresión "alquilo inferior" en la Fórmula (I₀) indica un grupo alquilo ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y sus ejemplos incluyen, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo y hexilo, prefiriéndose entre estos metilo.

El término "arilo" de la Fórmula (I₀) anterior indica un grupo de hidrocarburo aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene de 6 a 14 átomos de carbono, y sus ejemplos específicos incluyen fenilo, naftilo, indenilo y antranilo, siendo entre estos fenilo particularmente preferido.

50 El término "heteroarilo" de la Fórmula (I₀) anterior indica un grupo heterocíclico aromático que contiene al menos un átomo seleccionado entre un átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y átomo de azufre además de átomos de carbono, y sus ejemplos incluyen grupos heterocíclicos monocíclicos de 5 a 7 miembros, y grupos heterocíclicos condensados en los cuales se condensa un anillo de 3 a 8 miembros con el grupo heterocíclico monocíclico anterior, de manera específica tal como tienilo, pirrolilo, furilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirimidinilo,

piridazinilo, isoxazolilo, isoquinolilo, isoindolilo, indazolilo, indolilo, quinoxalinilo, quinolilo, bencimidazolilo y benzofuranilo.

5 La expresión "grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros" en la Fórmula (I₀) anterior indica un grupo cíclico aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un átomo seleccionado entre átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y átomo de azufre además de los átomos de carbono, y sus ejemplos incluyen tienilo, pirrolilo, furilo, tiazolilo, imidazolilo y oxazolilo.

10 La expresión "grupo heterocíclico alifático de 5 o 6 miembros" de la Fórmula (I₀) anterior indica un grupo cíclico alifático de 5 o 6 miembros que contiene al menos un átomo seleccionado entre un átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y átomo de azufre además de átomos de carbono, y sus ejemplos incluyen pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolino, tetrahidrofuranilo, imidazolidinilo, tiomorfolino. También, en el grupo heterocíclico aromático, los dos átomos de hidrógeno unidos al mismo átomo de carbono pueden estar sustituidos con oxo, y los átomos de carbono vecinos que forman el anillo heterocíclico alifático pueden ser un doble enlace.

El término "cicloalquilo" en la Fórmula (I₀) anterior indica un grupo cíclico de 3 a 8 miembros tal como, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

15 La expresión "átomos de halógeno" de la Fórmula (I₀) anterior es, por ejemplo, un átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo o átomo de yodo. Entre ellos, por ejemplo, se prefiere átomo de flúor, átomo de cloro o átomo de bromo.

20 La expresión "alcoxi inferior" en la Fórmula (I₀) anterior indica un grupo en el que el "alquilo inferior" está unido a un átomo de oxígeno, y sus ejemplos incluyen, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentiloxi, neopentiloxi, hexiloxi e isohexiloxi.

La expresión "alquiltio inferior" de la Fórmula (I₀) anterior indica un sustituyente en el que el "alquilo inferior" anteriormente descrito está unido a un átomo de azufre, y sus ejemplos incluyen metiltio, etiltio y butiltio.

La expresión "alquilsulfonilo inferior" en la Fórmula (I₀) anterior indica un sustituyente en el que "alquilo inferior" anteriormente descrito está unido a un sulfonilo, y sus ejemplos incluyen metilsulfonilo, etilsulfonilo y butilsulfonilo.

25 La expresión "alquilamino inferior" en la Fórmula (I₀) anterior indica un sustituyente en el que el amino está N-sustituido con el "alquilo inferior" anteriormente descrito y sus ejemplos incluyen N-metilamino, N-etilamino, N-propilamino, N-isopropilamino, N-butilamino, N-isobutilamino, N-terc-butilamino, N-pentilamino y N-hexilamino.

30 La expresión "dialquilamino inferior" en la Fórmula (I) y Fórmula (I₀) anteriores indica un sustituyente en el que en amino está N,N-disustituido con el "alquilo inferior" anteriormente descrito y sus ejemplos incluyen N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino, N,N-dipropilamino, N,N-diisopropilamino, N,N-dibutilamino, N,N-diisobutilamino, N,N-di-terc-butilamino, N,N-dipentilamino, N,N-dihexilamino, N-etil-N-metilamino y N-metil-N-propilamino.

La expresión "alcanoilo inferior" en la Fórmula (I₀) anterior indica un grupo en el que el "alquilo inferior" anteriormente descrito está unido a un carbonilo, y sus ejemplos incluyen acetilo, propionilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, pivaloilo y pentanoilo.

35 La expresión "alcanoilamino inferior" en la Fórmula (I₀) anterior indica un grupo en el que el "alcanoilo inferior" anteriormente descrito está unido a un amino, y sus ejemplos incluyen acetilamino, propionilamino, butirilamino, isobutirilamino, valerilamino, isovalerilamino, pivaloilamino y pentanoilamino.

40 La expresión "alquilcarbamoilo inferior" en la Fórmula (I₀) anterior indica un sustituyente en el que carbamoilo está N-sustituido con el "alquilo inferior" anteriormente descrito, y sus ejemplos incluyen N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N-propilcarbamoilo, N-isopropilcarbamoilo, N-butilcarbamoilo, N-isobutilcarbamoilo, N-terc-butilcarbamoilo, N-pentilcarbamoilo y N-hexilcarbamoilo.

45 La expresión "inhibidor selectivo de Aurora A" usada en la presente memoria descriptiva es un compuesto o un fármaco que inhibe selectivamente Aurora A en comparación con Aurora B. Preferentemente, el "inhibidor selectivo de Aurora A" es un compuesto o un fármaco cuyas actividades inhibitoras frente a Aurora A son al menos diez veces las actividades frente a Aurora B; y más preferentemente un compuesto o un fármaco cuyas actividades inhibitoras frente a Aurora A son al menos cien veces las actividades frente a Aurora B.

La explicación de la expresión "una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables" o la expresión "vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable" usada en la memoria descriptiva se proporcionará más adelante.

50 La expresión "tratamiento de cáncer" según se usa en la memoria descriptiva significa inhibición de la proliferación celular por medio de la administración de un agente antitumoral a un paciente con cáncer. Preferentemente, este tratamiento permite la retrogresión de la proliferación del cáncer, es decir, la reducción del tamaño de cáncer medible. Más preferentemente, dicho tratamiento elimina por completo el cáncer.

El término "cáncer" según se usa en la memoria descriptiva se refiere a un cáncer sólido y a un cáncer

- hematopoyético. En la presente memoria, ejemplos de cáncer sólido incluyen tumor cerebral, cáncer de cabeza y cuello, cáncer del esófago, cáncer del tiroides, cáncer pulmonar de células pequeñas, cáncer pulmonar que no es de células pequeñas, cáncer de mama, cáncer de estómago, cáncer del conducto biliar y vesícula biliar, cáncer de hígado, cáncer de páncreas, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer de ovarios, corioepitelioma, cáncer de útero, 5 cáncer del cuello uterino, cáncer pélvico renal y ureteral, cáncer vesical, cáncer de próstata, cáncer de peniano, cáncer testicular, cáncer embrionario, tumor de Wilms, cáncer de piel, melanoma maligno, neuroblastoma, osteosarcoma, tumor de Ewing y sarcoma de tejido blando. Por otra parte, ejemplos de cáncer hematopoyético incluyen leucemia aguda, leucemia linfática crónica, leucemia mielocítica crónica, policitemia vera, linfoma cancerígeno, mieloma múltiple y linfoma no-Hodgkin.
- 10 El término "preparación" según se usa en la presente memoria descriptiva incluyen preparaciones orales y preparaciones parenterales. Ejemplos de preparaciones orales incluyen comprimidos, polvos y gránulos, mientras que ejemplos de preparaciones parenterales incluyen preparaciones líquidas esterilizadas tales como disoluciones o suspensiones, específicamente inyecciones o infusiones de goteo. Preferentemente, son inyecciones intravenosas o infusiones de goteo intravenosas, y más preferentemente infusiones de goteo intravenosas.
- 15 La expresión "preparación combinada" según se usa en la presente memoria descriptiva se refiere a esas que comprenden dos o más preparaciones para administración simultánea, separada o secuencial en el tratamiento, y dicha preparación también puede ser la denominada preparación de tipo estuche o composición farmacéutica. La expresión "preparación combinada" también incluye las que tienen una o más preparaciones combinadas de forma adicional con la preparación combinada que comprende dos preparaciones por separado usadas en el tratamiento 20 de cáncer.
- Se pueden combinar las dos preparaciones separadas descritas anteriormente con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, comprendiendo al menos una preparación al menos un agente antitumoral seleccionado entre el grupo que consiste en agentes alquilantes antitumorales, antimetabolitos antitumorales, 25 antibióticos antitumorales, agentes antitumorales derivados de plantas, compuestos de coordinación de platino antitumorales, derivados de camptotecina antitumorales, inhibidores de tirosina quinasa antitumorales, anticuerpos monoclonales, interferones, modificadores de respuesta biológica y otros agentes antitumorales (en la presente memoria, la definición de cada agente antitumoral es la misma que se ha definido anteriormente), o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables. En este caso, al menos una preparación mencionada anteriormente que se ha combinado de manera adicional se puede administrar de forma simultánea, por separado o de forma secuencial con respecto a las dos preparaciones por separado. Por ejemplo, una preparación combinada que comprende tres 30 preparaciones puede incluir la que está formada por una preparación que incluye una preparación que contiene el compuesto representado por medio de la Fórmula (I₀) anterior, una preparación que contiene 5-fluoroacilo y una preparación que contiene leucovorina. En la presente memoria, en la preparación combinada anteriormente mencionada, cualquiera o ambas de las dos preparaciones por separado pueden ser preparaciones parenterales, preferentemente inyecciones o infusiones de goteo, y más preferentemente infusiones de goteo intravenosas. 35
- El término "preparación" de acuerdo con la invención normalmente puede comprender una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Esta técnica de formulación está considerada como el conocimiento técnico común para el experto ordinario en la técnica pertinente y resulta bien conocida. Preferentemente, se pueden preparar 40 infusiones de goteo intravenosas en combinación con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, por medio de varios procedimientos que son bien conocidos en la técnica.
- En el caso de usar la preparación combinada de acuerdo con la invención, el término "administración" según se usa en la presente memoria descriptiva se refiere a administración parenteral y/o administración oral, y preferentemente 45 administración parenteral. De este modo, cuando se administra una preparación combinada, ambas administraciones pueden ser parenterales; una administración puede ser parenteral mientras que la otra puede ser oral; o ambas administraciones pueden ser orales. Preferentemente, ambas preparaciones de la preparación combinada se administran por vía parenteral. En la presente memoria, la expresión "administración parenteral" es, por ejemplo, administración intravenosa, administración subcutánea o administración intramuscular, y preferentemente es administración intravenosa. Incluso cuando se combinan y administran tres o más 50 preparaciones, al menos una preparación se puede administrar por vía parenteral, preferentemente se administra por vía intravenosa, y más preferentemente se administra por medio de infusión intravenosa o inyección intravenosa.
- En la realización de la presente invención, se puede administrar un compuesto representado por medio de la Fórmula (I₀) simultáneamente con otro(s) agente(s) antitumoral(es). Además, es posible administrar el compuesto representado por medio de la Fórmula (I₀) en primer lugar y posteriormente otro agente antitumoral de forma 55 consecutiva, o alternativamente es posible administrar otro agente antitumoral primero y posteriormente el compuesto representado por medio de la Fórmula (I₀) anterior de manera consecutiva. También es posible administrar el compuesto representado por medio de la Fórmula (I₀) en primer lugar y posteriormente administrar por separado otro agente antitumoral trascurrido un rato, o alternativamente es posible administrar otro agente antitumoral en primer lugar y posteriormente administrar por separado el compuesto representado por medio de la Fórmula (I₀) trascurrido un rato. El orden y el intervalo de tiempo para la administración se pueden seleccionar de 60 forma apropiada por parte del experto en la técnica de acuerdo con, por ejemplo, una preparación que contiene el

compuesto representado por medio de la Fórmula (I₀) anterior usado y una preparación que contiene un agente antitumoral que se usa en combinación con el mismo, el tipo de células cancerígenas objeto de tratamiento y el estado del paciente. Por ejemplo, en el caso de administrar el compuesto representado por medio de la Fórmula (I₀) anterior y paclitaxel, preferentemente se administra primero paclitaxel, y posteriormente se administra el compuesto representado por medio de la Fórmula (I₀) anterior de forma secuencial o por separado trascurrido un rato.

El término "simultáneamente" según se usa en la presente memoria se refiere al uso de preparaciones para el tratamiento sustancialmente al mismo tiempo, mientras que la expresión "por separado" se refiere al uso por separado de las preparaciones para el tratamiento en diferentes momentos de manera que, se usa un agente el primer día y se usa otro agente el segundo día del tratamiento. El término "secuencialmente" se refiere al uso de preparaciones en un orden tal que, por ejemplo, se usa en primer lugar un agente y se usa otro agente después de un período de tiempo predeterminado para el tratamiento.

La expresión "agente alquilante antitumoral" según se usa en la presente memoria descriptiva se refiere a un agente alquilante que tiene actividad antitumoral, y la expresión "agente alquilante" se refieren genéricamente en la presente memoria a un grupo alquilo en la reacción de alquilación en la cual el átomo de hidrógeno de un compuesto orgánico está sustituido por un grupo alquilo. La expresión "agente alquilante antitumoral" se puede ejemplificar por medio de N-óxido mostaza de nitrógeno, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalano, busulfano, mitobronitol, carbocouona, tiotepa, ranimustina, nimustina, temozolomida o carmustina.

La expresión "antimetabolito antitumoral" según se usa en la memoria descriptiva se refiere a un antimetabolito que tiene actividad antitumoral, y el término "antimetabolito" incluye en la presente memoria, en sentido amplio, sustancias que perturban el metabolismo normal y sustancias que inhiben el sistema de transferencia de electrones para evitar la producción de intermedios ricos en energía, debido a las similitudes estructurales con los metabolitos que son importantes para los organismos vivos (tales como vitaminas, coenzimas, amino ácidos y sacáridos). La expresión "antimetabolito antitumoral" se puede ejemplificar por medio de metotrexato, 6-mercaptopurin ribósido, mercaptopurina, 5-fluorouracilo, tegafur, doxifluridina, carmofur, citarabina, ocfosfato de citarabina, enocitabina, S-1, gemcitabina, fludarabina o pemetrexed disodio, y se prefieren 5-fluorouracilo, S-1, gemcitabina y similares.

La expresión "antibiótico antitumoral" según se usa en la memoria descriptiva se refiere a un antibiótico que tiene actividad antitumoral, y el "antibiótico" incluye sustancias que son producidas por microorganismos y que inhiben la proliferación celular y otras funciones de los microorganismos y de otros organismos vivos. La expresión "antibiótico antitumoral" se puede ejemplificar por medio de actinomicina D, doxorubicina, daunorubicina, neocarzinostatina, bleomicina, peplomycin, mitomicina C, aclarubicina, pirarubicina, epirubicina, zinostatina estimalamer, idarubicina, sirolimus orvalrubicina.

La expresión "agente antitumoral derivados de plantas" según se usa en la memoria descriptiva incluye compuestos que tienen actividades antitumorales que procedente de plantas, o compuestos preparados aplicando modificación química a los anteriores compuestos. La expresión "agente antitumoral procedente de planta" se puede ejemplificar por medio de vincristina, vinblastina, vindesina, etopósido, sobuzoxano, docetaxel, paclitaxel o vinorelbina, prefiriéndose docetaxel y paclitaxel.

La expresión "derivado de camptotecina antitumoral" según se usa en la memoria descriptiva se refiere a compuestos que están relacionados estructuralmente con camptotecina y que inhiben la proliferación de células cancerígenas, incluyendo camptotecina de por sí. La expresión "derivado de camptotecina antitumoral" no está particularmente limitada a, sino que se puede ejemplificar por medio de, camptotecina, 10-hidroxycamptotecina, topotecano, irinotecano o 9-aminocamptotecina, prefiriéndose camptotecina, topotecano e irinotecano. Además, irinotecano se metaboliza in vivo e inhibe el efecto antitumoral tal como SN-38. Se piensa que el mecanismo de acción y la actividad de los derivados de camptotecina son virtualmente los mismos que los de camptotecina (por ejemplo, Nitta y col., Gan to Kagaky Ryoho, 14, 850-857 (1987)).

La expresión "compuesto de coordinación de platino antitumoral" según se usa en la memoria descriptiva se refiere a un compuesto de coordinación de platino que tiene actividad antitumoral y la expresión "compuesto de coordinación de platino" se refiere en la presente memoria a un compuesto de coordinación de platino que proporciona platino en forma iónica. Compuestos de platino preferidos incluyen cisplatino, ión cis-diaminodiacuoplatino (II); cloruro de cloro(dietielentriamino)-platino (II); dicloro(etilendiamino)-platino (II); diamino(1,1-ciclobutanodicarboxilato)platino (II) (carboplatino); espiroplatino; iproplatino; diamino(2-etilmalonato) platino (II); etilendiaminomalonatoplatino (II); (4-carboxifalato)(1,2-diaminociclohexano)platino (II); (1,2-diaminociclohexano)-(isocitrato)platino (II); (1,2-diaminociclohexano)oxalatoplatino (II); ormaplatino; tetraplatino; carboplatino; nedaplatino y oxaliplatino, prefiriéndose carboplatino u oxaliplatino. Además, se conocen otros compuestos de coordinación de platino antitumorales mencionados en la memoria descriptiva y se encuentran disponibles comercialmente y/o se pueden producir por la persona experta ordinaria en la técnica por medio de técnicas convencionales.

La expresión "inhibidor de tirosina quinasa antitumoral" según se usa en la memoria descriptiva se refiere a un inhibidor de tirosina quinasa que tiene actividad antitumoral, y la expresión "inhibidor de tirosina quinasa" se refiere a una sustancia química que inhibe la "tirosina quinasa" que transfiere un grupo α - γ -fosfato de ATP a un grupo hidroxilo de un tirosina específica de una proteína. La expresión "inhibidor de tirosina quinasa antitumoral" se puede

ejemplificar por medio de gefitinib, imatinib, sorafenib, sunitinib, dasatinib o erlotinib.

La expresión "anticuerpo monoclonal" según se usa en la memoria descriptiva, que también se conoce como anticuerpo clonal individual, se refiere a un anticuerpo producido por medio de un célula que produce anticuerpos monoclonales, y sus ejemplos incluyen cetuximab, bevacizumab, rituximab, alemtuzumab o trastuzumab.

- 5 El término "interferón" según se usa en la memoria descriptiva se refiere a un interferón que tiene actividad antitumoral, y es una glucoproteína que tiene un peso molecular de aproximadamente 20.000 que se produce y se segrega por parte de la mayoría de las células animales tras infección vírica. Tiene no solo el efecto de inhibir la proliferación vírica sino también varios mecanismos inmuno efectores que incluyen la inhibición de la proliferación de células (en particular, células tumorales) y la mejora de la actividad de los linfocitos citolíticos naturales, designándose de este modo como un tipo de citocina. Ejemplos de "interferón" incluyen interferón α , interferón α -2a, interferón α -2b, interferón β - interferón γ -1a e interferón γ -n1.

- 15 La expresión "modificador de respuesta biológica" según se usa en la memoria descriptiva es el denominado modificador de respuesta biológica o BRM y generalmente es el término genérico para sustancias o fármacos para modificar los mecanismos de defensa de los organismos vivos o las respuestas biológicas tales como supervivencia, proliferación o diferenciación de células de tejidos con el fin de dirigirlos para que sean útiles para un individuo frente a un tumor, infección u otras enfermedades. Ejemplos de "modificador de respuesta biológica" incluyen crestinina, lentinano, sizofirano, picibanilo y ubenimex.

- 20 La expresión "otro agente antitumoral" según se usa en la memoria descriptiva se refiere a un agente antitumoral que no pertenece a ninguno de los agentes anteriormente descritos que tienen actividades antitumorales. Ejemplos de "otro agente antitumoral" incluyen mitoxantrona, L-asparaginasa, procarbazona, dacarbazina, hidroxycarbamida, pentostatina, tretinoína, alefacept, darbepeoetina alfa, anastrozol, exemestano, bicalutamida, leuprorelina, flutamida, fulvestrant, pegaptanib octasodio, denilucina diftotox, adesleucina, tirotropina alfa, tiróxido de arsénico, bortezomib, capecitabina y goserelina.

- 25 Las expresiones descritas anteriormente "agente alquilante antitumoral", "antimetabolito antitumoral", "antibiótico antitumoral", "agente antitumoral derivado de plantas", "compuesto de coordinación de platino antitumoral", "derivado de camptotecina antitumoral", "inhibidor de tirosina quinasa antitumoral", "anticuerpo monoclonal", "interferón", "modificador de respuesta biológica" y "otro agente antitumoral" se conocen bien y bien se encuentran disponibles comercialmente o bien se pueden producir por parte de la persona experta en la técnica por medio de procedimientos conocidos de por sí o por medio de procedimientos conocidos o convencionales. El proceso de preparación de gefitinib se describe, por ejemplo, en el documento USP N^o. 5.770.599; el proceso de preparación de cetuximab se describe, por ejemplo, en el documento WO 96/40210; el proceso de preparación de bevacizumab se describe, por ejemplo, en el documento WO 94/10202; el proceso de preparación de oxaliplatino se describe, por ejemplo, en los documentos USP Nos. 5.420.319 y 5.959.133; el proceso de preparación de gemcitabina se describe, por ejemplo, en los documentos USP Nos. 5.434.254 y 5.223.608; y el proceso de preparación de camptotecina se describe en los documentos USP Nos. 5.162.532, 5.247.089, 5.191.082, 5.200.524, 5.243.050 y 5.321.140; el proceso de preparación de irinotecano se describe, por ejemplo, en el documento USP N^o. 4.604.463; el proceso de preparación de topotecano se describe, por ejemplo, en el documento USP N^o. 5.734.056; el proceso de preparación de temozolomida se describe, por ejemplo, en el documento JP-B N^o. 4-5029; y el proceso de preparación de rituximab se describe, por ejemplo, en el documento JP-W N^o. 2-503143.

- 40 Los agentes alquilantes antitumorales anteriormente mencionados se encuentran disponibles comercialmente, como queda ejemplificado por medio de los siguientes: N-óxido mostaza de nitrógeno de Mitsubishi Pharma Corp., como Nitromin (nombre comercial); ciclofosfamida de Shionogi & Co., Ltd. como Endoxan (nombre comercial); iofosfamida de Shionogi & Co., Ltd. como Ifomide (nombre comercial); melfalano de GlaxoSmithKline Corp., como Alkeran (nombre comercial); busulfano de Takeda Pharmaceutical Co., Ltd. como Mablin (nombre comercial); mitobronitol de Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd. como Myebrol (nombre comercial); carbocina de Sankyo Co., Ltd. como Esquinon (nombre comercial); tiotepa de Sumitono Pharmaceutical Co., Ltd. como Tespamin (nombre comercial); ranimustina de Mitsubishi Pharma Corp., como Cymerin (nombre comercial); nimustina de Sankyo Co., Ltd. como Nidran (nombre comercial); temozolomida de Schering Corp., como Temodar (nombre comercial); y carmustina de Guilford Pharmaceuticals Inc. como Gliadel Wafer (nombre comercial).

- 50 Los antimetabolitos antitumorales mencionados anteriormente se encuentran disponibles comercialmente, como queda ejemplificado por medio de los siguientes: metotrexato de Takeda Pharmaceutical Co., Ltd. como Methotrexate (nombre comercial); 6-mercaptopurina ribósido de Aventis Corp. como Thioinosine (nombre comercial); mercaptopurina de Takeda Pharmaceutical Co., Ltd. como Leukerin (nombre comercial); 5-fluorouracilo de Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd. como 5-FU (nombre comercial); tegafur de Taiho Pharmaceutical Co., Ltd. como Futrafal (nombre comercial); doxifluridina de Nippon Roche Co., Ltd. como Furutulon (nombre comercial); carmofur de Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd. como Yamfur (nombre comercial); citarabina de Nippon Shinyaku Co., Ltd. como Cytocide (nombre comercial); octofosfato de citarabina de Nippon Kayaku Co., Ltd. como Stracid (nombre comercial); enocitabina de Asahi Kasei Corp., como Sanrabin (nombre comercial); S-1 de Taiho Pharmaceutical Co., Ltd. como TS-1 (nombre comercial); gemcitabina de Eli Lilly & Co como Gemzar (nombre comercial); fludarabina de Nippon Schering Co., Ltd. como Fludara (nombre comercial); y pemetrexed disodio de Eli Lilly & Co. como Alimta

(nombre comercial).

Los antibióticos antitumorales anteriormente mencionados están disponibles comercialmente, como queda ejemplificado por medio de los siguientes: actinomicina D de Banyu Pharmaceutical Co., Ltd. como Cosmegen (nombre comercial); doxorubicina de Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd. como adriacin (nombre comercial); 5 daunorubicina de Meiji Seika Kaisha Ltd como Daunomycin; neocarzinostatina de Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd. como Neocarzinostatin (nombre comercial); bleomicina de Nippon Kayaku Co., Ltd. como Bleo (nombre comercial); pepromicina de Nippon Kayaku Co., Ltd. como Peppo (nombre comercial); mitomicina C de Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd. como Mitomycin (nombre comercial); aclarubicina de Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd. como Aclacinon (nombre comercial); 10 pirarubicina de Nippon Kayaku Co., Ltd. como Pinorubicin (nombre comercial); epirubicina de Pharmacia Corp. como Pharmorubicin (nombre comercial); zinostatina estimalamer de Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd. como Smancs (nombre comercial); idarubicina de Pharmacia Corp. como Idamycin (nombre comercial); sirolimus de Wyeth Corp. como Rapamune (nombre comercial); y valrubicina de Anthra Pharmaceuticals Inc. como Valstar (nombre comercial).

Los agentes antitumorales derivados de plantas anteriormente mencionados se encuentran disponibles comercialmente, como queda ejemplificado por medio de los siguientes: vincristina de Shionogi & Co., Ltd. como Oncovin (nombre comercial); vinblastina de Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd. como Vinblastine (nombre comercial); vindestina de Shionogi & Co., Ltd. como Fildesin (nombre comercial); etopósido de Nippon Kayaku Co., Ltd. como Lastet (nombre comercial); sobuzoxano de Zenyaku Kogyo Co., Ltd. como Perazolin (nombre comercial); docetaxel de Aventis Corp. como Taxotere (nombre comercial); paclitaxel de Bristol-Myers Squibb Co. como Taxol (nombre 15 comercial); y vinorelbina de Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd. como Navelbine (nombre comercial).

Los compuestos de coordinación de platino antitumorales anteriormente mencionados se encuentran disponibles comercialmente, como queda ejemplificado por medio de los siguientes: cisplatino de Nippon Kayaku Co., Ltd. como Randa (nombre comercial); carboplatino de Bristol-Myers Squibb Co. como Paraplatin (nombre comercial); nedaplatino de Shionogi & Co., Ltd. como Aqupla (nombre comercial); y oxaliplatino de Sanofi-Syntehlabo Co., como Eloxatin (nombre comercial). 25

Los derivados de camptotecina antitumorales anteriormente mencionados se encuentran disponibles comercialmente, como queda ejemplificado por medio de los siguientes: irinotecano de Yakult Honsha Co., Ltd. como Campto (nombre comercial); topotecano de GlaxoSmithKline Corp. como Hycamtin (nombre comercial); y camptotecina de Aldrich Chemical Co., Inc. EE.UU.

Los inhibidores de tirosina quinas antitumorales anteriormente mencionados se encuentran disponibles comercialmente, como queda ejemplificado por medio de los siguientes: gefitinib de AstraZeneca Corp., como Iressa (nombre comercial); imatinib de Novartis AG como Gleevec (nombre comercial); sorafenib de Bayer como Nexavar(nombre comercial); sunitinib de Pfizer como Sutent (nombre comercial); dasatinib de Bristol Myers Squibb como Sprycel (nombre comercial); y erlonitbi de OSI Pharmaceuticals Inc. como Tarceva (nombre comercial). 30

Los anticuerpos monoclonales anteriormente mencionados están disponibles comercialmente, como queda ejemplificado por medio de los siguientes: cetuximab de Bristol-Myers Squibb Co. como Erbitux (nombre comercial); bevacizumab de Genentech, Inc. como Avastin (nombre comercial); rituximab de Biogen Idec. Inc. como Rituxan (nombre comercial); alemtuzumab de Berlex Inc. como Campath (nombre comercial); y trastuzumab de Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. como Herceptin (nombre comercial). 35

Los interferones anteriormente mencionados se encuentran disponibles comercialmente, como queda ejemplificado por medio de los siguientes: interferón α de Sumitomo Pharmaceutical Co., Ltd. como Sumiferon (nombre comercial); interferón α -2a de Takeda Pharmaceutical Co., Ltd. como Canferon-A (nombre comercial); interferon α -2b de Shering-Plough Corp. como Intron A (nombre comercial); interferon β de Mochida Pharmaceutical Co., Ltd. como IFN β (nombre comercial); interferón γ -1a de Shionogi % Co., Ltd. como Imunomax- γ (nombre comercial); e 40 interferón γ -n1 de Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. como Ogamma (nombre comercial).

Los modificadores de respuesta biológica anteriormente mencionados se encuentran disponibles comercialmente, como queda ejemplificado por medio de los siguientes: crestina de Sankyo Co., Ltd. como krestin (nombre comercial); lentinano de Aventis Corp. como Lentinan (nombre comercial); sizofirano de Kaken Seiyaku Co., Ltd. como Sonifiran (nombre comercial); picibanilo de Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. como Picibanil (nombre 50 comercial); y ubenimex de Nippon Kayaku Co., Ltd. como Bestatin (nombre comercial).

Los otros agentes antitumorales anteriormente mencionados se encuentran disponibles comercialmente, como queda ilustrado por medio de los siguientes: mitoxantrona de Wyeth Lederle Japan, Ltd. como Novantrone (nombre comercial); L-asparaginasa de Kyowa Kakko Kogyo Co., Ltd. como Leunase (nombre comercial); procarbazona de Nippon Roche Co., Ltd. como Natulan (nombre comercial); dacarbazina de Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd. como Dacarbazine (nombre comercial); hidroxycarbamida de Bristol-Myers Squibb Co., como Hydrea (nombre comercial); 55 pentostatina de Kagaky Oyobi Kessei Ryoho Kenkyusho como Coforin (nombre comercial); tretinoína de Nippon Roche Co., Ltd. como Vesanoid (nombre comercial); alefacept de Biogen Idec Inc. como Amevine (nombre comercial); darbeopetina alfa de Amagen Inc. como Aranesp (nombre comercial); anastrozol de AstraZeneca Corp.

- como Arimidex (nombre comercial); exemestano de Pfizer Inc. como Aromasin (nombre comercial); bicalutamida de AstraZeneca Corp. como Casodez (nombre comercial); leuprorelina de Takeda Pharmaceutical Co., Ltd. como Leuplin (nombre comercial); flutamida de Shchering-Plough Corp. como Eulexin (nombre comercial); fulvestrant de AstraZeneca Corp. como Faslodex (nombre comercial); pegaptanib octasodio de Gilead Sciences, Inc. como Macugen (nombre comercial); denileucin diftotox de Ligan Pharmaceuticals Inc. como Ontak (nombre comercial); aldesleucin de Chiron Corp. como Proleukin (nombre comercial); tiotropina alfa de Genzyme Corp. como Thyrogen (nombre comercial); tiróxido de arsénico de Cell Therapeutics, Inc. como Trisenox (nombre comercial); bortezomib de Millennium Pharmaceuticals, Inc. como Velcade (nombre comercial); capecitabina de Hoffman-La Roche, Ltd. como Xeloda (nombre comercial); y goserelina de AstraZeneca Corp. como Zoladex (nombre comercial).
- 5 La expresión "agente antitumoral" según se usa en la memoria descriptiva incluye el "agente alquilante antitumoral", "antimetabolito antitumoral", "antibiótico antitumoral", "agente antitumoral derivado de plantas", "compuesto de coordinación de platino antitumoral", "derivado de camptotecina antitumoral", "inhibidor de tirosina quinasa antitumoral", "anticuerpo monoclonal", "interferón", "modificador de respuesta biológica" y "otro agente antitumoral".
- 10 La expresión "derivado de aminopiridina" según se usa en la memoria descriptiva incluye, pero sin limitarse a, cualquier compuesto que tenga un grupo piridilo o un grupo análogo de piridina, cualquiera de los cuales está sustituido con un grupo amino. Se ejemplifica por medio de un compuesto de Fórmula General (I₀) anterior, y más preferentemente un compuesto cualquiera de (a) a (e) anteriormente mencionados: un compuesto que es:
- 15 (a) 2-(((1S, 4S)-5-(2-fluoro-3-(trifluorometil)benzoil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)metil)-N-1H-pirazol-3-ilpirimidin-4-amina (Ejemplo 6);
- 20 (b) 2-(((1S, 4S)-5-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)metil)-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)pirimidin-4-amina (Ejemplo 9);
- (c) 2-(((1S, 4S)-5-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)metil)-6-metil-N-1H-pirazol-3-ilpirimidin-4-amina (Ejemplo 1);
- 25 (d) 2-(((1S, 4S)-5-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)metil)-N,N-dimetil-6-(1,3-tiazol-2-ilamino)isonicotinamida (Ejemplo 21); o
- (e) 6-(((1S, 4S)-5-(2,3-diclorobenzoil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)metil)-N-1H-pirazol-3-ilpirazin-2-amina (Ejemplo 10) o una de sus sales o sus ésteres farmacéuticamente aceptables.

Las realizaciones del compuesto representado por medio de la Fórmula General (I₀) anterior se ilustrarán con más detalle.

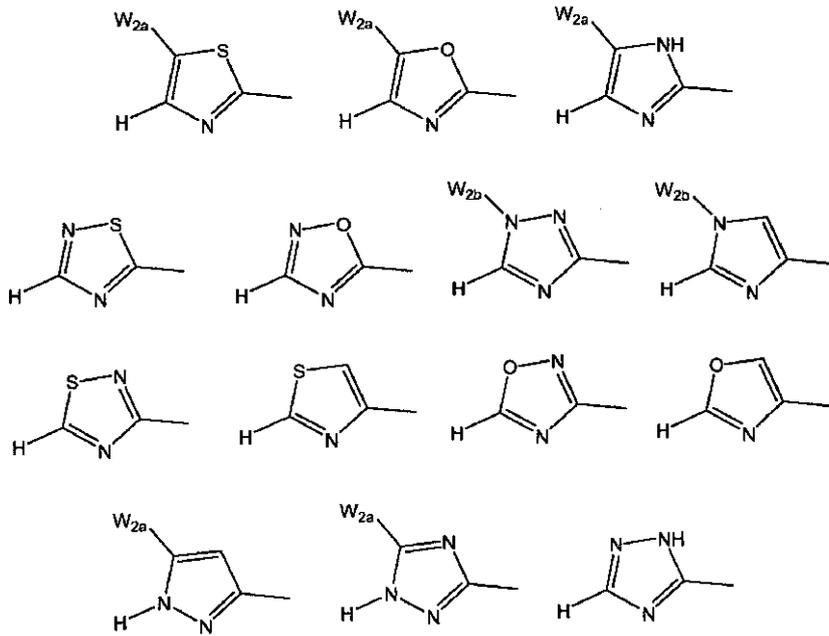
- 30 Más preferentemente, R es fenilo de los cuales las posiciones 2 y 3 están sustituidas con dos sustituyentes, que son iguales o diferentes, seleccionados entre átomo de halógeno, metilo que puede estar sustituido con uno a tres átomos de halógeno y ciano.

- R es de forma particularmente preferida fenilo que está sustituido con átomos de halógeno idénticos o diferentes en las posiciones 2 y 3, o alternativamente fenilo que está sustituido con un átomo de halógeno, y metilo sustituido con uno a tres átomos de halógeno idénticos o diferentes en las posiciones 2 y 3, respectivamente.
- 35

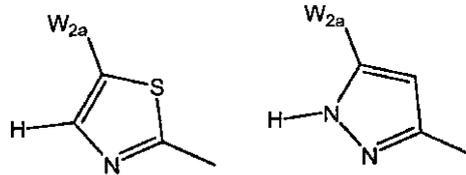
R_e es preferentemente un átomo de hidrógeno.

Por favor, nótese que el anillo diazabicyclo de la Fórmula (I₀) anterior incluye todos los estereoisómeros posibles.

Preferentemente, W está seleccionado entre los siguientes



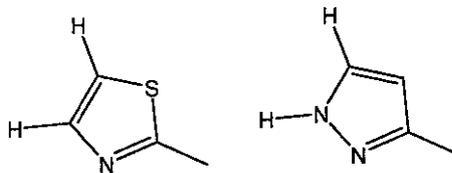
Más preferentemente, W está seleccionado entre los siguientes:



en la que W_{2a} es un átomo de hidrógeno, ciano, o metilo que puede estar sustituido con uno a tres átomos de flúor.

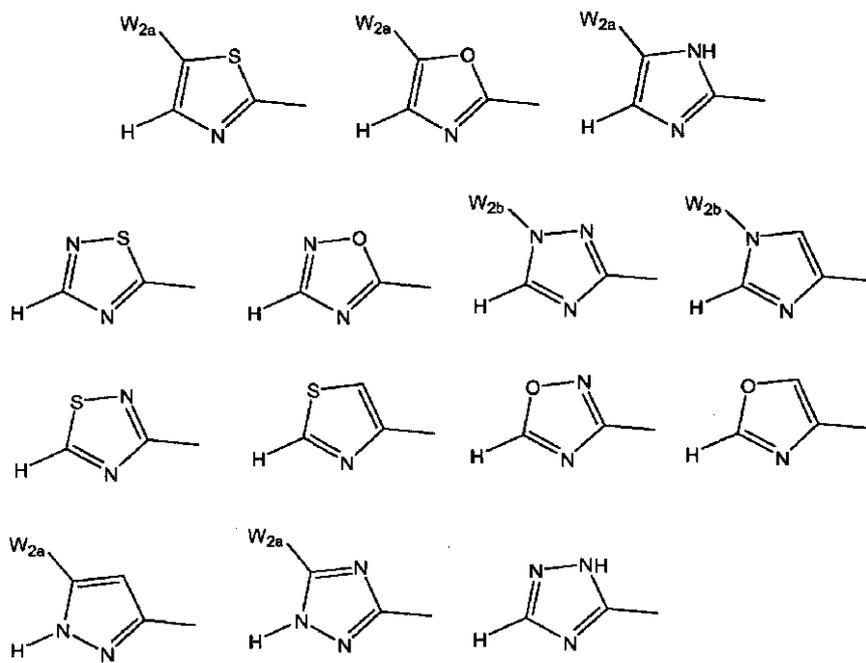
5

De forma particularmente preferida W está seleccionado entre los siguientes:



También se puede expresar una realización preferida del compuesto de Fórmula (10) anterior como se muestra a continuación:

- 10 (1) El compuesto de la Fórmula (10) anterior o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, en la que W está seleccionado entre:



o

(2) El compuesto que se describe en el apartado (1) anterior o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, en la que:

5 n_1 es 0;

n_2 es 0; y

R es fenilo o un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un átomo seleccionado entre N, O y S, en el que el grupo fenilo o heterocíclico aromático puede estar sustituido por uno o más de los sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre los siguientes;

10 1) alquilo inferior;

2) un sustituyente seleccionado entre < grupo sustituyente A₂>; y

3) alquilo inferior que está sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre < grupo sustituyente A₂>, en el que:

15 < grupo sustituyente A₂> es un átomo de halógeno, ciano, hidroxilo, amino, amino alquilo inferior, amino di-alquilo inferior, alcanilo inferior, alcanilamino inferior, carbamilo, alquilcarbamilo inferior y alquilsulfonilo inferior;

o

(3) El compuesto que se ha descrito en el apartado (2) anterior o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, en el que Y₁ es CH y R_e es un átomo de hidrógeno; o

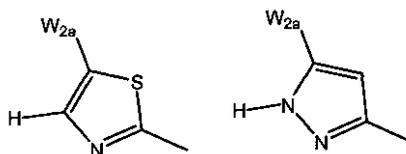
20 (4) El compuesto que se ha descrito en el apartado (3) anterior o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, en el que:

X₄ es N y el número de átomos de nitrógeno entre X₁, X₂ y X₃ es casi uno; y

25 R es fenilo del cual las posiciones 2 y 3 están sustituidas por dos sustituyentes, que son iguales o diferentes, seleccionados entre un átomo de halógeno, metilo que puede estar sustituido con uno a tres átomos de halógeno, y ciano; o

(5) El compuesto que se ha descrito anteriormente en el apartado (4) o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, en el que

W está seleccionado entre:



en la que W_{2a} es un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, ciano, o metilo que puede estar sustituido por uno a tres átomos de flúor; o

5 (6) El compuesto que se ha descrito en el apartado (5) anterior o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, en el que: X_4 es N, X_1 es N, X_2 es CH o CX_{2a} y X_3 es CH; o

y X_{2a} es un alquilo inferior; átomo de halógeno; $CONR_2R_3$ en la que R_2 y R_3 son cada uno de forma independiente un átomo de hidrógeno o un alquilo inferior que puede estar sustituido; o un cicloalquilo de 3 a 6 miembros que puede estar sustituido; o

10 (7) El compuesto que se ha descrito anteriormente en el apartado (6) o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, en el que R es fenilo de los cuales las posiciones 2 y 3 están sustituidas por átomos de halógeno iguales o diferentes, o alternativamente R es fenilo del cual las posiciones 2 y 3 están sustituidas por un átomo de halógeno y metilo sustituido por uno a tres átomos de halógeno, respectivamente; o

(8) Un compuesto que es:

15 (a) 2-(((1S, 4S)-5-(2-fluoro-3-(trifluorometil)benzoil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)metil)-N-1H-pirazol-3-ilpirimidin-4-amina;

(b) 2-(((1S, 4S)-5-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)metil)-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)pirimidin-4-amina;

20 (c) 2-(((1S, 4S)-5-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)metil)-6-metil-N-1H-pirazol-3-ilpirimidin-4-amina;

(d) 2-(((1S, 4S)-5-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)metil)-N,N-dimetil-6-(1,3-tiazol-2-ilamino)isonicotinamida; o

(e) 6-(((1S, 4S)-5-(2,3-diclorobenzoil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)metil)-N-1H-pirazol-3-ilpirazin-2-amina o una de sus sales o sus ésteres farmacéuticamente aceptables.

25 Además, en la preparación combinada que comprende dos preparaciones por separado de acuerdo con la invención, preferentemente cualquiera o de las dos preparaciones por separado o ambas son preparaciones parenterales, y más preferentemente cualquiera de las dos preparaciones separadas o ambas son inyecciones o infusiones de goteo.

30 La preparación combinada que comprende dos preparaciones por separado de acuerdo con la invención es preferentemente de tal modo que una de las preparaciones es una preparación que contiene los siguientes:

(a) 2-(((1S, 4S)-5-(2-fluoro-3-(trifluorometil)benzoil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)metil)-N-1H-pirazol-3-ilpirimidin-4-amina;

(b) 2-(((1S, 4S)-5-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)metil)-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)pirimidin-4-amina;

35 (c) 2-(((1S, 4S)-5-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)metil)-6-metil-N-1H-pirazol-3-ilpirimidin-4-amina;

(d) 2-(((1S, 4S)-5-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)metil)-N,N-dimetil-6-(1,3-tiazol-2-ilamino)isonicotinamida; o

40 (e) 6-(((1S, 4S)-5-(2,3-diclorobenzoil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)metil)-N-1H-pirazol-3-ilpirazin-2-amina,

o una de sus sales o sus ésteres farmacéuticamente aceptables; y

la otra preparación es una preparación que contiene paclitaxel o docetaxel, o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, la preparación combinada que comprende dos preparaciones por separado de acuerdo con la

invención es más preferentemente de tal modo que una de las preparaciones es una preparación que contiene los siguientes:

- 5 (a) 2-(((1S, 4S)-5-(2-fluoro-3-(trifluorometil)benzoil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)metil)-N-1H-pirazol-3-ilpirimidin-4-amina;
- (b) 2-(((1S, 4S)-5-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)metil)-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)pirimidin-4-amina;
- 10 (c) 2-(((1S, 4S)-5-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)metil)-6-metil-N-1H-pirazol-3-ilpirimidin-4-amina;
- (d) 2-(((1S, 4S)-5-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)metil)-N,N-dimetil-6-(1,3-tiazol-2-ilamino)isonicotinamida; o
- (e) 6-(((1S, 4S)-5-(2,3-diclorobenzoil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)metil)-N-1H-pirazol-3-ilpirazin-2-amina,

o una de sus sales o sus ésteres farmacéuticamente aceptables; y

- 15 la otra preparación es una preparación que contiene paclitaxel o docetaxel, o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Además, la preparación combinada que comprende, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, dos preparaciones por separado de acuerdo con la invención puede además combinarse con al menos una preparación que contiene un agente antitumoral seleccionado entre el grupo que consiste en agentes alquilantes antitumorales, antimetabolitos antitumorales, antibióticos antitumorales, agentes antitumorales derivados de plantas, compuestos de coordinación de platino antitumorales, derivados de camptotecina antitumorales, inhibidores de tirosina quinasa antitumorales, anticuerpos monoclonales, interferones, modificadores de respuesta biológica y otros agentes antitumorales (en la presente memoria, la definición de cada agente antitumoral es la misma que se ha definido anteriormente), o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables.

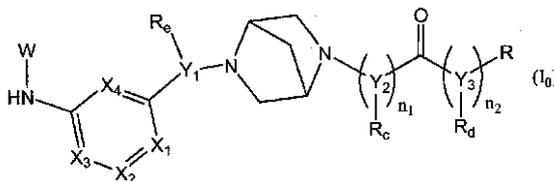
También, la composición farmacéutica de acuerdo con la invención contiene preferentemente los siguientes:

- 25 (a) 2-(((1S, 4S)-5-(2-fluoro-3-(trifluorometil)benzoil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)metil)-N-1H-pirazol-3-ilpirimidin-4-amina;
- (b) 2-(((1S, 4S)-5-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)metil)-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)pirimidin-4-amina;
- 30 (c) 2-(((1S, 4S)-5-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)metil)-6-metil-N-1H-pirazol-3-ilpirimidin-4-amina;
- (d) 2-(((1S, 4S)-5-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)metil)-N,N-dimetil-6-(tiazol-2-ilamino)isonicotinamida; o
- (e) 6-(((1S, 4S)-5-(2,3-diclorobenzoil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)metil)-N-1H-pirazol-3-ilpirazin-2-amina,

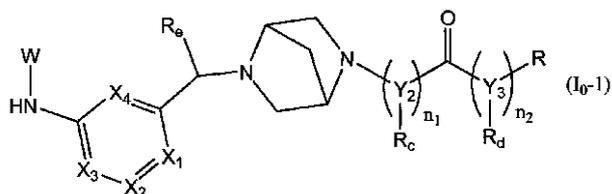
- 35 o una de sus sales o sus ésteres farmacéuticamente aceptables; y paclitaxel o docetaxel o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Descripción del proceso para la preparación del compuesto de Fórmula General (I₀)

Entre los compuestos representados por medio de la Fórmula General (I₀):

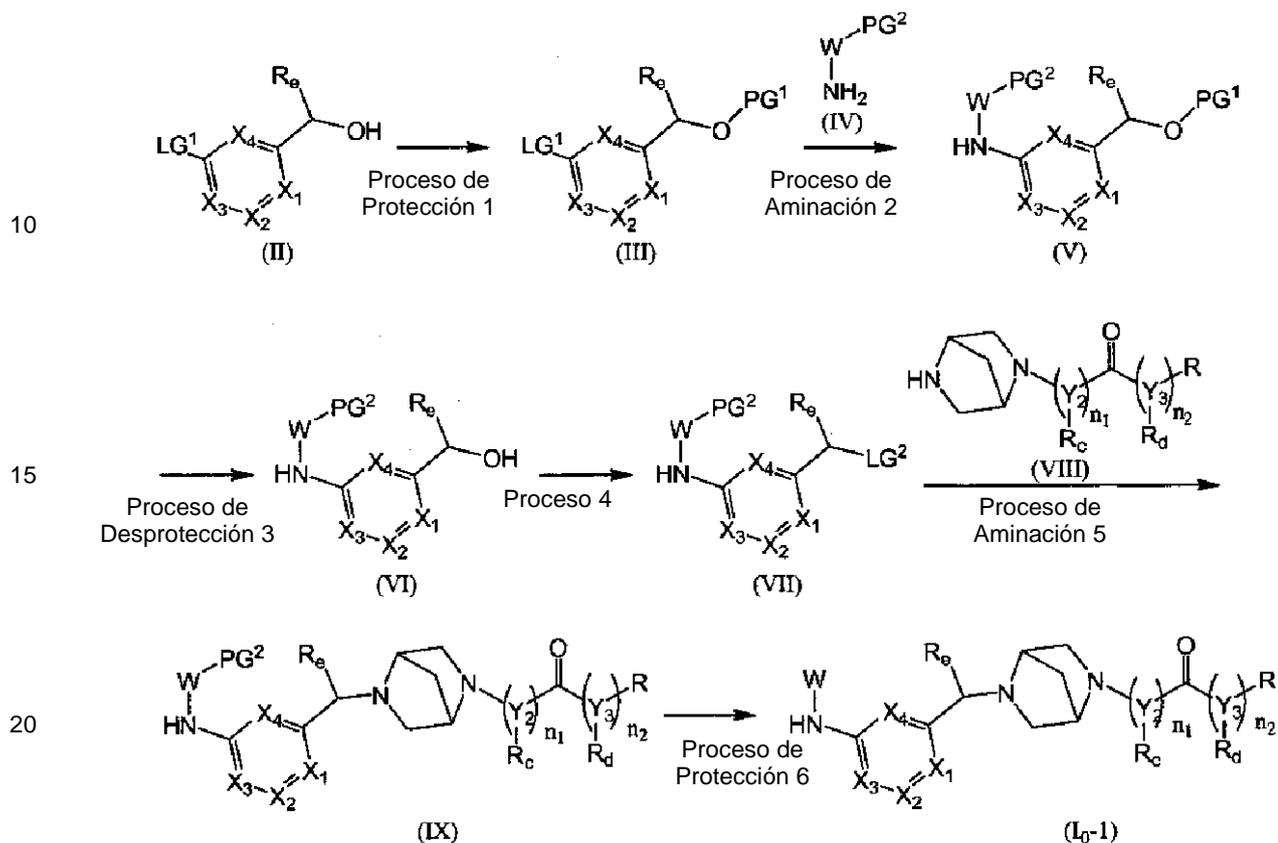


- 40 (en la que n₁ es O; n₂ es O; y R, R_c, R_d, R_e, X₁, X₂, X₃, X₄, Y₁, Y₂, Y₃ y W tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente) de acuerdo con la invención, se puede preparar el compuesto de Fórmula (I₀₋₁) en el que Y₁ es CH:



(en la que los símbolos tienen el mismo significado que los símbolos para la Fórmula (I₀) anterior) por medio de, por ejemplo, el siguiente procedimiento. En lo sucesivo, la expresión "los símbolos de la Fórmula (I₀) anterior" en la frase "mismo significado que los símbolos de la Fórmula (I₀) anterior" significa "los respectivos símbolos que se describen para la Fórmula General (I₀) inicialmente descrita en la presente memoria descriptiva".

5



10

15

20

(Proceso 1) El presente proceso es un procedimiento de introducción de un grupo protector PG¹ tal como un grupo terc-butildimetilsililo en el Compuesto (II) (en el que LG¹ representa un grupo saliente tal como halógeno, y X₁, X₂, X₃, X₄ y R_e tiene el mismo significado que los símbolos de la Fórmula anterior (I₀), para producir el Compuesto (III) (en el que LG¹ y PG¹ tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente, y X₁, X₂, X₃, X₄ y R_e tienen el mismo significado que los símbolos de la Fórmula (I₀) anterior).

25

El Compuesto (II) anteriormente mencionado usado en el presente proceso se puede ejemplificar por medio de (6-bromopiridin-2-il)metanol, 1-(6-bromopiridin-2-il)etanol o (3-yodofenil)metanol. El Compuesto (II) anteriormente mencionado se encuentra disponible comercialmente o se puede preparar por medio de procedimientos conocidos.

Como para el grupo protector PG¹, un procedimiento de protección puede variar dependiendo del tipo de grupo protector, pero se pueden utilizar procedimientos descritos en la bibliografía [Véase T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons (1981)] o procedimientos equivalentes a los mismos. Por ejemplo, se puede sintetizar el Compuesto (II) por medio del uso de cloruro de terc-butildimetilsililo en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida en presencia de una base tal como imidazol. Cuando se usa cloruro de terc-butildimetilsililo en una reacción de protección, se usa cloruro de terc-butildimetilsililo en una cantidad de 1 a 10 mol, preferentemente de 1 a 3 mol, y se usa la base en una cantidad de 1 a 20 mol, preferentemente de 1 a 5 mol, con respecto a 1 mol del Compuesto (II). En este caso, la temperatura de reacción se puede seleccionar de forma apropiada por parte de la persona experta en la técnica de acuerdo con el compuesto de partida o el disolvente de reacción usados, pero es normalmente de 0 °C hasta el punto de ebullición del disolvente. También, la reacción normalmente se completa en 1 hora a 24 horas, pero el tiempo de reacción se puede reducir o ampliar de forma apropiada.

40

De este modo, el Compuesto (III) se somete a aislamiento y purificación gracias a medios de purificación y separación tales como, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, re-precipitación o cromatografía, o se somete al siguiente proceso sin aislamiento y purificación.

5 (Proceso 2) El presente proceso es un procedimiento para someter el Compuesto (III) obtenido por medio del Proceso 1 anteriormente descrito (en el que LG^1 y PG^1 tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente, y X_1 , X_2 , X_3 , X_4 y R_e tienen el mismo significado que los símbolos de la Fórmula (I₀) anterior) y el Compuesto (IV) (en el que PG^2 está ausente, o si está presente, es un grupo protector tal como 4-metoxibencilo, 2,4-dimetoxibencilo, bencilo, metoximetilo, (2-(trimetilsilil)etoxi)metilo o terc-butilo, preferentemente (2-(trimetilsilil)etoxi)metilo, metoximetilo o
10 terc-butilo, y W tiene el mismo significado que el símbolo de la Fórmula (I₀) anterior) a una reacción de aminación para producir el Compuesto (V) (en el que PG^1 y PG^2 tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente, y X_1 , X_2 , X_3 , X_4 y R_e tienen el mismo significado que los símbolos de la Fórmula (I₀) anterior).

15 El Compuesto (IV) anteriormente mencionado usado en este proceso se puede ejemplificar por medio de 2-aminotiazol-5-carbonitrilo, 2-aminotiazol, 2-amino-5-metiltiazol, 5-amino-1,2,4-tiadiazol, 5-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metilo-1H-pirazol-3-amina, 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-amina o 1-terc-butil-3-metil-1H-pirazol-5-amina. El compuesto (IV) se encuentra disponible comercialmente o se puede preparar por medio de procedimientos conocidos (por ejemplo, Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements, Vol. 177, N^o. 11, páginas 2651-2659 (2002) y Journal of Chemical Research, Synopses, Vol. 6, página 198 (1979)).

20 La reacción de aminación usada en este proceso emplea procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica. En la reacción de aminación usada en el proceso, específicamente, por ejemplo, se puede llevar a cabo la síntesis por medio de reacción del Compuesto (III) anteriormente mencionado y el Compuesto (IV) en un disolvente tal como 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano, cloruro de metileno, cloroformo o tolueno, usando un catalizador de platino tal como trisdibencilidenacetato de dipaladio (0), o acetato de paladio, un ligando tal como 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo o 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno, y una base tal como carbonato de cesio o t-butóxido de sodio. En la reacción, con respecto a 1 mol de compuesto (III), se usan de 0,5 a 3 mol, preferentemente 1 mol, de Compuesto (IV); se usan de 0,001 a 1 mol, preferentemente de 0,05 a 0,5 mol de catalizador de paladio; se usa de 0,002 a 2 mol, preferentemente de 0,1 a 1,0 mol de ligando; y se usa de 1 a 10 mol, preferentemente de 1 a 3 mol de base. Se selecciona de forma apropiada la temperatura de reacción por parte de la persona experta en la técnica de acuerdo con el compuesto de partida o el disolvente usado, pero es normalmente de 50 °C hasta el punto de ebullición del disolvente usado en la reacción. También, se completa
25 normalmente la reacción en 1 hora a 24 horas, pero el tiempo de reacción se puede ampliar o reducir de forma apropiada. Se somete el Compuesto (V) obtenido de este modo a aislamiento y purificación gracias a procedimientos conocidos de purificación y separación tales como, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación o cromatografía, o se somete al proceso siguiente sin aislamiento y purificación.

35 (Proceso 3) El presente proceso es un procedimiento de desprotección del Compuesto (v) obtenido en el Proceso 2 anteriormente descrito (en el que PG^1 y PG^2 tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente y X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , R_e y W tienen el mismo significado que los símbolos de la Fórmula (I₀) anterior) por medio de retirada del grupo protector PG^1 para producir el Compuesto (VI) (en el que PG^2 tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente y X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , R_e y W tienen el mismo significado que los símbolos de la Fórmula (I₀) anterior).

40 Para la retirada del grupo protector PG^1 usado en este proceso, el procedimiento de retirada puede variar dependiendo del tipo de grupo protector y de la estabilidad del compuesto, pero se pueden llevar a cabo los procedimientos descritos en la bibliografía [Véase T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons (1981)] o procedimientos equivalentes a los mismos. Por ejemplo, se puede desproteger el compuesto (V) en el que PG^1 es terc-butildimetilsililo en un disolvente tal como tetrahidrofurano usando fluoruro de tetrabutilamonio.
45 Cuando se usa fluoruro de tetrabutilamonio en la reacción de desprotección, se usa fluoruro de tetrabutilamonio en una cantidad de 1 a 10 mol, preferentemente de 1 a 3 mol, con respecto a 1 mol de Compuesto (V). Se puede seleccionar de forma apropiada la temperatura de reacción por parte de la persona experta en la técnica de acuerdo con el compuesto de partida o el disolvente de reacción usado, pero es normalmente de 0 °C hasta el punto de ebullición del disolvente. También, la reacción normalmente se completa en 1 hora a 24 horas, pero el tiempo de
50 reacción se puede ampliar o reducir de forma apropiada.

Se somete el Compuesto (VI) obtenido de este modo a aislamiento y purificación gracias a procedimientos conocidos de purificación y separación tales como, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, re-precipitación o cromatografía, o se somete al proceso siguiente sin aislamiento y purificación.

55 (Proceso 4) El presente proceso es un procedimiento para convertir un grupo hidroxilo del Compuesto (VI) obtenido en el Proceso 3 anteriormente descrito (en el que PG^2 tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente y X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , R_e y W tienen el mismo significado que los símbolos de la Fórmula (I₀) anterior) en un grupo saliente tal como metilsulfoniloxi o cloro para producir el Compuesto (VII) (en el que LG^2 representa un grupo saliente tal como metilsulfoniloxi o un átomo de halógeno, PG^2 tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente y X_1 ,
60 X_2 , X_3 , X_4 , R_e y W tienen el mismo significado que los símbolos de la Fórmula (I₀) anterior).

La reacción usada en este proceso emplea procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica. En la reacción usada en este proceso, normalmente, por ejemplo, se puede obtener el Compuesto (VII) en el que LG² es metilsulfoniloxi haciendo reaccionar el Compuesto (VI) con cloruro de metanosulfonilo en un disolvente tal como cloroformo, cloruro de metilo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, éter dietílico o acetato de etilo, en presencia de una base tal como trietilamina o diisopropilamina. En este caso, con respecto a 1 mol del Compuesto (VI), se usa cloruro de metanosulfonilo en una cantidad de 1 a 10 mol, preferentemente de 1 a 3 mol; y se usa la base en una cantidad de 1 a 20 mol, preferentemente de 1 a 6 mol. Se puede seleccionar de forma apropiada la temperatura de reacción por parte de la persona experta en la técnica de acuerdo con el compuesto de partida o el disolvente de reacción usado, pero es normalmente de 0 °C hasta temperatura ambiente. También, la reacción normalmente se completa en 10 minutos a 2 horas, pero el tiempo de reacción se puede ampliar o reducir de forma apropiada.

Se somete el Compuesto (VII) obtenido de este modo a aislamiento y purificación gracias a procedimientos conocidos de purificación y separación tales como, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, re-precipitación o cromatografía, o se somete al proceso siguiente sin aislamiento y purificación.

(Proceso 5) El presente proceso es un procedimiento para someter el Compuesto (VII) obtenido en el Proceso 4 anteriormente descrito (en el que LG² y PG² tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente y X₁, X₂, X₃, X₄, R_e y W tienen el mismo significado que los símbolos de la Fórmula (I₀) anterior) y el Compuesto (VIII) (en el que n₁, n₂, R, R_c, R_d, Y₂ e Y₃ tienen el mismo significado que los símbolos de la Fórmula (I₀) anterior) a una reacción de aminación para producir el Compuesto (IX) (en el que PG² tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente y X₁, X₂, X₃, X₄, R_e y W y n₁, n₂, R, R_c, R_d, Y₂ e Y₃ tienen el mismo significado que los símbolos de la Fórmula (I₀) anterior).

El Compuesto (VIII) anteriormente mencionado usado en este proceso se puede ejemplificar por medio de 2-(3-cloro-2-fluorobenzoi)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano, 2-(3-(trifluorometil)-2-fluorobenzoi)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano, 2-(2,3-diclorobenzoi)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano. La síntesis del Compuesto (VIII) se describe posteriormente.

La reacción de aminación usada en este proceso emplea procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica. En la reacción de aminación usada en este proceso, específicamente, por ejemplo, se puede llevar a cabo la síntesis haciendo reaccionar el Compuesto (VII) y el Compuesto (VIII) en un disolvente tal como tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, 1,4-dioxano, cloruro de metileno o cloroformo, usando una base tal como hidrógeno carbonato de sodio, trietilamina, diisopropilamina o hidróxido de sodio. En este caso, con respecto a 1 mol de Compuesto (VII), se usa Compuesto (VIII) en una cantidad de 1 a 10 mol, preferentemente de 1 a 3 mol; y se usa la base en una cantidad de 1 a 20 mol, preferentemente de 1 a 5 mol. Se puede seleccionar de forma apropiada la temperatura de reacción por parte de la persona experta en la técnica de acuerdo con el compuesto de partida o el disolvente de reacción usado, pero es normalmente desde temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente. También, la reacción normalmente se completa en 1 hora a 24 horas, pero el tiempo de reacción se puede ampliar o reducir de forma apropiada.

Se somete el Compuesto (IX) obtenido de este modo a aislamiento y purificación gracias a procedimientos conocidos de purificación y separación tales como, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, re-precipitación o cromatografía, o se somete al proceso siguiente sin aislamiento y purificación.

Además, si el Compuesto (IX) no necesita desprotección, se usa este Compuesto (IX) como el compuesto de acuerdo con la invención sin llevar a cabo de manera adicional el Proceso 6 siguiente.

(Proceso 6) El presente proceso es un procedimiento para someter el Compuesto (IX) obtenido en el Proceso 5 anteriormente descrito (en el que PG² tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente, y X₁, X₂, X₃, X₄, R_e y W y n₁, n₂, R, R_c, R_d, Y₂ e Y₃ tienen el mismo significado que los símbolos de la Fórmula (I₀) anterior) a reacción de desprotección para producir el Compuesto (I₀-1) (en el que X₁, X₂, X₃, X₄, R_e y W y n₁, n₂, R, R_c, R_d, Y₂ e Y₃ tienen el mismo significado que los símbolos de la Fórmula (I₀) anterior).

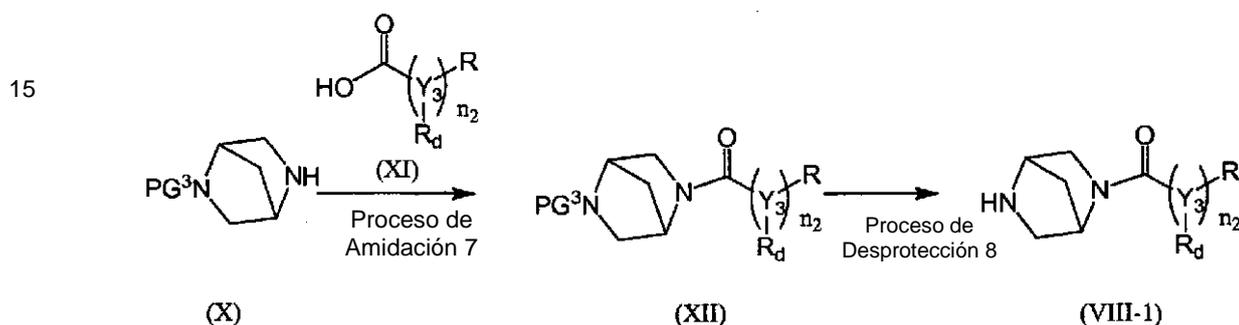
Para la reacción de desprotección de PG², el procedimiento puede variar dependiendo del tipo de grupo protector o de la estabilidad del compuesto, pero se pueden llevar a cabo procedimientos descritos en la literatura [Véase T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons (1981)] o procedimientos equivalentes a los mismos, por ejemplo, por medio de solvolisis usando ácido.

Por ejemplo, de manera específica, se puede llevar a cabo la síntesis sometiendo el Compuesto (IX) (en el que W es 1H-pirazol-3-ilo, PG² es (2-(trimetilsilil)etoxi)metilo o terc-butilo, el pirazol de W está sustituido con PG² en la posición 1 o en la posición 2, y X₁, X₂, X₃, X₄, y R_e y n₁, n₂, R, R_c, R_d, Y₂ e Y₃ tienen el mismo significado que los símbolos de la Fórmula (I₀) anterior) a reacción de desprotección por medio de solvolisis usando una mezcla de disolvente de ácido trifluoroacético y agua o ácido fórmico y agua, para producir el correspondiente Compuesto (I₀-1) (en el que W tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente, y X₁, X₂, X₃, X₄ y R_e y n₁, n₂, R, R_c, R_d, Y₂ e Y₃ tienen el mismo significado que los símbolos de la Fórmula (I₀) anterior). En este caso, se puede seleccionar de forma

apropiada la temperatura de reacción por parte de la persona experta común en la técnica de acuerdo con el compuesto de partida o el disolvente usado, pero es normalmente de 0 °C al punto de ebullición del disolvente. También, la reacción se completa normalmente en 1 hora a 24 horas, pero el tiempo de reacción se puede ampliar o reducir de forma apropiada.

- 5 Se somete el Compuesto (I₀-1) obtenido a aislamiento y purificación gracias a procedimientos conocidos de purificación y separación tales como, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, re-precipitación o cromatografía, o se somete al proceso siguiente sin aislamiento y purificación.

10 Entre los Compuesto (VIII) (en los que n_1 , n_2 , R, R_c, R_d, Y₂ e Y₃ tienen el mismo significado que los símbolos de la Fórmula (I₀) anterior) de acuerdo con la invención, se puede preparar el Compuesto (VIII-1) (en el que n_1 es 0, y n_2 , R, R_d e Y₃ tienen el mismo significado que los símbolos de la Fórmula (I₀) anterior), por ejemplo, por medio del siguiente procedimiento.



(Proceso 7) El presente proceso es un procedimiento para someter el Compuesto (X) (en el que PG³ es un grupo protector tal como *tert*-butiloxicarbonilo) y el Compuesto (XI) (en el que, n_2 , R, R_d e Y₃ tienen el mismo significado que los símbolos de la Fórmula (I₀) anterior) a una reacción de amidación para producir el Compuesto (XII) (en el que PG³ tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente, y n_2 , R, R_d e Y₃ tiene el mismo significado que los símbolos de la Fórmula (I₀) anterior).

El Compuesto (X) anteriormente mencionado usado en este proceso se puede ejemplificar por medio de éster de ácido *tert*-butil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxílico, éster de ácido benci-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxílico o 2-(trifluorometilacetil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano. Este Compuesto (X) se encuentra disponible comercialmente o se puede preparar por medio de procedimientos conocidos (por ejemplo, Synthesis, Vol. 10, páginas 920-930 (1990)).

El Compuesto (XI) anteriormente mencionado usado en este proceso se puede ejemplificar por medio de ácido 2,3-diclorobenzoico, ácido 3-cloro-2-fluorobenzoico, ácido 3-(trifluorometil)-2-fluorobenzoico. Este Compuesto (XI) se encuentra disponible comercialmente o se puede producir por procedimientos conocidos.

La reacción de amidación usada en este proceso se puede llevar a cabo usando un ácido carboxílico representado por medio del Compuesto (XI) anteriormente descrito o sus derivados reactivos y el Compuesto (X) anteriormente descrito. Ejemplos de "derivados reactivos" del Compuesto (XI) pueden incluir anhídridos de ácido mixtos, ésteres activos y amidas activas, y estos se pueden obtener de acuerdo con el procedimiento descrito en, por ejemplo, el documento WO 98/05641. De manera específica, por ejemplo, se puede llevar a cabo la síntesis por medio de condensación del Compuesto (X) anterior y el Compuesto (XI) en un disolvente tal como tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, 1,4-dioxano, cloruro de metileno o cloroformo, usando un agente de condensación tal como 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y 1-hidroxibenzotriazol. En este caso, con respecto a 1 mol de Compuesto (X), se usa el Compuesto (XI) en una cantidad de 1 a 3 mol, preferentemente de 1 mol, y se usa el agente de condensación en una cantidad de 1 a 10 mol, preferentemente de 1 a 3 mol. Se selecciona de forma apropiada la temperatura de reacción por parte de la persona experta en la técnica de acuerdo con el compuesto de partida o el disolvente de reacción usado, pero normalmente es desde temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente usado en la reacción. También, la reacción normalmente se completa en 1 hora a 24 horas, pero el tiempo de reacción se puede ampliar o reducir de forma apropiada.

Se somete el Compuesto (XII) obtenido a aislamiento y purificación gracias a procedimientos conocidos de purificación y separación tales como, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, re-precipitación o cromatografía, o se somete al proceso siguiente sin aislamiento y purificación.

(Proceso 8) El presente proceso es un procedimiento de desprotección del Compuesto (XII) obtenido en el Proceso 7 anteriormente descrito (en el que PG³ tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente y n_2 , R, R_d e Y₃

tienen el mismo significado que los símbolos de la Fórmula (I₀) anterior) retirando el grupo protector PG₃ para producir un compuesto representado por medio de la Fórmula (VIII-1) (en la que n₂, R, R_d e Y₃ tienen el mismo significado que los símbolos de la Fórmula (I₀) anterior).

5 La reacción de desprotección usada en este proceso emplea procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica. Para la retirada del grupo protector del Compuesto (XII) anteriormente mencionado en este proceso, el procedimiento de retirada puede variar dependiendo del grupo protector y de la estabilidad del compuesto, pero se pueden llevar a cabo procedimientos descritos en la literatura [Véase T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons (1981)] o procedimientos equivalentes a los mismos. Por ejemplo, la reacción de desprotección del compuesto representado por medio de la Fórmula (XII) (en la que PG³ es terc-butiloxycarbonilo) se puede llevar a cabo por medio de solvólisis usando ácido.

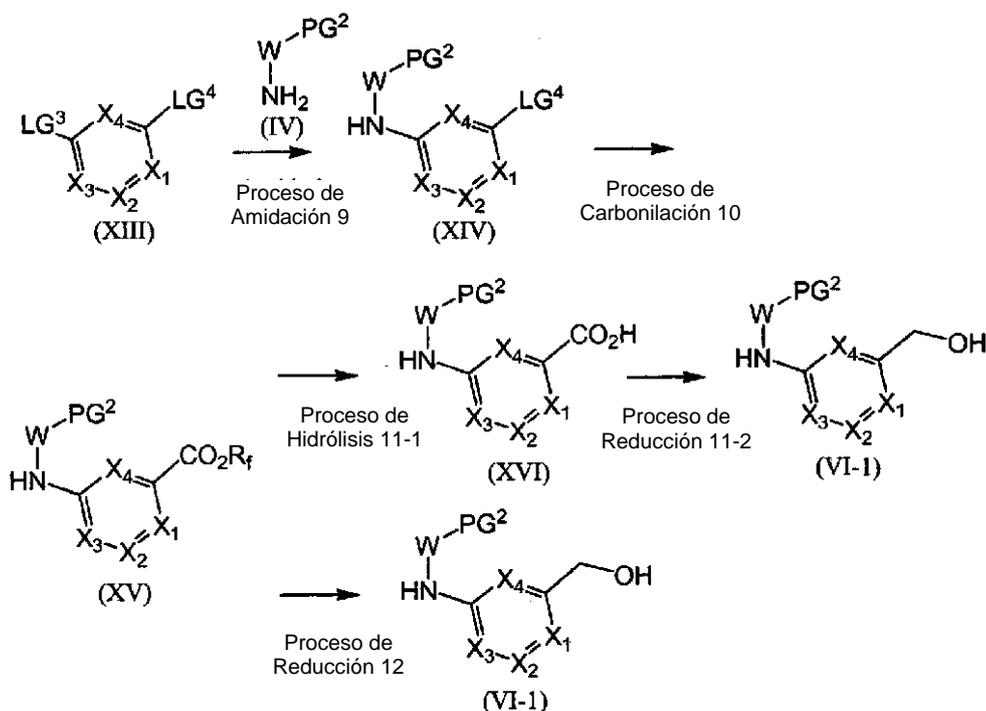
Se somete el Compuesto (VIII-1) obtenido a aislamiento y purificación gracias a procedimientos conocidos de purificación y separación tales como, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, re-precipitación o cromatografía, o se somete al proceso siguiente sin aislamiento y purificación.

15 Entre los Compuesto (VI) (en los que PG² tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente, y R_e, X₁, X₂, X₃, X₄ y W tienen el mismo significado que los símbolos de la Fórmula (I₀) anterior) de acuerdo con la invención, se puede preparar también el Compuesto (VI-1) (en el que R_e es un átomo de hidrógeno, PG² tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente, y X₁, X₂, X₃, X₄ y W tienen el mismo significado que los símbolos de la Fórmula (I₀) anterior), por ejemplo, por medio del procedimiento siguiente.

20

25

30



35 (Proceso 9) El presente proceso es un procedimiento para someter el Compuesto (XIII) (en el que PG³ y LG⁴ representan cada uno un grupo saliente tal como un átomo de halógeno, y X₁, X₂, X₃ y X₄ tienen el mismo significado que los símbolos de la Fórmula (I₀) anterior) y el Compuesto (IV) (en el que PG² tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente, y W tiene el mismo significado que el símbolo de la Fórmula (I₀) anterior) a una reacción de amidación para producir el Compuesto (XIV) (en el que PG² y LG⁴ tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente, y X₁, X₂, X₃, X₄ y W tienen el mismo significado que los símbolos de la Fórmula (I₀) anterior).

45 El Compuesto (IV) anteriormente descrito usado en este proceso se puede ejemplificar por medio de 2-aminotiazol, 5-amino-1,2,4-tiadiazol, 5-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-amina, 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-amina, o 1-terc-butil-3-metil-1H-pirazol-5-amina. El Compuesto (IV) se encuentra disponible comercialmente o se puede preparar por medio de procedimientos conocidos (por ejemplo, Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements, Vol. 177, N^o. 11, páginas 2651-2659 (2002) y Journal of Chemical Research, Synopses, Vol. 6, página 198 (1979)).

El Compuesto (XIII) anteriormente descrito usado en este proceso se puede ejemplificar por medio de 2,6-dicloropiridina, 2,4-dicloropiridina o 2,6-dicloropirazina. El compuesto (XIII) está comercialmente disponible o se puede preparar por medio de procedimientos conocidos.

Este proceso se puede llevar a cabo de acuerdo con un procedimiento similar al Proceso 2 anteriormente mencionado, un procedimiento equivalente a ese, o una combinación de estos procedimientos con procedimientos convencionales.

5 El Compuesto (XIV) obtenido de este modo (en el que PG^2 y LG^4 tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente, y X_1 , X_2 , X_3 , X_4 y W tienen el mismo significado que los símbolos de la Fórmula (I₀) anterior) se somete a aislamiento y purificación gracias a procedimientos conocidos de purificación y separación tales como, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, re-precipitación o cromatografía, o se somete al proceso siguiente sin aislamiento y purificación.

10 (Proceso 10) El presente proceso es un procedimiento para someter el Compuesto (XIV) obtenido en el Proceso 9 anteriormente descrito (en el que PG^2 y LG^4 tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente, y X_1 , X_2 , X_3 , X_4 y W tienen el mismo significado que los símbolos de la Fórmula (I₀) anterior) a una reacción de carbonilación para producir el Compuesto (XV) (en el que R_f es alquilo inferior, PG^2 tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente, y X_1 , X_2 , X_3 , X_4 y W tienen el mismo significado que los símbolos de la Fórmula (I₀) anterior).

15 La reacción de carbonilación usada en el proceso emplea procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica. En la reacción de carbonilación usada en este proceso, específicamente, por ejemplo, se puede sintetizar el Compuesto (XV) haciendo reaccionar el Compuesto (XIV) con monóxido de carbono en una mezcla de disolventes en la que se añade alcohol tal como metanol o etanol a un disolvente tal como N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona o N,N-dimetilformamida, en presencia de un ligando tal como 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, un catalizador de paladio tal como acetato de paladio (II) y una base tal como hidrógeno carbonato de sodio o trietilamina, con respecto a 1 mol de Compuesto (XIV), el catalizador de paladio se usa en una cantidad de 0,01 a 1 mol, preferentemente de 0,05 a 0,5 mol; el ligando se usa en una cantidad de 0,02 a 1 mol, preferentemente de 0,1 a 1 mol; y la base se usa en una cantidad de 1 a 10 mol, preferentemente de 1 a 3 mol. Se puede seleccionar de forma apropiada la temperatura de reacción por parte del experto en la técnica, de acuerdo con el compuesto de partida y el disolvente de reacción usado, pero es normalmente desde 50 °C hasta el punto de ebullición del disolvente usado en la reacción. También, la reacción normalmente se completa en 1 hora a 24 horas, aunque se puede ampliar o reducir de forma apropiada el tiempo de reacción.

25 El Compuesto (XV) obtenido de este modo se somete a aislamiento y purificación gracias a procedimientos conocidos de purificación y separación tales como, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, re-precipitación o cromatografía, o se somete al proceso siguiente sin aislamiento y purificación.

30 (Proceso 11-1) El presente proceso es un procedimiento para someter el Compuesto (XV) obtenido en el Proceso 10 anteriormente descrito (en el que R_f y PG^2 tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente, y X_1 , X_2 , X_3 , X_4 y W tienen el mismo significado que los símbolos de la Fórmula (I₀) anterior) a una reacción de hidrólisis para producir el Compuesto (XVI) (en el que PG^2 tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente, y X_1 , X_2 , X_3 , X_4 y W tienen el mismo significado que los símbolos de la Fórmula (I₀) anterior).

35 La reacción de hidrólisis usada en este proceso emplea procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica. En la reacción de hidrólisis usada en este proceso, específicamente, por ejemplo, se puede sintetizar el Compuesto (XVI) por medio de hidrólisis del Compuesto (XV) en un disolvente tal como metanol, etanol o tetrahidrofurano, usando una disolución acuosa de hidróxido de sodio como base. En este caso, con respecto a 1 mol de Compuesto (XV), se usa la base en una cantidad de 1 a 1000 mol, preferentemente de 1 a 100 mol. La temperatura de reacción se puede seleccionar de forma apropiada por parte de una persona experta en la técnica de acuerdo con el compuesto de partida y el disolvente de reacción usado, pero es normalmente desde temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente. También, la reacción normalmente se completa en 1 hora a 24 horas, aunque se puede ampliar o reducir de forma apropiada el tiempo de reacción.

45 El Compuesto (XVI) obtenido de este modo se somete a aislamiento y purificación gracias a procedimientos conocidos de purificación y separación tales como, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, re-precipitación o cromatografía, o se somete al proceso siguiente sin aislamiento y purificación.

50 (Proceso 11-2) El presente proceso es un procedimiento para someter el Compuesto (XVI) obtenido en el Proceso 11-1 anteriormente descrito (en el que PG^2 tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente, y X_1 , X_2 , X_3 , X_4 y W tienen el mismo significado que los símbolos de la Fórmula (I₀) anterior) a una reacción de reducción para producir el Compuesto (VI-1) (en el que PG^2 tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente, y X_1 , X_2 , X_3 , X_4 y W tienen el mismo significado que los símbolos de la Fórmula (I₀) anterior).

55 La reacción de reducción usada en este proceso emplea procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica. En la reacción de reducción usada en este proceso, específicamente, por ejemplo, se puede sintetizar el Compuesto (VI-1) haciendo reaccionar el Compuesto (XVI) con N,N'-carbonildiimidazol en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida o tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante 12 a 24 hora, y posteriormente haciendo reaccionar de nuevo con un agente reductor tal como borohidruro de sodio. En este caso, con respecto a 1 mol de

Compuesto (XVI), se usa N,N'-carbonildiimidazol en una cantidad de 1 a 10 mol, preferentemente de 1 a 3 mol; y se usa el agente reductor en una cantidad de 1 a 20 mol, preferentemente de 1 a 5 mol. La temperatura de reacción se puede seleccionar de forma apropiada por parte de una persona experta en la técnica de acuerdo con el compuesto de partida y el disolvente de reacción usado, pero es normalmente desde 0° C hasta temperatura ambiente.

5 También, la reacción normalmente se completa en 10 minutos a 24 horas, aunque se puede ampliar o reducir de forma apropiada el tiempo de reacción.

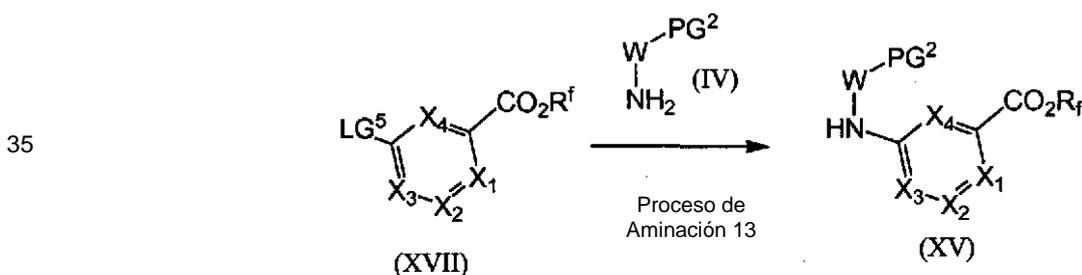
10 El Compuesto (VI-1) obtenido de este modo se somete a aislamiento y purificación gracias a procedimientos conocidos de purificación y separación tales como, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, re-precipitación o cromatografía, o se somete al proceso siguiente sin aislamiento y purificación.

15 (Proceso 12) El presente proceso es un procedimiento para someter el Compuesto (XV) obtenido en el Proceso 10 anteriormente descrito (en el que R_f y PG² tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente, y X₁, X₂, X₃, X₄ y W tienen el mismo significado que los símbolos de la Fórmula (I₀) anterior) a una reacción de reducción para producir el Compuesto (VI-1) (en el que PG² tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente, y X₁, X₂, X₃, X₄ y W tienen el mismo significado que los símbolos de la Fórmula (I₀) anterior).

20 La reacción de reducción usada en este proceso emplea procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica. En la reacción de reducción usada en este proceso, específicamente, por ejemplo, se puede sintetizar el Compuesto (VI-1) haciendo reaccionar el Compuesto (XV) con un agente reductor tal como borohidruro de litio o hidruro de aluminio y litio en un disolvente tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano. En este caso, con respecto a 1 mol de Compuesto (XV), se usa el agente reductor en una cantidad de 1 a 20 mol, preferentemente de 1 a 5 mol. La temperatura de reacción se puede seleccionar de forma apropiada por parte de una persona experta en la técnica de acuerdo con el compuesto de partida y el disolvente de reacción usado, pero es normalmente desde 0° C hasta el punto de ebullición del disolvente usado en la reacción. También, la reacción normalmente se completa en 10 minutos a 24 horas, aunque se puede ampliar o reducir de forma apropiada el tiempo de reacción.

25 El Compuesto (VI-1) obtenido de este modo se somete a aislamiento y purificación gracias a procedimientos conocidos de purificación y separación tales como, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, re-precipitación o cromatografía, o se somete al proceso siguiente sin aislamiento y purificación.

30 También se puede preparar el compuesto (XV) (en el que R_f es un grupo alquilo inferior, PG² tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente, y X₁, X₂, X₃, X₄ y W tienen el mismo significado que los símbolos de la Fórmula (I₀) anterior) de acuerdo con la invención, por ejemplo, por medio del procedimiento siguiente:



40 (Proceso 13) El presente proceso es un procedimiento para someter el Compuesto (XVII) (en el que R_f es un grupo alquilo inferior, LG⁵ es un grupo saliente tal como halógeno y X₁, X₂, X₃, X₄ y W tienen el mismo significado que los símbolos de la Fórmula (I₀) anterior) y el Compuesto (IV) (en el que PG² tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente, y W tienen el mismo significado que el símbolo de la Fórmula (I₀) anterior) a una reacción de aminación para producir el Compuesto (XV) (en el que R_f es un grupo alquilo inferior, PG² tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente, y X₁, X₂, X₃, X₄ y W tienen el mismo significado que los símbolos de la Fórmula (I₀) anterior).

45 El compuesto (IV) anteriormente descrito que se usa en este proceso se puede ejemplificar por medio de 2-aminotiazol, 5-amino-1,2,4-tiadiazol, 5-metil-1-((2-(trimetilsilil)metil)-1H-pirazol-3-amina, 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-amina, 1-terc-butil-3-metil-1H-pirazol-5-amina y similares. El Compuesto (IV) anteriormente descrito está disponible comercialmente o se puede producir por medio de procedimientos conocidos (por ejemplo Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements, Vol. 177, N° 11, páginas 2651-2659 (2002); y Journal of Chemical Research, Synopses, Vol. 6, página 198 (1979)).

El Compuesto (XVII) anteriormente mencionado que se usa en el presente proceso se puede ejemplificar por medio de éster metílico de ácido 6-cloro-2-piridincarboxílico, éster metílico de ácido 6-cloro-4-metoxi-2-piridincarboxílico o similares. El Compuesto (XVII) se encuentra disponible comercialmente o se puede producir por medio de

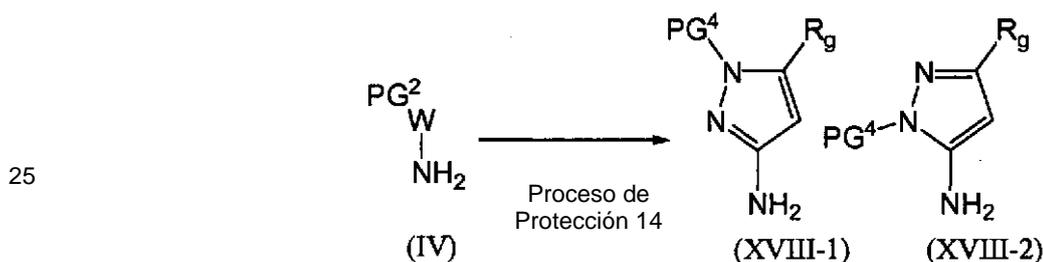
procedimientos conocidos.

El proceso se puede llevar a cabo por medio de un procedimiento similar al Proceso 2 descrito anteriormente, un procedimiento equivalente a este, o una combinación de estos procedimientos y procedimientos convencionales.

Obtenido de este modo, el Compuesto (XV) anteriormente mencionado (en el que R_f es un grupo alquilo inferior, PG^2 tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente y X_1, X_2, X_3, X_4 y W tienen el mismo significado que los símbolos de la Fórmula (I₀) anterior) se puede bien someter aislamiento o bien a purificación gracias a medios de purificación y separación conocidos tales como, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, re-precipitación o cromatografía, o se puede someter al proceso siguiente sin aislamiento y purificación.

La introducción anteriormente mencionada de un grupo protector en un compuesto se puede llevar a cabo en una cualquiera de las etapas para producir los intermedios sintéticos anteriormente mencionados según sea necesario. Para obtener el producto de protección, la reacción se puede llevar a cabo de manera similar al proceso correspondiente como se ha descrito anteriormente. Además, dicho compuesto se puede desproteger retirando el grupo protector introducido de acuerdo con un procedimiento similar al Proceso 6 anteriormente mencionado, un procedimiento equivalente a ese, o una combinación de estos procedimientos y procedimientos convencionales.

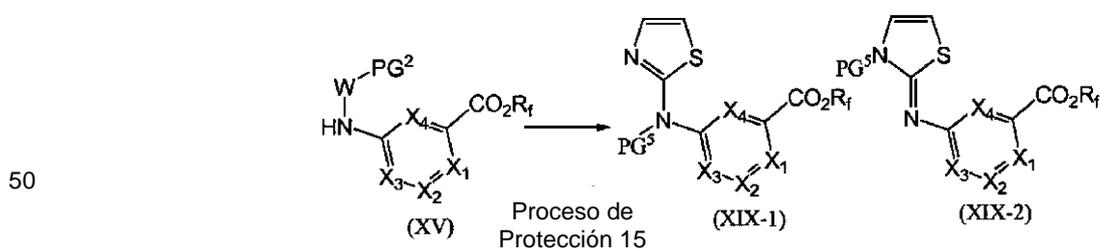
En lo sucesivo, se ilustrarán ejemplos de introducción de grupos protectores en un Compuesto (VI) y en un Compuesto (XV). Además, la persona experta en la técnica puede llevar a cabo la introducción de grupos protectores en los intermedios sintéticos anteriormente mencionados por medio del uso de compuestos conocidos y disponibles comercialmente y usando cualquier procedimiento conocido y apropiado, y/o los procedimientos descritos a continuación o procedimientos equivalentes a estos.



(Proceso 14) El presente proceso es un procedimiento para producir el Compuesto (XVIII-1) o el Compuesto (XVIII-2) (en el que PG^4 es un grupo protector tal como metoximetilo o (2-(trimetilsilil)etoxi)metilo y R_9 es un sustituyente tal como un átomo de hidrógeno, metilo o ciclopropilo) por medio de la introducción de un grupo protector en el Compuesto (IV) (en el que $-W-PG^2$ es 5-metil-1H-pirazol-3-ilo, 5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilo o 1-H-pirazol-3-ilo).

En la reacción de protección usada en este proceso, por ejemplo, se protege un Compuesto (IV) en un disolvente tal como tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, 1,4-dioxano, tolueno, diclorometano o cloroformo, usando una base tal como hidruro de sodio junto con éter de clorometilo y metilo, éter de clorometilo y 2-(trimetilsilil)etilo o similares, para sintetizar el correspondiente Compuesto (XVIII-1) o el Compuesto (XVIII-2). En este caso, con respecto a 1 mol del Compuesto (IV), se usa la base en una cantidad de 1 a 20 mol, preferentemente de 1 a 5 mol; y se usa el reactivo protector en una cantidad de 1 a 10 mol, preferentemente de 1 a 3 mol. Se puede seleccionar de forma apropiada la temperatura de reacción por parte de la persona experta en la técnica, de acuerdo con el compuesto de partida o el disolvente de reacción usado, pero es normalmente de 0 °C hasta temperatura ambiente. También, normalmente se completa la reacción en 10 minutos a 24 horas, pero se puede ampliar o reducir el tiempo de reacción de manera apropiada.

Se somete el Compuesto (XVIII-1) o el Compuesto (XVIII-2) obtenidos a aislamiento y purificación gracias a procedimientos conocidos de separación y purificación tales como, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, re-precipitación o cromatografía, o se somete al proceso siguiente sin aislamiento y purificación.

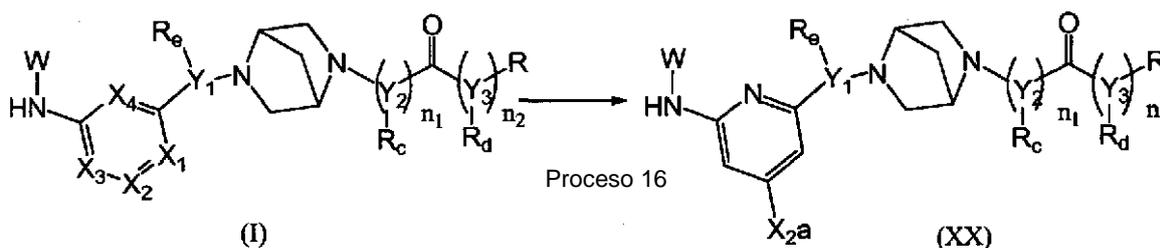


(Proceso 15) El presente proceso es un procedimiento para producir el Compuesto (XIX-1) o el Compuesto (XIX-2) (en el que R_f y PG^5 tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente, y X_1 , X_2 , X_3 , X_4 y W tienen el mismo significado que los símbolos de la Fórmula (I₀) anterior) por medio de introducción de un grupo protector PG^5 tal como metoximetilo o (2-(trimetilsilil)etoxi)metilo en el Compuesto (XV) (en el que R_f y PG^5 tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente, y X_1 , X_2 , X_3 , X_4 y W tienen el mismo significado que los símbolos de la Fórmula (I₀) anterior).

La reacción de protección usada en este proceso se puede llevar a cabo, por ejemplo, protegiendo el Compuesto (XV) en un disolvente tal como tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, 1,4-dioxano, tolueno, diclorometano o cloroformo, usando una base tal como hidruro de sodio o diisopropiletilamina junto con éter de clorometilo y metilo, éter de clorometilo y 2-(trimetilsilil) o similares. En este caso, con respecto a 1 mol del Compuesto (XV), se usa la base en una cantidad de 1 a 20 mol, preferentemente de 1 a 5 mol, y se usa el reactivo protector en una cantidad de 1 a 10 mol, preferentemente de 1 a 3 mol. Se puede seleccionar de forma apropiada la temperatura de reacción por parte de la persona experta en la técnica, de acuerdo con el compuesto de partida o el disolvente de reacción usado, pero es normalmente de 0 °C hasta temperatura ambiente. También, normalmente se completa la reacción en 10 minutos a 24 horas, pero se puede ampliar o reducir el tiempo de reacción de manera apropiada.

Se somete el Compuesto (XIX-1) o el Compuesto (XIX-2) obtenidos a aislamiento y purificación gracias a procedimientos conocidos de separación y purificación tales como, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, re-precipitación o cromatografía, o se somete al proceso siguiente sin aislamiento y purificación.

Además, la introducción o conversión de X_{1a} , X_{2a} o X_{3a} se puede llevar a cabo en cualquier etapa para producir los intermedios sintéticos anteriormente mencionados que pueden tener grupos protectores apropiados. En lo sucesivo, ejemplos de introducción o conversión de un sustituyente por X_{2a} en el compuesto representado por medio de la Fórmula (I₀) (en el que X_1 es CH, X_2 es CX_{2a} , X_3 es CH, X_4 es N, y n_1 , n_2 , R, R_c , R_d , R_e , Y_1 , Y_2 , Y_3 y W tienen los mismos significados que los símbolos de la Fórmula (I₀) anterior), se ilustran el Compuesto (XV) (en el que R_f , PG^2 , X_1 , X_2 , X_3 , X_4 y W tienen los mismos significados que se han definido anteriormente) y el Compuesto (V) anteriormente mencionado (en el que PG^1 , PG^2 , X_1 , X_2 , X_3 , X_4 y W tienen los mismos significados que se han definido anteriormente). En la presente memoria, el compuesto de Fórmula (I₀) mencionado en la descripción los Procesos siguientes (16-1) a (16-3), el compuesto de Fórmula (XV) mencionado en la descripción del Proceso (17) y el Compuesto de Fórmula (V) mencionado en la descripción de los Procesos (18-1) y (18-2) pueden tener un grupo protector apropiado en una posición apta para sustitución en la cual se puede introducir el grupo protector. Además, la persona experta en la técnica puede llevar a cabo la introducción o conversión de un sustituyente por X_{1a} , X_{2a} o X_{3a} por medio del uso de compuestos conocidos disponibles comercialmente y usando cualquiera procedimiento conocido y apropiado, y/o los procedimientos anteriormente descritos o procedimientos equivalentes a estos.



El Proceso 16 se refiere a un procedimiento para sintetizar el Compuesto (XX) a partir del Compuesto (I₀). A continuación, se ejemplifica en los Procesos 16-1 a 16-3.

(Proceso 16-1) El presente proceso es un procedimiento para someter el Compuesto (I₀) (en el que X_1 es CH, X_2 es CX_{2a} , X_{2a} es un átomo de bromo, X_3 es CH, X_4 es N, y n_1 , n_2 , R, R_c , R_d , R_e , Y_1 , Y_2 , Y_3 y W tienen los mismos significados que los símbolos de la Fórmula (I₀) anterior) a una reacción de carbonilación para producir el Compuesto (XX) (en el que X_1 es CH, X_2 es CX_{2a} , X_{2a} es alcóxicarbonilo, X_3 es CH, X_4 es N, y n_1 , n_2 , R, R_c , R_d , R_e , Y_1 , Y_2 , Y_3 y W tienen los mismos significados que los símbolos de la Fórmula (I₀) anterior).

El proceso se puede llevar a cabo por medio de un procedimiento similar al Proceso 10 descrito anteriormente, un procedimiento equivalente a este, o una combinación de estos procedimientos y procedimientos convencionales.

El Compuesto (XX) obtenido de este modo de acuerdo con la invención se puede someter a aislamiento y purificación gracias a cualquier medio conocido de separación y purificación tal como, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, re-precipitación o cromatografía.

(Proceso 16-2) El presente proceso es un procedimiento para someter el Compuesto (I₀) (en el que X₁ es CH, X₂ es CX_{2a}, X_{2a} es alcocarbonilo, X₃ es CH, X₄ es N, y n₁, n₂, R, R_c, R_d, R_e, Y₁, Y₂, Y₃ y W tienen los mismos significados que los símbolos de la Fórmula (I₀) anterior) a hidrólisis para producir el Compuesto (XX) (en el que X₁ es CH, X₂ es CX_{2a}, X_{2a} es carboxi, X₃ es CH, X₄ es N, y n₁, n₂, R, R_c, R_d, R_e, Y₁, Y₂, Y₃ y W tienen los mismos significados que los símbolos de la Fórmula (I₀) anterior).

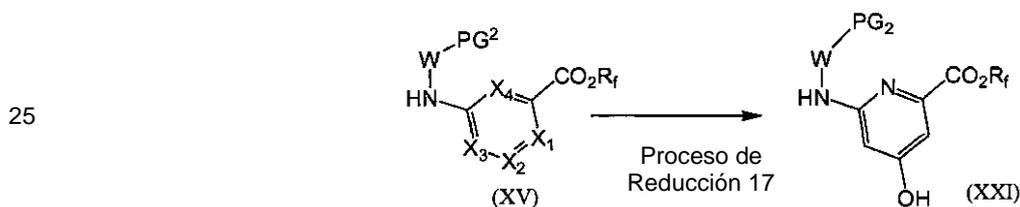
El proceso se puede llevar a cabo por medio de un procedimiento similar al Proceso 11 descrito anteriormente, un procedimiento equivalente a este, o una combinación de estos procedimientos y procedimientos convencionales.

El Compuesto (XX) obtenido de este modo de acuerdo con la invención se puede someter a aislamiento y purificación gracias a cualquier medio conocido de separación y purificación tal como, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, re-precipitación o cromatografía.

(Proceso 16-3) El presente proceso es un procedimiento para someter el Compuesto (I₀) (en el que X₁ es CH, X₂ es CX_{2a}, X_{2a} es carboxilo, X₃ es CH, X₄ es N, y n₁, n₂, R, R_c, R_d, R_e, Y₁, Y₂, Y₃ y W tienen los mismos significados que los símbolos de la Fórmula (I₀) anterior) a amidación para producir el Compuesto (XX) (en el que X_{2a} es carbamoilo y n₁, n₂, R, R_c, R_d, R_e, Y₁, Y₂, Y₃ y W tienen los mismos significados que los símbolos de la Fórmula (I₀) anterior).

El proceso se puede llevar a cabo por medio de un procedimiento similar al Proceso 7 descrito anteriormente, un procedimiento equivalente a este, o una combinación de estos procedimientos y procedimientos convencionales. La amina usada en este proceso se puede ejemplificar por medio de dimetilamina, metilamina, pirrolidina y 2-hidroxietilamina.

El Compuesto (XX) obtenido de este modo de acuerdo con la invención se puede someter a aislamiento y purificación gracias a cualquier medio conocido de separación y purificación tal como, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, re-precipitación o cromatografía.



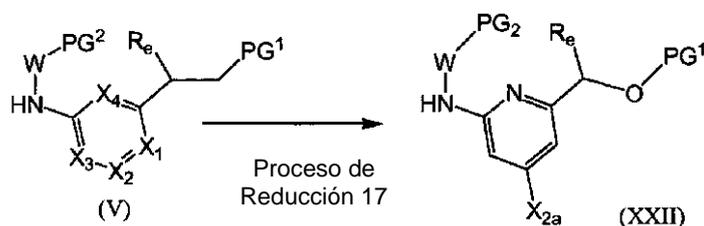
(Proceso 17) El presente proceso es un procedimiento para retirar un grupo bencilo que es un grupo protector del grupo hidroxilo del Compuesto (XV) (en el que R_f es un grupo alquilo inferior, PG² tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente, X₁ es CH, X₂ es CX_{2a}, X_{2a} es un grupo bencilo, X₃ es CH, X₄ es N, y W tiene el mismo significado que el símbolo de la Fórmula (I₀) anterior) para producir el Compuesto (XXI) (en el que R_f, PG² y W tienen los mismos significados que se han definido anteriormente).

La retirada del grupo protector en este proceso se puede llevar a cabo por medio de los procedimientos descritos en la bibliografía (por ejemplo, T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, 2^a edición, John Wiley & Sons (1991) etc.), procedimientos equivalentes a los mismos o combinaciones de estos procedimientos y procedimientos convencionales, por ejemplo por medio de hidrogenación catalítica usando un catalizador de hidróxido de paladio-carbono, o similar.

En el caso de usar un catalizador de hidróxido de paladio-carbono en la retirada del grupo bencilo, la cantidad del catalizador es normalmente de 0,01 a 1000 equivalentes, y preferentemente de 0,1 a 10 equivalentes.

El disolvente de reacción usado en el presente proceso no está particularmente limitado con tal de que no afecte a la reacción, y se puede ejemplificar por medio de metanol, etanol o similar.

El Compuesto (XXI) anteriormente descrito y obtenido de este modo de acuerdo con la invención se puede someter a aislamiento y purificación, gracias a cualquier medio conocido de separación y purificación tal como, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, re-precipitación o cromatografía.



El Proceso 18 se refiere a un procedimiento para sintetizar el Compuesto (XXII) a partir del Compuesto (V). En lo sucesivo, se ejemplifica en los Procesos 18-1 y 18-2.

- 5 (Proceso 18-1) El presente proceso es un procedimiento para producir el Compuesto (XXII) (en el que R_e, W, PG¹, y PG² tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, y X_{2a} es un grupo trifluorometilsulfonilo) a partir del Compuesto (V) (en el que R_e, W, PG¹ y PG² tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, X₁ es CH, X₂ es CX_{2a}, X_{2a} es un grupo hidroxilo, X₃ es CH, es X₄ es N).

10 La reacción usada en este proceso emplea un procedimiento bien conocido por la persona experta en la técnica. En la reacción usada en este proceso, específicamente, por ejemplo, se puede hacer reaccionar el Compuesto (V) con ácido trifluorometanosulfónico anhídrido en un disolvente tal como cloroformo, cloruro de metileno, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, éter dietílico y acetato de etilo, en presencia de una base tal como 4-dimetilaminopiridina, trietilamina y diisopropiltilamina, para obtener el Compuesto (XXII) (en el que R_e, W, PG¹ y PG² tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, y X_{2a} es un grupo trifluorometilsulfonilo). En este caso, con respecto a 1 mol del Compuesto (V), se usa ácido trifluorometanosulfónico anhídrido en una cantidad de 1 a 10 moles, 15 y preferentemente de 1 a 3 moles, y la base se usa en una cantidad de 1 a 20 moles, y preferentemente de 1 a 6 moles. Se puede seleccionar de forma apropiada la temperatura de reacción por parte de la persona experta en la técnica de acuerdo con el compuesto de partida usado, y normalmente es de 0 °C a temperatura ambiente. También, normalmente la reacción se completa en 10 minutos a 2 horas, pero el tiempo de reacción se puede ampliar o reducir de forma apropiada.

20 El Compuesto (XXII) anteriormente descrito y obtenido de este modo se puede someter a aislamiento y purificación, gracias a cualquier medio conocido de separación y purificación tal como, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, re-precipitación o cromatografía, o se puede someter al siguiente proceso sin aislamiento y purificación.

- 25 (Proceso 18-2) El presente proceso es un procedimiento para someter el Compuesto (V) (en el que R_e, W, PG¹, y PG² tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, X₁ es CH, X₂ es CX_{2a}, X_{2a} es un grupo trifluorometilsulfonilo, X₃ es CH y X₄ es N) a una reacción de carbonilación para producir el Compuesto (XXII) (en el que R_e, W, PG¹, y PG² tienen los mismos significados que anteriormente, y X_{2a} es un grupo alcóxicarbonilo).

30 El presente proceso se puede llevar a cabo por medio de un procedimiento similar al Proceso 10 descrito anteriormente, un procedimiento equivalente a este, o una combinación de estos procedimientos y procedimientos convencionales.

El Compuesto (XXII) obtenido descrito anteriormente de acuerdo con la invención se puede someter a aislamiento y purificación, gracias a cualquier medio conocido de separación y purificación tal como, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, re-precipitación o cromatografía.

Descripciones de los procedimientos de fabricación de un compuesto de Fórmula (I)

- 35 Se puede sintetizar un compuesto de Fórmula General (I) usando 3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-carboxilato de terc-butilo, 3-bencil-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano, 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de terc-butilo, 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-carboxilato de terc-butilo, 3-bencil-3,9-diazabicyclo[3.3.1]nonano como Compuesto (X) usado en el Proceso 7 de acuerdo con un procedimiento de fabricación para un compuesto de Fórmula (I₀). El Compuesto (X) se encuentra comercialmente disponible o se puede preparar por medio de un procedimiento 40 conocido (por ejemplo, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2006, Vol. 14 (3), páginas, 676-691, el documento WO 2005/108402, Journal of Medicinal Chemistry 1998, Vol. 41 (5), páginas 674-681, Farmaco 2000, Vol. 55 (8) páginas 553-562, etc.

A continuación, se explicarán las acciones inhibitorias de Aurora A y Aurora B del compuesto de Fórmula General (I) de acuerdo con la invención.

45 Acción Inhibidora de Aurora A

(1) Purificación de Aurora A

50 Se integró ADNc de Aurora A que tenía una marca de histidina en el terminal amino en un vector de expresión, que posteriormente se expresó en gran medida en células BL21-CondonPlus (DE3)-RILde Escherichia coli. Se recuperaron las células de Escherichia coli y se disolvieron, y posteriormente se adsorbió la Aurora A con marca de histidina sobre una columna de quelato de níquel y se eluyó a partir de la columna con imidazol. Se desaló la fracción activa con una columna de desalado para dar lugar a una enzima pura.

(2) Medición de actividad de Aurora A

Para la medición de la actividad de Aurora A, el sustrato usado fue Kemptide (Leu-Arg-Arg-Ala-Ser-Leu-Gly) (SEQ.ID.NO:1) un péptido sintético adquirido en Sigma-Aldrich, Inc. [Certificado de Análisis (Upstate, Inc.).]

Se llevó a cabo la reacción por medio de modificación parcial de un procedimiento por medio de Upstate, Inc. [Kinase Profiler™ Assay Protocols]. La cantidad del líquido de reacción fue de 21,1 μ L, y la composición del tampón de reacción (tampón R2) fue tampón Tris-hidrocloruro 50 mM (pH 7,4)/acetato de magnesio 15 mM/etilendiamina-N,N,N',N'-tetracetato (EDTA) 0,2 mM. A esto, se añadieron Aurora A purificada, 100 μ M de un péptido sustrato, 20 μ M de adenosin trifosfato no marcado (ATP) y 0,5 μ Ci de ATP marcado con [γ - 33 P] (2.500 Ci/mol o más), y se hizo reaccionar la mezcla a 30 °C durante 2 minutos. Posteriormente, se añadieron 10 μ l de tampón de fosfato 350 mM al sistema de reacción para detener la reacción. Se adsorbió el péptido de sustrato sobre una placa de 96 pocillos con filtro de papel P81 y posteriormente se lavó con tampón de fosfato 130 mM varias veces. Se midió la actividad de radiación del péptido con un contador de centelleo. Se adquirió el ATP marcado con [γ - 33 P] de Amersham Biosciences Co., Ltd.

Se añadió el compuesto objeto de ensayo al sistema de reacción de manera que en primer lugar se prepararon series de diluciones del compuesto en dimetilsulfóxido, y se añadió 1,1 μ l de esta disolución. Se proporcionó un control añadiendo 1,1 μ l de DMSO al sistema de reacción.

Acción Inhibidora de Aurora B

(1) Purificación de Aurora B

Se integró ADNc de Aurora B que tenía una marca de histidina en el terminal amino en un vector de expresión, que posteriormente se expresó en gran medida en células BL21-CondonPlus (DE3)-RILde Escherichia coli. Se recuperaron las células de Escherichia coli y se disolvieron, y posteriormente se adsorbió la Aurora A con marca de histidina sobre una columna de quelato de níquel y se eluyó a partir de la columna con imidazol. Se desaló la fracción activa con una columna de desalado para dar lugar a una enzima pura.

(2) Medición de actividad de Aurora B

Para la medición de la actividad de Aurora B, el sustrato usado fue Kemptide (Leu-Arg-Arg-Ala-Ser-Leu-Gly) (SEQ.ID.NO:1) un péptido sintético adquirido en Sigma-Aldrich, Inc. [Certificado de Análisis (Upstate, Inc.)].

Se llevó a cabo la reacción por medio de modificación parcial del procedimiento de medición de actividad de Aurora A. La cantidad del líquido de reacción fue de 21,1 μ L, y la composición del tampón de reacción (tampón R2) fue tampón Tris-hidrocloruro 50 mM (pH 7,4)/acetato de magnesio 15 mM/etilendiamina-N,N,N',N'-tetracetato (EDTA) 0,2 mM. A esto, se añadieron Aurora B purificada, 100 μ M de un péptido sustrato, 100 μ M de adenosin trifosfato no marcado (ATP) y 1 μ Ci de ATP marcado con [γ - 33 P] (2.500 Ci/mol o más), y se hizo reaccionar la mezcla a 30 °C durante 2 minutos. Posteriormente, se añadieron 10 μ l de tampón de fosfato 350 mM al sistema de reacción para detener la reacción. Se adsorbió el péptido de sustrato sobre una placa de 96 pocillos con filtro de papel P81 y posteriormente se lavó con tampón de fosfato 130 mM varias veces. Se midió la actividad de radiación del péptido con un contador de centelleo. Se adquirió el ATP marcado con [γ - 33 P] de Amersham Biosciences Co., Ltd.

Se añadió el compuesto objeto de ensayo al sistema de reacción de manera que en primer lugar se prepararon series de diluciones del compuesto en dimetilsulfóxido, y se añadió 1,1 μ l de esta disolución. Se proporcionó un control añadiendo 1,1 μ l de DMSO al sistema de reacción.

El compuesto de acuerdo con la invención exhibe excelente actividad inhibidora selectiva de Aurora A, como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1

Ejemplo	Acción inhibidora de Aurora A (IC ₅₀ , nM)	Acción inhibidora de Aurora B (IC ₅₀ , nM)
Ejemplo 1	3	640
Ejemplo 6	6,1	2800
Ejemplo 7	5,7	300
Ejemplo 9	9,8	690
Ejemplo 10	7,1	2100
Ejemplo 12	4,8	2300
Ejemplo 21	1,3	260
Ejemplo 22	1,4	590
Ejemplo 23	1,4	330
Ejemplo 24	1,1	190

A continuación, se explicará la acción supresora de la proliferación celular del compuesto de Fórmula General (I) de acuerdo con la invención.

Procedimiento para evaluar el efecto farmacéutico usando células

5 a) Reactivo

Se adquirió suero de ternera fetal (FCS) en Moredgate Biotech, y se adquirió medio DMEM en Invitrogen Corp. Se adquirió WST-8 en Kishida Chemical Co., Ltd.

b) Células

10 Se obtuvieron células humanas de cáncer de cuello uterino (HeLa S3) a partir de American Type Culture Collection (ATCC).

c) Procedimiento para evaluar el efecto

15 Se suspendieron células en un medio de DMEM que contenía 10 % de FCS, y se suministró a placas de plástico de 96 pocillos a una tasa de 750 células/100 microlitros por pocillo. Se incubaron las placas durante la noche en 5 % de CO₂-95 % de aire a 37 °C. Se sometió un fármaco a dilución graduada en dimetilsulfóxido y se diluyó de manera adicional con un medio de DMEM que contenía 10 % de FCS. Posteriormente, se suministró la dilución a la placa sobre la cual se habían diseminado las células, a una tasa de 100 microlitros por pocillo. Se incubó la placa durante otros tres días en 5 % de CO₂-95 % de aire a 37 °C. Se midió la proliferación celular tras la incubación por medio del procedimiento WST-8 (H. Tominaga y col., Anal. Commun., 36, 47-50 (1999)). En el presente documento, el procedimiento WST-8 se refiere a un procedimiento en el que se añaden 20 microlitros de disolución de reactivo a cada pocillo, se lleva a cabo la incubación a 37 °C durante 45 minutos, se agita la placa, y se mide la cantidad de formazano producida por medio de un procedimiento colorimétrico para determinar la tasa inhibidora del fármaco. Se determinó la concentración para el 50 % de inhibición de proliferación (IC₅₀, μM) del compuesto.

El compuesto de acuerdo con la invención exhibe un excelente efecto inhibidor de la proliferación frente a células cancerígenas de procedencia humana (HeLa S3) como se muestra en la Tabla 2.

25

Tabla 2

Ejemplo	Efecto inhibidor de la proliferación celular (IC 50, uM)
Ejemplo 1	5,08
Ejemplo 6	9,75
Ejemplo 10	4,60
Ejemplo 21	0,67

Procedimiento para evaluar el efecto del uso combinado de fármacos en células

a) Reactivo

30 Se adquirió suero de ternera fetal (FCS) en Moredgate Biotech, y se adquirió medio DMEM en Invitrogen Corp., paclitaxel (nombre comercial: Taxol) en Sigma Aldrich, Inc. y WST-8 en Kishida Chemical Co., Ltd.

b) Células

Se obtuvieron células humanas de cáncer de cuello uterino (HeLa S3) a partir de American Type Culture Collection (ATCC).

c) Procedimiento para evaluar el efecto

35 Se suspendieron células en un medio de DMEM que contenía 10 % de FCS, y se suministró la suspensión a placas de plástico de 96 pocillos a una tasa de 750 células/100 microlitros por pocillo. Se incubaron las placas durante la noche en 5 % de CO₂-95 % de aire a 37 °C. Se sometió un fármaco a dilución graduada en dimetilsulfóxido y se diluyó de manera adicional con DMSO o con un medio de DMEM que contenía 10 % de FCS y también contenía paclitaxel 2 nM. Posteriormente, se suministraron las diluciones a una de las placas sobre la cual se habían diseminado las células, a una tasa de 100 microlitros por pocillo. La concentración final de paclitaxel en esta etapa fue de 1 nM. También las concentraciones en el caso de una única administración del compuesto de acuerdo con la invención fueron de 0,03, 0,1, 0,3 y 3 μM. Se incubaron las placas durante otros tres días en 5 % de CO₂-95 % de

40

aire a 37 °C. Se midió la proliferación celular tras la incubación por medio del procedimiento WST-8 (H. Tominaga y col., Anal. Commun., 36, 47-50 (1999)). En el presente documento, el procedimiento WST-8 se refiere a un procedimiento en el que se añaden 20 microlitros de disolución de reactivo WST-8 a cada pocillo, se lleva a cabo la incubación a 37 °C durante 45 minutos, se agita la placa, y se mide la cantidad de formazano producida por medio de un procedimiento colorimétrico para determinar la tasa inhibitora del fármaco. Se determinaron los efectos inhibitorios de la proliferación de paclitaxel y del compuesto de acuerdo con la invención, definiéndose el valor obtenido en un único tratamiento de DMSO como 0 %.

El compuesto de acuerdo con la invención exhibe un excelente efecto inhibitorio de la proliferación celular así como una acción sinérgica con paclitaxel frente a células cancerígenas de procedencia humana (HeLa S3) como se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3

Ejemplo	Efecto inhibitorio de la proliferación celular por la administración única de paclitaxel (1nM) (%)	Conc. del compuesto del Ejemplo (µM)	Efecto inhibitorio de la proliferación celular por la administración única del compuesto del Ejemplo (%)	Efecto inhibitorio de la proliferación celular por la administración combinada del paclitaxel y el compuesto del Ejemplo (%)
Ejemplo 1	51,4	1,0	14,3	83,0
Ejemplo 6	47,2	1,0	1,7	71,7
Ejemplo 9	47,2	1,0	12,4	79,5
Ejemplo 10	47,1	1,0	8,9	84,8
Ejemplo 21	51,4	0,1	14,9	81,3

A partir de lo anterior, se piensa que el compuesto de la invención es útil como agente antitumoral ya que exhibe no solo excelente efecto inhibitorio de la proliferación celular basado en actividad inhibitoria selectiva de Aurora A, sino también un acción sinérgica en el uso combinado con otro agente antitumoral. De este modo, se piensa que una composición farmacéutica o un inhibidor selectivo de Aurora A que contiene el nuevo derivado de aminopiridina de acuerdo con la invención o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, o un agente antitumoral que contiene el compuesto de acuerdo con la invención o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables es eficaz en el tratamiento de los pacientes con cáncer.

La composición farmacéutica anteriormente mencionada y el inhibidor, y el agente antitumoral anteriormente mencionado pueden contener un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. En el presente documento, "vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable" se refiere a excipientes [por ejemplo, grasas, cera de abeja, polioles líquidos y semi-sólidos, aceites naturales o hidrogenados, etc.]; agua (por ejemplo, agua destilada, en particular agua destilada para inyección, etc.), disolución salina fisiológica, alcohol (por ejemplo, etanol), glicerol, polioles, disolución acuosa de glucosa, manitol, aceites de plantas, etc.); aditivos [por ejemplo, agente expansor, agente desintegrante, aglutinante, lubricante, agente humectante, estabilizador, emulsionante, dispersante, conservante, edulcorante, colorante, agente de condimento o aromatizante, agente de concentración, diluyente, sustancia tampón, disolvente o agente de disolución, sustancias químicas para lograr efecto de almacenamiento, sales para modificar la presión osmótica, agente de revestimiento o antioxidante] y similares.

Un tumor apropiado para el cual se espera el efecto terapéutico del compuesto de acuerdo con la invención se puede ejemplificar por medio de cáncer sólido humano. Ejemplos de cáncer sólido humano incluyen tumor cerebral, cáncer de cabeza y cuello, cáncer del esófago, cáncer del tiroides, cáncer de células pequeñas, cáncer que no es de células pequeñas, cáncer de mama, cáncer de estómago, cáncer del conducto biliar y vesícula biliar, cáncer de hígado, cáncer de páncreas, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer de ovarios, corioepitelioma, cáncer de útero, cáncer del cuello uterino, cáncer pélvico renal y ureteral, cáncer vesical, cáncer de próstata, cáncer de peniano, cáncer testicular, cáncer embrionario, tumor de Wilms, cáncer de piel, melanoma maligno, neuroblastoma, osteosarcoma, tumor de Ewing, sarcoma de tejido blando, y similares.

A continuación, se explicará la "sal o éster farmacéuticamente aceptable" anteriormente descrita.

Cuando el compuesto de acuerdo con la invención se usa como agente antitumoral o similar, también se puede usar en forma de sal farmacéuticamente aceptable. Ejemplos típicos de sal farmacéuticamente aceptable incluyen una sal con un metal alcalino tal como sodio y potasio; una sal con un ácido inorgánico, tal como hidrocloreto, sulfato, nitrato, fosfato, carbonato, hidrógeno carbonato y perclorato; una sal con un ácido orgánico, tal como acetato,

- propionato, lactato, maleato, fumarato, tartrato, malato, citrato, y ascorbato; una sal con ácido sulfónico, tal como metanosulfonato, isetionato, bencenosulfonato y toluenosulfonato; una sal con un amino ácido, tal como aspartato y glutamato; y similares. Preferentemente, una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto (I₀) es una sal con un ácido inorgánico, tal como hidrocloruro, sulfato, nitrato, fosfato, carbonato, hidrógeno carbonato y perclorato; más preferentemente hidrocloruro.
- El proceso de preparación de una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de acuerdo con la invención se puede llevar a cabo por medio de una combinación apropiada de los procedimientos que se usan convencionalmente en el campo de la síntesis de química orgánica. Uno de sus ejemplos específicos es un procedimiento en el que se somete una disolución del compuesto de acuerdo con la invención en su forma libre a valoración de neutralización con una disolución alcalina o una disolución ácida.
- Ejemplos del éster del compuesto de acuerdo con la invención incluyen éster metílico y éster etílico. Dichos ésteres se pueden preparar por medio de esterificación de un grupo carboxilo libre de acuerdo con un procedimiento convencional.
- Con respecto a cada preparación de la preparación combinada de acuerdo con la invención, se pueden seleccionar varias formas de preparación, y sus ejemplos incluyen preparaciones orales tales como comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos o líquidos, o preparaciones parenterales líquidas esterilizadas tales como disoluciones o suspensiones, supositorios, pomadas y similares.
- Se pueden formular preparaciones sólidas en formas de comprimido, cápsula, gránulo y polvo sin ningún aditivo o se pueden preparar usando vehículos apropiados (aditivos). Ejemplos de dichos vehículos (aditivos) pueden incluir sacáridos tales como lactosa o glucosa; almidón de maíz, trigo o arroz, ácidos grasos tales como ácido esteárico; sales inorgánicas tales como aluminato y metasilicato de magnesio o fosfato de calcio anhidro; polímeros sintéticos tales como polivinilpirrolidona o polialquilenglicol; alcoholes tales como alcohol estearílico o alcohol bencílico; derivados sintéticos de celulosa tales como metilcelulosa, carboximetilcelulosa, etilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa; y otros aditivos usados convencionalmente tales como gelatina, talco, aceite de plantas y goma arábica.
- Estas preparaciones sólidas tales como comprimidos, cápsulas, gránulos y polvos pueden generalmente contener, por ejemplo, de 0,1 a 100 % en peso, y preferentemente de 5 a 98 % en peso, del compuesto de Fórmula (I₀) anterior como principio activo, basado en el peso total de la preparación.
- Las preparaciones líquidas se producen en formas de suspensión, jarabe, inyección e infusión de gotas (fluido intravenoso) usando aditivos apropiados que se usan convencionalmente en las preparaciones líquidas, tales como agua, alcohol o un aceite derivado de plantas tal como aceite de soja, aceite de cacahuete o aceite de sésamo.
- En particular, cuando la preparación se administra parenteralmente en forma de inyección intramuscular, inyección intravenosa o inyección subcutánea, se puede ejemplificar un disolvente o diluyente apropiado por medio de agua destilada para inyección, una disolución acuosa de hidrocloruro de lidocaína (para inyección intramuscular), disolución salina fisiológica, disolución acuosa de glucosa, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, líquido para inyección intravenosa (por ejemplo, una disolución acuosa de ácido cítrico, citrato de sodio y similares) o una disolución electrolítica (para infusión de gotas intravenosa e inyección intravenosa) o una de sus disoluciones mixtas.
- Dicha inyección puede ser en forma de una disolución disuelta de forma preliminar, o en forma de un polvo de por sí o un polvo asociado con un vehículo apropiado (aditivo) que se disuelve en el momento de uso. El líquido de inyección puede contener, por ejemplo de 0,1 a 10 % en peso de un principio activo basado en el peso total de la preparación.
- Las preparaciones líquidas tal como una suspensión o jarabe para administración oral pueden contener, por ejemplo, de 0,1 a 10 % en peso de un principio activo basado en el peso total de la preparación.
- Se puede preparar cada preparación de la preparación combinada de acuerdo con la invención por parte de una persona experta en la técnica de acuerdo con procedimientos convencionales o técnicas comunes. Por ejemplo, se puede preparar una preparación que contenga otro agente antitumoral que se usa en combinación con el compuesto representado por medio de la Fórmula General (I) anterior, si la preparación es una preparación oral, por ejemplo, por medio de mezcla de una cantidad apropiada del agente antitumoral con una cantidad apropiada de lactosa e introduciendo esta mezcla en el interior de cápsulas duras de gelatina que son apropiadas para administración oral. Por otra parte, se puede llevar a cabo la preparación, si la preparación que contiene el agente antitumoral es una inyección, por ejemplo, mezclando una cantidad apropiada del agente antitumoral con una cantidad apropiada de disolución salina fisiológica de 0,9 % e introduciendo esta mezcla en viales para inyección.
- De igual forma, en el caso de una preparación de combinación que contiene el compuesto representado por medio de la Fórmula General (I₀) anterior de acuerdo con la invención y otro agente antitumoral, una persona experta común en la técnica puede formular fácilmente la preparación de acuerdo con procedimientos convencionales o técnicas comunes.

5 En el proceso de acuerdo con la invención, la unidad terapéutica preferida puede variar de acuerdo con, por ejemplo, la ruta de administración del compuesto representado por medio de la Fórmula General (I₀), el tipo de compuesto usado representado por medio de la Fórmula General (I₀), y la forma de dosificación del compuesto usado representado por medio de la Fórmula General (I₀); el tipo, la ruta de administración y la forma de dosificación del otro agente antitumoral usado en combinación; y el tipo de células a tratar, el estado del paciente y similar. El tratamiento óptimo en las condiciones dadas se puede determinar por parte de la persona experta en la técnica, basado en la unidad terapéutica convencional establecida y/o basado en el contenido de la presente memoria descriptiva.

10 En el proceso de acuerdo con la invención, la unidad terapéutica para el compuesto representado por la Fórmula General (I₀) anterior puede variar de acuerdo con, de manera específica, el tipo de compuesto usado, el tipo de composición sometida a formación de compuesto, la frecuencia de aplicación y el punto específico objeto de tratamiento, la gravedad de la enfermedad, la edad del paciente, el diagnóstico del médico, el tipo de cáncer o similar. No obstante, a modo de referencia ejemplar, la dosis diaria para un adulto puede estar dentro del intervalo de, por ejemplo, 1 a 1.000 mg en el caso de administración oral. En el caso de administración parenteral, preferentemente administración intravenosa, y más preferentemente infusión de gotas intravenosa, la dosis diaria puede estar dentro de un intervalo de, por ejemplo, 1 a 100 mg/m² (área superficial corporal). En este caso, en el caso de infusión de gotas intravenosa, la administración se puede llevar a cabo de forma continua, por ejemplo, de 1 a 48 horas. Además, la frecuencia de administración puede variar dependiendo del procedimiento de administración y de los síntomas, pero es, por ejemplo, de una a cinco veces al día. Alternativamente, se puede emplear también la administración periódicamente intermitente en el procedimiento de administración, tal como administración en días alternos, administración cada dos días o similar. El período de retirada de la medicación en el caso de administración parenteral es, por ejemplo, de 1 a 6 semanas.

20 Aunque la unidad terapéutica para el otro agente antitumoral usado en combinación con el compuesto representado por medio de la Fórmula General (I₀) no está particularmente limitado, se puede determinar, si fuese necesario, por parte de los expertos en la técnica de acuerdo con la bibliografía conocida. Los ejemplos son los siguientes.

25 La unidad terapéutica para 5-fluorouracilo (5-FU) es tal que, en el caso de administración oral, por ejemplo, se administran de 200 a 300 mg al día, de una a tres veces consecutivas, y en el caso de inyección se administran, por ejemplo, de 5 a 15 mg/kg al día una vez al día durante los primeros 5 días consecutivos por medio de inyección intravenosa o infusión de gotas intravenosa, y posteriormente se administran de 5 a 7,5 mg/kg una vez al día en días alternos por medio de inyección intravenosa o infusión de gotas intravenosa (la dosis se puede aumentar o disminuir de forma apropiada).

30 La unidad terapéutica de S-1 (Tegafur, Gimestat y Ostat potasio) es tal que, por ejemplo, se ajusta la dosis inicial (dosificación única) a la cantidad normalizada siguiente de acuerdo con el área de superficie corporal, y se administra por vía oral dos veces al día tras el desayuno y la cena, durante 28 días consecutivos, seguido de retirada de la medicación durante 14 días. Esto se entiende como un ciclo de administración, que se repite. La cantidad normalizada inicial por área de superficie corporal unitaria (equivalente Tegafur) es 40 mg en una administración para un área menor de 1,25 m²; 50 mg en una administración para un área de 1,25 m² a menos de 1,5 m²; 60 mg en una administración para un área de 1,5 m² o más. Esta dosis se aumenta o disminuye de forma apropiada dependiendo del estado del paciente.

35 La unidad terapéutica para gemcitabina es, por ejemplo, de 1 g de gemcitabina/m² en una administración, que se administra por medio de infusión de gotas intravenosa durante un período de 30 minutos, y se continúa una administración por semana durante 3 semanas, seguido de retirada de la medicación durante la cuarta semana. Esto se considera un ciclo de administración, que se repite. La dosis se aumenta o disminuye de forma apropiada de acuerdo con la edad, síntomas o desarrollo de efectos secundarios.

40 La unidad terapéutica para doxorubicina (por ejemplo, hidrocloreuro de doxorubicina) es tal que, por ejemplo, en el caso de inyección intravenosa, se administran 10 g (0,2 mg/kg) (concentración) una vez al día por medio de administración intravenosa de dosis única durante 4 a 6 días consecutivos, seguido de retirada de la medicación durante 7 a 10 días. Esto se considera como un ciclo de administración, que se repite dos o tres veces. En este caso, preferentemente la dosis total es de 500 mg (concentración)/m² (área de superficie corporal) o menos, y se puede aumentar o disminuir de forma apropiada dentro del intervalo.

45 La unidad terapéutica para etopósido es tal que, por ejemplo, en el caso de inyección intravenosa, se administran de 60 a 100 mg/m² (área de superficie corporal) durante 5 días consecutivos, seguido de retirada de la medicación durante tres semanas (la dosis se puede aumentar o disminuir de forma apropiada). Esto se considera un ciclo de administración, que se repite. Al mismo tiempo, en el caso de administración oral, por ejemplo, se administran de 175 a 200 mg al día durante 5 días consecutivos, seguido de retirada de la medicación durante tres semanas (la dosis se puede aumentar o disminuir de forma apropiada). Esto se considera un ciclo de administración, que se repite.

50 La unidad terapéutica para docetaxel (docetaxel hidratado) es tal que, por ejemplo, se administran 60 mg de docetaxel/m² (área de superficie corporal) una vez al día por medio de infusión de gotas intravenosa durante un

- período de 1 hora o más con un intervalo de 3 a 4 semanas (la dosis se puede aumentar o disminuir de forma apropiada).
- 5 La unidad terapéutica para paclitaxel es tal que, por ejemplo, se administran 210 mg/m^2 (área de superficie corporal) una vez al día por medio de infusión de gotas intravenosa durante un período de 3 horas, seguido de retirada de la medicación durante al menos 3 semanas. Esto se considera un ciclo de administración, que se repite. La dosis se puede aumentar o disminuir de forma apropiada.
- 10 La unidad terapéutica de cisplatino es tal que, por ejemplo, en el caso de inyección intravenosa, se administran de 50 a 70 mg/m^2 (área de superficie corporal) una vez al día, seguido de retirada de la medicación durante 3 semanas o más (la dosis se puede aumentar o disminuir de forma apropiada). Esto se considera un ciclo de administración, que se repite.
- 15 La unidad terapéutica de carboplatino es tal que, por ejemplo, se administran de 300 a 400 mg/m^2 una vez al día por medio de infusión de gota intravenosa durante un período de 30 minutos o más, seguido de retirada de la medicación durante al menos 4 semanas (la dosis se puede aumentar o disminuir de forma apropiada). Esto se considera un ciclo de administración, que se repite.
- 20 La unidad terapéutica de oxiplatino es tal que se administran 85 mg/m^2 una vez al día por medio de inyección intravenosa, seguido de retirada de la medicación durante dos semanas. Esto se considera un ciclo de administración, que se repite.
- 25 La unidad terapéutica para irinotecano (por ejemplo, hidrocloreuro de irinotecano) es tal que, por ejemplo, se administran 100 mg/m^2 una vez al día por medio de infusión de gotas intravenosa durante 3 ó 4 veces a un intervalo de una semana, seguido de retirada de la medicación durante al menos dos semanas.
- 30 La unidad terapéutica para topotecano es tal que, por ejemplo, se administran $1,5 \text{ mg/m}^2$ una vez al día por medio de infusión de gotas intravenosa durante 5 días, seguido de retirada de la medicación durante al menos 3 semanas.
- 35 La unidad terapéutica para ciclofosfamida es tal que, por ejemplo, en el caso de inyección intravenosa, se administran 100 mg una vez al día por medio de inyección intravenosa durante días consecutivos. Si el paciente puede tolerarlo, se puede aumentar la dosis diaria a 200 mg . La dosis total es de 3.000 a 8.000 mg , que se puede aumentar o disminuir de forma apropiada. Si fuese necesario, se puede inyectar o se puede administrar una infusión por vía intramuscular, intratorácica o intratumoral. Por otra parte, en el caso de administración oral, por ejemplo, se administran de 100 a 200 mg al día.
- 40 La unidad terapéutica para gefitinib es tal que se administran oralmente 250 mg una vez al día.
- 45 La unidad terapéutica para cetuximab es tal que, por ejemplo, se administran 400 mg/m^2 el primer día por medio de infusión de gotas intravenosa, y posteriormente se administran 250 mg/m^2 cada semana por medio de infusión de gotas intravenosa.
- 50 La unidad terapéutica para bevacizumab es tal que, por ejemplo, se administran 3 mg/kg a la semana por medio de infusión de gotas intravenosa.
- La unidad terapéutica para trastuzumab es tal que, por ejemplo, normalmente para un adulto, se administran inicialmente 4 mg de trastuzumab/kg (peso corporal), una vez al día, seguido de infusión de gotas intravenosa de 2 mg/kg durante un período de 90 minutos o más a la semana a partir de la segunda administración.
- La unidad terapéutica para exemestano es que, por ejemplo, se administran oralmente 25 mg una vez al día tras la comida, normalmente para un adulto.
- La unidad terapéutica para leuprorelina (por ejemplo, acetato de leuprorelina) es tal que, por ejemplo, normalmente para un adulto, se administran por vía subcutánea $11,25 \text{ mg}$ una vez en 12 semanas.
- La unidad terapéutica para imatinib es tal que, por ejemplo, normalmente para un adulto en fase crónica de leucemia mielógena crónica, se administran 400 mg por vía oral una vez después de la comida.
- 45 La unidad terapéutica para una combinación de 5-FU y leucovorina es tal que, por ejemplo, se administran 425 mg/m^2 de 5-FU y 200 mg/m^2 de leucovorina a partir del primer día hasta el quinto días por medio de infusión de gotas intravenosa, y este ciclo se repite en un intervalos de 4 semanas.
- La unidad terapéutica para sorafenib es tal que, por ejemplo, se administran por vía oral 200 mg dos veces al día (400 mg por día) al menos 1 hora antes o 2 horas después de la comida.
- 50 La unidad terapéutica para sunitinib es tal que, por ejemplo, se administran por vía oral 50 mg una vez al día durante cuatro semanas, seguido de 2 semanas sin tratamiento.

Ejemplos de Trabajo

En la cromatografía en capa fina de los Ejemplos y Ejemplos de Referencia, se usó gel de Sílice 60F254 (Merck) como placa y un detector UV como procedimiento de detección. Como gel de sílice para la columna se usó Wakogel™ C-300 ó C-200 (Wako Pure Chemical) o NH (FUJI SILYSIA CHEMICAL) En una cromatografía de líquidos de preparación inversa, se usó CombiPrep Pro C18 (YMC) como columna y se usaron una disolución acuosa de ácido trifluoroacético de 0,1 % y una disolución de 0,1 % de ácido acético en acetonitrilo como fase móvil. Se midieron los espectros MS usando JMS-SX102A (JEOL) o QUATTROII (Micro Mass). Se midieron los espectros RMN usando un espectrómetro de tipo Gemini-200 (200 MHz; Varian), Gemini-300 (300 MHz; Varian), VXR-300 (300 MHz; Varian), Mercury 400 (400 MHz; Varian) o Inova 400 (400 MHz; Varian) y todos los valores δ se presentan en ppm.

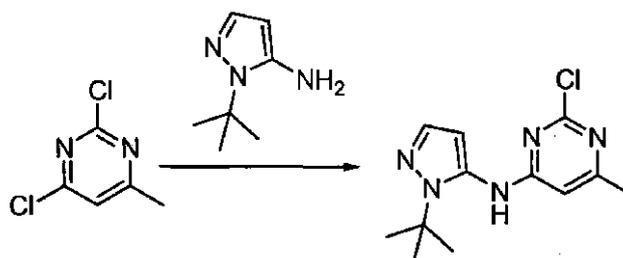
El significado de las abreviaturas usadas en la medición de RMN es el siguiente:

s:	singlete
d:	doblete
dd:	doblete doble
t:	triplete
dt:	triplete doble
q:	cuartete
qui:	quintete
m:	multiplete
a:	amplio
J:	constante de acoplamiento
Hz:	Hertz
DMSO-d ₆ :	dimetilsulfóxido-d ₆
TBS:	grupo terc-butildimetilsililo
Ms:	grupo metanosulfonilo
SEM:	grupo 2-(trimetilsilil)etoximetilo
MOM:	grupo metoximetilo
THP:	grupo tetrahidropirano-2-ilo
Boc:	grupo tercbutoxicarbonilo

Ejemplo 1

Síntesis de 2-(((1S, 4S)-5-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)metil)-6-metil-N-1H-pirazol-3-ilpirimidin-4-amina

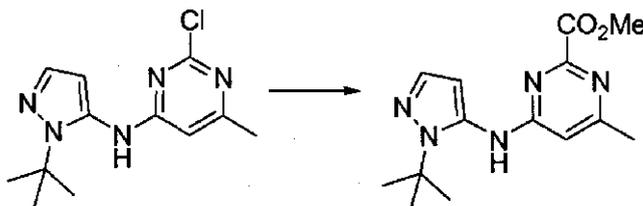
(1) Síntesis de N-(1-terc-butil-1H-pirazol-5-il)-2-cloro-6-metilpirimidin-4-amina



Se agitó una mezcla de 9,70 g de 2,4-dicloro-6-metil-pirimidina, 4,50 g de 1-terc-butil-1H-pirazol-5-amina obtenida en

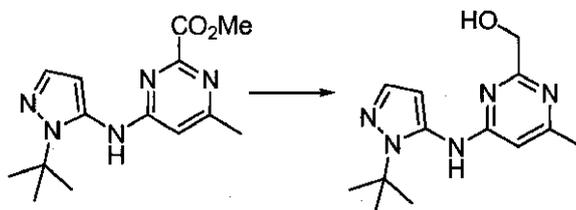
el Ejemplo de Referencia 1, 1,79 g de 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno, 1,60 g de complejo de tris(dibencilidenacetona) dipaladio(0)-cloroformo, 13,27 g de fosfato de potasio y 100 ml de 1,4-dioxano a 100 °C durante 12 horas, se enfrió a temperatura ambiente y posteriormente se diluyó con acetato de etilo. Se filtró la materia insoluble usando celite y se lavó la disolución de acetato de etilo resultante con agua y salmuera saturada. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtro, y se concentró el filtrado. Se purificó el residuo por medio de cromatografía de columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = de 9/1 a 1/1) para dar el compuesto del título.

(2) Síntesis de 4-((1-terc-butil-1H-pirazol-5-il)-6-metilpirimidin-2-carboxilato de metilo



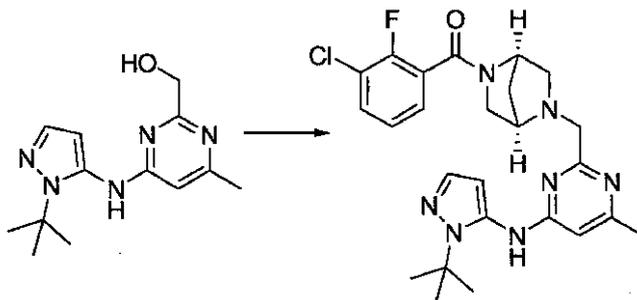
Se agitó una mezcla de 1,93 g de N-(1-terc-butil-1H-pirazol-5-il)-2-cloro-6-metilpirimidin-4-amina, 328 mg de acetato de paladio, 804 mg de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, 920 mg de hidrógeno carbonato de sodio, 20 ml de metanol y 20 ml de N,N-dimetilformamida a 100 °C durante 6 horas bajo presión atmosférica 3 de monóxido de carbono, se enfrió hasta temperatura ambiente, y posteriormente se diluyó con acetato de etilo. Se filtró la materia insoluble usando celite y se lavó la disolución de acetato de etilo resultante con agua y salmuera saturada. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtro, y se concentró el filtrado. Se purificó el residuo por medio de cromatografía de columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = de 7/1 a 0/1) para dar el compuesto del título.

(3) Síntesis de 4-(1-terc-butil-1H-pirazol-5-il)amino)-6-metilpirimidin-2-il)-metanol



A una mezcla de 1,3 mg de 4-((1-terc-butil-1H-pirazol-5-il)amino)-6-metilpirimidin-2-carboxilato de metilo y 13 ml de metanol se añadieron 341 mg de borohidruro de sodio seguido de agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y posteriormente se sometió a extracción con acetato de etilo. Se secó la disolución de acetato de etilo resultante sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtro, y se concentró el filtrado para dar el compuesto del título.

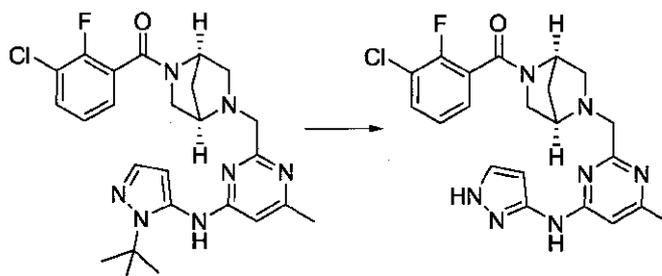
(4) Síntesis de N-(1-terc-butil-1H-pirazol-5-il)-2-(((1S, 4S)-5-(3-cloro-2-fluorobenzoyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)metil)6-metilpirimidin-4-amina



A una mezcla de 56 mg de 4-((1-terc-butil-1H-pirazol-5-il)amino)-6-metilpirimidin-2-il)metanol, 112 µl de N,N-

5 diisopropiletilamina y 1,5 ml de cloroformo, se añadieron 22 μ l de cloruro de metanosulfonilo a temperatura ambiente seguido de agitación durante 4 horas. Se añadieron a la mezcla de reacción 60 mg de (1S, 4S)-5-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano 60 mg de (1S, 4S)-5-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano obtenido en el Ejemplo de Referencia 2 seguido de agitación a 60 °C durante 16 horas. Se lavó la mezcla de reacción resultante con bicarbonato de sodio acuoso y salmuera saturada. Se secó la fase orgánica resultante sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró, y posteriormente se concentró el filtrado a vacío para obtener el compuesto del título.

(5) Síntesis de 2-(((1S, 4S)-5-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)metil)-6-metil-N-1H-pirazol-3-ilpirimidin-4-amina



10 Se disolvieron 101 mg de N-(1-terc-butil-1H-pirazol-5-il)-2-(((1S, 4S)-5-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)metil)-6-metilpirimidin-4-amina en 1 ml de ácido fórmico seguido de agitación a 100 °C durante 3 horas. Se concentró la mezcla de reacción a vacío, se diluyó con acetato de etilo, y posteriormente se lavó con bicarbonato de sodio saturado, agua y salmuera saturada. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se filtró, y se concentró el filtrado. Se purificó el residuo resultante por medio de cromatografía de líquidos de preparación en fase inversa para dar el compuesto del título.

Los datos espectrales del compuesto del título fueron los siguientes.

20 RMN-¹H (CD₃OD) δ : 7,76-7,55 (m, 2H), 7,54-7,45 (m, 1H), 7,34 (t, J= 7,6 Hz, 1H), 7,14-6,82 (a, 1H), 6,39-6,22 (m, 1H), 5,09-4,40 (m, 4H), 4,05-3,48 (m, 4H), 2,50-2,46 (3H, m), 2,45-2,22 (m, 2H).

Masa: 442 (M+1)⁺

Se sintetizaron los Ejemplos 2 a 9 de la misma forma que el Ejemplo 1 como se muestra a continuación.

Ejemplo 2

25 (1) Síntesis de 2-(((1S, 4S)-5-(2-fluoro-3-(trifluorometil)benzoyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)metil)-6-metil-N-1H-pirazol-3-ilpirimidin-4-amina

RMN-¹H (CD₃OD) δ : 8,45-8,00 (a, 1H), 7,72-7,61 (m, 2H), 7,51 (dd, J= 7,3, 2,4 Hz, 1H), 7,32 (t, J= 8,0 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,28y 6,21 (cada uno d, J = 2,4 Hz, 1H total), 4,94-2,80 (m, 8H), 2,41-2,36 (m, 3H), 2,15-2,04 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 1H)

Masa: 476 (M+1)⁺

30 Ejemplo 3

Síntesis de 2-(((1S, 4S)-5-(2,3-diclorobenzoyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)metil)-6-metil-N-1H-pirazol-3-ilpirimidin-4-amina

Masa: 458 (M+1)⁺

Ejemplo 4

35 Síntesis de 2-(((1S, 4S)-5-(3-bromo-2-fluorobenzil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)metil)-6-metil-N-1H-pirazol-3-ilpirimidin-4-amina

Masa: 486, 488 (M+1)⁺

Ejemplo 5

40 Síntesis de 2-(((1R, 4R)-5-(2-fluoro-3-(trifluorometil)benzoyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)metil)-6-metil-N-1H-pirazol-3-ilpirimidin-4-amina Masa: 476 (M+1)⁺

Ejemplo 6

Síntesis de 2-(((1S, 4S)-5-(2-fluoro-3-(trifluorometil)benzoil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)metil)6-metil-N-1H-pirazol-3-ilpirimidin-4-amina

5 RMN-¹H (CD₃OD) δ: 8,31 (dd, J= 10,7, 5,9 Hz, 1H), 8,40-7,95 (a, 1H), 7,80-7,60 (m, 2H), 7,52 (d, J= 5,4 Hz, 1H), 7,35-7,28 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,24 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 4,94-1,95 (m, 8H), 1,90-1,51 (m, 2H)

Masa: 462 (M+1)⁺

Ejemplo 7

Síntesis de 2-(((1S, 4S)-5-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)metil)6-metil-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)pirimidin-4-amina

10 RMN-¹H (CD₃OD) δ: 7,62-7,40 (m, 2H), 7,40-7,22 (m, 1H), 7,15 (t, J= 7,8 Hz, 1H), 7,02-6,88 (m, 1H), 5,99 y 5,92 (cada uno s, 1H total), 4,93-3,73 (m, 5H), 3,62-3,50 (m, 1H), 3,29-2,80 (m, 2H), 2,45-2,28 (m, 6H), 2,20-1,90 (m, 1H), 1,85 (d, J=10,7 Hz, 1H)

Masa: 456 (M+1)⁺

Ejemplo 8

15 Síntesis de 2-(((1S, 4S)-5-(2-fluoro-3-(trifluorometil)benzoil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)metil)6-metil-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)pirimidin-4-amina

RMN-¹H (CD₃OD) δ: 7,80-7,50 (m, 3H), 7,32 (t, J= 7,8 Hz, 1H), 6,98-6,88 (a, 1H), 5,98 y 5,92 (cada uno s, 1H total), 4,94-3,74 (m, 5H), 3,62-3,50 (m, 1H), 3,31-2,76 (m, 2H), 2,43-2,28 (m, 6H), 2,17-2,04 (m, 1H), 1,85 (d, J=9,3 Hz, 1H)

Masa: 490 (M+1)⁺

Ejemplo 9

Síntesis de 2-(((1S, 4S)-5-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)metil)6-metil-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)pirimidin-4-amina

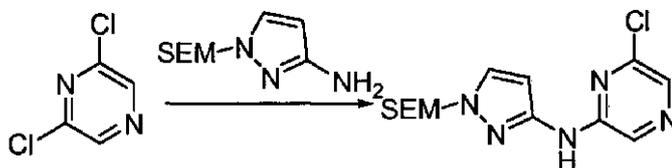
25 RMN-¹H (CD₃OD) δ: 8,30 (t, J= 7,1 Hz, 1H), 8,10-7,0 (a, 1H), 7,48-7,43 (m, 1H), 7,32 (t, J= 6,8 Hz, 1H), 7,15 (t, J= 7,8 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,10 y 5,95 (cada uno S, 1H total), 4,92-2,72 (m, 8H), 2,38-2,25 (m, 3H), 2,18-2,07 (m, 1H), 1,88-1,70 (m, 1H)

Masa: 442 (M+1)⁺

Ejemplo 10

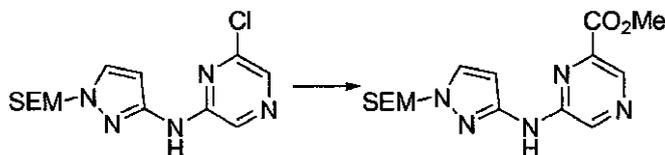
Síntesis de trifluoroacetato de 6-(((S, 4S)-5-(2,3-diclorobenzoil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)metil)-N-1H-pirazol-3-ilpirazin-2-amina

30 (1) Síntesis de 6-cloro-N-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)pirazin-2-amina



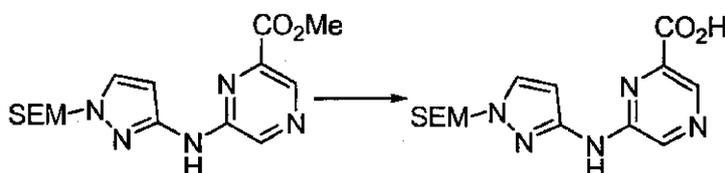
35 Se agitó una mezcla de 1,78 g de 2,6-dicloropirazina, 2,84 g de 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-amina obtenida en el Ejemplo de Referencia 3, 690 mg de 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno, 620 mg de complejo de tris(dibencilidenacetona) dipaladio(0)-cloroformo, 5,07 g de fosfato de potasio y 25 ml de 1,4-dioxano a 100 °C durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente y posteriormente se diluyó con acetato de etilo. Se filtró la materia insoluble usando celite y se lavó la disolución de acetato de etilo resultante con agua y saturada. Se purificó el residuo por medio de cromatografía de columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = de 10/1 a 1/1) para dar el compuesto del título.

(2) Síntesis de 6-((1-(2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)amino)pirazin-2-carboxilato de metilo



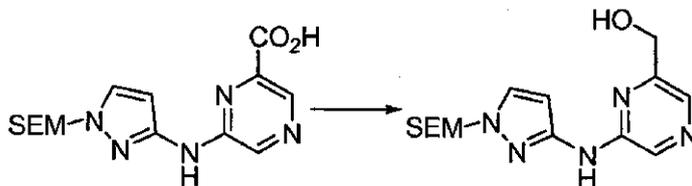
Se agitó una mezcla de 2,41 g de 6-cloro-N-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)pirazin-2-amina, 320 mg de acetato de paladio, 790 mg de 1,1'-bis(difenilfosfin)ferroceno, 890 mg de hidrógeno carbonato de sodio, 10 ml de metanol y 10 ml de N,N-dimetilformamida a 100 °C durante 15 horas bajo presión atmosférica 3 de monóxido de carbono, se enfrió hasta temperatura ambiente, y posteriormente se diluyó con acetato de etilo. Se filtró la materia insoluble usando celite y se lavó la disolución de acetato de etilo resultante con agua y saturada. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtro, y se concentró el filtrado. Se purificó el residuo por medio de cromatografía de columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = de 10/1 a 0/1) para dar el compuesto del título.

(3) Síntesis de ácido 6-((1-(2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)amino)pirazin-2-carboxílico



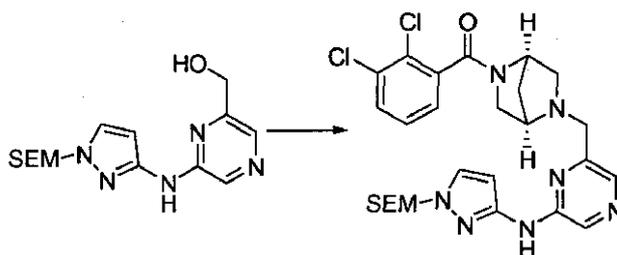
A una mezcla de 52 mg de 6-((1-(2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)amino)pirazin-2-carboxilato de metilo, 0,5 ml de tetrahidrofurano y 1 ml de metanol se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio (1,0 M, 0,5 ml) seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 horas. Se diluyó la disolución de reacción obtenida con acetato de etilo, y posteriormente se lavó con cloruro de amonio acuoso y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró, y se concentró el filtrado para dar el compuesto del título.

(4) Síntesis de ácido 6-((1-(2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)amino)pirazin-2-il)metanol



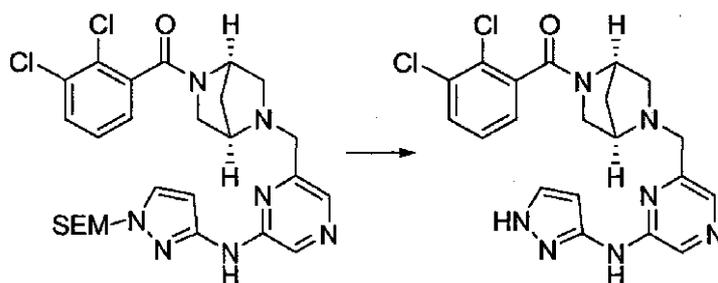
A una mezcla de 28 mg de ácido 6-((1-(2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)amino)pirazin-2-carboxílico y 1 ml de N,N-dimetilformamida se añadieron 84 mg N,N'-carbonildiimidazol, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 horas. Posteriormente, se añadieron 200 µl de una disolución acuosa de 20 mg de borohidruro de sodio a la misma y se agitó la mezcla de reacción. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y posteriormente se sometió la mezcla a extracción con acetato de etilo. Se secó la disolución de acetato de etilo resultante sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró, y se concentró el filtrado. Se purificó el residuo por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloroformo a cloroformo/metanol = 10/1) para dar el compuesto del título.

(5) Síntesis de 6-(((1S, 4S)-5-(2,3-diclorobenzoil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)metil)-N-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)pirimidin-2-amina



A una mezcla de 16 mg de 6-((1-(2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)amino)pirazin-2-il)metanol, 42 μ l de N,N-diisopropilfetilamina y 1 ml de cloroformo se añadieron 11 μ l de cloruro de metanosulfonilo a temperatura ambiente seguido de agitación durante 3 horas. Se añadieron a la mezcla de reacción 42 μ l de N,N-diisopropilfetilamina y posteriormente 62 mg de dicloruro de(1S, 4S)-2-(2,3-diclorobenzoil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano obtenido en el

- 5 Ejemplo de Referencia 1 seguido de agitación a 50 °C durante 16 horas. Se lavó la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio acuoso y salmuera. Se secó la fase orgánica resultante sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró, y posteriormente se concentró el filtrado a vacío. Se purificó el residuo resultante por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloroformo hasta cloroformo/metanol = 20/1) para obtener el compuesto del título.
- 10 (6) Síntesis de trifluoroacetato de 6-(((1S, 4S)-5-(2,3-diclorobenzoil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)metil)-N-1H-pirazol-3-ilpirazin-2-amina



Se disolvieron 19 mg de 6-(((1S, 4S)-5-(2,3-diclorobenzoil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)metil)-N-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)pirimidin-2-amina en 1 ml de ácido trifluoroacético y 0,1 ml de agua seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 horas. Se concentró la mezcla de reacción a vacío, se diluyó con acetato de etilo, y posteriormente se lavó con bicarbonato de sodio saturado, agua y salmuera. Se secó la fase orgánica resultante sobre sulfato de magnesio y se filtró, y se concentró el filtrado. Se purificó el residuo resultante por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente cloroformo hasta cloroformo/metanol = 5/1) para dar el compuesto del título.

- 15 Los datos espectrales del compuesto del título son los siguientes.
- 20 RMN-¹H (CD₃OD) δ : 8,52-8,47 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,76-7,69 (m, 1H), 7,57-7,49 (m, 4H), 6,35-6,27 (m, 1H), 5,38-3,13 (m, 8H), 2,38-1,70 (m, 2H).

Masa: 444 (M+1)⁺

Se sintetizaron los Ejemplos 11 a 20 de la misma forma que el Ejemplo 10 como se muestra a continuación.

25 Ejemplo 11

Síntesis de 6-(((1R, 4R)-5-(2,3-diclorobenzoil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)metil)-N-1H-pirazol-3-il)pirazin-2-amina

Masa: 444 (M+1)⁺

Ejemplo 12

- 30 Síntesis de 6-(((1R, 4R)-5-(2-cloro-3-(trifluorometil)benzoil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)metil)-N-1H-pirazol-3-il)pirazin-2-amina

Masa: 478 (M+1)⁺

Ejemplo 13

Síntesis de 6-(((1R, 4R)-5-(3-bromo-2-fluorobenzoil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)metil)-N-1H-pirazol-3-il)pirazin-2-amina

- 35 Masa: 472, 474 (M+1)⁺

Ejemplo 14

Síntesis de 6-(((1R, 4R)-5-(2-ciano-3-(trifluorometil)benzoil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)metil)-N-1H-pirazol-3-il)pirazin-2-amina

Masa: 469 (M+1)⁺

Ejemplo 15

Síntesis de 6-(((1S, 4S)-5-(3-bromo-2-fluorobenzoi)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)metil)-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)pirazin-2-amina

Masa: 468, 488 (M+1)⁺

5 **Ejemplo 16**

Síntesis de 6-(((1S, 4S)-5-(2-cloro-3-(trifluorometil)benzoi)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)metil)-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)pirazin-2-amina

Masa: 492 (M+1)⁺

Ejemplo 17

10 Síntesis de 6-(((1S, 4S)-5-(3-cloro-2-cianobenzoi)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)metil)-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)pirazin-2-amina

Masa: 449 (M+1)⁺

Ejemplo 18

15 Síntesis de 6-(((1S, 4S)-5-(2-ciano-3-(trifluorometil)benzoi)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)metil)-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)pirazin-2-amina

Masa: 483 (M+1)⁺

Ejemplo 19

Síntesis de 6-(((1R, 4R)-5-(3-bromo-2-fluorobenzoi)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)metil)-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)pirazin-2-amina

20 Masa: 486, 488 (M+1)⁺

Ejemplo 20

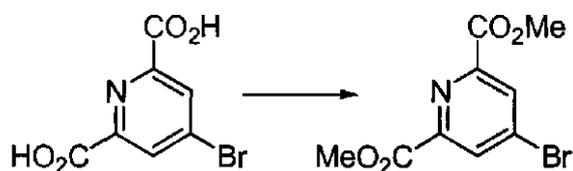
Síntesis de 6-(((1R, 4R)-5-(2,3-diclorobenzoi)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)metil)-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)pirazin-2-amina

Masa: 458 (M+1)⁺

25 **Ejemplo 21**

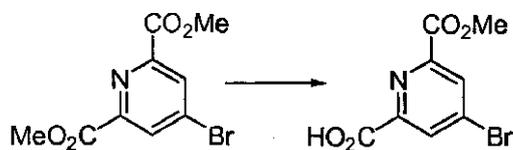
Síntesis de 2-(((1S, 4S)-5-(3-cloro-2-fluorobenzoi)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)metil)-N,N-dimetil-6-(1,3-tiazol-2-ilamino)isonicotinamida

(1) Síntesis de 4-bromopiridin-2,6-dicarboxilato de dimetilo



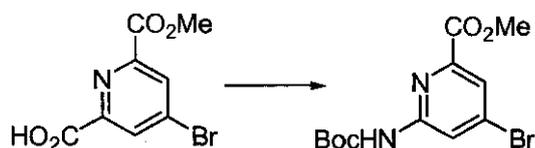
30 Se agitó una mezcla de 7,38 g de ácido 4-bromopiridin-2,6-dicarboxílico en el procedimiento de Tetrahedron Lett., 42 (29), 4849 (2001), 10 ml de un reactivo de ácido clorhídrico-metanol y 100 ml de metanol a temperatura ambiente durante 15 horas, y se concentró la mezcla de reacción a vacío. Se añadió acetato de etilo al residuo y se lavó la mezcla resultante tres veces con una disolución mixta de salmuera-bicarbonato de sodio saturado (1:1). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. Posteriormente, se concentró el filtrado a vacío para dar
35 el compuesto del título.

(2) Síntesis de ácido 4-bromo-6-(metoxicarbonil)piridin-2-carboxílico



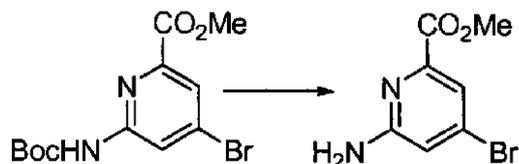
5 Se agitó una mezcla de 6,09 g de 4-bromopiridin-2,6-dicarboxilato de dimetilo, 1,08 g de hidróxido de potasio, 200 ml de metanol y 20 ml de cloruro de metileno a temperatura ambiente durante 3 horas, y se añadieron 200 ml de éter dietílico a la misma. Se filtró el sólido blanco resultante, y posteriormente se lavó con éter. Se disolvió el sólido blanco resultante en agua, y posteriormente se añadieron al mismo 12 ml de ácido clorhídrico (2 M). Se sometió a extracción la mezcla resultante con cloroformo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró, y se concentró el filtrado a vacío para dar el compuesto del título.

10 (3) Síntesis de 4-bromo-6-terc-butoxicarbonilaminopiridin-2-carboxilato de metilo



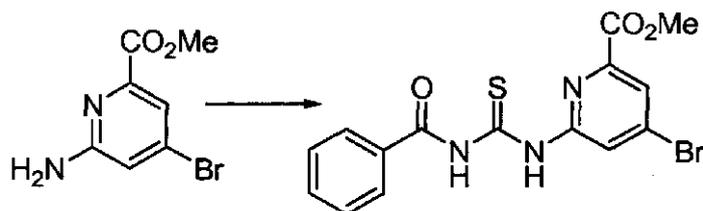
15 A una mezcla de 4,62 g de ácido 4-bromo-6-(metoxicarbonil)piridin-2-carboxílico, 2,97 ml de trietilamina, 25 ml de butanol y 70 ml de 1,4-dioxano, se añadieron 4,59 ml de difenilfosforil azida a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 3 horas y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió agua a la misma y se sometió a extracción la mezcla resultante con acetato de etilo. Se lavó la disolución de acetato de etilo resultante con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a vacío para dar el compuesto del título.

(4) Síntesis de 6-amino-4-bromopiridin-2-carboxilato de metilo



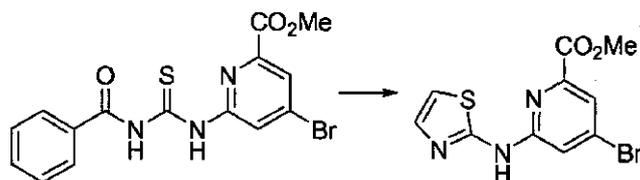
20 Se disolvieron 7,23 g de 4-bromo-6-t-butoxicarbonilamino-piridin-2-carboxilato de metilo en 30 ml de cloroformo, y posteriormente se añadieron al mismo 15 ml de ácido trifluoroacético, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Tras concentrar las mezcla de reacción, se disolvió el residuo en acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio saturado y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y posteriormente se concentró a vacío. Se purificó el residuo por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: de cloroformo a cloroformo/metano = 20/1) para dar el compuesto del título.

(5) Síntesis de 6-(3-benzoiitioureido)-4-bromopiridin-2-carboxilato de metilo



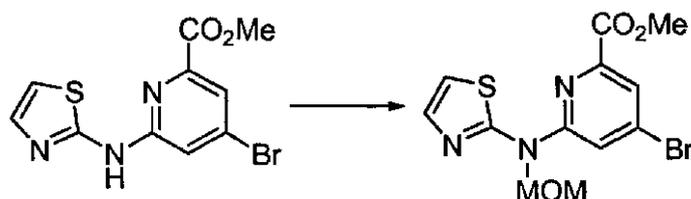
30 Se disolvieron 2,74 g de 6-amino-4-bromopiridin-2-carboxilato de metilo en 15 ml de tetrahidrofurano y se añadieron 1,63 ml de isotiocianato de benzoilo al mismo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 13 horas. Se añadieron 40 ml de hexano a la mezcla de reacción. Se filtró el sólido resultante y se lavó con hexano. Se secó el sólido obtenido a vacío para dar el compuesto del título.

(6) Síntesis de 4-bromo-6-(1,3-tiazol-2-ilamino)piridin-2-carboxilato de metilo



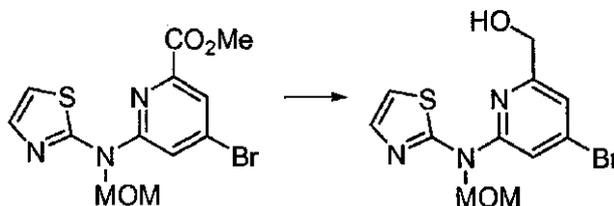
5 A una mezcla de 2,37 g de 6-(3-benzotioureido)-4-bromopiridin-2-carboxilato de metilo, 20 ml de tetrahidrofurano y 40 ml de metanol se añadieron 673 mg de hidróxido de potasio. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1,5 horas, y se acidificó con una disolución de ácido clorhídrico-metanol. Se concentraron los disolventes a vacío. Se disolvió el residuo resultante en 60 ml de 1,4-dioxano y se añadieron 3,53 ml de una disolución acuosa de cloroacetaldehído de 40 %. Tras calentar la mezcla de reacción a reflujo durante 1 hora, se añadieron 40 ml de una disolución de ácido clorhídrico-metanol y 60 ml de metanol a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla resultante durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción a vacío y se recrystalizó el residuo a partir de metanol-éter dietílico para dar el compuesto del título.

(7) Síntesis de 4-bromo-6-((metoximetil)(1,3-tiazol-2-il)amino)piridin-2-carboxilato de metilo



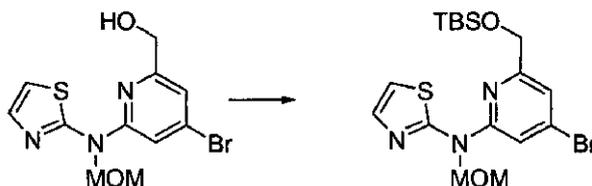
15 A una mezcla de 34,3 g de 4-bromo-6-(1,3-tiazol-2-ilamino)piridin-2-carboxilato de metilo y 440 ml de N,N-diisopropiletilamina se añadieron 5,29 g de hidruro de sodio (60 %, en aceite) en un baño de hielo seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadieron 9,9 ml de éter clorometilmetílico seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. A la mezcla de reacción se añadieron 4,52 g de hidruro de sodio (60%, en aceite) y 8,3 ml de éter clorometilmetílico, seguido de agitación adicional durante tres horas. Tras calentar hasta temperatura ambiente, se añadió una disolución de bicarbonato de sodio saturado a la mezcla de reacción. Se filtró el precipitado y se lavó con agua. Se sometió el filtrado a extracción con acetato de etilo y posteriormente se lavó la fase orgánica con agua y salmuera saturada. Se secó la fase orgánica resultante sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró el filtrado a vacío. Se purificó el residuo resultante por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 9/1 a 3/1) para el compuesto del título en forma de sólido de color amarillo pálido.

25 (8) Síntesis de 4-bromo-6-((metoximetil)(1,3-tiazol-2-il)amino)piridin-2-il)-metanol



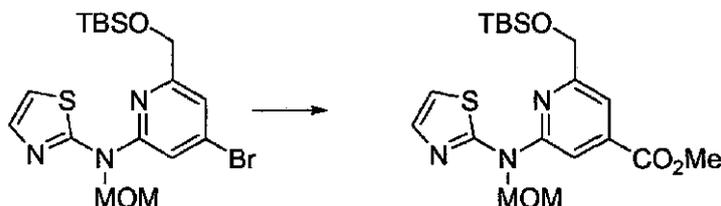
30 Se disolvieron 20,4 g de 4-bromo-6-((metoximetil)(1,3-tiazol-2-il)amino)piridin-2-carboxilato de metilo en 290 ml de tetrahidrofurano, se añadieron 290 ml de borohidruro de litio en THF (2 mol/l) y se agitó la mezcla a 50 °C durante 2 horas. Se añadió hidrocioruro de amonio acuoso saturado a la mezcla de reacción en un baño de hielo y se evaporó la mezcla resultante a vacío. Se sometió a extracción el residuo con cloroformo y se lavó la fase orgánica con hidrocioruro de amonio acuoso saturado. Se secó la fase orgánica resultante sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y se concentró el filtrado a vacío para dar el compuesto del título.

(9) Síntesis de 4-bromo-6-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metil)-N-(metoximetil)-N,1,3-tiazol-2-ilpiridin-2-amina



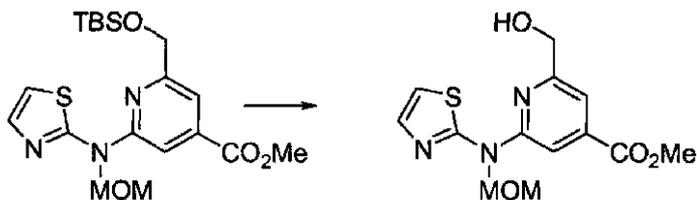
5 Se disolvieron 18,5 g de (4-bromo-6-((metoximetil)(1,3-tiazol-2-il)amino)piridin-2-il)-metanol en 110 ml de dimetilformamida y se añadieron 9,64 g de imidazol. Tras enfriar con un baño de hielo, se añadieron 10,2 g de cloruro de terc-butildimetilsililo seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se diluyó la disolución de reacción con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica resultante sobre sulfato de magnesio y se filtró, y se concentró el filtrado. Se purificó el residuo resultante por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 9/1 a 4/1) para proporcionar el compuesto del título.

10 (10) Síntesis de ácido metil 2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metil)-6-((metoximetil)(1,3-tiazol-2-il)amino)isonicotínico



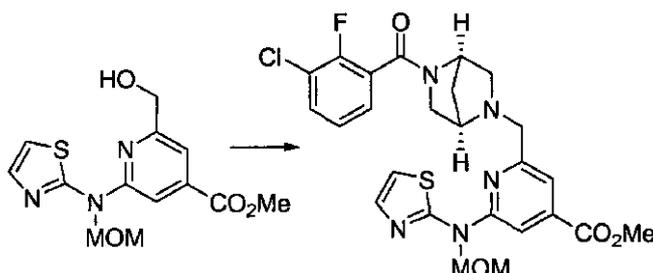
De la misma forma que en el Ejemplo 1-(2), se obtuvo el compuesto del título usando 4-bromo-6-(((terc-butil(dimetil)silil)metil)-N-(metoximetil)-N,1,3-tiazol-2-ilpiridin-2-amina.

(11) Síntesis de ácido metil 2-(hidroximetil)-6-((metoximetil)(1,3-tiazol-2-il)amino)isonicotínico



15 A una mezcla de 201 mg de ácido metil 2-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metil)-6-((metoximetil)(1,3-tiazol-2-il)amino)isonicotínico, 3,2 ml de cloroformo y 3,2 ml de metanol se añadieron 3,2 ml de ácido trifluoroacético bajo enfriamiento con un baño de hielo. Tras agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, se concentró la mezcla de reacción. Se diluyó el residuo resultante con acetato de etilo y posteriormente se lavó la disolución resultante con hidrógeno carbonato de sodio acuoso y salmuera saturada. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró, y se concentró el filtrado para dar el compuesto del título.

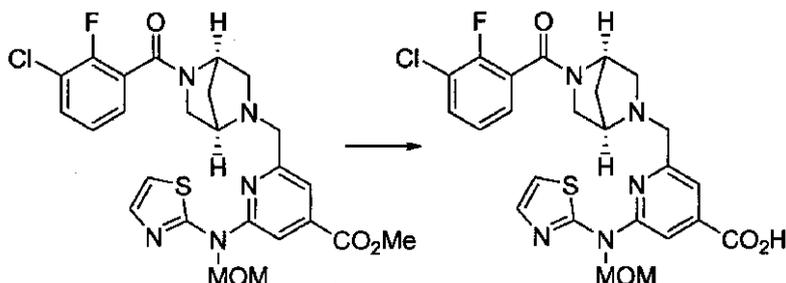
(12) Síntesis de ácido metil 2-(((1S, 4S)-5-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)metil)-6-((metoximetil)(1,3-tiazol-2-il)amino)isonicotínico



25

De la misma manera que en el Ejemplo 1-(5), se obtuvo el compuesto del título usando ácido metil 2-(hidroximetil)-6-((metoximetil)(1,3-tiazol-2-il)amino)isonicotínico.

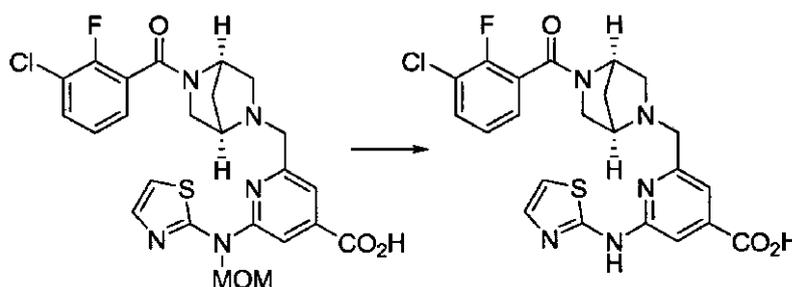
(13) Síntesis de ácido 2-(((1S, 4S)-5-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)metil)-6-((metoximetil)(1,3-tiazol-2-il)amino)isonicotínico



5

De la misma manera que en el Ejemplo 10-(3), se obtuvo el compuesto del título usando ácido metil 2-(((1S, 4S)-5-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)metil)-6-((metoximetil)(1,3-tiazol-2-il)amino)isonicotínico.

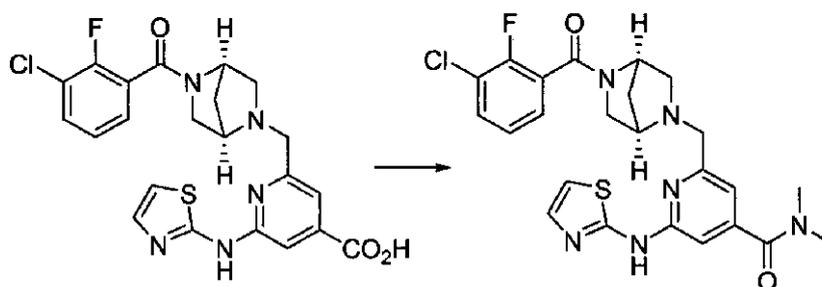
(14) Síntesis de ácido 2-(((1S, 4S)-5-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)metil)-6-(1,3-tiazol-2-il)amino)isonicotínico



10

Se disolvieron 33 mg de ácido 2-(((1S, 4S)-5-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)metil)-6-((metoximetil)(1,3-tiazol-2-il)amino)isonicotínico en 0,9 ml de ácido trifluoroacético y 0,1 ml de agua seguido de agitación durante 2 horas a 75 °C. Se concentró a vacío la mezcla de reacción para proporcionar el compuesto del título.

(15) Síntesis de trifluoroacetato de 2-(((1S, 4S)-5-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)metil)-N,N-dimetil-6-(1,3-tiazol-2-ilamino)isonicotinamida



A una mezcla de 62 mg de ácido 2-(((1S, 4S)-5-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)metil)-6-(1,3-tiazol-2-ilamino)isonicotínico, 24 mg de hidrocloreto de dimetilamina, 0,096 ml de N,N-diisopropiletilamina, 0,55 ml de dimetilsulfóxido y 1,1 ml de cloroformo se añadieron sucesivamente 28 mg de 1-hidroxibenzotriazol monohidratado y 32 mg de hidrocloreto de 1-(3-dimetil-aminopropil)-3-etilcarbodiimida y, tras agitación a temperatura ambiente durante 24 horas, se sometió la mezcla de reacción a extracción sobre sulfato de magnesio y se filtró. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera. Se secó la mezcla resultante sobre sulfato de magnesio y se filtró, y se concentró el filtrado a vacío. Se purificó el residuo resultante por medio de cromatografía de líquidos de preparación en fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido de color amarillo pálido.

25

Los datos espectrales del compuesto del título son los siguientes.

RMN-¹H (CD₃OD) δ: 7,51-7,43 (m, 2H), 7,37-7,30 (m, 1H), 7,21-7,15 (m, 1H), 7,03 y 7,01 (cada uno s, 1H total), 6,90-6,82 (m, 1H), 6,80 y 6,79 (cada uno s, 1H total), 4,93-3,19 (m, 6H), 3,16-2,60 (m, 8H), 2,07-1,95 (m, 1H), 1,83 (a, J= 9,6 Hz, 1H)

Masa: 515, 517 (M+1)⁺

- 5 Se sintetizaron los Ejemplos 22 a 24 de la misma forma que el Ejemplo 21 como se muestra a continuación.

Ejemplo 22

Síntesis de trifluoroacetato de 2-(((1S, 4S)-5-(2-fluoro-3-(trifluorometil)benzoil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)metil)-N,N-dimetil-6-(1,3-tiazol-2-ilamino)isonicotinamida

- 10 RMN-¹H (CD₃OD) δ: 7,93-7,84 (m, 1H), 7,80 (a, J= 6,8 Hz, 1H), 7,55-7,46 (m, 2H), 7,28-7,20 (m, 2H), 7,18-7,09 (m, 1H), 5,16 y 4,85 (cada uno s, 1H total), 4,78-4,48 (m, 3H), 4,06-3,66 (m, 4H), 3,13 y 3,11 (cada uno s, 3H), 3,01 y 2,99 (cada uno s, 3H total), 2,58-2,32 (m, 2H)

Masa: 549 (M+1)⁺

Ejemplo 23

- 15 Síntesis de trifluoroacetato de 2-(((1S, 4S)-5-(3-cloro-2-cianobenzoil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)metil)-N,N-dimetil-6-(1,3-tiazol-2-ilamino)isonicotinamida RMN-¹H (CD₃OD) δ: 7,84-7,72 (m, 2H), 7,65-7,54 (m, 1H), 7,46-7,38 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,10-7,01 (m, 1H), 5,20 y 4,51 (m, 4H), 4,05-3,61 (m, 4H), 3,12 y 3,11 (cada uno s, 3H total), 3,01 y 3,00 (cada uno s, 3H total), 2,53-2,36 (m, 2H)

Masa: 522, 524 (M+1)⁺

Ejemplo 24

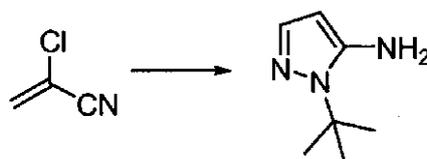
- 20 Síntesis de 2-(((1S, 4S)-5-(2-ciano-3-(trifluorometil)benzoil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)metil)-N,N-dimetil-6-(1,3-tiazol-2-ilamino)isonicotinamida RMN-¹H (CD₃OD) δ: 7,89-7,76 (m, 2H), 7,71 (a, J= 7,6 Hz, 1H), 7,49-7,43 (m, 1H), 7,03 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 6,89-6,78 (m, 2H), 5,03-3,76 (m, 3H), 3,62 (dd, J= 12,0, 2,0 Hz, 1H), 3,51-2,74 (m, 10H), 2,11-1,85 (m, 2H).

Masa: 556 (M+1)⁺

- 25 **Ejemplos de Referencia**

Ejemplo de Referencia 1

Síntesis de 1-terc-butil-1H-pirazol-3-amina

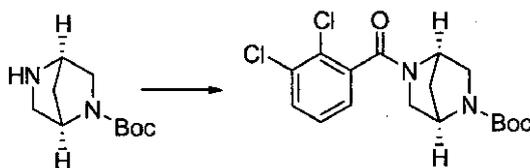


- 30 A 600 ml de etanol, se añadieron 59,94 g de hidrocloreto de terc-butilhidrazina, 79,3 g de acetato de sodio y 2-cloroacrilonitrilo seguido de agitación a 80 °C durante 12 horas. Tras la retirada del disolvente, se añadió agua y posteriormente se neutralizó con hidrógeno carbonato de sodio seguido de extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica resultante con salmuera saturada, y posteriormente se secó con sulfato de magnesio. Se filtró la fase orgánica y se concentró a vacío. Se purificó el residuo resultante por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo= de 2/1 a 1/2) para proporcionar el compuesto del título.

- 35 **Ejemplo de Referencia 2**

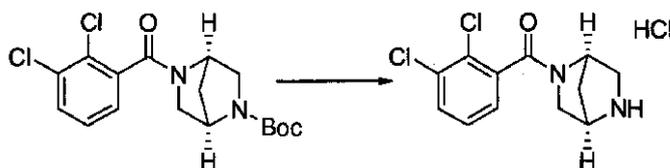
Síntesis de hidrocloreto de (1S, 4S)-2-(2,3-diclorobenzoil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano

(1) Síntesis de (1S, 4S)-5-(2,3-diclorobenzoil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo



5 Se agitó una mezcla de 3,0 g de (1S, 4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo, 3,2 g de hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilencarbodiimida, 2,6 g de 1-hidroxibenzotriazol, 2,9 g de ácido 2,3-diclorobenzoico y 60 ml de cloroformo a temperatura ambiente durante 17 horas y posteriormente se diluyó con cloroformo. Se filtró la materia insoluble usando celite y se lavó la mezcla resultante con agua y salmuera saturada. Se secó la fase orgánica resultante sobre sulfato de magnesio y se filtró, se concentró el filtrado a vacío y se purificó el residuo resultante por medio de cromatografía de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = de 9/1 a 1/1) para proporcionar el compuesto del título.

(2) Síntesis de hidrocloreto de (1S, 4S)-2-(2,3-diclorobenzoyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano



10 A una mezcla de 5,5 g de (1S, 4S)-5-(2,3-diclorobenzoyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo y 10 ml de metanol se añadió hidrocloreuro en una disolución de 1,4-dioxano (4 mol/l, 20 ml) seguido de agitación durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción a vacío y posteriormente se suspendió el residuo resultante con éter dietílico. Se filtró el precipitado para proporcionar el cristal del compuesto del título.

Ejemplo de Referencia 3

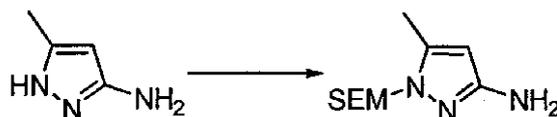
Síntesis de 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-amina



20 A una disolución de 10 g de 1H-pirazol-3-amina en 100 ml de N,N-dimetilformamida se añadieron 9,6 g de hidruro de sodio (60 %, en aceite) bajo enfriamiento con hielo. Se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos, y posteriormente se añadieron 21,3 ml de cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo. Tras agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora, se añadió cloruro de amonio acuoso, y se sometió a extracción la mezcla con cloroformo. Se lavó la fase orgánica resultante con agua y salmuera, y posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio. Se filtró la fase orgánica y se concentró a vacío. Se purificó el residuo resultante por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo: 4/1 a 1/2) para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo de Referencia 4

Síntesis de 5-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-amina



30 De acuerdo con la manera del Ejemplo de Referencia 3, se obtuvo el compuesto del título a partir de 5-metil-1H-pirazol-3-amina.

Ejemplo de Referencia 5

Síntesis de ácido 3-cloro-2-cianobenzoico



- 5 Se agitó la mezcla de 430 mg de ácido 3-cloro-2-cianobenzoico obtenida de la misma manera que en el documento US4900739, 22 ml de etanol y 2,5 ml de hidróxido de sodio acuoso (1 mol/l) a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadió hidrócloruro (5 mol/l) y se sometió a extracción con cloroformo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera saturada, y posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio. Se filtró la fase orgánica y se concentró a vacío para dar el compuesto del título.

10 Ejemplo de Referencia 6

Síntesis de ácido 2-ciano-3-(trifluorometil)benzoico



De acuerdo con la manera del Ejemplo de Referencia 5, se obtuvo el compuesto del título a partir de 248 mg de ácido metil 2-ciano-3-(trifluorometil)benzoico.

15 Aplicabilidad Industrial

El compuesto de la invención se caracteriza por que tiene acción inhibidora de la proliferación celular así como también acción sinérgica con otros agentes antitumorales, basada en una excelente acción inhibidora selectiva de Aurora A, y de este modo se plantea como agente antitumoral útil en el campo de las sustancias farmacéuticas.

Listado de Secuencias

20 <110> Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.

ohkubo, Mitsuru

Kato, Tetsuya

Kawanishi, Nobuhiko

Mita, Takashi

25 Nagai, Keita

Nonoshita, Katsumasa

<120> NUEVOS DERIVADOS DE AMINOPIRIDINA QUE TIENEN ACCIÓN INHIBIDORA SELECTIVA DE AURORA A

<130> BY0187Y

30 <150> JP 2006-124475<151> 2006-4-27

<160> 1

<170> FastSEQ para windows versión 4,0

<210> 1

<211> 7

ES 2 433 199 T3

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

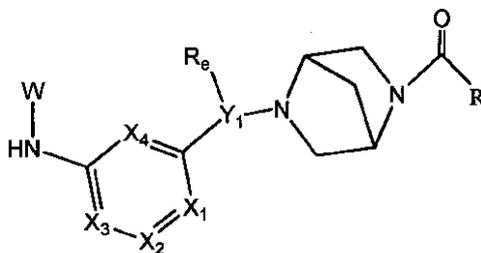
<223> Secuencia de Amino Ácido Completamente Sintético

5 <400> 1

Leu Arg Arg Ala Ser Leu Gly
1 5

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de fórmula general I₀:



5 en la que:

R es fenilo o un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un átomo seleccionado entre N, O y S, en el que el grupo fenilo o el grupo heterocíclico aromático puede estar sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre los siguientes:

1) alquilo inferior;

10 2) un sustituyente seleccionado entre < grupo sustituyente A₂>; y

3) alquilo inferior que está sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre <grupo sustituyente A₂>, en el que:

15 < grupo sustituyente A₂> es un átomo de halógeno, ciano, hidroxilo, amino, amino alquilo inferior, amino di-alquilo inferior, alcanilo inferior, alcanoilamino inferior, carbamoilo, alquilcarbamoilo inferior y alquilsulfonilo inferior;

Re es un átomo de hidrógeno o alquilo inferior;

X₄ es N;

X₁ es N, X₂ es CH o CX_{2a}, y X₃ es CH;

X_{2a} es alquilo inferior; o

20 X_{2a} es un sustituyente seleccionado entre <grupo sustituyente A₁>, o alquilo inferior que está sustituido con uno o más de los sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre <grupo sustituyente A₁>, en el que el <grupo sustituyente A₁> es un átomo de halógeno; ciano; hidroxilo; alquilamino inferior; amino dialquilo inferior; alcoxi inferior que puede estar sustituido con uno o más grupos hidroxilo; alquiltio inferior; y alquilsulfonilo inferior; o

X_{2a} es COOR₁ o CONR₂R₃ en los que;

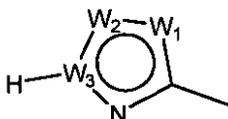
25 R₁ es un átomo de hidrógeno o alquilo inferior;

R₂ y R₃, que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno un átomo de hidrógeno, alquilo inferior o cicloalquilo; o alternativamente R₂ y R₃ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un grupo heterocíclico alifático de 5 o 6 miembros que contiene al menos un átomo seleccionado entre N, O y S; o

30 X_{2a} es un cicloalquilo de 3 a 6 miembros, en el que dos átomos de hidrógeno que están unidos al mismo átomo de carbono del cicloalquilo pueden estar sustituidos con oxo y dos átomos de carbono vecinos que constituyen el anillo cicloalquilo pueden formar un doble enlace; o alquilo inferior que está sustituido con el cicloalquilo; o

Y₁ es CH o N; no obstante, si Y₁ es CH y Re es un átomo de hidrógeno, entonces los dos átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos con oxo;

W es el siguiente residuo;



35

en el que:

W_1 es CH, N, NH, O o S;

5 W_2 es CH, CW_{2a} , N, NW_{2b} , O o S, en la que W_{2a} y W_{2b} son cada uno de forma independiente un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, ciano, alquilo inferior que tiene de uno a dos átomos de carbono, cicloalquilo que tiene de tres a cinco átomos de carbono, o alquilo inferior que tiene de uno a dos átomos de carbono, que pueden estar sustituidos con uno o más átomos de halógeno;

W_3 es C o N; y

al menos uno de W_1 , W_2 y W_3 es un átomo de carbono; no obstante dos de W_1 , W_2 y W_3 no son simultáneamente O y S,

10 alquilo inferior es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

alcoxi inferior es un grupo en el que el alquilo inferior está unido a un átomo de oxígeno;

alquiltio inferior es un grupo en el que el alquilo inferior está unido a un átomo de azufre;

alquilsulfonilo inferior es un grupo en el que el alquilo inferior está unido a un sulfonilo;

alquilamino inferior es un grupo en el que un amino es N sustituido con un alquilo inferior;

15 alcanilo inferior es un grupo en el que el alquilo inferior está unido a carbonilo;

alcanoilamino inferior es un grupo en el que alcanilo inferior está unido a sulfonilo; y

alquilcarbamoilo inferior es un grupo en el que carbamoilo es N sustituido por un alquilo inferior;

o un compuesto seleccionado entre:

20 (a) 2-(((1S, 4S)-5-(2-fluoro-3-(trifluorometil)benzoil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)metil)-N-1H-pirazol-3-ilpirimidin-4-amina;

(b) 2-(((1S, 4S)-5-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)metil)-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)pirimidin-4-amina;

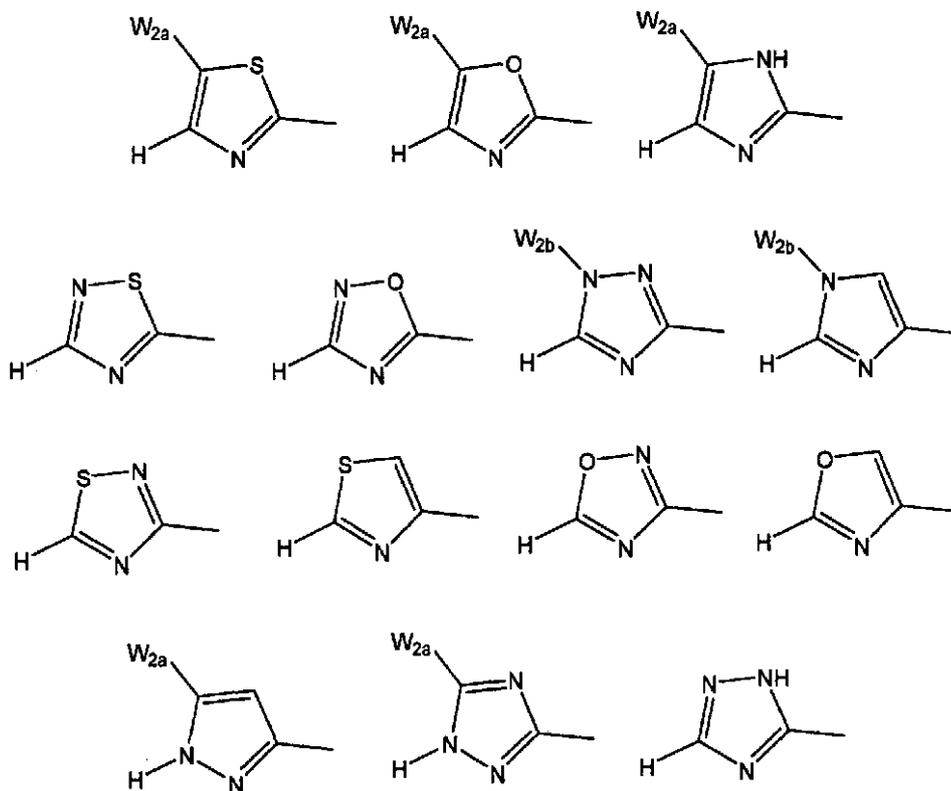
(c) 2-(((1S, 4S)-5-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)metil)-6-metil-N-1H-pirazol-3-ilpirimidin-4-amina;

25 (d) 2-(((1S, 4S)-5-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)metil)-N,N-dimetil-6-(1,3-tiazol-2-ilamino)isonicotinamida; o

(e) 6-(((1S, 4S)-5-(2,3-diclorobenzoil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)metil)-N-1H-pirazol-3-ilpirazin-2-amina,

o uno de sus ésteres o de sus sales farmacéuticamente aceptables.

30 2. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, en el que W está seleccionado entre:



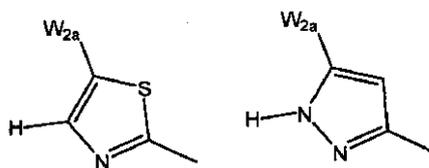
3. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 2 o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, en el que Y₁ es CH y R_e es un átomo de hidrógeno.

5 4. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 3 o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, en el que:

R es fenilo del cual las posiciones 2^a y 3^a están sustituidas con dos sustituyentes, que son iguales o diferentes, seleccionados entre átomo de halógeno, metilo que puede estar sustituido con uno a tres átomos de halógeno, y ciano.

10 5. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 4 o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, en el que:

W está seleccionado entre:



15 en las que W_{2a} es un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, ciano o metilo que puede estar sustituido con uno a tres átomos de flúor.

6. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 5 o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, en el que:

20 X_{2a} es alquilo inferior, átomo de halógeno; CONR₂R₃ en la que R₂ y R₃ son cada uno de forma independiente un átomo de hidrógeno o alquilo inferior; o un cicloalquilo de 3 a 6 miembros.

7. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 6 o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, en el que R es fenilo del cual las posiciones 2^a y 3^a están sustituidas con átomos de halógeno iguales o diferentes, o

alternativamente R es fenilo del cual las posiciones 2ª y 3ª están sustituidas con un átomo de halógeno y metilo sustituido con uno a tres átomos de halógeno, respectivamente.

- 5 8. Una composición farmacéutica que comprende, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, al menos un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables.
9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, para su uso en terapia.
10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, para su uso como inhibidor selectivo de Aurora A.
- 10 11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, para su uso como agente antitumoral.
12. El uso de un compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención del cáncer.
- 15 13. Una preparación combinada para la administración simultánea, separada o secuencial en el tratamiento de cáncer, que comprende dos preparaciones separadas:
- (i) una preparación que comprende, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, un compuesto de fórmula I₀ de acuerdo con la reivindicación 1; y
- 20 (ii) una preparación que comprende, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, un agente antitumoral seleccionado entre el grupo de agentes alquilantes antitumorales, antimetabolitos antitumorales, antibióticos antitumorales, agentes antitumorales derivados de plantas, compuestos de coordinación de platino antitumorales, derivados de camptotecina antitumorales, inhibidores de tirosina quinasa antitumorales, anticuerpos monoclonales, interferones, modificadores de respuesta biológica y otros agentes antitumorales así como su(s) sal(es) o éster(es) farmacéuticamente aceptable(s), en (el)los que:
- 25 los agentes alquilantes antitumorales son N-óxido de mostaza de nitrógeno, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalano, busulfano, mitobronitol, carbocina, tiotepa, ranimustina, nimustina, temozolomida o carmustina;
- los antimetabolitos antitumorales son metotrexato, 6-mercaptopurina ribosido, mercaptopurina, 5-fluorouracilo, tegafur, doxifluridina, carmofur, citarabina, ocfosfato de citarabina, encitabina, S-1, gemcitabina, fludarabina y pemetrexed disodio;
- 30 los antibióticos antitumorales son actinomicina D, doxorubicina, daunorubicina, neocarzinostatina, bleomicina, peplomicina, mitomicina C, aclarubicina, pirarubicina, epirubicina, zinostatina estimalamer, idarubicina, sirolimus y valrubicina;
- los agentes antitumorales derivados de plantas son vincristina, vinblastina, vindesina, etoposido, sobuzoxano, docetaxel, paclitaxel o vinorelbina;
- 35 los compuestos de coordinación de platino antitumorales son cisplatino, carboplatino, nedaplatino y oxaliplatino;
- los derivados de camptotecina antitumorales son irinotecano, topotecano o camptotecina;
- los inhibidores de tirosina quinasa antitumorales son gefitinib, imatinib, sorafenib, sunitinib, dasatinib o erlotinib;
- 40 los anticuerpos monoclonales son cetuximab, bevacizumab, rituximab, bevacizumab, alemtuzumab y trastuzumab;
- los interferones son interferón α , interferón α -2a, interferón α -2b, interferón β , interferón γ -1a o interferón γ -n1;
- 45 los modificadores de respuesta biológica son cretina, lentinano, sizofirano, picibanilo o ubenimex; y
- los otros agentes antitumorales son mitoxantrona, L-asparaginasa, procarbazona, dacarbazina, hidroxycarbamida, pentostatina, tretinoína, alefacept, darbepoetina alfa, anastrozol, exemestano, bicalutamida, leuprorelina, flutamida, fulvestrant, pegaptanib octadisodio, denileucina difitox, aldesleucina, tirotrópina alfa, trióxido de arsénico, bortezomib, capecitabina o goserelina.

14. La preparación combinada de acuerdo con la Reivindicación 13 que está además combinada con al menos una preparación que comprende, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, un agente antitumoral seleccionado entre el grupo que consiste en agentes alquilantes antitumorales, antimetabolitos antitumorales, antibióticos antitumorales, agentes antitumorales derivados de plantas, compuestos de coordinación de platino antitumorales, derivados de camptotecina antitumorales, inhibidores de tirosina quinasa antitumorales, anticuerpos monoclonales, interferones, modificadores de respuesta biológica y otros agentes antitumorales.
- 5
15. La preparación combinada de acuerdo con la Reivindicación 13, en la que:
- entre la preparación combinada,
- * una es una preparación que comprende, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable,
- 10 (a) 2-(((1S, 4S)-5-(2-fluoro-3-(trifluorometil)benzoil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)metil)-N-1H-pirazol-3-ilpirimidin-4-amina;
- (b) 2-(((1S, 4S)-5-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)metil)-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)pirimidin-4-amina;
- 15 (c) 2-(((1S, 4S)-5-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)metil)-6-metil-N-1H-pirazol-3-ilpirimidin-4-amina;
- (d) 2-(((1S, 4S)-5-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)metil)-N,N-dimetil-6-(1,3-tiazol-2-ilamino)isonicotinamida; o
- (e) 6-(((1S, 4S)-5-(2,3-diclorobenzoil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)metil)-N-1H-pirazol-3-ilpirazin-2-amina, o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables; y
- 20 * la otra es una preparación que comprende, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, paclitaxel o docetaxel.
16. Una composición farmacéutica que comprende, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; y un agente antitumoral seleccionado entre el grupo que consiste en agentes alquilantes antitumorales, antimetabolitos antitumorales, antibióticos antitumorales, agentes antitumorales derivados de plantas, compuestos de coordinación de platino antitumorales, derivados de camptotecina antitumorales, inhibidores de tirosina quinasa antitumorales, anticuerpos monoclonales, modificadores de respuesta biológica y otros agentes antitumorales, en los que la definición de cada agente antitumoral es la misma que defínela definida en la Reivindicación 13, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 25
17. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 16, que comprende un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables; y paclitaxel o docetaxel.
- 30