

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 535 656**

51 Int. Cl.:

C07D 213/74	(2006.01)	A61K 31/506	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01)	A61P 29/00	(2006.01)
C07D 471/04	(2006.01)	A61P 25/00	(2006.01)
A61P 35/00	(2006.01)		
A61K 31/444	(2006.01)		
A61K 31/497	(2006.01)		
A61K 31/4545	(2006.01)		
A61K 31/5377	(2006.01)		
A61K 31/4709	(2006.01)		
A61K 31/496	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.06.2011 E 11724136 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.02.2015 EP 2590946**

54 Título: **Derivados de biperidilo útiles para el tratamiento de enfermedades inducidas por quinasas**

30 Prioridad:

05.07.2010 EP 10006927

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

13.05.2015

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt , DE**

72 Inventor/es:

**HOELZEMANN, GUENTER;
DORSCH, DIETER;
JONCZYK, ALFRED;
ZENKE, FRANK y
AMENDT, CHRISTIANE**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 535 656 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 biperidilo útiles para el tratamiento de enfermedades inducidas por quinasas

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a derivados de biperidilo nuevos y al uso de dichos compuestos en los que la inhibición, regulación y/o modulación de la transducción de señales por proteínas que consumen ATP, como las quinasas, desempeñan una función; especialmente se refiere a inhibidores de receptores quinasa de TGF-beta y al uso de los compuestos para el tratamiento de enfermedades inducidas por quinasas.

Técnica previa

10 Se conocen muchas clases de proteínas a las que se une el ATP y que utilizan su energía para realizar cambios conformacionales, fosforilar sustratos e iniciar cascadas de señalización, como quinasas, fosfatasa, chaperonas o isomerasas. Con herramientas y técnicas específicas se pueden enriquecer proteínas de unión a ATP.

15 En una lista parcial de la gran familia de proteína quinasas, dividida en subfamilias de tirosina quinasas y serina treonina quinasas, se incluyen cAbl, Akt, ALK, ALK1 y los miembros de su familia como ALK1 y ALK5, Axl, Aurora A y B, Btk, Dyrk2, EGFR, Erk, receptores de efrina como EphA2, FAK, receptores de FGF como FGFR3, receptor de insulina IR y receptor del factor de crecimiento insulínico IGF1R, IKK2, Jak2, JNK3, cKit, LimK, receptores 1, 2 y 3 de VEGF, Mek1, Met, P70s6K, PDGFR, PDK1, PI3K, Plk1, PKD1, bRaf, RSK1, Src y los miembros de su familia, TAK1, Trk A, B, C y Zap70. Las diferentes
20 quinasas se pueden describir con varios sinónimos bien conocidos por los expertos en la materia y accesibles en bases de datos como Kinweb en las que se encuentran informes de genes y proteínas con nombres, clasificación, notación génica, secuencia y estructura génica alternativos, así como enlaces a la información de la estructura 3D del banco de datos de proteínas. De forma similar, el servidor de proteómica proporcionará acceso a mucha información y herramientas de análisis y
25 predicción para genes y proteínas, incluidas las quinasas.

Como parte mecanicista de los rasgos característicos del cáncer, las Ser/Thr quinasas y los receptores tirosina quinasas (RTK) son enzimas fosforilantes esenciales en la señalización celular. El ciclo celular, la supervivencia, la proliferación y la muerte de las células son procesos celulares regulados por la
30 señalización celular que permiten a los tejidos crecer, regenerarse y conseguir la homeostasis, o disminuir. Algunas quinasas, por tanto, son excelentes dianas para terapia en mamíferos.

Entre las diferentes familias de quinasas que forman parte del quinoma humano, el receptor tirosina quinasa KDR, también conocido como receptor 2 de VEGF, puede estimular la supervivencia y proliferación de las células endoteliales cuando se une a su ligando extracelular VEGF. La unión del
35 ligando puede desencadenar episodios de fosforilación intracelular, una cascada de señalización y finalmente la proliferación. Se ha intentado la inhibición de esta señalización mediada por KDR con varias terapias.

Otras quinasas y ligandos importantes para la función de las células endoteliales son la quinasa TIE2 y las angiopoyetinas, el receptor de PDGF y el PDGF además del PIGF, el receptor quinasa de efrina y las efrinas, especialmente EphB4 y la efrina B2. Además, el ligando de TGFβ y sus receptores TGFβR,
40 es decir, Alk1/Alk5, tienen una función importante en el mantenimiento de la integridad vascular. A través de la unión al receptor de TGFβ de tipo II, el TGFβ puede activar dos tipos distintos de receptores de tipo I en las células endoteliales, esto es, ALK1 restringido a células endoteliales (CE) y ALK5 de expresión más amplia, con efectos opuestos sobre el comportamiento de las CE. ALK1 estimula la proliferación y la migración de las CE a través de los factores de transcripción Smad 1/5;
45 Alk5 inhibe estas funciones a través de los factores de transcripción Smad 2/3. Un ejemplo de inhibidor de la quinasa Alk5 que facilita la proliferación y la formación de láminas de CE es SB-431542. La inhibición de la unión al ligando podría ser una estrategia adicional para modular la señalización del receptor de TGFβ también en la angiogénesis. Esto se demostró con dos péptidos y también se describió para los receptores de TGFβ soluble TβR-Fc. El uso de anticuerpos anti-TGFβ, e incluso de
50 un bloqueante de TGFβ, podrían ser otra estrategia para inhibir la señalización mediada por TGFβ.

Las proteínas TGFβ comprenden una familia de proteínas diméricas conservadas con un peso molecular de ~25 kDa que se expresan de forma ubicua y se secretan en una forma inactiva. La proteólisis local en respuesta a los estímulos apropiados da lugar a ligandos TGFβ activos. La
55 señalización mediada por TGFβ está implicada en numerosas afecciones y enfermedades, como el cáncer, trastornos cardiovasculares, óseos, del SNC, del SNP, inflamatorios y neurodegenerativos.

En las células epiteliales, el TGF β inhibe la proliferación celular. La transición de células epiteliales normales a células de carcinoma va acompañada por la regulación por disminución de la respuesta a TGF β de inhibición del crecimiento, lo que permite que las células escapen a las actividades supresoras tumorales autocrinas de la señalización mediada por TGF β . La mayor producción de TGF β por las células del carcinoma contribuye al comportamiento invasivo y metastásico de las células cancerosas. El TGF β puede inducir una transición epitelio-mesenquimal (TEM) que permite a las células hacerse invasivas y con capacidad de migración. Además, la mayor producción de TGF β ejerce efectos sobre el estroma y las células inmunes para proporcionar un microentorno favorable para la progresión del cáncer. Las proteínas TGF β mandan señales a través de los receptores quinasa T β R-I/II y sus sustratos Smad, pero también pueden enviar señales independientes de las proteínas Smad, como MAP quinasa ERK, quinasa PI3, GTPasas de tipo Rho, proteína fosfatasa 2A y Par6. Las quinasa T β R de tipo I activadas favorecen la supervivencia de las células y pueden acelerar la progresión de células patológicas.

Los receptores de TGF β de tipo I y II (T β R I, T β R II) son serina/treonina quinasa intracelulares con un único dominio transmembrana que presentan receptores de unión al ligando extracelular (TGF β). La señalización intracelular se lleva a cabo a través de la autofosforilación, transfosforilación y fosforilación de sustratos que conducen a la modulación de la expresión del gen diana. La clonación y la organización genómica de las proteínas T β R son bien conocidas. Las secuencias de T β R están depositadas en www.uniprot.org como TGFR1_human con el número de acceso P36897 y como TGF β R2_human con el número de acceso P37173. A nivel de proteína se ha descrito que el T β R de tipo I contiene una región rica en Gly y Ser (dominio GS) que precede al dominio receptor quinasa. El T β R II, en su estado autofosforilado, es una quinasa constitutivamente activa que se une al receptor de tipo I y los fosforila en el dominio GS.

El receptor T β R, un complejo tetramérico (activado) de dos unidades T β R I y dos unidades T β R II unido al ligando TGF β , es capaz de fosforilar las proteínas Smad (Smad 2 y Smad 3) en sus motivos C-terminales SXS como sustratos que a su vez se unen a/por Smad 4 para ser translocadas al núcleo celular, donde modulan los genes sensibles a TGF β . Se conocen los diferentes dominios que regulan la formación de complejos homoméricos o heteroméricos entre los T β R de tipo I y de tipo II. Las mutaciones en el dominio GS de T β R I pueden ser de activación constitutiva. Se encontró que las mutaciones K232R para el T β R de tipo I y K277R para el tipo II eran mutaciones de inactivación de quinasa. Las mutaciones de inactivación o atenuación en los genes de T β R de tipo I y de tipo II se encuentran en diversos cánceres. Además, la señalización de los T β R se regula mediante mecanismos de fosforilación y desfosforilación, ubiquitinilación y sumoilación, así como por endocitosis y mediante la liberación de ectodominios mediada por TACE de los receptores TACE de tipo I, pero no de los de tipo II, también conocida como ADAM-17, lo que media en la liberación de citoquinas, receptores de factores de crecimiento y proteínas de adhesión que tienen una alta expresión en cánceres.

Se ha descrito la estructura cocrystalina mediante rayos X del T β R I y de FKBP12 y se ha discutido el proceso de activación de quinasa. De momento se pueden encontrar varias estructuras cristalinas en la base de datos PDB: 1B6C, 1IAS, 1PY5, 1RW8, 1VJY, 2PJY y un modelo 1TBI. Para T β R II solo se han hecho públicos los estudios de rayos X del dominio extracelular de unión al ligando: 1KTZ, 1M9Z y 1PLO (RMN), pero de ninguno de los dominios quinasa.

En la transducción de la señal de TGF β están implicadas las proteínas Smad, los únicos sustratos de los receptores quinasa T β R de tipo I. El genoma humano codifica ocho proteínas Smad de tres familias (R-, Co- e I-Smad), que se expresan de forma ubicua durante el desarrollo y en tejido adulto. Las proteínas Smad no solo son fosforiladas por los receptores quinasa TGF β de tipo I, sino que además son reguladas mediante oligomerización, ubiquitinilación y degradación, y translocación nucleoplasmática.

Se sabe que la liberación de VEGF se regula mediante ALK1 y ALK5, mientras que TGF β potencia la expresión de VEGF y BMP-9 la suprime.

Los estudios con isoformas truncadas de ALK4 sugieren la implicación de esta quinasa de tipo I en el crecimiento y el desarrollo de tumores de la pituitaria, mediante una inhibición negativa dominante de la señalización de la activina. Los estudios de la ventana espaciotemporal de la función de ALK4 en el desarrollo embrionario, regulación de la inducción del mesodermo, formación de la línea primitiva, gastrulación, formación del eje primitivo y determinación del eje izquierdo-derecho continúan sin aclarar el papel de ALK4 en adultos.

En un cribado a gran escala de candidatos humanos se encontró que los alelos ALK2 negativos dominantes se asocian con cardiopatía congénita, como el desarrollo inapropiado del tabique auriculoventricular.

ALK1 se une a T β R-II y a endoglina/CD105/T β R-III y fosforila SMAD-1 y 5. Se ha demostrado el papel de la endoglina, especialmente en la modulación diferencial de la señalización de TGF β por medio de dos variantes, L- y S-endoglina. ALK1 actúa en la remodelación vascular y, junto con ALK5, en el equilibrio del estado de activación del endotelio en tejido inflamado, en heridas y en tumores. ALK1 se expresa en pulmón, placenta y otros tejidos muy vascularizados, y se encuentra selectivamente en CE. Asimismo, se ha detectado ALK1 en las neuronas.

La pérdida de expresión de T β R de tipo II se correlaciona con un grado tumoral alto en carcinoma de mama humano, lo que indica su contribución a la progresión del cáncer de mama. El crecimiento tumoral se puede caracterizar por un crecimiento celular desregulado, es decir, autónomo debido a la alteración de la señalización de RTK por mutaciones u otras alteraciones genéticas. De los 32 000 genes codificadores humanos que están implicados en la transducción de señales, más de 520 proteína quinasa y 130 proteína fosfatasa ejercen un control fuerte y reversible sobre la fosforilación de proteínas. Se encuentra selectividad por la fosforilación de tirosina y serina/treonina. Se conocen más de 90 genes de proteína tirosina quinasa (PTK) en el genoma humano, más de 50 codifican receptores proteína tirosina quinasa (RPTK) transmembrana distribuidas en 20 subfamilias y 32 codifican PTK no receptores, citoplasmáticas distribuidas en 10 subfamilias. Por ejemplo, Trk A tiene una función importante en los carcinomas de tiroideos y en neuroblastomas, EphB2 y B4 se sobreexpresan en carcinomas y Axl y Lck se sobreexpresan en la leucemia.

Se hizo una revisión de los inhibidores de TGF β para el tratamiento del cáncer. Existen indicaciones y patologías adicionales, dirigidas de forma indirecta al cáncer, curación de heridas e inflamación a través de la antiangiogénesis, formación, estabilización, mantenimiento y regresión de vasos sanguíneos.

La angiogénesis, que es el desarrollo de nuevos vasos a partir de vasos preexistentes, es crítica en el desarrollo vascular durante la embriogénesis, organogénesis y curación de heridas. Además de esos procesos fisiológicos, la angiogénesis es importante para el crecimiento tumoral, metástasis e inflamación, dando lugar a enfermedades como tumores de mama, cuello uterino, endometrio, ovario, pulmón, bronquios, hígado, riñón, piel, cavidad bucal y faringe, próstata, páncreas, vejiga, células sanguíneas, colon, recto, hueso, cerebro, sistema nervioso central y periférico, cuyos ejemplos pueden ser cáncer de mama, cáncer colorrectal, gliomas, linfomas, etc., y a enfermedades inflamatorias como artritis reumatoide y psoriasis, o enfermedades oculares, como degeneración macular y retinopatía diabética. Recientemente se han discutido los mecanismos moleculares de la formación de vasos sanguíneos y el cambio angiogénico en la oncogénesis. El patrón vascular está regulado por receptores tirosina quinasa Eph y por ligandos de efrina, por ejemplo, la señalización mediada por efrina-B2 a través de Eph B4 y Eph B1. Eph B4 controla la morfogénesis vascular durante la angiogénesis posnatal. La maduración de la vasculatura en desarrollo, formada por angiogénesis o vasculogénesis, requiere células parietales (pericitos, células de músculo liso), generación de matriz extracelular y especialización de la pared vascular para soporte y regulación estructural de la función de los vasos. En la regulación de estos procesos y en la interacción entre las células endoteliales y sus células parietales intervienen varias parejas ligando quinasa, como VEGF/VEGFR1, VEGFR2, Efrina B2/EphB4, PDGFR/PDGFR β , angiopoyetinas/TIE2, TGF β /TGF β R-ALK1/ALK5. El ensamblaje, formación de capilares, germinación, estabilización y desestabilización, e incluso regresión, de los vasos están regulados por una función de equilibrio de estas quinasa y ligandos. La linfangiogénesis se regula a través del receptor 3 de VEGF y sus ligandos VEGF C y D, así como de TIE2 y sus ligandos, las angiopoyetinas 1 y 2. La inhibición de la señalización de VEGFR3 y/o TIE2 y por tanto, la inhibición de la formación de vasos linfáticos pueden ser un medio de detener la metástasis de células tumorales. El conjunto de la información sobre la vascularización patológica ha llevado a asumir que la inhibición de la angiogénesis es una estrategia prometedora para el tratamiento del cáncer y de otros trastornos.

La importancia de los receptores de TGF β para los procesos angiogénicos se conoce gracias a ratones que no expresan Alk1, endoglina, Alk5 y T β RII, exhibiendo todos ellos un fenotipo embrionario mortal debido a defectos vasculares. Además, los ligandos de TGF β en las CE son capaces de estimular dos vías, con la fosforilación de Smad 1/5/8 posterior a Alk1 y la fosforilación de Smad2/3 posterior a Alk5. Ambas vías se cruzan entre sí. Los ratones con mutación dirigida en Alk5 que presentan mutaciones en el lazo L45 muestran una activación defectuosa de Smad. En las CE, ALK1 actúa de antagonista de la señalización mediada por TGF β /Alk5.

TGF β se presenta en al menos cinco isoformas (TGF β 1-5) que no están relacionadas con TGF α , siendo TGF β 1 la forma más frecuente. TGF β es un regulador ubicuo y esencial de los procesos celulares y fisiológicos que incluyen proliferación, diferenciación, migración, supervivencia celular, angiogénesis e inmunovigilancia.

Puesto que las células cancerosas expresan antígenos específicos del tumor, normalmente estas serían reconocidas por el sistema inmunológico y destruidas. Durante la oncogénesis las células cancerosas adquieren la capacidad de evadirse de esta inmunovigilancia mediante múltiples mecanismos. Un mecanismo importante es la inmunodepresión mediada por células cancerosas mediante la secreción de TGF β , una potente citoquina inmunodepresora. El TGF β tiene la capacidad de pasar de ser un supresor tumoral a ser un promotor tumoral y factor prometastático. La función de TGF β se transmite a través de un complejo receptor tetramérico compuesto por dos grupos de receptores serina-treonina quinasa transmembrana denominados receptores de tipo I y de tipo II, que se activan tras su unión a los miembros de la superfamilia TGF β de ligandos, que se dividen en dos grupos, las ramas TGF β /activina y BMP/GDF. TGF β 1, 2 y 3 pertenecen a la rama TGF β /activina de ligandos. Estos episodios de unión especifican las respuestas posteriores que se regulan de forma diferente en diferentes tipos de células.

La importancia de los fibroblastos en la interacción epitelio-mesenquimal en la piel durante la reparación de heridas se evidenció a través de una delección posnatal inducible de TGF β RII en fibroblastos de la piel. Durante la reparación de heridas, la expresión del ligando TGF β y de sus receptores de tipos RI y RII se regulan temporal y espacialmente. El CD109, un antígeno de superficie celular unido a GPI, expresado por líneas celulares de leucemia mieloide aguda CD34+, CE, plaquetas activadas y células T, forma parte del sistema T β R en queratinocitos humanos. Las células madre foliculares (CMF) de la región de la protuberancia del folículo piloso pueden originar múltiples linajes celulares durante el ciclo del pelo y la curación de heridas. Smad4, un mediador común de la señalización del TGF β , forma parte del mantenimiento de las CMF. Los estudios realizados en ratones que no expresaban Smad4 mostraron defectos en los folículos pilosos de la piel y la formación de carcinoma de células escamosas. La posible supresión de TGF β retrasaba la progresión catágena de los folículos pilosos. En la función bien descrita de TGF β en la apoptosis de los queratinocitos durante la fase catágena es probable que intervengan componentes del folículo piloso específicos de anágeno, lo que implica también la colocalización de T β RI y T β RII.

Se conoce la actividad anómala de TGF β en la fibrosis de varios órganos, como la piel, riñón, corazón e hígado, lo que justifica el uso de inhibidores de T β R en enfermedades fibróticas. Se demostró que la esclerosis sistémica (escleroderma), un trastorno complejo del tejido conjuntivo que causa la fibrosis de la piel y de órganos internos, dependía de TGF β /receptor RI. La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una afección que se puede tratar posiblemente con inhibidores de ALK5 puesto que la proliferación anómala de las células musculares lisas de arterias periféricas está dirigida por receptores de TGF β activados. El tratamiento con SB525334 fue eficaz en ratas. También se demostró el beneficio en ratas con IN-1233. La fibrosis renal puede causar diabetes.

Se conocen los efectos secundarios beneficiosos de derivados inhibidores de T β R quinasa, así como una conexión entre la señalización de TGF β y la replicación del virus de la hepatitis C (VHC). La señalización de TGF β se postula como una diana de células madre emergente en el cáncer de mama metastásico. TGF β 1, 2 y 3 y sus receptores se expresan en neuronas, astrocitos y microglía. Se puede esperar una mejora del resultado patológico con moduladores de la señalización de TGF β . La superfamilia de TGF β en enfermedades cardiovasculares, como aterosclerosis, isquemia miocárdica y remodelación cardíaca, constituye un objetivo de las investigaciones cardiovasculares.

Se describen más detalles sobre la bioquímica del TGF β en el documento WO 2009/004753, el cual se incorpora en su totalidad por referencia en la memoria descriptiva de la presente invención.

Además, la quinasa RON es una diana valiosa en biología tumoral (Wagh y col. [2008] Adv Cancer Res. 100: 1-33). El receptor tirosina quinasa relacionado con Met, RON, interviene en el crecimiento tumoral y en la metástasis. El receptor RON es un miembro de la familia Met de receptores tirosina quinasa de la superficie celular y se expresa principalmente en células epiteliales y en macrófagos. La respuesta biológica de RON está mediada por la unión a su ligando, la proteína estimuladora de macrófagos/proteína similar al factor de crecimiento de hepatocitos (HGFL). HGFL es sintetizada y secretada principalmente por los hepatocitos en forma de precursor inactivo y se activa en la superficie celular. La unión de HGFL a RON activa RON y causa la inducción de diferentes cascadas de señalización intracelular que conllevan el crecimiento celular, la movilidad y la invasión. En estudios recientes se ha documentado la sobreexpresión de RON en diversos cánceres humanos, como cáncer de mama, colon, hígado, páncreas y vejiga. Asimismo, también se ha demostrado en estudios clínicos que la sobreexpresión de RON se asocia tanto con un desenlace más desfavorable de los pacientes como con metástasis. La sobreexpresión forzada de RON en ratones transgénicos causa oncogénesis tanto en pulmón como en la glándula mamaria y se asocia con diseminación metastásica. Mientras que la sobreexpresión de RON parece ser un rasgo característico de muchos cánceres humanos, los mecanismos por los cuales RON induce oncogénesis y metástasis aún no se han elucidado. Actualmente se están llevando a cabo varias estrategias para inhibir RON como posible diana

terapéutica; entre las estrategias actuales se incluyen el uso de proteínas bloqueantes de RON, ARN interferente pequeño (ARNip), anticuerpos monoclonales y moléculas pequeñas inhibitoras. En conjunto, estos datos sugieren que RON es un factor crítico en la oncogénesis y que la inhibición de esta proteína, sola o en combinación con otras terapias actuales, puede demostrar ser beneficioso en el tratamiento de pacientes con cáncer.

Asimismo, TAK1 o CHK2 son dianas valiosas en inmunidad y en las vías de respuesta al daño celular (Delaney & Mlodzik [2006] Cell Cycle 5[24]: 2852-5) que describe la quinasa 1 activada por TGF-beta y nuevos conocimientos sobre las diversas funciones de TAK1 en el desarrollo y la inmunidad. En varias publicaciones recientes se ha examinado el papel de TAK1 en sistemas modelo que abarcan desde la mosca al ratón. En lugar de encajar en una vía molecular lineal claramente definida, TAK1 parece actuar en un nexo de señalización que responde a diversas señales en puntos anteriores, como moléculas inflamatorias y señales de desarrollo. TAK1 influye después en varios procesos anterógrados que abarcan desde respuestas inmunológicas innatas al patrón y diferenciación a través de la señalización de JNK, NFkappaB y TGFbeta-catenina. Estas diferencias en la función no son simplemente cuestión del tipo celular. Por ejemplo, la señalización de NFkappaB en una célula en particular puede requerir o no TAK1 dependiendo de la naturaleza de la señal de activación. Curiosamente, la funcionalidad multitarea de TAK1 está conservada entre las especies de vertebrados e invertebrados. Es probable que los estudios de TAK1 en varios sistemas experimentales revelen más funciones de esta quinasa y que expliquen los mecanismos por los cuales otras moléculas de señalización llevan a cabo diversas funciones de señalización.

Además, las quinasas reguladoras del ciclo celular, Chk1 y Chk2, son proteína Ser/Thr quinasas, que funcionan como quinasas reguladoras clave en las vías de respuesta al daño del ADN celular, limitando la progresión del ciclo celular en presencia de daño del ADN. El desarrollo de inhibidores de quinasas reguladoras del ciclo celular para el tratamiento del cáncer ha constituido un objetivo principal en el descubrimiento de fármacos durante la última década, como demuestran los tres inhibidores de quinasas reguladoras del ciclo celular que han entrado en ensayos clínicos desde finales de 2005. En la reciente literatura de patentes ha aparecido un gran número de inhibidores de las quinasas Chk1 y Chk2 químicamente diferentes. Se identificaron los motivos estructurales comunes de los inhibidores de quinasas reguladoras del ciclo celular. Actualmente existen tres inhibidores de quinasas reguladoras del ciclo celular en desarrollo clínico, un esfuerzo continuo de la industria farmacéutica por identificar nuevas proteínas estructurales para la inhibición de quinasas reguladoras del ciclo celular (Janetka y Ashwell [2009] Expert Opin Ther Pat. 2009 19[2]: 165-97).

Otros documentos previos en la técnica son los siguientes:

En el documento WO 2004/014891 se abordan derivados de piridazina como ligandos de receptores GABA. En la solicitud internacional no se describen derivados de biperidilo.

En el documento WO 2004/084824 se describen heterociclos de 6 átomos sustituidos con biarilo como bloqueantes del canal de sodio. En la solicitud internacional no se describen derivados de biperidilo.

En el documento WO 2004/089286 se describen derivados de piridina como inhibidores de proteína quinasas. En la solicitud internacional no se describen derivados de biperidilo.

En el documento WO 2006/071960 se abordan compuestos antiproliferativos como inhibidores de tirosina quinasas. En la solicitud internacional no se describen derivados de biperidilo.

El documento US 2006/270686 se refiere a derivados de heteroarilo como fármacos anticancerígenos. En la solicitud internacional no se describen derivados de biperidilo.

En el documento US 2007/191371 se describen compuestos heterocíclicos sustituidos como moduladores de receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR). En la solicitud internacional no se describen derivados de biperidilo.

En los documentos WO 2008/002676 y WO 2008/127728 se abordan derivados de biarilo y métodos para la modulación de una cascada de quinasas. En la solicitud internacional no se describen derivados de biperidilo.

El documento WO 2008/008059 se refiere a compuestos que contienen heteroátomos como fármacos anticancerígenos. En la solicitud internacional no se describen derivados de biperidilo.

En el documento US 2008/280891 se describen compuesto aromáticos antiguos y nuevos útiles para el tratamiento de la retinopatía proliferativa, la retinopatía diabética, la degeneración macular y el cáncer. En la solicitud internacional no se describen derivados de biperidilo.

En el documento WO 2009/011850 se abordan nuevos derivados de sulfonamida, amida o sulfida sustituidos con tris (hetero)arilo útiles para el tratamiento, por ejemplo, de la artritis reumatoide, asma, septicemia, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, dolor y cáncer. En la solicitud internacional no se describen derivados de biperidilo.

- 5 El documento WO 2009/024825 se refiere a derivados de 2-pirazinilbencimidazol como inhibidores de receptores tirosina quinasa. En la solicitud internacional no se describen derivados de biperidilo.

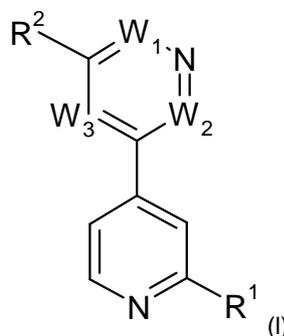
El documento WO 2009/087212 se refiere a compuestos orgánicos y a su uso como fármacos.

La cita de cualquier referencia en esta solicitud no supone la admisión de que esta referencia es la técnica previa relevante para esta solicitud.

10 Descripción de la invención

La presente invención tiene el objeto de proporcionar nuevos derivados biperidilo.

El objeto de la presente invención se ha resuelto sorprendentemente en un aspecto proporcionando compuestos de fórmula (I)



- 15 donde:

W_1, W_2, W_3 indican CR^3 ,

o

W_1, W_2 indican CR^3 , y

W_3 indica N,

- 20 R^1 indica fenilo, que puede estar sustituido independientemente por al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo compuesto por Y, Hal, CN, CF_3 o OY,

R^2 indica Ar, Het¹, Het², NY-Het¹ o NY-Het², cada uno de los cuales puede estar sustituido independientemente entre sí por R^4 ,

R^3 indica H,

- 25 R^4 indica Hal, A, $-(CYY)_n-OY$, $-(CYY)_n-NYY$, $(CYY)_n-Het^3$, $(CYY)_n-O-Het^3$, SY, NO_2 , CF_3 , CN, COOY, $-CO-NYY$, $-NY-COA$, $-NY-SO_2A$, $-SO_2-NYY$, $S(O)_m A$, $-CO-Het^3$, $-O(CYY)_n-NYY$, $-O(CYY)_n-Het^3$, $-NH-COOA$, $-NH-CO-NYY$, $-NH-COO-(CYY)_n-NYY$, $-NH-COO-(CYY)_n-Het^3$, $-NH-CO-NH-(CYY)_n-NYY$, $-NH-CO-NH-(CYY)_n-Het^3$, $-OCO-NH-(CYY)_n-NYY$, $-OCO-NH-(CYY)_n-Het^3$, CHO, COA, =S, =NY y =O,

Y indica H o A,

- 30 A indica un alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de C, en el que 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de H pueden estar sustituidos independientemente entre sí por Hal y/o en el que uno o dos grupos CH_2 pueden estar sustituidos independientemente entre sí por O, S, SO, SO_2 , un grupo $-CY=CY-$ y/o un grupo $-C\equiv C-$,

ES 2 535 656 T3

Ar indica un carbociclo monocíclico o bicíclico saturado, insaturado o aromático que tiene 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de C,

Het¹ indica un heterociclo mono, bi o tricíclico saturado o insaturado que tiene 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 átomos de C y 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de N, O y/o S,

5 Het² indica un heteroarilo mono, bi o tricíclico que tiene 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 átomos de C y 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de N, O y/o S,

10 Het³ indica un heterociclo mono, bi o tricíclico saturado o insaturado que tiene 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 átomos de C y 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de N, O y/o S, que pueden estar sustituidos independientemente entre sí por al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo de Hal, A, -(CYY)_n-OY, -(CYY)_n-NYY, SY, NO₂, CN, CF₃, COOY, -CO-NYY, -NY-COA, -NY-SO₂A, -SO₂-NYY, S(O)_mA, -NH-COOA, -NH-CO-NYY, CHO, COA, =S, =NY y =O,

Hal indica F, Cl, Br o I,

m indica 0, 1 o 2,

n indica 0, 1, 2, 3 o 4,

15 y las sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

En una realización preferida se proporciona un compuesto según la fórmula (I) y las realizaciones anteriores, donde:

20 R² indica Ar, Het² o NY-Het², preferiblemente indica Het², que puede estar sustituido independientemente entre sí por R⁴,

y las sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

En una realización preferida se proporciona un compuesto según la fórmula (I) y las realizaciones anteriores, donde:

25 R⁴ indica A, CF₃, Hal, -(CYY)_n-OY, -(CYY)_n-NYY, (CYY)_n-Het³, preferiblemente indica -(CYY)_n-OY, -(CYY)_n-NYY y (CYY)_n-Het³,

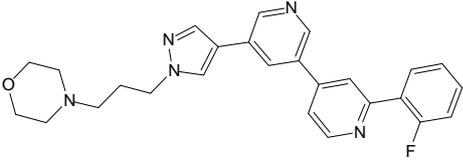
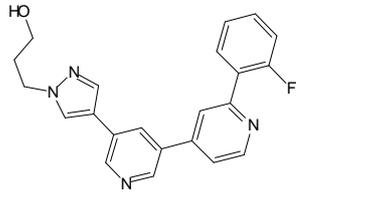
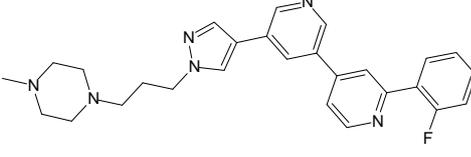
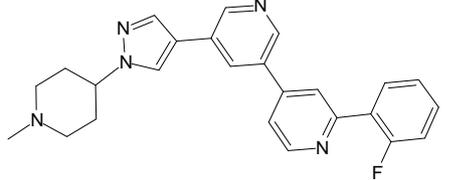
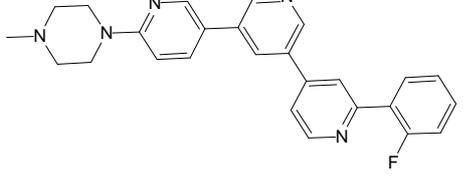
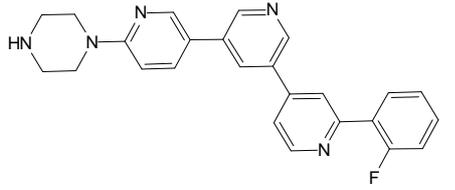
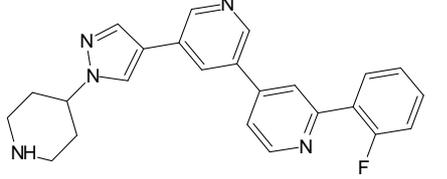
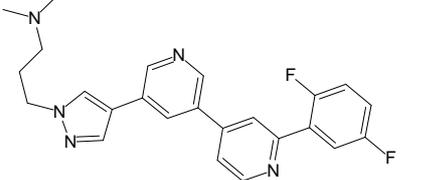
y las sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

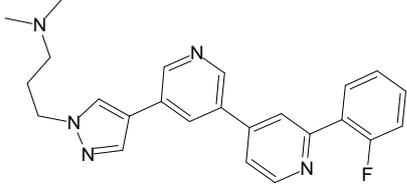
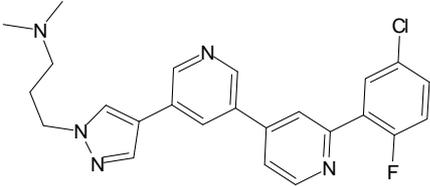
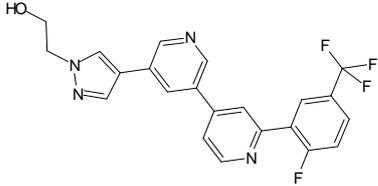
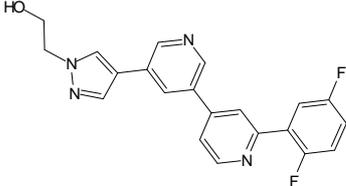
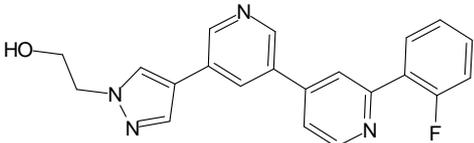
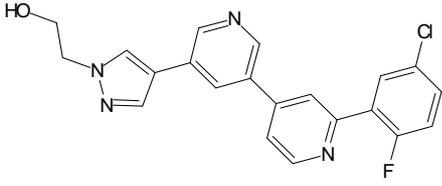
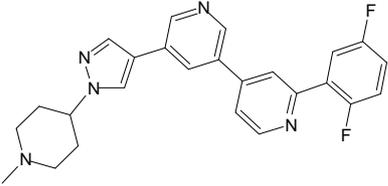
30 En una realización preferida se proporciona un compuesto según la fórmula (I) y las realizaciones anteriores, donde:

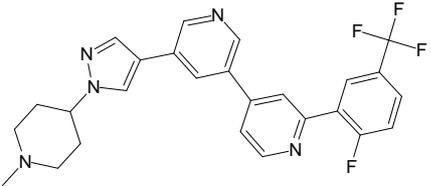
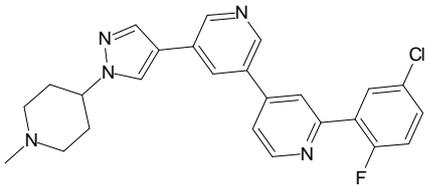
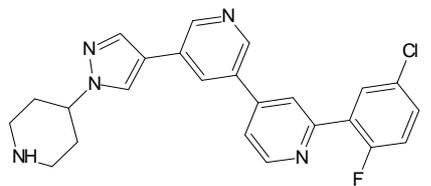
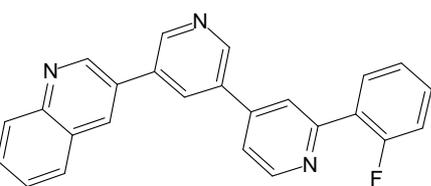
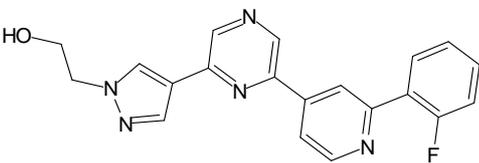
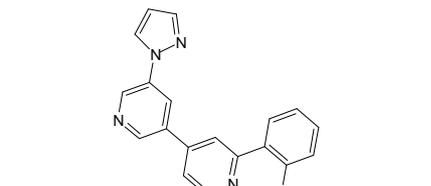
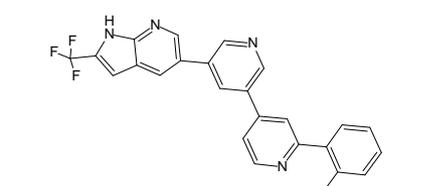
Het³ indica un heterociclo monocíclico saturado que tiene 4 o 5 átomos de C y 1 o 2 átomos de N y/o O, que pueden estar sustituidos independientemente por al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo de Hal, A, -(CYY)_n-OY, -(CYY)_n-NYY, SY, NO₂, CN, CF₃, COOY, -CO-NYY, -NY-COA, -NY-SO₂A, -SO₂-NYY, S(O)_mA, -NH-COOA, -NH-CO-NYY, CHO, COA, =S, =NY y =O,

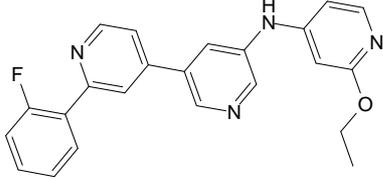
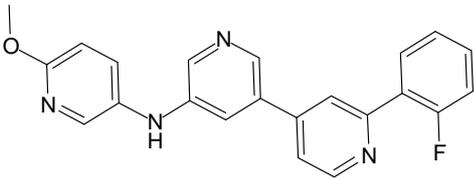
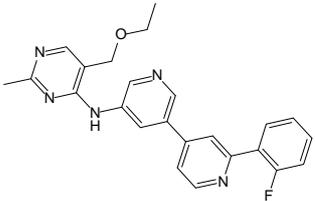
35 y las sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

En otro aspecto, el objeto de la presente invención se ha resuelto de forma sorprendente proporcionando un compuesto seleccionado a partir del grupo formado por:

Compuesto 1		2'-(2-Fluoro-fenil)-5-[1-(3-morfolin-4-il-propil)-1H-pirazol-4-il]-[3,4']-bipiridinilo
Compuesto 2		3-{4-[2'-(2-Fluoro-fenil)-[3,4']bipiridinil-5-il]-pirazol-1-il}-propan-1-ol
Compuesto 3		2'-(2-Fluoro-fenil)-5-{1-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-1H-pirazol-4-il}-[3,4']bipiridinilo
Compuesto 4		2'-(2-Fluoro-fenil)-5-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-[3,4']-bipiridinilo
Compuesto 5		2''-(2-Fluoro-fenil)-6-(4-metil-piperazin-1-il)-[3,3';5',4'']terpiridina
Compuesto 6		2''-(2-Fluoro-fenil)-6-piperazin-1-il-[3,3';5',4'']-terpiridina
Compuesto 7		2'-(2-Fluoro-fenil)-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-[3,4']bipiridinilo
Compuesto 8		(3-{4-[2'-(2,5-Difluoro-fenil)-[3,4']bipiridinil-5-il]-pirazol-1-il}-propil)-dimetil-amina

Compuesto 9		(3-{4-[2'-(2-Fluoro-fenil)-[3,4']bipiridinil-5-il]-pirazol-1-il}-propil)-dimetil-amina
Compuesto 10		(3-{4-[2'-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-[3,4']bipiridinil-5-il]-pirazol-1-il}-propil)-dimetil-amina
Compuesto 11		2-{4-[2'-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-[3,4']bipiridinil-5-il]-pirazol-1-il}-etanol
Compuesto 12		2-{4-[2'-(2,5-Difluoro-fenil)-[3,4']bipiridinil-5-il]-pirazol-1-il}-etanol
Compuesto 13		2-{4-[2'-(2-Fluoro-fenil)-[3,4']bipiridinil-5-il]-pirazol-1-il}-etanol
Compuesto 14		2-{4-[2'-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-[3,4']bipiridinil-5-il]-pirazol-1-il}-etanol
Compuesto 15		2'-(2,5-Difluoro-fenil)-5-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-[3,4']bipiridinilo

Compuesto 16		2'-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-5-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-[3,4']bipiridinilo
Compuesto 17		2'-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-5-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-[3,4']bipiridinilo
Compuesto 18		2'-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-[3,4']bipiridinilo
Compuesto 19		2'-(2-Fluoro-fenil)-5-quinolin-3-il-[3,4']bipiridinilo
Compuesto 20		2-(4-{6-[2-(2-Fluoro-fenil)-piridin-4-il]-pirazin-2-il}-pirazol-1-il)-etanol
Compuesto 41		2'-(2-Fluoro-fenil)-5-pirazol-1-il-[3,4']bipiridinilo
Compuesto 42		2'-(2-Fluoro-fenil)-5-(2-trifluorometil-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-il)-[3,4']bipiridinilo

Compuesto 43		(2-Etoxi-piridin-4-il)-[2'-(2-fluoro-fenil)-[3,4']-bipiridinil-5-il]-amina
Compuesto 44		[2'-(2-Fluoro-fenil)-[3,4']-bipiridinil-5-il]-(6-metoxi-piridin-3-il)-amina
Compuesto 45		(5-Etoximetil-2-metil-pirimidin-4-il)-[2'-(2-fluoro-fenil)-[3,4']-bipiridinil-5-il]-amina

y las sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

- 5 Para evitar dudas, si el nombre químico y la estructura química de los compuestos mostrados anteriormente no se corresponden debido a un error, se considera que la estructura química define al compuesto sin ambigüedad alguna.

Todos los compuestos descritos genérica o explícitamente arriba, incluyendo subgrupos/realizaciones preferidas de la fórmula (I) y los compuestos 1 a 20, 41 a 45 descritos en este documento, se denominan a partir de ahora compuestos de la (presente) invención.

- 10 La nomenclatura utilizada en este documento para definir los compuestos, especialmente los compuestos según la invención se basa, en general, en las normas de la organización IUPAC para compuestos químicos y, especialmente, para compuestos orgánicos.

- 15 Los términos indicados para la explicación de los compuestos anteriores de la invención tienen siempre el siguiente significado, salvo que se indique otra cosa en la descripción o en las reivindicaciones:

El término «no sustituido» significa que el radical, grupo o resto correspondiente no presenta sustituyentes.

- 20 El término «sustituido» significa que el radical, grupo o resto correspondiente tiene uno o más sustituyentes. Cuando un radical tiene varios sustituyentes y se especifica una selección de diversos sustituyentes, estos sustituyentes se seleccionan independientemente entre sí y no es necesario que sean idénticos.

- 25 Los términos «alquilo» o «A», así como otros grupos que tienen el prefijo «alc» o «alq», a los fines de esta invención hacen referencia a radicales de hidrocarburos acíclicos saturados o insaturados que pueden ser cadenas ramificadas o lineales y, preferiblemente, tienen de 1 a 10 átomos de carbono, es decir, alcanilos C₁₋₁₀, alquenilos C₂₋₁₀ y alquinilos C₂₋₁₀. Los alquenilos tienen al menos un doble enlace C-C y los alquinilos al menos un triple enlace C-C. Los alquinilos también pueden tener adicionalmente al menos un doble enlace C-C. Ejemplos de radicales alquilo adecuados son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, iso-pentilo, neo-pentilo, terc-pentilo, 2- o 3-metil-pentilo, n-hexilo, 2-hexilo, isohexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecilo, n-dodecilo, n-tetradecilo, n-hexadecilo, n-octadecilo, n-icosanilo, n-docosanilo, etilenilo (vinilo), propenilo (-CH₂CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C(=CH₂)-CH₃), butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, octadienilo, octadecenilo, octadec-9-enilo, icosenilo, icos-11-enilo, (Z)-icos-11-enilo, docosenilo, docos-13-enilo, (Z)-docos-13-enilo, etinilo, propinilo (-CH₂-C≡CH, -C≡C-CH₃), butinilo, pentinilo, hexinilo,

heptinilo y octinilo. Es especialmente preferido el alquilo C₁₋₄. Un radical alquilo C₁₋₄ es, por ejemplo, un metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo o terc-butilo.

5 El término «cicloalquilo» a los fines de esta invención se refiere a grupos/radicales de hidrocarburos cíclicos no aromáticos saturados y parcialmente insaturados, que tienen de 1 a 3 anillos que contienen de 3 a 20, preferiblemente de 3 a 12, más preferiblemente de 3 a 8 átomos de carbono. El radical cicloalquilo también puede ser parte de un sistema bi o policíclico, donde, por ejemplo, el radical cicloalquilo se fusiona con un radical arilo, heteroarilo o heterociclilo como se define en este documento mediante cualquier átomo posible y deseado del anillo. La unión a los compuestos de fórmula general puede efectuarse a través de cualquier miembro del anillo posible del radical cicloalquilo. Ejemplos de radicales cicloalquilo adecuados son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo, ciclohexenilo, ciclopteneno y ciclooctadienilo. Son especialmente preferidos el cicloalquilo C₃₋₉ y el cicloalquilo C₄₋₈. Un radical cicloalquilo C₄₋₈ es, por ejemplo, un ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo.

15 El término «heterociclilo» o «heterociclo» a los fines de esta invención se refiere a un sistema mono o policíclico de 3 a 20, preferiblemente de 5 o 6 a 14 átomos de anillo que comprende átomos de carbono y 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos, especialmente nitrógeno, oxígeno y/o azufre que son idénticos o diferentes. El sistema cíclico puede estar saturado, mono o poliinsaturado, aunque no puede ser aromático. En el caso de un sistema cíclico compuesto por al menos dos anillos, los anillos pueden estar fusionados, formando radicales espiro o conectados de cualquier otro modo. Estos radicales «heterociclilo» pueden estar unidos a través de cualquier átomo del anillo. El término «heterociclilo» también incluye sistemas en los que el heterociclo es parte de un sistema bi o policíclico saturado, parcialmente insaturado y/o aromático, como aquel en el que el heterociclo está fusionado con un grupo «arilo», «cicloalquilo», «heteroarilo» o «heterociclilo» según se define en este documento mediante cualquiera miembro deseado y posible del anillo del radical heterociclilo. La unión a los compuestos de fórmula general puede efectuarse a través de cualquier miembro del anillo posible del radical heterociclilo. Son ejemplos de radicales «heterociclilo» adecuados pirrolidinilo, tiapirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxapiperazinilo, oxapiperidinilo, oxadiazolilo, tetrahidrofurilo, imidazolidinilo, tiazolidinilo, tetrahidropirano, morfolinilo, tetrahidrotiofenilo, dihidropirano, indolinilo, indolinilmetilo, imidazolidinilo y 2-aza-biciclo[2.2.2]octanilo.

30 El término «arilo» a los fines de esta invención se refiere a un sistema de hidrocarburos aromáticos mono o policíclicos que tiene de 3 a 14, preferiblemente de 5 a 14, más preferiblemente de 5 a 10 átomos de carbono. El término «arilo» también incluye sistemas en los que el ciclo aromático es parte de un sistema bi o policíclico saturado, parcialmente insaturado y/o aromático, como aquel en el que el ciclo aromático está fusionado con un grupo «arilo», «cicloalquilo», «heteroarilo» o «heterociclilo» según se define en este documento mediante cualquiera miembro deseado y posible del anillo del radical arilo. La unión a los compuestos de fórmula general puede efectuarse a través de cualquier miembro del anillo posible del radical arilo. Son ejemplos de radicales «arilo» adecuados fenilo, bifenilo, naftilo, 1-naftilo, 2-naftilo y antraceno, aunque del mismo modo indanilo, indenilo o 1,2,3,4-tetrahidronaftilo. El arilo más preferido es el fenilo.

40 El término «heteroarilo» a los fines de esta invención se refiere a un radical de hidrocarburo aromático mono o policíclico de 3 a 15, preferiblemente de 5 a 14, más preferiblemente de 5, 6 o 7 átomos que comprende al menos 1, cuando es apropiado también 2, 3, 4 o 5 heteroátomos, preferiblemente nitrógeno, oxígeno y/o azufre, donde los heteroátomos son idénticos o diferentes. El número de átomos de nitrógeno es preferiblemente 0, 1, 2 o 3 y el de átomos de oxígeno y azufre es independientemente 0 o 1. El término «heteroarilo» también incluye sistemas en los que el ciclo aromático es parte de un sistema bi o policíclico saturado, parcialmente insaturado y/o aromático, como aquel en el que el ciclo aromático está fusionado con un grupo «arilo», «cicloalquilo», «heteroarilo» o «heterociclilo» según se define en este documento mediante cualquiera de los átomos del anillo deseado y posible del radical heteroarilo. La unión a los compuestos de fórmula general puede efectuarse a través de cualquier miembro del anillo posible del radical heteroarilo. Son ejemplos de «heteroarilo» adecuados acridinilo, benzodioxinilo, bencimidazolilo, bencisoxazolilo, benzodioxolilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, carbazolilo, cinolinilo, dibenzofuranilo, dihidrobenzotienilo, furanilo, furazanilo, furilo, imidazolilo, indazolilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, isobencilfuranilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isoquinolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirimidilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinolilo, quinoxalinilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, tiofenilo, triazinilo y triazolilo.

60 A los fines de la presente invención, los términos «alquilcicloalquilo», «cicloalquilalquilo», «alquiheterociclilo», «heterocicilalquilo», «alquilarilo», «arilalquilo», «alquiheteroarilo» y «heteroarilalquilo» significa que alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo son cada uno como se define anteriormente y el radical cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está unido a los

compuestos de fórmula general a través de un radical alquilo, preferiblemente el radical alquilo C₁₋₈, más preferiblemente, el radical alquilo C₁₋₄.

5 El término «alquiloxi» o «alcoxi» para los fines de esta invención se refiere a un radical alquilo según la definición anterior que está unido a un átomo de oxígeno. La unión a los compuestos de fórmula general es a través del átomo de oxígeno. Son ejemplos metoxi, etoxi y n-propiloxi, propoxi e isopropoxi. Se prefiere el «alquiloxi C₁₋₄» que tiene el número indicado de átomos de carbono.

10 El término «cicloalquiloxi» o «cicloalcoxi» para los fines de esta invención se refiere a un radical cicloalquilo según la definición anterior que está unido a un átomo de oxígeno. La unión a los compuestos de fórmula general es a través del átomo de oxígeno. Son ejemplos ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi y ciclooctiloxi. Se prefiere el «cicloalquiloxi C₃₋₉» que tiene el número indicado de átomos de carbono.

15 El término «heterocicliloxi» a los fines de esta invención se refiere a un radical heterociclilo según la definición anterior que está unido a un átomo de oxígeno. La unión a los compuestos de fórmula general es a través del átomo de oxígeno. Son ejemplos pirrolidiniloxi, tiapirrolidiniloxi, piperidiniloxi y piperaciliniloxi.

El término «ariloxi» para los fines de esta invención se refiere a un radical arilo según la definición anterior que está unido a un átomo de oxígeno. La unión a los compuestos de fórmula general es a través del átomo de oxígeno. Son ejemplos feniloxi, 2-naftiloxi, 1-naftiloxi, bifeniloxi e indaniloxi. Se prefiere feniloxi.

20 El término «heteroariloxi» a los fines de esta invención se refiere a un radical heteroarilo según la definición anterior que está unido a un átomo de oxígeno. La unión a los compuestos de fórmula general es a través del átomo de oxígeno. Son ejemplos pirroliloxi, tieniloxi, furiloxi, imidazoliloxi y tiazoliloxi.

El término «carbonilo» o «resto carbonilo» a los fines de esta invención se refiere a un grupo -C(O)-.

25 El término «alquilcarbonilo» a los fines de esta invención se refiere a un grupo «alquil-C(O)-», donde el alquilo es como se define en este documento.

El término «alcoxicarbonilo» o «alquiloxicarbonilo» a los fines de esta invención se refiere a un grupo «alquil-O-C(O)-», donde el alquilo es como se define en este documento.

30 El término «alcoxialquilo» a los fines de esta invención se refiere a un grupo «alquil-O-alquilo», donde el alquilo es como se define en este documento.

El término «haloalquilo» a los fines de esta invención se refiere a un grupo alquilo como se define en este documento que comprende al menos un sustituyente del átomo de carbono con al menos un halógeno como se define en este documento.

35 Los términos «halógeno», «átomo de halógeno», «sustituyente halógeno» o «Hal» a los fines de esta invención se refieren a uno o, cuando sea pertinente, a varios átomos de flúor (F, fluoro), bromo (Br), cloro (Cl) o yodo (I). Las designaciones «dihalógeno», «trihalógeno» y «perhalógeno» se refieren respectivamente a dos, tres y cuatro sustituyentes, donde cada sustituyente puede seleccionarse independientemente a partir del grupo compuesto por flúor, cloro, bromo y yodo. «Halógeno» preferiblemente significa un átomo de flúor, cloro o bromo. El más preferido es el flúor cuando los halógenos son sustituidos en un grupo alquilo (haloalquilo) o alcoxi (p. ej., CF₃ y CF₃O).

El término «hidroxilo» o «hidroxi» significa un grupo OH.

45 El término «composición», como en composición farmacéutica, a los fines de esta invención pretende abarcar un producto que comprende el principio (o principios) activo y el principio (o principios) inerte que constituye el vehículo, así como cualquier producto que sea el resultado, directo o indirecto, de la combinación, formación de complejos o agregación de cualquiera de dos o más de los principios, o de la disociación de uno o más de los principios, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los principios. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición obtenida mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los términos «administración de» y «administrar» un compuesto deben entenderse como proporcionar un compuesto de la invención o un profármaco de un compuesto de la invención al individuo que lo necesite.

5 Según se usa en este documento, el término «cantidad eficaz» se refiere a cualquier cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que inducirá la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano que, por ejemplo, el investigador o el médico está buscando. Adicionalmente, el término «cantidad terapéuticamente eficaz» significa cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido dicha cantidad, produce una mejora del tratamiento, curación, prevención o mejoría de una enfermedad, trastorno o efecto adverso, o una disminución de la velocidad de progresión de una enfermedad o trastorno. El término también incluye dentro de su alcance cantidades eficaces para potenciar una función fisiológica normal.

15 Se contemplan todos los estereoisómeros de los compuestos de la invención, bien como una mezcla o en forma pura o sustancialmente pura. Los compuestos de la invención pueden tener centros asimétricos en cualquier de los átomos de carbono. Por consiguiente, pueden existir en forma de sus racematos, en forma de los enantiómeros y/o diastereómeros puros o en forma de mezclas de estos enantiómeros y/o diastereómeros. Las mezclas pueden tener cualquier proporción de mezcla deseada de los estereoisómeros.

20 Así, por ejemplo, los compuestos de la invención que tienen uno o más centros de quiralidad y que aparecen como mezclas de racematos o diastereómeros pueden fraccionarse mediante métodos conocidos *per se* en sus isómeros ópticos puros, es decir, enantiómeros o diastereómeros. La separación de los compuestos de la invención puede realizarse mediante separación en columna en fases quirales o no quirales o mediante la recristalización a partir de un solvente ópticamente activo opcional, con el uso de un ácido o base ópticamente activo o mediante la derivatización con un reactivo ópticamente activo, como por ejemplo, un alcohol ópticamente activo, y la posterior eliminación del radical.

Los compuestos de la invención pueden estar presentes en forma de sus isómeros de enlace doble como isómeros E o Z «puros» o en forma de mezclas de estos isómeros de enlace doble.

Cuando sea posible, los compuestos de la invención pueden estar en forma de tautómeros, como tautómeros cetoenol.

30 Asimismo, es posible que los compuestos de la invención estén en forma de cualquier profármaco deseado como, por ejemplo, ésteres, carbonatos, carbamatos, ureas, amidas o fosfatos, en cuyo caso la forma biológica y realmente activa se libera solo mediante el metabolismo. Cada compuesto que puede convertirse *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo (es decir, los compuestos de la invención) es un profármaco.

35 En la técnica se conocen diversas formas de profármacos que se describen por ejemplo en:

(i) Wermuth CG y col., capítulo 31: 671-696, *The Practice of Medicinal Chemistry*, Academic Press 1996;

(ii) Bundgaard H, *Design of Prodrugs*, Elsevier 1985 y

40 (iii) Bundgaard H, Capítulo 5: 131-191, *A Textbook of Drug Design and Development*, Harwood Academic Publishers 1991.

Además se sabe que las sustancias químicas se convierten en sus metabolitos en el organismo donde pueden mostrar del mismo modo apropiado el efecto biológico deseado, en ocasiones incluso de forma más pronunciada.

45 Cualquier compuesto biológicamente activo que sufra una conversión *in vivo* por efecto del metabolismo a partir de los compuestos de la invención es un metabolito.

Los compuestos de la invención pueden, si tienen un grupo suficientemente básico, como por ejemplo, una amina secundaria o terciaria, convertirse en sales con ácidos inorgánicos y orgánicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención se forman preferiblemente con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yódico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido carbónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido sulfoacético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido malónico, ácido maleico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido racémico, ácido málico, ácido embónico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido cítrico,

ácido taurocólico, ácido glutámico, ácido esteárico, ácido glutámico o ácido aspártico. Las sales que se forman son, entre otras, clorhidratos, cloruros, bromhidratos, bromuros, yoduros, sulfatos, fosfatos, metanosulfonatos, tosilatos, carbonatos, bicarbonatos, formatos, acetatos, sulfoacetatos, triflato, oxalatos, malonatos, maleatos, succinatos, tartratos, malatos, embonatos, mandelatos, fumaratos, lactatos, citratos, glutaratos, estearatos, aspartatos y glutamatos. La estequiometría de las sales formadas a partir de los compuestos de la invención puede ser, además, múltiple integral o no integral de una.

Los compuestos de la invención pueden, si contienen un grupo suficientemente ácido, como por ejemplo, el grupo carboxi, ácido sulfónico, ácido fosfórico o un grupo fenólico, convertirse con bases inorgánicas y orgánicas en sus sales fisiológicamente toleradas. Ejemplos de bases inorgánicas adecuadas son amonio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido cálcico, y de bases orgánicas son etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, etilendiamina, t-butilamina, t-octilamina, deshidroabietilamina, ciclohexilamina, dibenciletilendiamina y lisina. La estequiometría de las sales formadas a partir de los compuestos de la invención pueden ser, además, múltiple integral o no integral de una.

Así mismo, es posible que los compuestos de la invención estén en forma de sus solvatos y, en especial, sus hidratos que pueden obtenerse por ejemplo, mediante cristalización a partir de un solvente o de una solución acuosa. Además, es posible que uno, dos, tres o cualquier cantidad de moléculas de solvato o de agua se combinen con los compuestos de la invención para proporcionar solvatos e hidratos.

Mediante el término «solvato» se hace referencia a un hidrato, alcoholato u otro solvato de cristalización.

Es sabido que las sustancias químicas forman sólidos que se encuentran en diferentes estados de orden y que se denominan formas polimórficas o modificaciones. Las diversas modificaciones de una sustancia polimórfica pueden diferir en gran medida en sus propiedades físicas. Los compuestos de la invención pueden existir en diversas formas polimórficas y determinadas modificaciones pueden, además, ser metaestables. Todas estas formas polimórficas de los compuestos se considerarán pertenecientes a la invención.

Los compuestos de la invención sorprendentemente se caracterizan por una inhibición potente y/o selectiva de proteínas que consumen ATP, preferiblemente tirosina quinasas y serina/treonina quinasas, más preferiblemente TGF-beta, RON, TAK1, CHK2, PDK1, Met, PKD1, MINK1, SAPK2-alfa, SAPK2-beta, MKK1, GCK, HER4, ALK1, ALK2, ALK4, ALK5 y Tbr de tipo II. Es más preferible inhibir las serina/treonina quinasas. Las quinasas más preferibles que se desea inhibir son el receptor quinasa de TGF-beta, RON, TAK1, PKD1, MINK1, SAPK2-alfa, SAPK2-beta y/o CHK2, muy preferiblemente el receptor quinasa de TGF-beta.

Debido a su sorprendente inhibición enzimática potente y/o selectiva, los compuestos de la invención pueden administrarse de forma ventajosa a dosis más bajas en comparación con otros inhibidores menos potentes o selectivos de la técnica previa mientras que siguen alcanzando efectos biológicos deseados equivalentes o incluso superiores. Además, esta reducción de dosis puede llevar de forma ventajosa a menos, o incluso nulos, efectos farmacológicos adversos. Adicionalmente, la alta selectividad de inhibición de los compuestos de la invención puede traducirse en una disminución de los efectos secundarios no deseados por sí misma independientemente de la dosis aplicada.

Los compuestos de la invención que son inhibidores de proteínas que consumen ATP generalmente tienen una constante de inhibición IC_{50} de menos de aproximadamente $10 \mu M$ y, preferiblemente, de menos de aproximadamente $1 \mu M$.

Los compuestos según la invención muestran preferiblemente una actividad biológica ventajosa que se puede demostrar fácilmente en ensayos enzimáticos, por ejemplo ensayos como los que se describen en este documento. En estos ensayos enzimáticos, los compuestos según la invención preferiblemente muestran y causan un efecto inhibitorio que normalmente está documentado por valores de IC_{50} en un intervalo adecuado, preferiblemente en el intervalo de concentraciones micromolares y, más preferiblemente, en el intervalo de concentraciones nanomolares.

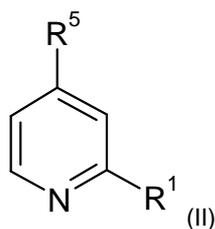
Como se describe en este documento, estas vías de señalización son relevantes para diversas enfermedades. En consecuencia, los compuestos según la invención son útiles en la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades que dependen de dichas vías de señalización mediante la interacción con una o más de dichas vías de señalización. La presente invención, por tanto, se refiere a compuestos según la invención como promotores o inhibidores, preferiblemente como inhibidores, de las vías de señalización descritas en este documento, en particular de la vía de señalización de TGF- β .

Sorprendentemente, el objeto de la presente invención se ha resuelto en otro aspecto proporcionando un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de afecciones fisiológicas y/o fisiopatológicas que pueden tratarse y/o prevenirse mediante la inhibición del receptor quinasa de TGF-beta, RON, TAK1, PKD1, MINK1, SAPK2-alfa, SAPK2-beta y/o CHK2.

- 5 Los términos «inhibición y/o retraso» pretenden hacer referencia a la finalidad de la presente invención de la siguiente forma: «inhibición y/o retraso parciales o completos». En este caso, están dentro del conocimiento especializado del experto medio en la técnica medir y determinar dicha inhibición y/o retraso mediante los métodos normales de medición y determinación. Por tanto, una inhibición y/o retraso parciales, por ejemplo, pueden medirse y determinarse en relación con una inhibición y/o retraso completos.

Sorprendentemente, el objeto de la presente invención se ha resuelto en otro aspecto proporcionando un proceso para la preparación de un compuesto de la invención, que comprende las etapas de:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)

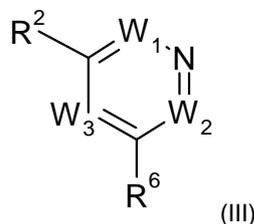


- 15 donde

R⁵ indica Hal o B(OH)₂, y

R¹ y Hal tienen el significado que se define anteriormente,

con un compuesto de fórmula (III)

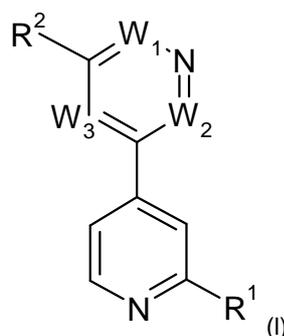


- 20 donde

R⁶ indica Hal, ácido borónico o un éster de ácido borónico, y

R², W₁, W₂, W₃ y Hal tienen el significado que se define anteriormente,

para producir el compuesto de fórmula (I)



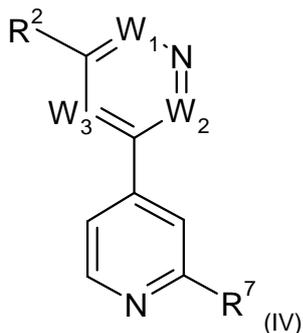
donde

R^1 , R^2 , W_1 , W_2 y W_3 tienen el significado que se define anteriormente,

5 y opcionalmente convertir los restos R^1 y/o R^2 como se definen anteriormente en otros restos R^1 y/o R^2 , por ejemplo mediante escisión de un grupo de protección y/o introducción de un grupo alquilo,

o

(b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV)



donde

10 R^7 indica Hal, ácido borónico o un éster de ácido borónico, y

R^2 , W_1 , W_2 , W_3 y Hal tienen el significado que se define anteriormente,

con un compuesto de fórmula (V)

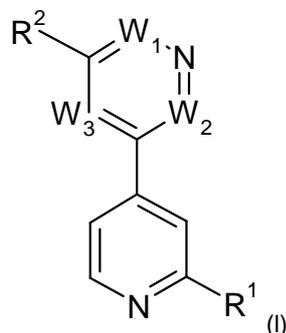


donde

15 R^8 indica Hal o $B(OH)_2$, y

R^1 y Hal tienen el significado que se define anteriormente,

para producir el compuesto de fórmula (I)



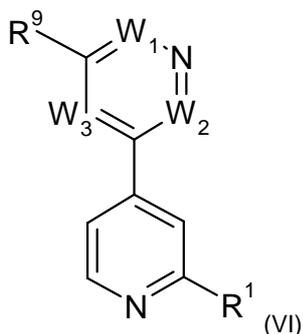
donde

20 R^1 , R^2 , W_1 , W_2 y W_3 tienen el significado que se define anteriormente,

y opcionalmente convertir los restos R^1 y/o R^2 como se definen anteriormente en otros restos R^1 y/o R^2 , por ejemplo mediante escisión de un grupo de protección y/o introducción de un grupo alquilo,

o

(c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI)



donde

5 R⁹ indica Hal o B(OH)₂, y

R¹, W₁, W₂, W₃ y Hal tienen el significado que se define anteriormente,

con un compuesto de fórmula (VII)

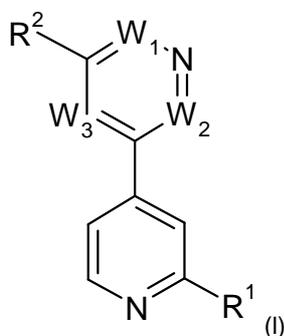


donde

10 R¹⁰ indica Hal, ácido borónico o un éster de ácido borónico, y

R² y Hal tienen el significado que se define anteriormente,

para producir el compuesto de fórmula (I)



donde

15 R¹, R², W₁, W₂ y W₃ tienen el significado que se define anteriormente,

y opcionalmente convertir los restos R¹ y/o R² como se definen anteriormente en otros restos R¹ y/o R², por ejemplo mediante escisión de un grupo de protección y/o introducción de un grupo alquilo,

y opcionalmente

(d) convertir una base o un ácido del compuesto de fórmula (I) en una sal del mismo.

20 Algunos productos sin procesar se sometieron a cromatografía convencional usando mezclas de solventes que contenían metanol, etanol, isopropanol, n-hexano, ciclohexano, diclorometano, n-heptano o éter de petróleo, respectivamente.

Para una descripción más detallada de los procesos de fabricación, consulte también los ejemplos y la descripción general que aparece a continuación de las condiciones preferidas.

5 También puede obtenerse una sal fisiológicamente aceptable de un compuesto de la invención aislando y/o tratando el compuesto de la invención obtenido mediante la reacción descrita con un ácido o una base.

10 Los compuestos de la invención y también las materias primas para su preparación se preparan mediante métodos como los descritos en los ejemplos o mediante métodos conocidos *per se*, como se describe en la literatura (por ejemplo en trabajos convencionales, como Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie [Métodos de química orgánica], Georg Thieme Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York), para ser precisos en las condiciones de reacción que son conocidas y adecuadas para dichas reacciones. También puede hacerse uso aquí de variantes que sean conocidas *per se*, aunque estas no se mencionan en este documento con mayor detalle.

15 Las materias primas para el proceso reivindicado también pueden, si se desea, obtenerse *in situ*, pero no aislándolas a partir de la mezcla de reacción, sino que en su lugar se convierten inmediatamente en los compuestos de la invención. Por otro lado, es posible realizar la reacción por pasos.

20 Preferiblemente, la reacción de los compuestos tiene lugar en presencia de un solvente idóneo, que preferiblemente es inerte en las condiciones respectivas de reacción. Son ejemplos de solventes idóneos hidrocarburos, como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetraclorometano, cloroformo o diclorometano; alcoholes, como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o terc-butanol; éteres, como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres de glicol, como éter monometílico o monoetilico de etilenglicol o éter dimetilico de etilenglicol (diglima); cetonas, como acetona o butanona; amidas, como acetamida, dimetilacetamida, dimetilformamida (DMF) o N-metilpirrolidinona (NMP); nitrilos, como acetonitrilo; sulfóxidos, como dimetilsulfóxido (DMSO); compuestos nitrogenados, como nitrometano o nitrobenzoceno; ésteres, como acetato de etilo, o mezclas de dichos solventes o mezclas con agua. En general, se prefieren los solventes polares. Son ejemplos de solventes polares idóneos los hidrocarburos clorados, alcoholes, éteres de glicol, nitrilos, amidas y sulfóxidos o mezclas de los mismos. Las amidas son las más preferidas, especialmente la dimetilformamida (DMF).

30 Como se estableció previamente, la temperatura de reacción está entre aproximadamente -100°C y 300°C, dependiendo de la etapa de la reacción y de las condiciones utilizadas.

35 Los tiempos de reacción están generalmente dentro del intervalo de algunos minutos a varios días, dependiendo de la reactividad de los respectivos compuestos y de las respectivas condiciones de reacción. Los tiempos de reacción idóneos se determinan fácilmente mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, realizando un seguimiento de la reacción. En función de las temperaturas de reacción proporcionadas anteriormente, los tiempos de reacción idóneos generalmente están dentro del intervalo comprendido entre 10 min y 48 horas.

40 Una base de un compuesto de la invención puede convertirse en la sal de adición de ácido asociada usando un ácido, por ejemplo, mediante la reacción de cantidades equivalentes de la base y el ácido en, preferiblemente, un solvente inerte como el etanol, seguido de evaporación. Los ácidos idóneos para esta reacción son, en particular, aquellos que proporcionan sales fisiológicamente aceptables. Por tanto, es posible utilizar ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido sulfuroso, ácido ditiónico, ácido nítrico, ácidos hidrácidos, como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico; ácidos fosfóricos, como por ejemplo, ácido ortofosfórico, ácido sulfámico; otros ácidos orgánicos, en particular 45 ácidos alifático, alicíclico, aralifático, carboxílico aromático o heterocíclico monobásico o polibásico, sulfónico o sulfúrico, por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido octanoico, ácido decanoico, ácido hexadecanoico, ácido octadecanoico, ácido piválico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido nicotínico, 50 ácido isonicotínico, ácido metano o etanosulfónico, ácido etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido trimetoxibenzoico, ácido adamantanocarboxílico, ácido p-toluenosulfónico, ácido glicólico, ácido embónico, ácido clorofenoxiacético, ácido aspártico, ácido glutámico, prolina, ácido glioxílico, ácido palmítico, ácido paraclorofenoxisobutírico, ácido ciclohexanocarboxílico, glucosa 1-fosfato, ácidos naftalenmono y disulfónico o ácido laurilsulfúrico.

55 Pueden usarse sales con ácidos fisiológicamente inaceptables, por ejemplo picratos, para aislar y/o purificar los compuestos de la invención.

Por otro lado, los compuestos de la invención pueden convertirse en las correspondientes sales metálicas, en especial, en sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, o en las correspondientes sales de amonio, usando bases (por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico o carbonato potásico). Las sales idóneas son además sales de amonio sustituidas, por ejemplo, las sales dimetil, dietil y diisopropilamonio, sales monoetanol, dietanol y diisopropanolamonio, sales ciclohexilo y dicitclohexilamonio, sales dibenciletildiamonio, además, por ejemplo, de sales con arginina o lisina.

Si se desea, las bases libres de los compuestos de la invención pueden liberarse de sus sales mediante tratamiento con bases fuertes, como hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico o carbonato potásico, siempre que la molécula no presente otros grupos ácidos. En los casos en que los compuestos de la invención tengan grupos ácidos libres, la formación de sales puede conseguirse, asimismo, mediante el tratamiento con bases. Las bases idóneas son hidróxidos de metales alcalinos, hidróxidos de metales alcalinotérreos o bases orgánicas en forma de aminas primarias, secundarias o terciarias.

Cada paso de la reacción descrita en este documento puede ir seguido opcionalmente de uno o más procedimientos de desarrollo y/o procedimientos de aislamiento. En la materia se conocen dichos procedimientos idóneos, por ejemplo, a partir de trabajos convencionales, como Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie [Métodos de química orgánica], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart. Entre los ejemplos de estos procedimientos se incluyen, aunque no exclusivamente, evaporación de un solvente, destilación, cristalización, cristalización fraccionada, procedimientos de extracción, procedimientos de lavado, procedimientos de digestión, procedimientos de filtración, cromatografía, cromatografía por HPLC y procedimientos de secado, especialmente procedimientos de secado al vacío y/o a temperatura elevada.

Sorprendentemente, el objeto de la presente invención se ha resuelto en otro aspecto proporcionando un medicamento que comprende al menos un compuesto de la invención.

Sorprendentemente, el objeto de la presente invención se ha resuelto en otro aspecto proporcionando un medicamento que comprende al menos un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de afecciones fisiológicas y/o fisiopatológicas seleccionadas a partir de grupo compuesto por: «cáncer, tumor, tumores malignos, tumores benignos, tumores sólidos, sarcomas, carcinomas, trastornos hiperproliferativos, carcinoides, sarcomas de Ewing, sarcomas de Kaposi, tumores cerebrales, tumores originados en el cerebro, el sistema nervioso y/o las meninges, gliomas, glioblastomas, neuroblastomas, cáncer de estómago, cáncer renal, carcinomas de células renales, cáncer de próstata, carcinomas de próstata, tumores del tejido conjuntivo, sarcomas de tejidos blandos, tumores de páncreas, tumores hepáticos, tumores de cabeza, tumores de cuello, cáncer de laringe, cáncer esofágico, cáncer de tiroides, osteosarcomas, retinoblastomas, timoma, cáncer de testículo, cáncer de pulmón, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma pulmonar microcítico, carcinomas bronquiales, cáncer de mama, carcinomas de mama, cáncer intestinal, tumores colorrectales, carcinomas de colon, carcinomas de recto, tumores ginecológicos, tumores de ovario/tumores ováricos, cáncer de útero, cáncer de cuello uterino, carcinomas de cuello uterino, cáncer de cuerpo uterino, carcinoma corpus, carcinomas de endometrio, cáncer de vejiga urinaria, cáncer del aparato genitourinario, cáncer de próstata, cáncer de piel, tumores epiteliales, carcinoma epitelial escamoso, basaliomas, espinaliomas, melanomas, melanomas intraoculares, leucemias, leucemia monocítica, leucemias crónicas, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfática crónica, leucemias agudas, leucemia mielocítica aguda, leucemia linfática aguda, linfomas, enfermedades oftálmicas, neovascularización coroidea, retinopatía diabética, enfermedades inflamatorias, artritis, neurodegeneración, rechazo de trasplante, crecimiento metastásico, fibrosis, restenosis, infección por VIH, aterosclerosis, inflamación y trastornos de la curación de heridas, angiogénesis, sistema cardiovascular, hueso, SNC y/o SNP». Se pretende que comprenda el uso correspondiente para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de las afecciones mencionadas anteriormente. También se pretende que comprenda un método de tratamiento correspondiente que suponga la administración de al menos un compuesto de la invención a un paciente que lo necesite.

Los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con una o más sustancias activas (principios, fármacos) adicionales en el tratamiento, prevención, supresión o mejoría de enfermedades o afecciones para las que los compuestos de la invención o las otras sustancias son útiles. Normalmente, la combinación de los fármacos es más segura o eficaz que cada fármaco por separado, o la combinación es más segura o eficaz que lo que podría esperarse en función de las propiedades aditivas de los fármacos individuales. Estos fármacos adicionales pueden administrarse mediante una vía y en una cantidad utilizada normalmente de forma simultánea o secuencial con un compuesto de la invención. Cuando un compuesto de la invención se usa de forma simultánea con uno o más fármacos adicionales, se prefiere un producto de combinación que contenga estos fármacos adicionales y el compuesto de la invención. Sin embargo, la politerapia también incluye tratamientos en los que el compuesto de la invención y uno o más fármacos adicionales se administran

ES 2 535 656 T3

en diferentes pautas solapadas. Se contempla que cuando se usa en combinación con otros principios activos, el compuesto de la presente invención, el otro principio activo o ambos puedan usarse de forma eficaz a dosis más bajas que cuando se usan cada uno por separado. Por consiguiente, entre las composiciones farmacéuticas de la presente invención se incluyen aquellas que contienen uno o más principios activos adicionales además del compuesto de la invención.

Entre los ejemplos de otras sustancias activas (principios, fármacos) que pueden administrarse en combinación con un compuesto de la invención y administrarse por separado o en la misma composición farmacéutica se incluyen, aunque no exclusivamente, las clases de compuestos y compuestos específicos enumerados en la tabla 1:

Tabla 1		
Agentes alquilantes	Ciclofosfamida	Lomustina
	Busulfano	Procarbazina
	Ifosfamida	Altretamina
	Melfalano	Fosfato de estramustina
	Hexametilmelamina	Mecloretamina
	Tiotepa	Estreptozocina
	Clorambucilo	Temozolomida
	Dacarbazina	Semustina
	Carmustina	
Agentes de platino	Cisplatino	Carboplatino
	Oxaliplatino	ZD-0473 (AnorMED)
	Espiropatino	Lobaplatino (AeternaZentaris)
	Carboxifalatoplatino	Satraplatino (Johnson Matthey)
	Tetraplatino	
	Ormiplatino	BBR-3464 (Hoffmann-La Roche)
	Iproplatino	SM-11355 (Sumitomo)
		AP-5280 (Access)
Antimetabolitos	Azacitidina	Tomudex
	Gemcitabina	Trimetrexato
	Capecitabina	Deoxicoformicina
	5-Fluorouracilo	Fludarabina
	Floxuridina	Pentostatina
	2-Clordesoxiadenosina	Raltitrexede

ES 2 535 656 T3

	6-Mercaptopurina	Hidroxiurea
	6-Tioguanina	Decitabina (SuperGen)
	Citarabina	Clofarabina (Bioenvision)
	2-Fluordesoxicidina	Irofulveno (MGI Pharma)
	Metotrexato	DMDC (Hoffmann-La Roche)
	Idatrexato	Etinilcitidina (Taiho)
Inhibidores de la topoisomerasa	Amsacrina	Rubitecano (SuperGen)
	Epirubicina	Exatecanmesilato (Daiichi)
	Etopósido	Quinamed (ChemGenex)
	Tenipósido o mitoxantrona	Gimatecano (Sigma- Tau)
	Irinotecán (CPT-11)	Diflomotecano (Beaufour-Ipsen)
	7-Etil-10-hidroxicamptotecina	TAS-103 (Taiho)
	Topotecán	Elsamitrucina (Spectrum)
	Dexrazoxanet (TopoTarget)	J-107088 (Merck & Co)
	Pixantrona (Novuspharna)	BNP-1350 (BioNumerik)
	Rebecamicina-análogo (Exelixis)	CKD-602 (Chong Kun Dang)
	BBR-3576 (Novuspharna)	KW-2170 (Kyowa Hakko)
Antibióticos anti-tumorales	Dactinomicina (Actinomicina D)	Amonafida
	Doxorubicina (Adriamicina)	Azonafida
	Desoxirubicina	Antrapirazol
	Valrubicina	Oxantrazol
	Daunorubicina (Daunomicina)	Losoxantrona
	Epirubicina	Sulfato de bleomicina (Blenoxan)
	Terarubicina	Ácido bleomicínico
	Idarubicina	Bleomicina A
	Rubidazona	Bleomicina B
	Plicamicina	Mitomicina C
	Porfiromicina	MEN-10755 (Menarini)

ES 2 535 656 T3

	Cianomorfolinodoxorubicina Mitoxantrona (Novantron)	GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
Agentes antimitóticos	Paclitaxel Docetaxel Colchicina Vinblastina Vincristina Vinorelbina Vindesina Dolastatina 10 (NCI) Rizoxina (Fujisawa) Mivobulina (Warner-Lambert) Cemadotina (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) Epotilón B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) Criptoficina 52 (Eli Lilly) Vinflunina (Fabre) Auristatina PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexina (Protarga)	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) Combretastatina A4 (BMS) Isohomohalicondrina-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paclitaxel (Enzon) AZ10992 (Asahi) IDN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) Azaepotilona B (BMS) BNP-7787 (BioNumerik) CA-4-Profármaco (OXiGENE) Dolastatina-10 (NrH) CA-4 (OXiGENE)
Inhibidores de la aromatasa	Aminoglutetimida Letrozol Anastrozol	Exemestano Atamestano (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)

ES 2 535 656 T3

	Formestano	
Inhibidores de la timidilato sintetasa	Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Nolatrexed (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
Antagonistas de ADN	Trabectedina (PharmaMar) Glufosfamida (Baxter International) Albúmina + ³² P (Isotope Solutions) Tiemectacina (NewBiotics) Edotretotida (Novartis)	Mafosfamida (Baxter International) Apaziquona (Spectrum Pharmaceuticals) O6-Bencilguanina (Paligent)
Inhibidores de la farnesiltransferasa	Arglabina (NuOncology Labs) lonafarnib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnib (Johnson & Johnson) Alcohol perílico (DOR BioPharma)
Inhibidores de la bomba	CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Zosuquidar-triclorhidrato (Eli Lilly) Biricodar-dicitrato (Vertex)
Inhibidores de la histona acetil-transferasa	Tacedinalina (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Pivaloioximetilbutirato (Titan) Depsipéptido (Fujisawa)
Inhibidores de metaloproteinasas / Inhibidores de la ribonucleósido reductasa	Neovastat (Aeterna Laboratories) Marimastat (British Biotech) Maltolato de galio (Titan) Triapina (Vion)	CMT -3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) Tezacitabina (Aventis) Didox (Molecules for Health)
Agonistas/ antagonistas del	Virulicina (Lorus Therapeutics)	Revimida (Celgene)

ES 2 535 656 T3

TNF-alfa	CDC-394 (Celgene)	
Antagonistas del receptor de endotelina-A	Atrasentano (Abbott) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Agonistas del receptor del ácido retinoico	Fenretinida (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoína (Ligand)
Inmunomoduladores	Interferón Oncophage (Antigenics) GMK (Progenics) Vacuna contra el adenocarcinoma (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Vacuna Synchronvax (CTL Immuno) Vacuna contra el melanoma (CTL Immuno) Vacuna p21-RAS (GemVax)	Terapia dexosoma (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) Vacuna contra el cáncer (Intercell) Norelina (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) 13-Aletina (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
Agentes hormonales y antihormonales	Estrógenos Estrógenos conjugados Etinilestradiol Clorotrianiseno Idenestrol Caproato de hidroxiprogesterona Medroxiprogesterona Testosterona Propionato de testosterona	Prednisona Metilprednisolona Prednisolona Aminoglutetimida Leuprólido Goserelina Leuporelina Cetrorelix Bicalutamida Flutamida

ES 2 535 656 T3

	Fluoximesterona Metiltestosterona Dietilestilbestrol Megestrol Tamoxifeno Toremofina Dexametasona	Octreotida Nilutamida Mitotano P-04 (Novogen) 2-Metoxiestradiol (EntreMed) Arzoxifeno (Eli Lilly)
Agentes fotodinámicos	Talaporfina (Light Sciences) Theralux (Theratechnologies) Motexafin gadolinio (Pharmacyclics)	Bacteriofeoforbida de Pd (Yeda) Texafrina de lutecio (Pharmacyclics) Hipericina
Inhibidores de la tirosina quinasa	Imatinib (Novartis) Leflunomida (Sugen/Pharmacia) ZDI839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene Science) Canertinib (Pfizer) Escualamina (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	Kahalid F (PharmaMar) CEP-701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Fenoxodiol O Trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)
Diferentes agentes	SR-27897 (inhibidor de CCK- A, Sanofi-Synthelabo)	BCX-1777 (inhibidor de PNP, BioCryst)

ES 2 535 656 T3

Tocladesina (agonista de AMP cíclico, Ribapharm)	Ranpirnasa (estimulante de la ribonucleasa, Alfacell)
Alvocidib (inhibidor de CDK, Aventis)	Galarubicina (inhibidor de la síntesis de ARN, Dong-A)
CV-247 (inhibidor de COX-2, Ivy Medical)	Tirapazamina (agente reductor, SRI International)
P54 (inhibidor de COX-2, Phytopharm)	N-Acetilcisteína (agente reductor, Zambon)
CapCell™ (estimulantes de CYP450, Bavarian Nordic)	R-Flurbiprofeno (inhibidor de NF-kappaB, Encore)
GCS-IOO (antagonista de gal3, GlycoGenesys)	3CPA (inhibidor de NF-kappaB, Active Biotech)
Inmunógeno G17DT (inhibidor de gastrina, Apton)	Seocalcitol (agonista del receptor de vitamina-D, Leo)
Efaproxiral (oxigenador, Allos Therapeutics)	131-I-TM-601 (antagonista de ADN, TransMolecular)
PI-88 (inhibidor de heparanasa, Progen)	Eflornitina (inhibidor de ODC, ILEX Oncology)
Tesmilifeno (antagonista de histamina, YM BioSciences)	Ácido minodróico (inhibidor de osteoclastos, Yamanouchi)
Histamina (agonista del receptor H2 de histamina, Maxim)	Indisulam (estimulante de p53, Eisai)
Tiazofurina (inhibidor de IMPDH, Ribapharm)	Aplidina (inhibidor de PPT, PharmaMar)
Cilengitida (antagonista de integrina, Merck KGaA)	Rituximab (anticuerpo anti-CD20, Genentech)
SR-31747 (antagonista de IL-1, Sanofi-Synthelabo)	Gemtuzumab (anticuerpo anti-CD33, Wyeth Ayerst)
CCI-779 (inhibidor de la quinasa mTOR, Wyeth)	PG2 (potenciador de hematopoyesis, Pharmagenesis)
Exisulind (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways)	Immunol™ (irrigación oral de triclosano, Endo)
CP-461 (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways)	Triacetiluridina (profármaco de uridina, Wellstat)
AG-2037 (inhibidor de GART, Pfizer)	SN-4071 (fármaco para el sarcoma, Signature BioScience)
WX-UK1 (inhibidor del activador del plasminógeno, Wilex)	TransMID-107™ (inmunotoxina, KS Biomedix)
PBI-1402 (estimulantes de PMN, ProMetic LifeSciences)	PCK-3145 (potenciador de la apoptosis, Procyon)
Bortezomib (inhibidor de	Doranidazol (potenciador de

	proteosomas, Millennium)	la apoptosis, Pola)
	SRL-172 (estimulantes de células T, SR Pharma)	CHS-828 (agente citotóxico, Leo)
	TLK-286 (inhibidor de la glutatión-S-transferasa, Telik)	Ácido trans-retinoico (diferenciador, NIH)
	PT-100 (agonista del factor de crecimiento, Point Therapeutics)	MX6 (potenciador de la apoptosis, MAXIA)
	Midostaurina (inhibidor de PKC, Novartis)	Apomina (potenciador de la apoptosis, ILEX Oncology)
	Briostatina-1 (estimulantes de PKC, GPC Biotech)	Urocidina (potenciador de la apoptosis, Bioniche)
	CDA-II (potenciador de la apoptosis, Everlife)	Ro-31-7453 (potenciador de la apoptosis, La Roche)
	SDX-101 (potenciador de la apoptosis, Salmedix)	Brostallicina (potenciador de la apoptosis, Pharmacia)
	Ceflatonina (potenciador de la apoptosis, ChemGenex)	

5 En una realización preferida se administra un producto de la invención en combinación con uno o más fármacos antineoplásicos conocidos, como los siguientes: moduladores de receptores de estrógenos, moduladores de receptores de andrógenos, moduladores de receptores de retinoides, citotóxicos, agentes antiproliferativos, inhibidores de la prenil proteíntransferasa, inhibidores de la HMG-CoA-reductasa, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa e inhibidores de la angiogénesis. Los compuestos de la presente invención son particularmente idóneos para su administración al mismo tiempo que la radioterapia.

10 Los compuestos de la invención están especialmente bien adaptados para la administración en combinación con radioterapia. Los efectos sinérgicos de la inhibición de VEGF en combinación con radioterapia son conocidos por los expertos en la materia (documento WO 00/61186).

15 El término «moduladores de receptores de estrógenos» a lo largo de la presente invención se refiere a compuestos que interfieren o inhiben la unión de los estrógenos a los receptores de estrógenos (independientemente del modo de acción). Son ejemplos no limitantes de moduladores de los receptores de estrógenos tamoxifeno, raloxifeno, idoxifeno, LY353381, LY117081, toremifeno, fluevestrant, 4-[7-(2,2-dimetil-1-oxopropoxi-4-metil-2-[4-[2-(1-piperidinil)etoxi]fenil]-2H-1-benzopiran-3-il]fenil-2,2-dimetil-propanoato, 4,4'-dihidroxibenzofenon-2,4-dinitrofenilhidrazona y SH646.

20 El término «moduladores de receptores de andrógenos» a lo largo de la presente invención se refiere a compuestos que interfieren o inhiben la unión de andrógenos a los receptores de andrógenos (independientemente del modo de acción). Son ejemplos no limitantes de moduladores de receptores de andrógenos finasterida y otros inhibidores de la 5-alfa-reductasa, nilutamida, flutamida, bicalutamida, liarozol y acetato de abiraterona.

25 El término «moduladores de receptores de retinoides» a lo largo de la presente invención se refiere a compuestos que interfieren o inhiben la unión de retinoides a los receptores de retinoides (independientemente del modo de acción). Son ejemplos no limitantes de moduladores de receptores de retinoides bexaroteno, tretinoína, ácido 13-cis-retinoico, ácido 9-cis-retinoico, alfa-difluorometilornitina, ILX23-7553, trans-N-(4'-hidroxifenil)retinamida y N-4-carboxifenilretinamida.

30 El término «citotóxicos» a lo largo de la presente invención se refiere a compuestos que desencadenan principalmente la muerte celular mediante acción directa sobre las funciones celulares o que interfieren o inhiben la miosis celular, como agentes alquilantes, factores de necrosis tumoral, agentes intercalantes, inhibidores de microtúbulos e inhibidores de la topoisomerasa. Son ejemplos no limitantes de citotóxicos tirapazimina, sertenef, caquectina, ifosfamida, tasonermina, lonidamina,

carboplatino, altretamina, prednimustina, dibromodulcitol, ranimustina, fotemustina, nedaplatino, oxaliplatino, temozolomida, heptaplatino, estramustina, tosilato de improsulfano, trofosfamida, nimustina, cloruro de dibrospidio, pumitepa, lobaplatino, satraplatino, profiromicina, cisplatino, irofulveno, dexifosfamida, cis-amindicloro(2-metilpiridina)platino, bencilguanina, glufosfamida, GPX100, (trans,trans,trans)-bis-mu-(hexano-1,6-diamina)-mu-[diamina-platino(II)]bis-[diamina(cloro)platino(II)]-tetracloruro, diarizidinilespermina, trióxido de arsenio, 1-(11-dodecilamino-10-hidroxiundecil)-3,7-dimetilxantina, zorubicina, idarubicina, daunorubicina, bisantreno, mitoxantrona, pirarubicina, pinafida, valrubicina, amrubicina, antineoplastón, 3'-desamino-3'-morfolino-13-desoxo-10-hidroxicarminomicina, anamicina, galarubicina, elinafida, MEN10755 y 4-desmetoxi-3-desaminio-3-aziridinil-4-metilsulfonil-daunorubicina (documento WO 00/50032).

Son ejemplos no limitantes de inhibidores de microtúbulos paclitaxel, sulfato de vindesina, 3',4'-dideshidro-4'-desoxi-8'-norvincalécoblastina, docetaxol, rizoxina, dolastatina, isotionato de mivobulina, auristatina, cemadotina, RPR109881, BMS184476, vinflunina, criptoficina, 2,3,4,5,6-pentafluoro-N-(3-fluoro-4-metoxifenil)-bencenosulfonamida, anhidrovinblastina, N,N-dimetil-L-valil-L-valil-N-metil-L-valil-L-prolil-L-prolina-t-butilamida, TDX258 y BMS188797.

Son ejemplos no limitantes de inhibidores de la topoisomerasa topotecán, hicaptamina, irinotecán, rubitecán, 6-etoxipropionil-3',4'-O-exo-benciliden-cartreusina, 9-metoxi-N,N-dimetil-5-nitropirazolo[3,4,5-kl]acridina-2-(6H)propanamina, 1-amino-9-etil-5-fluoro-2,3-dihidro-9-hidroxi-4-metil-1H,12H-benzo-[de]pirano-[3',4':b,7]indolizino[1,2b]quinolin-10,13(9H,15H)-diona, lurtotecán, 7-[2-(N-isopropilamino)etil]- (20S)camptotecina, BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, fosfato de etopósido, tenipósido, sobuzoxano, 2'-dimetilamino-2'-desoxi-etopósido, GL331, N-[2-(dimetilamino)etil]-9-hidroxi-5,6-dimetil-6H-pirido[4,3-b]carbazol-1-carboxamida, asulacrina, (5a,5aB,8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilamino]etil]-5-[4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil]-5,5a,6,8,8a,9-hexohidrofuro(3',4':6,7)nafto(2,3-d)-1,3-dioxol-6-ona, 2,3-(metilendioxi)-5-metil-7-hidroxi-8-metoxibenzo[c]fenantridinio, 6,9-bis[(2-aminoetil)-amino]-benzo[g]isoquinolin-5,10-diona, 5-(3-aminopropilamino)-7,10-dihidroxi-2-(2-hidroxiethylamino)-metil)-6H-pirazolo[4,5,1-de]-acridin-6-ona, N-[1-[2(dietilamino)etilamino]-7-metoxi-9-oxo-9H-tioxan-ten-4-ilmetil]formamida, N-(2-(dimetil-amino)-etil)acridin-4-carboxamida, 6-[[2-(dimetilamino)-etil]amino]-3-hidroxi-7H-indeno[2,1-c]quinolin-7-ona y dimesna.

Son ejemplos no limitantes de agentes antiproliferativos los oligonucleótidos ARN complementario y ADN complementario, como G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 e INX3001, así como antimetabolitos como enocitabina, carmofur, tegafur, pentostatina, doxiluridina, trimetrexato, fludarabina, capecitabina, galocitabina, ocfosfato de citarabina, hidrato sódico de fosteabina, raltitrexed, paltitrexida, emitefur, tiazofurina, decitabina, nolatrexed, pemetrexed, nelzarabina, 2'-desoxi-2'-metilidencitidina, 2'-fluorometilen-2'-desoxicidina, N-[5-(2,3-dihidrobencofuril)sulfonil]-N'-(3,4-diclorofenil)urea, N6-[4-desoxi-4-[N2-[2(E),4(E)-tetradecadienoil]glicilamino]-L-glicero-B-L-manoheptopiranosil]adenina, aplidina, ecteinascidina, troxacitabina, ácido 4-[2-amino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidro-3H-pirimidino[5,4-b][1,4]tiacin-6-il-(S)-etil]-2,5-tienoil-L-glutamínico, aminopterina, 5-fluorouracilo, alanosina, éster del ácido 11-acetil-8-(carbamoiloximetil)-4-formil-6-metoxi-14-oxa-1,11-diaza-tetraciclo-(7.4.1.0.0)-tetradeca-2,4,6-trien-9-ilacético, swainsonina, lometrexol, dexrazoxano, metioninasa, 2'-cian-2'-desoxi-N4-palmitoil-1-B-D-arabinofuranosilcitosina y 3-aminopiridin-2-carboxaldehído-tiosemicarbazona.

El término «agentes antiproliferativos» también comprende anticuerpos monoclonales frente a factores de crecimiento no enumerados como «inhibidores de la angiogénesis», como trastuzumab, así como genes supresores de tumores, como p53.

En otro aspecto de la invención se proporciona un medicamento según los aspectos y realizaciones anteriores, en el que dicho medicamento comprende al menos una sustancia farmacológicamente activa (fármaco, principio) adicional.

En una realización preferida al menos una sustancia farmacológicamente activa es una sustancia como se describe en este documento.

En otro aspecto de la invención se proporciona un medicamento según los aspectos y realizaciones anteriores, donde el medicamento se aplica antes, durante y/o después del tratamiento con al menos una sustancia farmacológicamente activa adicional.

En una realización preferida al menos una sustancia farmacológicamente activa es una sustancia como se describe en este documento.

En otro aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención.

En una realización preferida la composición farmacéutica contiene al menos un compuesto adicional seleccionado a partir del grupo compuesto por excipientes, compuestos auxiliares, adyuvantes, diluyentes, vehículos fisiológicamente aceptables y/o sustancia farmacéuticamente activa adicional distinta a los compuestos de la invención.

5 En otro aspecto de la invención se describe una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la invención, al menos una sustancia farmacológicamente activa distinta a los compuestos de la invención que se describen en este documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 Una realización adicional de la presente invención es un proceso para la fabricación de dichas composiciones farmacéuticas, caracterizado porque uno o más compuestos según la invención y uno o más compuestos seleccionados a partir del grupo compuesto por excipientes, compuestos auxiliares, adyuvantes, diluyentes y vehículos sólidos, líquidos o semilíquidos, y principios farmacéuticamente activos distintos a los compuestos según la invención, se convierten en una forma farmacéutica adecuada.

15 En otro aspecto de la invención se proporciona un kit que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención y/o al menos una composición farmacéutica como se describe en este documento y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una sustancia farmacológicamente activa adicional distinta a los compuestos de la invención.

20 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse por cualquier medio que consiga la finalidad pretendida. Por ejemplo, la administración puede ser por vía oral, parenteral, tópica, enteral, intravenosa, intramuscular, inhalada, nasal, intraarticular, intraespinal, transtraqueal, transocular, subcutánea, intraperitoneal, transdérmica o bucal. Alternativamente, o de forma concurrente, la administración puede ser por vía oral. La dosis administrada dependerá de la edad, el estado de salud y el peso del receptor, el tipo de tratamiento concurrente, si lo hubiera, la frecuencia de tratamiento y la naturaleza del efecto deseado. Se prefiere la administración parenteral. Es
25 especialmente preferida la administración por vía oral.

Entre las formas de administración idóneas se incluyen, aunque no exclusivamente, cápsulas, comprimidos, pellas, grageas, semisólidos, polvos, gránulos, supositorios, pomadas, cremas, lociones, inhaladores, inyecciones, cataplasmas, geles, esparadrapos, colirios, solución, jarabes, aerosoles, suspensión o emulsión, que pueden producirse según métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, como se describe a continuación:

comprimidos: mezclar el principio o principios activos y los compuestos auxiliares, comprimir dicha mezcla en los comprimidos (compresión directa) con granulación opcional de parte de la mezcla antes de la compresión.

35 cápsulas: mezclar el principio o principios activos y los compuestos auxiliares para obtener un polvo fluido, opcionalmente, granular el polvo, rellenar las cápsulas abiertas con el polvo/granulado y cerrar las cápsulas.

40 semisólidos (pomadas, geles y cremas): disolver/dispersar el principio o principios activos en un vehículo acuoso o graso; mezclar posteriormente la fase acuosa/grasa con la fase grasa/acuosa complementaria y homogeneizar (solo las cremas).

45 supositorios (por vía rectal y vaginal): disolver/dispersar el principio o principios activos en el material vehículo licuado mediante calor (vía rectal: el vehículo normalmente es una cera; vía vaginal: el vehículo normalmente es una solución calentada de un agente gelificante), vaciado de dicha mezcla dentro de los moldes de supositorio, endurecimiento por calor y extracción de los supositorios de los moldes.

aerosoles: dispersar/disolver el principio o principios activos en un propulsor, embotellar dicha mezcla en un nebulizador.

50 En general, las vías no químicas para la producción de composiciones farmacéuticas y/o preparaciones farmacéuticas comprenden las etapas de procesamiento en medios mecánicos adecuados conocidos en la materia que transfieren uno o más compuestos de la invención en una forma de dosificación adecuada para su administración a un paciente que necesita dicho tratamiento. Normalmente, la transferencia de uno o más compuestos de la invención a esta forma de dosificación comprende la adición de uno o más compuestos, seleccionados a partir del grupo compuesto por vehículos, excipientes, compuestos auxiliares y principios farmacéuticamente activos distintos a los
55 compuestos de la invención. Entre las etapas idóneas de procesamiento se incluyen, aunque no

exclusivamente, combinar, moler, mezclar, granular, disolver, dispersar, homogeneizar, vaciar y/o comprimir los respectivos principios activos y no activos. Los medios mecánicos para realizar dichas etapas de procesamiento son conocidos en la técnica a partir, por ejemplo, de Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 5ª Edición. A este respecto, los principios activos son, preferiblemente, al menos un compuesto de la invención y uno o más compuestos adicionales distintos a los compuestos de la invención, que muestran propiedades farmacéuticas valiosas, preferiblemente aquellos principios farmacéuticamente activos distintos a los compuestos de la invención, que se describen en este documento.

Especialmente idóneos para el uso oral son los comprimidos, píldoras, comprimidos recubiertos, cápsulas, polvos, gránulos, jarabes, zumos o gotas; idóneos para el uso rectal son los supositorios; idóneos para el uso parenteral son las soluciones, preferiblemente soluciones a base de aceite o acuosas, además de suspensiones, emulsiones o implantes; e idóneos para el uso tópico son las pomadas, cremas o polvos. Los compuestos de la invención también pueden liofilizarse y los liofilizados resultantes pueden utilizarse, por ejemplo, para la preparación de preparados para inyección. Los preparados indicados pueden estar esterilizados y/o contener agentes auxiliares como lubricantes, conservantes, estabilizantes y/o humectantes, emulsionantes, sales para modificar la presión osmótica, sustancias tamponadoras, colorantes, saborizantes y/o una diversidad de otros principios activos, por ejemplo, una o más vitaminas.

Son excipientes idóneos las sustancias orgánicas o inorgánicas, que son adecuadas para la administración enteral (por ejemplo, oral), parenteral o tópica y no reaccionan con los compuestos de la invención, por ejemplo, agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, alquilenglicoles, polietilenglicoles, triacetato de glicerol, gelatina, hidratos de carbono, como lactosa, sacarosa, manitol, sorbitol o almidón (almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz o almidón de patata), preparados de celulosa y/o fosfatos cálcicos, por ejemplo, fosfato tricálcico o fosfato cálcico de hidrógeno, estearato de magnesio, talco, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidona y/o vaselina.

Si se desea, pueden añadirse agentes desintegrantes, como los almidones mencionados anteriormente y también almidón carboximetilo, polivinilpirrolidona entrecruzada, agar o ácido alginico o una sal del mismo, como alginato sódico. Entre los compuestos auxiliares se incluyen, sin limitaciones, agentes de regulación del flujo y lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico o sales del mismo, como estearato de magnesio o estearato cálcico y/o polietilenglicol. Se proporcionan núcleos de grageas con recubrimientos adecuados, que, si se desea, sean resistentes a los jugos gástricos. Con este fin, pueden utilizarse soluciones concentradas de sacáridos, que opcionalmente pueden contener goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, lacas en solución y solventes orgánicos adecuados o mezclas de solventes. Para obtener recubrimientos resistentes a los jugos gástricos o proporcionar una forma farmacéutica que ofrezca la ventaja de una acción prolongada, el comprimido, gragea o píldora puede comprender un componente de dosificación interno y un componente de dosificación externo, este último en forma de envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica, que sirva como resistencia a la desintegración en el estómago y permita que el componente interno pase intacto al duodeno o que se retrase su liberación. Se pueden usar diversos materiales para estas capas o revestimientos entéricos, entre estos materiales se incluyen varios ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales como goma laca shellac, alcohol de acetilo, soluciones de preparados adecuados de celulosa, como ftalato de acetilcelulosa, acetato de celulosa o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa. Pueden añadirse soluciones colorantes o pigmentos a los comprimidos o a las grageas recubiertas para, por ejemplo, su identificación o para caracterizar combinaciones de dosis de compuestos activos.

Las sustancias vehículo idóneas son sustancias orgánicas o inorgánicas que son idóneas para la administración enteral (p. ej., oral) o parenteral, o para la aplicación tópica y no reaccionan con los compuestos nuevos como, por ejemplo, agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, polietilenglicoles, gelatina, hidratos de carbono, como lactosa o almidón, estearato de magnesio, talco y vaselina. En particular, para administración enteral se usan comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas, jarabes, suspensiones, gotas o supositorios; para administración parenteral se usan soluciones, preferiblemente soluciones oleosas o acuosas, además de suspensiones, emulsiones o implantes; y para aplicación tópica se usan pomadas, cremas o polvos. Los compuestos de la invención también pueden liofilizarse y los liofilizados obtenidos pueden usarse, por ejemplo, para la producción de preparados para inyección.

Los preparados indicados pueden esterilizarse y/o pueden contener excipientes, como agentes lubricantes, conservantes, estabilizantes y/o humectantes, emulsionantes, sales que afectan a la presión osmótica, sustancias tamponadoras, colorantes, saborizantes y/o aromatizantes. También pueden contener, si se desea, uno o más compuestos activos adicionales, por ejemplo, una o más vitaminas.

Entre otras preparaciones farmacéuticas que pueden usarse por vía oral, se incluyen cápsulas duras de gelatina, así como cápsulas blandas selladas de gelatina y un plastificador, como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener los compuestos activos en forma de gránulos que pueden mezclarse con cargas como lactosa, aglutinantes como almidones, y/o lubricantes, como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los compuestos activos preferiblemente se disuelven o resuspenden en líquidos adecuados, como aceites grasos o parafina líquida. Además, pueden añadirse estabilizantes.

Entre las formas líquidas en las que las composiciones nuevas de la presente invención pueden incorporarse para su administración por vía oral se incluyen soluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones acuosas u oleosas y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles, como aceite de semillas de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Entre los agentes dispersantes o de suspensión para suspensiones acuosas se incluyen gomas sintéticas y naturales como goma de tragacanto, de acacia, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

Entre las formulaciones idóneas para la administración parenteral se incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en una forma hidrosoluble, por ejemplo, sales y soluciones alcalinas hidrosolubles. Además, pueden administrarse suspensiones de los compuestos activos, como suspensiones oleosas apropiadas para inyección. Entre los solventes o vehículos lipófilos adecuados se incluyen ácidos grasos, por ejemplo, aceite de sésamo, o ésteres sintéticos de ácidos grasos, por ejemplo, oleato de etilo, triglicéridos o polietilenglicol 400 (los compuestos son solubles en PEG-400).

Las suspensiones acuosas para inyección pueden contener sustancias que aumenten la viscosidad de la suspensión, como por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, sorbitol y/o dextrano, opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes.

Para su administración mediante inhalación es posible utilizar aerosoles en los cuales el principio activo se disuelve o resuspende en un gas propulsor o en una mezcla de gases propulsores (por ejemplo, CO₂ o clorofluorocarbonos). El principio activo se utiliza de forma ventajosa aquí en forma micronizada, en cuyo caso pueden estar presentes uno o más solventes adicionales fisiológicamente aceptables, como por ejemplo, etanol. Pueden administrarse soluciones para inhalación con la ayuda de inhaladores convencionales.

Entre los preparados farmacéuticos posibles que pueden usarse por vía rectal se incluyen, por ejemplo, supositorios, que están compuestos por una combinación de uno o más compuestos activos con una base para supositorios. Las bases idóneas para supositorios son, por ejemplo, triglicéridos naturales o sintéticos, o hidrocarburos parafínicos. Además, también es posible usar cápsulas rectales de gelatina que están compuestas por una combinación de los compuestos activos con una base. Entre los posibles materiales base se incluyen, por ejemplo, triglicéridos líquidos, polietilenglicoles o hidrocarburos parafínicos.

Para su uso en medicina, los compuestos de la presente invención estarán en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, pueden ser útiles otras sales en la preparación de los compuestos de la invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Entre las sales idóneas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención se incluyen sales de adición de ácido que pueden, por ejemplo, estar formadas por la mezcla de una solución del compuesto según la invención con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Adicionalmente, cuando los compuestos de la invención llevan un resto ácido, las sales idóneas farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo, sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio o magnesio, y sales formadas con bases orgánicas idóneas, por ejemplo, sales de amonio cuaternario.

Los preparados farmacéuticos pueden emplearse como medicamentos en medicina humana y veterinaria. Según se usa en este documento, el término «cantidad eficaz» significa la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que inducirá la respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal o humano que, de hecho, el investigador o el médico está buscando. Adicionalmente, el término «cantidad terapéuticamente eficaz» se refiere a cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido dicha cantidad, produce una mejora del tratamiento, curación, prevención o mejoría de una enfermedad, trastorno o efecto adverso, o una disminución de la velocidad de progresión de una enfermedad o trastorno. El término también incluye dentro de su alcance cantidades eficaces para potenciar una función fisiológica normal. Dicha cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos de la invención es conocida para el experto en la materia o puede determinarse fácilmente mediante métodos conocidos en la técnica.

Los compuestos de la invención y las sustancias activas adicionales generalmente se administran de manera análoga a los preparados comerciales. Normalmente, las dosis idóneas que son terapéuticamente eficaces están dentro del intervalo de entre 0,0005 y 1000 mg, preferiblemente entre 0,005 y 500 mg y, especialmente, entre 0,5 y 100 mg por unidad de dosis. La dosis diaria está, preferiblemente, entre aproximadamente 0,001 y 10 mg/kg de peso corporal.

Los expertos en la materia apreciarán fácilmente que los niveles de dosis pueden variar en función del compuesto específico, de la gravedad de los síntomas y de la susceptibilidad del sujeto a los efectos adversos. Algunos de los compuestos específicos son más potentes que otros. Los expertos en la materia pueden determinar fácilmente las dosis preferidas de un compuesto determinado por diversos medios. Un medio preferido es medir la potencia fisiológica de un compuesto dado.

Para los fines de la presente invención, se considera que están incluidas todas las especies de mamíferos. En una realización preferida, dichos mamíferos se seleccionan a partir del grupo compuesto por «primate, humano, roedor, equino, bovino, canino, felino, animales domésticos, ganado, mascotas, vaca, oveja, cerdo, cabra, caballo, poni, burro, burdégano, mula, liebre, conejo, gato, perro, cobaya, hámster, rata y ratón». Más preferiblemente, estos mamíferos son humanos. Los modelos animales son de interés para las investigaciones experimentales, ya que proporcionan un modelo para el tratamiento de enfermedades humanas.

La dosis específica para el paciente individual depende, sin embargo, de una multitud de factores, por ejemplo, de la eficacia de los compuestos específicos empleados, edad, peso corporal, estado de salud general, sexo, tipo de dieta, tiempo y vía de administración, tasa de excreción, tipo de administración y presentación que se va a administrar, combinación farmacéutica y gravedad del trastorno en particular al que se refiere el tratamiento. La dosis eficaz terapéutica específica para el paciente individual puede determinarse fácilmente mediante experimentación de rutina, por ejemplo, por el médico o facultativo que recomienda o es responsable del tratamiento terapéutico.

En el caso de muchos trastornos, la susceptibilidad de una célula en particular al tratamiento con los compuestos en cuestión puede determinarse mediante pruebas *in vitro*. Normalmente, se combina un cultivo de las células con el compuesto en cuestión a diversas concentraciones durante un periodo de tiempo suficiente como para que los principios activos muestren una reacción relevante, por lo general entre aproximadamente una hora y una semana. Para el análisis *in vitro* pueden usarse cultivos celulares de una muestra de biopsia.

Incluso sin más detalles, cabe suponer que una persona experta en la materia podrá utilizar la descripción anterior en su sentido más amplio. Por ello, las realizaciones preferidas deben considerarse meras descripciones y en modo alguno restrictivas.

Anteriormente y a partir de ahora, todas las temperaturas se indican en °C. En los ejemplos siguientes, «proceso habitual» significa que, si es necesario, se elimina el solvente, si es necesario se añade agua y, si es necesario se ajusta el pH entre 2 y 10; dependiendo de la constitución del producto final, la mezcla se extrae con acetato de etilo y diclorometano, las fases se separan, la fase orgánica se lava con una solución saturada de NaHCO₃, si se desea con agua y solución saturada de NaCl, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y evapora, y el producto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice mediante HPLC preparativa y/o cristalización. Si se desea, los compuestos purificados se liofilizan.

La determinación del tiempo de retención tR [min] se realizó mediante HPLC:

Columna: Chromolith SpeedROD RP-18e, 50 x 4,6 mm²

Gradiente: A:B = 96:4 a 0:100

Caudal: 2,4 ml/min

Eluyente A: agua + 0,05% de ácido fórmico

Eluyente B: acetonitrilo + 0,04% de ácido fórmico

Longitud de onda: 220 nm

Espectrometría de masas (EM): ESI (ionización por electropulverización) (M+H)⁺

Lista de abreviaturas y acrónimos:

5 AcOH: ácido acético; anh: anhídrido, atm: atmósfera(s), BOC: terc-butoxicarbonilo; CDI: 1,1'-carbonil-diimidazol, conc.: concentrado, d: día(s), desc.: descomposición; DIAD: diisopropilazodicarboxilato; DMAC: NN-dimetilacetamida, DMPU: 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pirimidinona; DMF: NN-dimetilformamida, DMSO: dimetilsulfóxido; DPPA: difenilfosforil-azida; EDCl: 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; EtOAc: acetato de etilo; EtOH: etanol (100%), Et₂O: éter dietílico; Et₃H: trietilamina; h: hora(s); MeOH: metanol, éter pet.: éter de petróleo (intervalo de ebullición 30-60°C); PPh₃ trifenilfosfina; temp.: temperatura; THF: tetrahidrofurano; TFA: ácido trifluoroacético; Tf: trifluorometano-sulfonilo.

10 Los contenidos de todas las referencias citadas en este documento se incorporan por referencia en su integridad. La invención se explica con más detalle mediante los ejemplos siguientes sin que, no obstante, se vea restringida por los mismos.

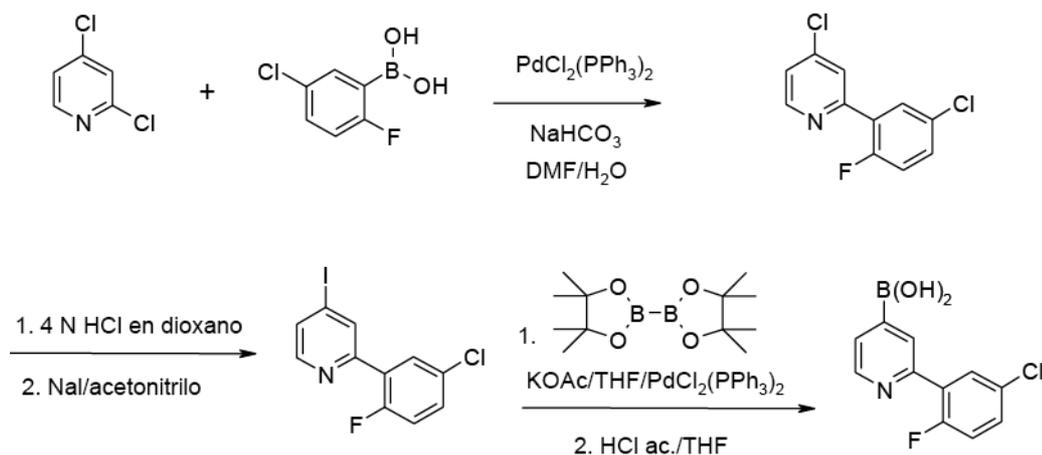
Ejemplos

I. Síntesis de compuestos seleccionados de la invención

15 Se sintetizaron y caracterizaron los siguientes compuestos. No obstante, se encuentra en el conocimiento de un experto en la materia preparar y caracterizar estos compuestos.

I.1 Síntesis de compuestos intermedios de piridina

Ejemplo 1: Síntesis de ácido 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-piridin-4-borónico



20 1. Se calienta una solución de 2,96 g (20,0 mmol) de 2,4-dicloropiridina, 3,49 g (20,0 mmol) de ácido 5-cloro-2-fluorobencenoborónico y 2,02 g (20,0 mmol) de bicarbonato sódico en 40 ml de DMF y 20 ml de agua a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Se añaden 281 mg (0,40 mmol) de cloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II) y la mezcla se agita durante 16 h a 80 °C. Se añade agua a la mezcla de reacción y el precipitado resultante se filtra y se lava bien con agua. El resto se seca al vacío para producir 4-cloro-2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-piridina como un sólido rosa; HPLC-EM: 2,75 min, [M+H] 242.

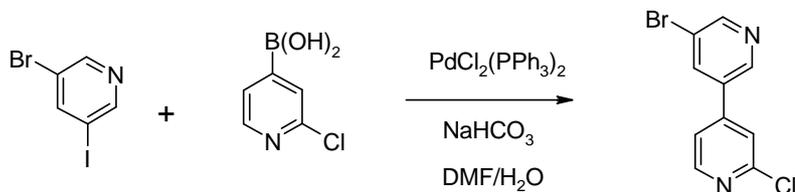
25 2. Se disuelven 4,68 g (19,3 mmol) de 4-cloro-2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-piridina en 60 ml de THF y se añaden 10 ml de una solución 4 N de ácido clorhídrico en dioxano. La solución se evapora y el residuo se seca al vacío. Se trata una suspensión de este sólido en 200 ml de acetonitrilo con 29,0 g (193 mmol) de yoduro sódico y se calienta a 80 °C con agitación. Después de 24 h la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se añaden 60 ml de una solución acuosa que contenía el 10% de carbonato de potasio y el 5% de sulfito de hidrógeno sódico. La mezcla se extrae varias veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico y se evaporan. El residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice con éter de petróleo/acetato de etilo como eluyente para producir 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4-yodo-piridina como cristales incoloros; HPLC-EM: 2,83 min, [M+H] 334.

35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ = 8,43 (d, J=5,1, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,59 (ddd, J=8,8, 4,2, 2,8, 1H), 7,43 (dd, J=10,8, 8,8, 1H).

3. Se calienta una suspensión de 2,00 g (6,00 mmol) de 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4-yodo-piridina, 1,98 g (7,8 mmol) de bis-pinacolato-diboro y 1,77 g (18,0 mmol) de acetato de potasio en 20 ml de THF a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añaden 840 mg (0,12 mmol) de cloruro de bis-

(trifenilfosfina)-paladio(II) y la mezcla de reacción se agita durante 24 horas a 80 °C. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se separa entre solución de cloruro sódico saturada y THF. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico y se evaporan para producir 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridina como un aceite marrón. Este aceite se disuelve en 20 ml de THF. Se añaden 3 ml de ácido clorhídrico acuoso al 25% y la mezcla se agita durante 5 h a temperatura ambiente. El precipitado resultante se filtra, se lava con agua y THF y se seca al vacío para producir ácido 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-piridin-4-borónico como un sólido gris; HPLC-EM: 2,30 min, [M+H] 259.

Ejemplo 2: Síntesis de 5-bromo-2'-cloro-[3,4']bipiridinilo



10

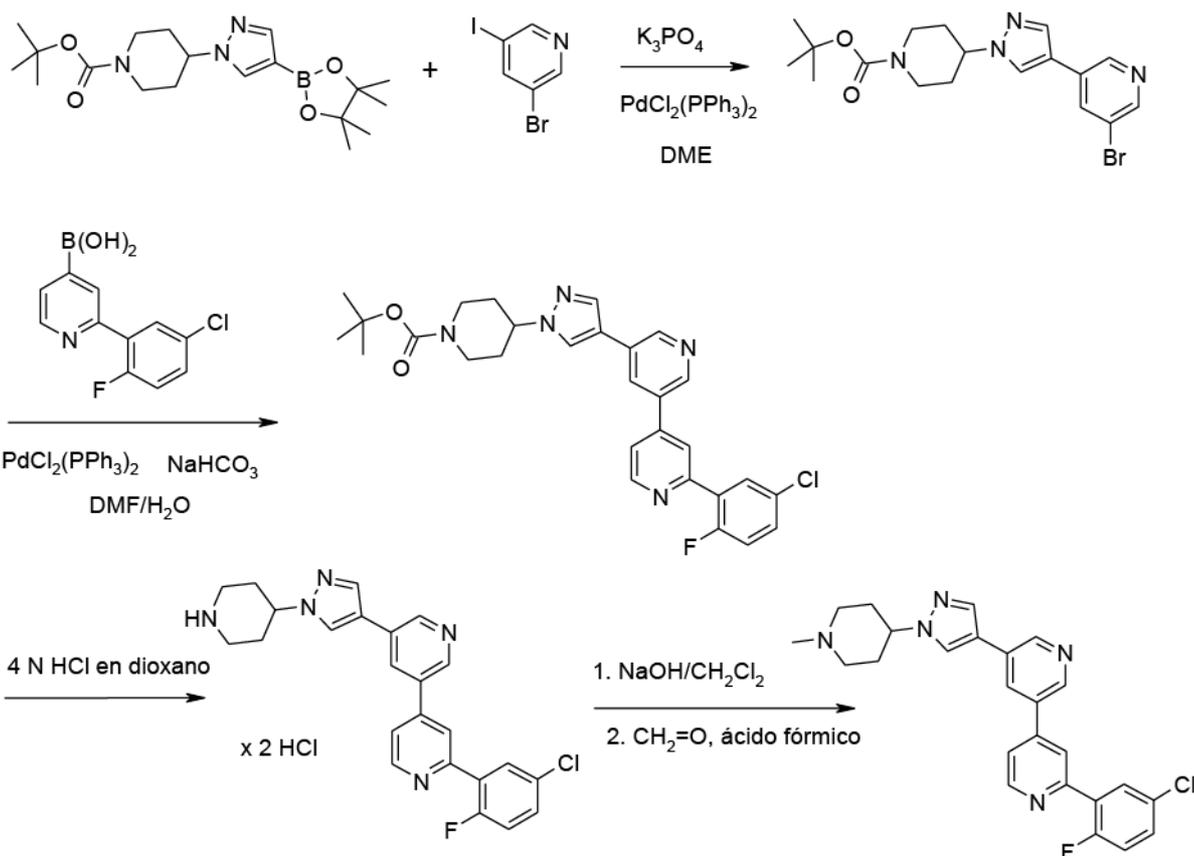
Se calienta una solución de 9,63 g (33,9 mmol) de 3-bromo-5-yodopiridina, 4,85 g (30,8 mmol) de ácido 2-cloro-piridin-4-borónico y 3,11 g (37,0 mmol) de bicarbonato sódico en 120 ml de DMF y 30 ml de agua a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Se añaden 433 mg (0,616 mmol) de cloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II) y la mezcla se agita durante 4 h a 80 °C. Se añade agua a la mezcla de reacción y el precipitado resultante se filtra y se lava bien con agua. El residuo se seca al vacío y se recristaliza a partir de 2-propanol para producir 5-bromo-2'-cloro-[3,4']bipiridinilo como cristales marrones; HPLC-EM: 2,16 min, [M+H] 271.

15

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ = 9,06 (d, J=2,0, 1H), 8,83 (d, J=2,1, 1H), 8,60 (t, J=2,1, 1H), 8,53 (d, J=5,2, 1H), 8,04 (d, J=1,6, 1H), 7,89 (dd, J=5,2, 1,6, 1H).

20 **I.2 Síntesis de compuestos finales**

Ejemplo 3: Síntesis de 2'-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-[3,4']bipiridinilo y 2'-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-[3,4']bipiridinilo



1. Se calienta una suspensión de 2,50 g (8,81 mmol) de 3-bromo-5-yodopiridina, 3,66 g (9,7 mmol) de éster terc-butílico del ácido 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]-piperidin-1-carboxílico (síntesis descrita en el documento WO 2007/066187) y 3,74 g (17,6 mmol) de fosfato tripotásico trihidrato en 30 ml de 1,2-dimetoxietano a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añaden 618 mg (0,88 mmol) de cloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II). La mezcla de reacción se agita durante 16 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se separa entre THF y salmuera. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se evapora para obtener éster terc-butílico del ácido 4-[4-(5-bromo-piridin-3-il)-pirazol-1-il]-piperidin-1-carboxílico como cristales ligeramente amarillos; HPLC-EM: 2,28 min, [M+H] 407/409.

2. Se calienta una suspensión de 367 mg (0,90 mmol) de éster terc-butílico del ácido 4-[4-(5-bromo-piridin-3-il)-pirazol-1-il]-piperidin-1-carboxílico, 249 mg (0,99 mmol) de ácido 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-piridin-4-borónico y 90,7 mg (1,08 mmol) de bicarbonato sódico en 2 ml de DMF y 1 ml de agua a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añaden 12,6 mg (0,018 mmol) de cloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II). La mezcla de reacción se agita durante 18 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se separa entre agua y diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se evapora. El residuo se somete a cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente para obtener éster terc-butílico del ácido 4-[4-[2'-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-[3,4']bipiridinil-5-il]-pirazol-1-il]-piperidin-1-carboxílico como un aceite amarillo; HPLC-EM: 2,73 min, [M+H] 534.

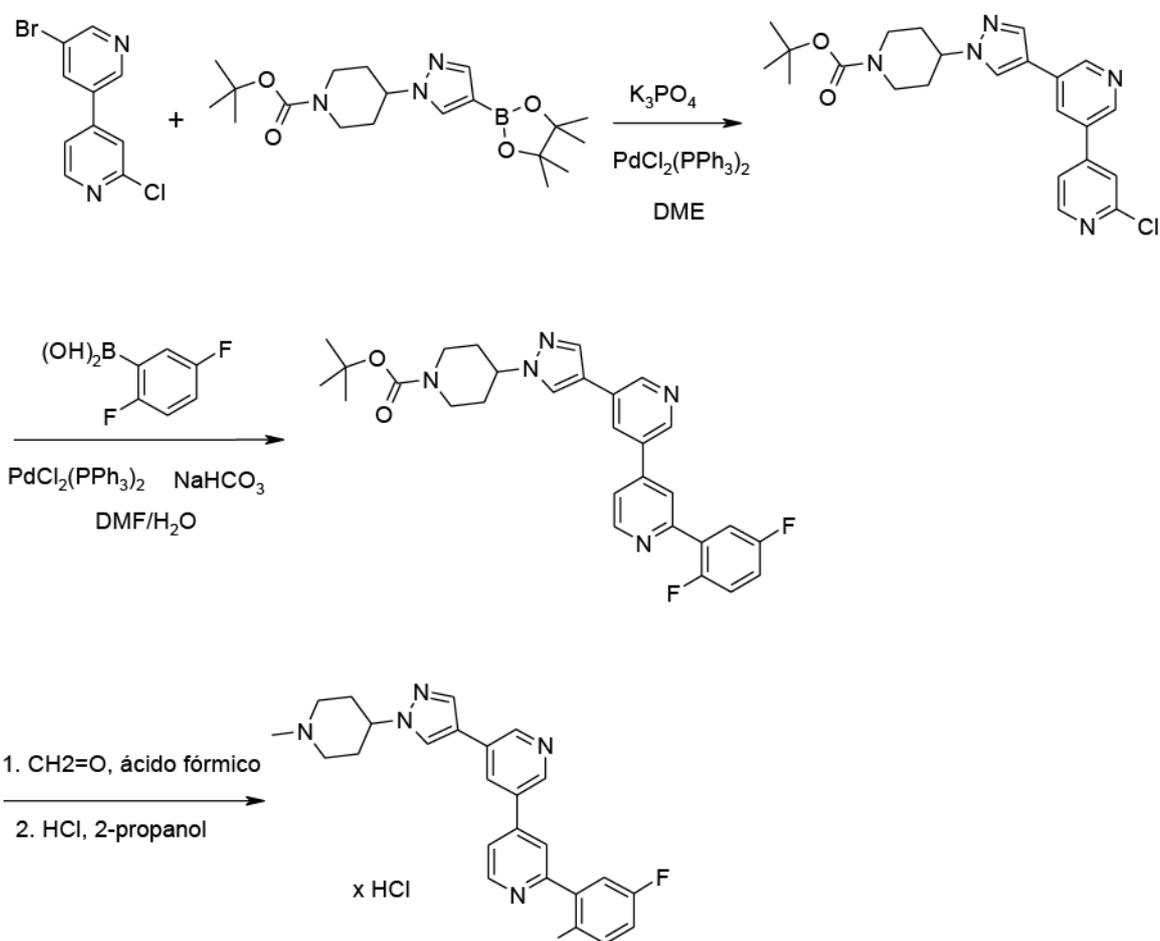
3. Se trata una suspensión de 389 mg (0,729 mmol) de éster terc-butílico del ácido 4-[4-[2'-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-[3,4']bipiridinil-5-il]-pirazol-1-il]-piperidin-1-carboxílico en 1 ml de HCl 4 N en dioxano con una gota de metanol. La solución formada de este modo se deja durante 3 horas a temperatura ambiente. El precipitado que se forma se filtra, se lava con dioxano y éter terc-butílico y se seca al vacío para obtener diclorhidrato de 2'-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-[3,4']bipiridinilo como cristales incoloros; HPLC-EM: 1,74 min, [M+H] 434.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ = 9,25 (d, J=10,1, 1H), 9,18 (d, J=1,7, 1H), 9,09 (m, 2H), 8,91 (d, J=5,2, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,32 (s, 2H), 8,03 (dd, J=5,2, 1,6, 1H), 8,00 (dd, J=6,6, 2,7, 1H), 7,62 (ddd, J=8,7, 4,0, 2,9, 1H), 7,48 (dd, J=10,4, 8,9, 1H), 4,57 (ddd, J=14,8, 10,7, 4,1, 1H), 3,40 (d, J=12,9, 2H), 3,11 (c, J=12,2, 2H), 2,22 (m, 4H).

4. Se trata una suspensión de 210 mg (0,414 mmol) de diclorhidrato de 2'-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-[3,4']bipiridinilo en 1 ml de agua con agitación energética con una solución acuosa de hidróxido sódico 2 N hasta que se alcanza un valor de pH de 14. La mezcla se separa entre agua y diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se evapora para obtener 2'-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-[3,4']bipiridinilo sin procesar como un sólido incoloro. Este sólido se disuelve en 2 ml de ácido fórmico y se trata con 55 mg (0,69 mmol) de solución acuosa de formaldehído al 35%. La mezcla de reacción se agita a 80°C durante 2 horas. El volumen de la mezcla de reacción se reduce al vacío. El residuo se hace fuertemente alcalino con NaOH 2 N acuoso y se separa posteriormente entre agua y diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se evapora para producir 2'-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-[3,4']bipiridinilo como cristales incoloros. HPLC/EM: 1,72 min, [M+H] 533.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ = 8,97 (d, J=2,1, 1H), 8,87 (d, J=2,2, 1H), 8,85 (d, J=5,2, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,45 (t, J=2,1, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,99 (dd, J=6,7, 2,8, 1H), 7,92 (dd, J=5,2, 1,7, 1H), 7,60 (ddd, J=8,8, 4,2, 2,8, 1H), 7,46 (dd, J=10,5, 8,8, 1H), 4,15 (m, 1H), 2,88 (d, J=11,4, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,01 (m, 6H).

Ejemplo 4: Síntesis de 2'-(2,5-difluoro-fenil)-5-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-[3,4']bipiridinilo



1. Se calienta una suspensión de 760 mg (2,82 mmol) de 5-bromo-2-cloro-[3,4']bipiridinilo, 1,17 g (3,10 mmol) de éster terc-butílico del ácido 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]-piperidin-1-carboxílico y 2,00 g (5,64 mmol) de fosfato tripotásico trihidrato en 12 ml de 1,2-dimetoxietano a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añaden 100 mg (0,14 mmol) de cloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II) y una gota de trietilamina. La mezcla de reacción se agita durante 2 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se separa entre agua y diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se evapora. El residuo se somete a cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente para obtener éster terc-butílico del ácido 4-[4-(2'-cloro-[3,4']bipiridinil-5-il)-pirazol-1-il]-piperidin-1-carboxílico como cristales ligeramente amarillos; HPLC-EM: 2,34 min, [M+H] 440.

2. Se calienta una solución de 513 mg (1,17 mmol) de éster terc-butílico del ácido 4-[4-(2'-cloro-[3,4']-bipiridinil-5-il)-pirazol-1-il]-piperidin-1-carboxílico, 221 mg (1,40 mmol) de ácido 2,5-difluorobencenoborónico y 147 mg (1,75 mmol) de bicarbonato sódico en 3 ml de DMF y 1,5 ml de agua a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añaden 16,4 mg (0,023 mmol) de cloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II). La mezcla de reacción se agita durante 18 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se separa entre agua y diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se evapora. El residuo se somete a cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente para obtener éster terc-butílico del ácido 4-[4-[2'-(2,5-difluoro-fenil)-[3,4']bipiridinil-5-il]-pirazol-1-il]-piperidin-1-carboxílico como un aceite oscuro; HPLC-EM: 2,63 min, [M+H] 518.

3. Se trata una solución de 439 g (0,85 mmol) de éster terc-butílico del ácido 4-[4-[2'-(2,5-difluoro-fenil)-[3,4']bipiridinil-5-il]-pirazol-1-il]-piperidin-1-carboxílico en 2,8 ml de ácido fórmico con 202 μ l (2,55 mmol) de una solución acuosa de formaldehído al 35%. La mezcla de reacción se agita a 80°C durante 18 horas. El volumen de la mezcla de reacción se reduce al vacío. El residuo se hace fuertemente alcalino con NaOH 2 N acuoso y se separa posteriormente entre agua y diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se evapora. El residuo se disuelve en 7,4 ml de una solución 0,1 M de ácido clorhídrico en isopropanol con calentamiento suave. La solución se enfría a temperatura ambiente y se añade éter terc-butil-metilico. El precipitado que se forma se filtra, se lava con éter terc-butil-metilico y se seca al vacío para obtener clorhidrato de 2'-(2,5-difluoro-fenil)-5-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-[3,4']bipiridinilo como cristales incoloros. HPLC/EM: 1,61 min, [M+H] 432.

RMN 1 H (400 MHz, DMSO) δ = 10,04 (s, 1H), 9,00 (d, $J=1,7$, 1H), 8,89 (d, $J=2,1$, 1H), 8,86 (d, $J=5,2$, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,47 (t, $J=2,1$, 1H), 8,22 (m, 2H), 7,92 (dd, $J=5,2$, 1,7, 1H), 7,78 (ddd, $J=9,2$, 6,0, 3,2, 1H), 7,43 (m, 2H), 4,49 (m, 1H), 3,57 (d, $J=11,8$, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,28 (m, 4H).

Usando los procedimientos del ejemplo 4, se preparan los siguientes compuestos de forma análoga:

2'-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-5-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-[3,4']bipiridinilo; HPLC-EM: 1,76 min, [M+H] 482.

2'-(2-Fluoro-fenil)-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-[3,4']bipiridinilo: HPLC-EM: 1,54 min, [M+H] 400.

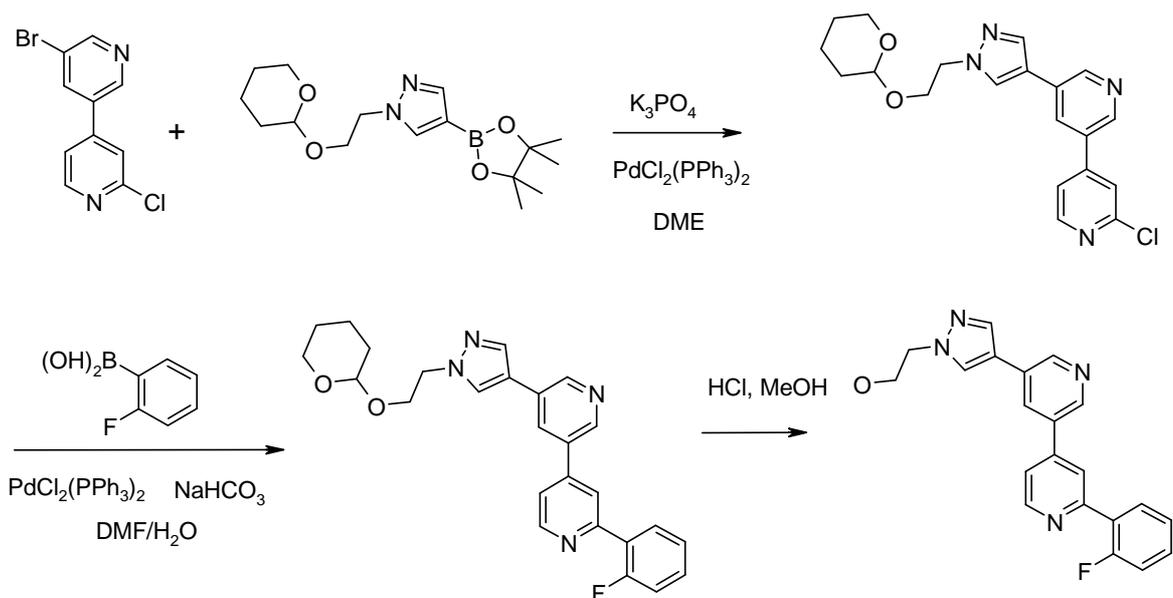
RMN 1 H (400 MHz, DMSO) δ 9,34 (d, $J = 1,8$, 1H), 9,33 (d, $J = 1,6$, 1H), 9,23 (t, 1H), 9,08 (d, $J = 5,6$, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,34 - 8,23 (m, 1H), 7,99 (td, $J = 7,5$, 1,9, 1H), 7,71 - 7,60 (m, 1H), 7,51 - 7,41 (m, 2H), 4,63 (tt, $J = 10,8$, 4,0, 1H), 3,48 (dt, $J = 13,1$, 3,5, 3,1, 2H), 3,18 (td, $J = 12,6$, 3,1, 2H), 2,44 - 2,11 (m, 4H).

2'-(2-Fluoro-fenil)-5-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-[3,4']bipiridinilo; HPLC-EM: 1,49 min, [M+H] 414.

RMN 1 H (400 MHz, DMSO) δ 9,40 - 9,23 (m, 3H), 9,10 (d, $J = 6,0$, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,45 (dd, $J = 5,9$, 1,8, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,90 (td, $J = 7,7$, 1,7, 1H), 7,63 (tdd, $J = 8,2$, 5,2, 1,7, 1H), 7,46 - 7,34 (m, 2H), 4,68 - 4,45 (m, 1H), 3,58 (d, $J = 12,3$, 2H), 3,20 (td, $J = 12,6$, 3,4, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,26 (dt, $J = 12,6$, 7,1, 4H).

Ejemplo 5: Síntesis de 2-[4-[2'-(2-fluoro-fenil)-[3,4']bipiridinil-5-il]-pirazol-1-il]-etanol

ES 2 535 656 T3



5 1. Se añade 1,0 g de 5-bromo-2'-cloro-[3,4']bipiridinilo (ejemplo 2) y 1,58 g de 1-[2-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-etil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (preparado según el documento WO 2009/091374) a 15 ml de 1,2-dimetoxi-etano. Se añaden 1,52 g de fosfato tripotásico trihidrato y la mezcla se calienta a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añaden 125 mg de cloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II) y una gota de trietilamina. La mezcla de reacción se agita durante 3 horas a 80 °C.

10 Para el proceso, el solvente se evapora y la mezcla resultante se separa entre agua y diclorometano. La fase orgánica se separa y se seca. El producto se purifica mediante cromatografía para obtener 850 mg de 2'-cloro-5-{1-[2-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-pirazol-4-il}-[3,4']bipiridinilo como un aceite viscoso.

HPLC-EM: 2,05 min, [M+H] 385.

15 2. Se añaden 250 mg del compuesto preparado anteriormente, 111 mg de ácido 2-fluoro-fenilborónico y 81 mg de bicarbonato sódico a 4 ml de dimetilformamida y 2 ml de agua. La mezcla se calienta a 80 °C y se añaden 9,1 mg de cloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio(II) a la reacción. La mezcla de reacción se agita durante 2 h. Después de enfriar, los solventes se evaporan y el residuo se separa entre diclorometano y agua. La fase orgánica se seca y tras la evaporación, la cromatografía usando acetato de etilo y metanol produce 2'-(2-fluoro-fenil)-5-{1-[2-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-pirazol-4-il}-[3,4']bipiridinilo.

HPLC-EM: 2,24 min, [M+H] 445.

25 3. Se disuelven 198 mg del producto preparado anteriormente en 4 ml de diclorometano. Se añaden 450 µl de HCl/dioxano (aprox. 4 mol/l). La mezcla se agita durante 1 h. El precipitado resultante se filtra y se lava con diclorometano. Se obtienen 156 mg de 2-{4-[2'-(2-fluoro-fenil)-[3,4']bipiridinil-5-il]-pirazol-1-il}-etanol.

HPLC-EM: 1,74 min, [M+H] 361.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ 8,95 (d, J = 2,0, 1H), 8,85 (d, J = 2,1, 1H), 8,83 (d, J = 5,1, 1H), 8,43 (t, J = 2,1, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,00 – 7,92 (m, 1H), 7,87 (dd, J = 5,2, 1,7, 1H), 7,58 – 7,49 (m, 1H), 7,41 – 7,33 (m, 2H), 4,94 (s, 1H), 4,19 (t, J = 5,6, 2H), 3,79 (t, J = 5,6, 2H).

30 Usando los mismos procedimientos y ácido 5-cloro-2-fluoro-fenilborónico se obtuvo 2-{4-[2'-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-[3,4']bipiridinil-5-il]-pirazol-1-il}-etanol.

HPLC-EM: 2,02 min, [M+H] 395.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ 8,95 (d, J = 2,0, 1H), 8,87 (d, J = 2,1, 1H), 8,84 (d, J = 5,1, 1H), 8,43 (t, J = 2,1, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,99 (dd, J = 6,6, 2,7, 1H), 7,92 (dd, J = 5,1, 1,6, 1H), 7,64 – 7,55 (m, 1H), 7,46 (dd, J = 10,5, 8,9, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,19 (t, J = 5,6, 2H), 3,79 (t, J = 5,6, 2H).

- 5 Usando los mismos procedimientos y ácido 2,5-difluoro-fenilborónico se obtuvo 2-{4-[2'-(2,5-difluoro-fenil)-[3,4']bipiridinil-5-il]-pirazol-1-il}-etanol.

HPLC-EM: 1,88 min, [M+H] 379.

- 10 RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ 8,95 (d, J = 2,0, 1H), 8,86 (d, J = 2,1, 1H), 8,84 (d, J = 5,1, 1H), 8,43 (t, J = 2,1, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,91 (dd, J = 5,1, 1,6, 1H), 7,82 – 7,73 (m, 1H), 7,50 – 7,41 (m, 1H), 7,41 – 7,33 (m, 1H), 4,96 (s, 0H), 4,19 (t, J = 5,6, 2H), 3,79 (t, J = 5,6, 2H).

Usando los mismos procedimientos y ácido 5-trifluorometil-2-fluoro-fenilborónico se obtuvo 2-{4-[2'-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-[3,4']bipiridinil-5-il]-pirazol-1-il}-etanol.

HPLC-EM: 2,11 min, [M+H] 429.

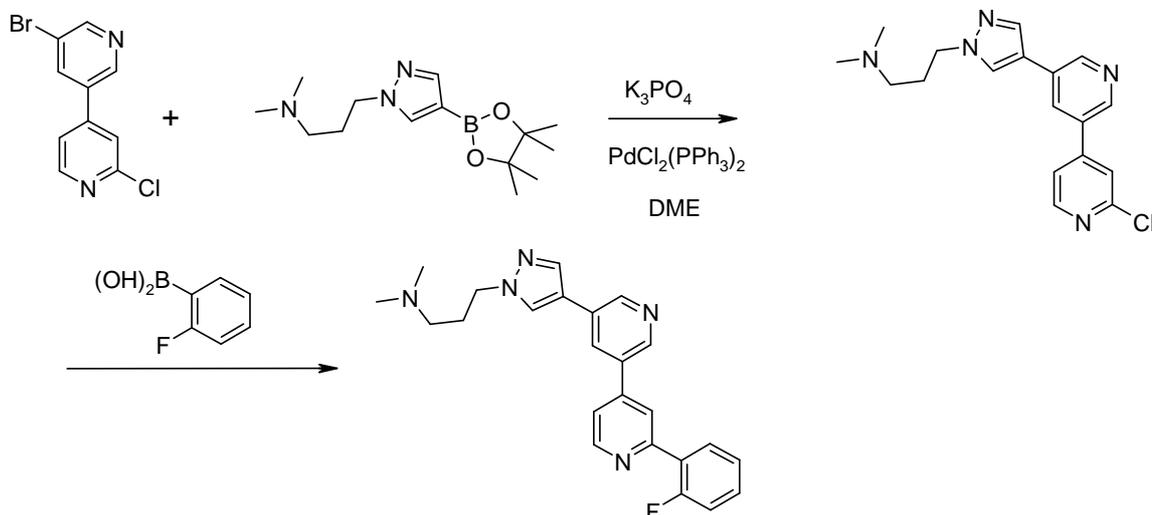
- 15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,96 (d, J = 2,0, 1H), 8,90 – 8,85 (m, 1H), 8,45 (t, J = 2,1, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,31 (dd, J = 6,8, 2,0, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,99 – 7,89 (m, 2H), 7,66 (t, J = 9,8, 1H), 4,95 (t, J = 5,3, 1H), 4,19 (t, J = 5,6, 2H), 3,78 (c, J = 5,5, 2H).

Usando 1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-propil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazolo y ácido 2-fluoro-fenilborónico se obtiene 3-{4-[2'-(2-fluoro-fenil)-[3,4']bipiridinil-5-il]-pirazol-1-il}-propan-1-ol.

- 20 HPLC-EM: 1,80 min, [M+H] 375.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,94 (d, J = 2,1, 1H), 8,85 (d, J = 2,2, 1H), 8,83 (dd, J = 5,2, 0,6, 1H), 8,45 – 8,39 (m, 2H), 8,16 (s, 1H), 8,12 (d, J = 0,6, 1H), 8,01 – 7,92 (m, 2H), 7,87 (dd, J = 5,2, 1,7, 1H), 7,59 – 7,48 (m, 1H), 7,42 – 7,31 (m, 2H), 4,58 (t, J = 5,0, 1H), 4,21 (t, J = 7,1, 3H), 3,43 (M, J = 11,3, 6,0, 3H), 2,05 – 1,88 (m, 3H).

- 25 **Ejemplo 6:** Síntesis de (3-{4-[2'-(2-fluoro-fenil)-[3,4']bipiridinil-5-il]-pirazol-1-il}-propil)-dimetil-amina



Se sintetiza dimetil-{3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]-propil}-amina según Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 18 (2008) 5299-5302.

- 30 Usando los métodos de los ejemplos mencionados anteriormente, se obtienen los siguientes compuestos:

(3-{4-[2'-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-[3,4']bipiridinil-5-il]-pirazol-1-il}-propil)-dimetil-amina

HPLC-EM: 1,63 min, [M+H] 436.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,98 (d, J = 2,1, 1H), 8,90 (d, J = 2,2, 1H), 8,86 (dd, J = 5,2, 0,6, 1H), 8,49 – 8,42 (m, 2H), 8,25 – 8,18 (m, 2H), 7,99 (dd, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,47 (dd, 1), 4,26 (t, J = 6,7, 2H), 3,20 – 3,01 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,31 – 1,99 (m, 2H).

5 (3-{4-[2'-(2-Fluoro-fenil)-[3,4']bipiridinil-5-il]-pirazol-1-il}-propil)-dimetil-amina

HPLC-EM: 1,46 min, [M+H] 402.

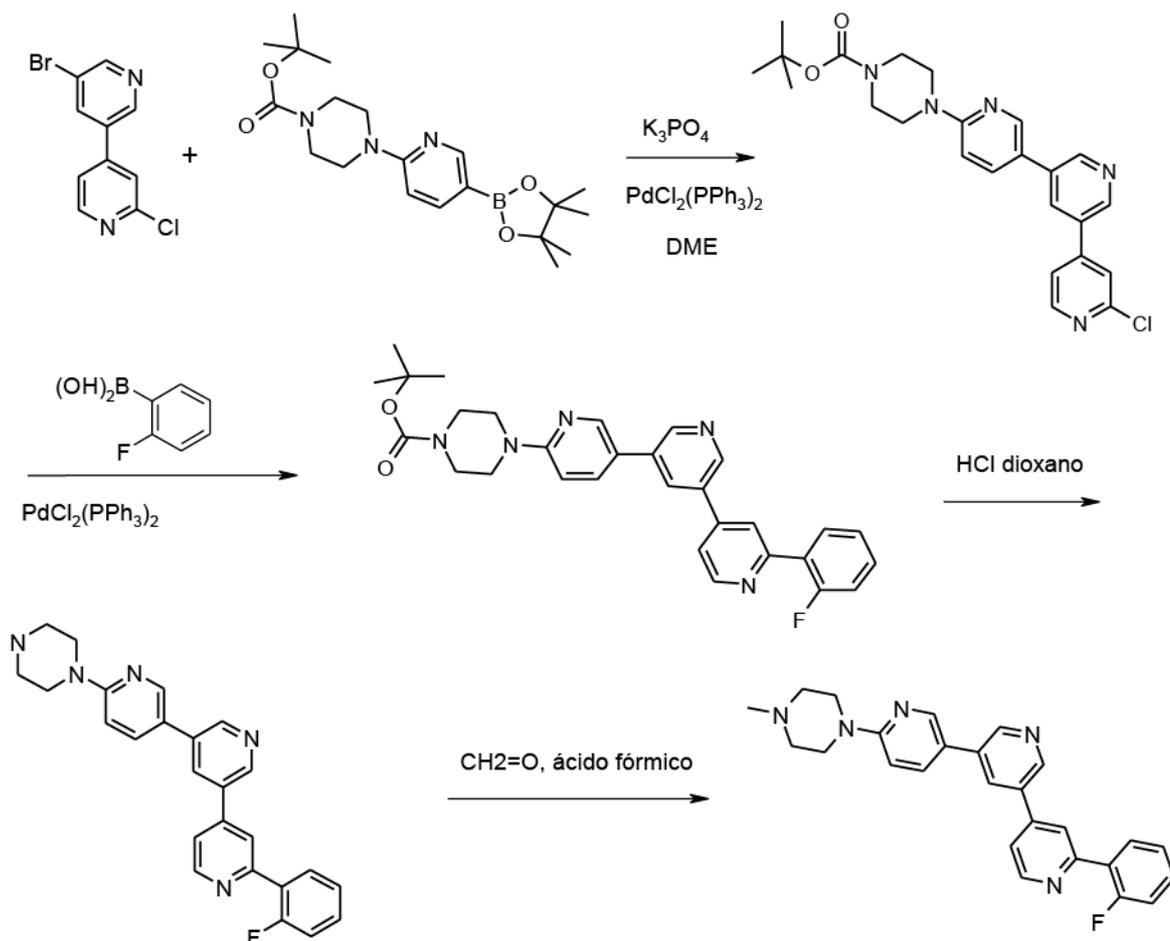
10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 9,18 (d, J = 1,9, 1H), 9,13 (d, J = 2,0, 1H), 8,94 (d, J = 5,2, 1H), 8,91 (t, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,07 (dd, J = 5,3, 1,7, 1H), 7,97 (td, J = 7,7, 1,6, 1H), 7,65 – 7,54 (m, 1H), 7,53 – 7,38 (m, 2H), 4,31 (t, J = 6,8, 2H), 3,18 – 3,00 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,37 – 2,19 (m, 2H).

(3-{4-[2'-(2,5-Difluoro-fenil)-[3,4']bipiridinil-5-il]-pirazol-1-il}-propil)-dimetil-amina

HPLC-EM: 1,54 min, [M+H] 420.

15 RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ 8,95 (d, 1H), 8,86 (d, J = 2,1, 2H), 8,84 (d, J = 5,1, 1H), 8,43 (s, 2H), 8,21 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,91 (dd, J = 5,1, 1,6, 1H), 7,82 – 7,73 (m, 1H), 7,51 – 7,43 (m, 1H), 7,43 – 7,35 (m, 1H), 4,17 (t, J = 7,0, 3H), 2,20 (t, J = 6,9, 3H), 2,13 (s, 6H), 1,95 (m, 3H).

Ejemplo 7: Síntesis de 2''-(2-fluoro-fenil)-6-piperazin-1-il-[3,3';5',4'']terpiridina y 2''-(2-fluoro-fenil)-6-(4-metil-piperazin-1-il)-[3,3';5',4'']terpiridina



20 Usando los mismos procedimientos que los descritos en los ejemplos anteriores y éster terc-butílico del ácido 4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-carboxílico se obtienen los siguientes compuestos:

2''-(2-Fluoro-fenil)-6-piperazin-1-il-[3,3';5',4'']terpiridina

HPLC-EM: 1,56 min, [M+H] 412.

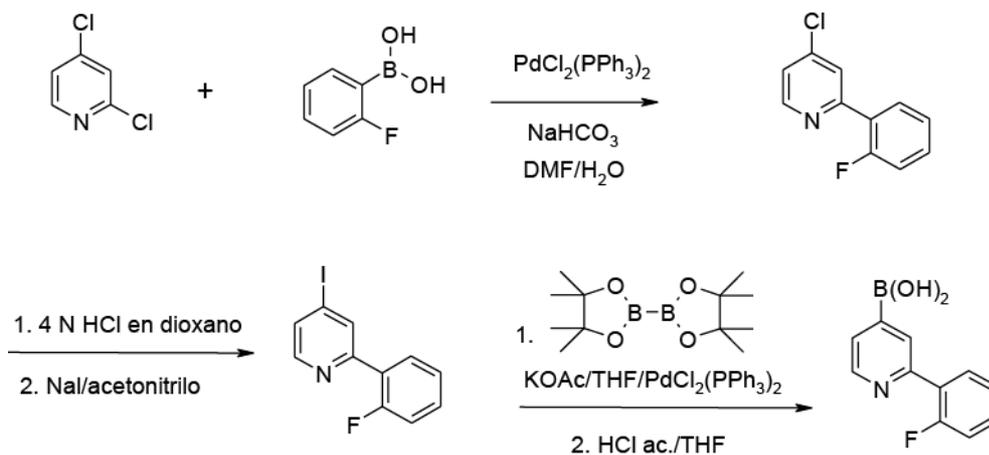
5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 9,11 (t, J = 1,7, 2H), 8,89 (dd, J = 5,2, 0,6, 1H), 8,75 (d, J = 2,3, 1H), 8,73 (t, J = 1,9, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,25 (dd, J = 9,0, 2,6, 1H), 8,02 (dd, J = 5,3, 1,7, 1H), 7,96 (td, J = 7,9, 1,9, 1H), 7,68 – 7,51 (m, 1H), 7,44 – 7,34 (m, 2H), 7,13 (d, J = 9,0, 1H), 3,94 – 3,81 (m, 4H), 3,35 – 3,07 (m, 4H).

2''-(2-Fluoro-fenil)-6-(4-metil-piperazin-1-il)-[3,3';5',4'']terpiridina

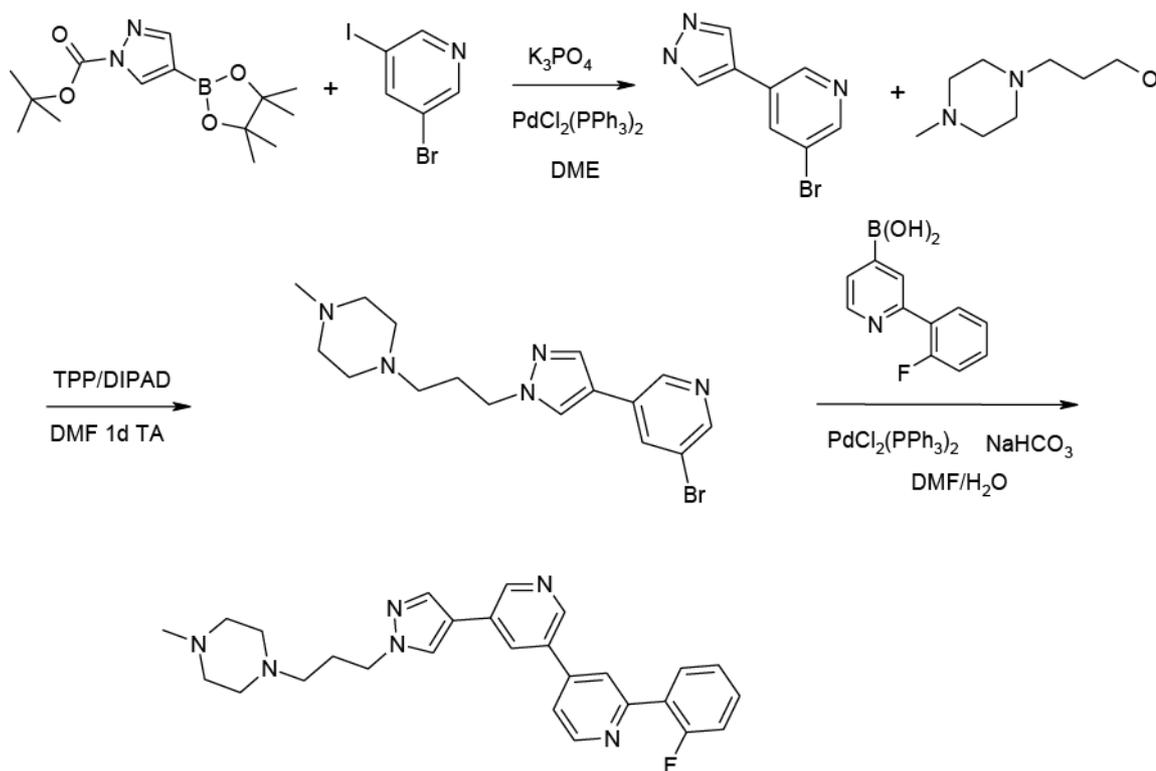
HPLC-EM: 1,54 min, [M+H] 426.

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,97 (d, J = 2,2, 1H), 8,96 (d, J = 2,1, 1H), 8,83 (dd, J = 5,2, 0,6, 1H), 8,65 (d, J = 2,4, 1H), 8,46 (t, J = 2,2, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,08 (dd, J = 8,9, 2,6, 1H), 7,95 (td, J = 8,0, 1,9, 1H), 7,90 (dd, J = 5,2, 1,7, 1H), 7,58 – 7,48 (m, 1H), 7,42 – 7,32 (m, 2H), 6,97 (d, J = 9,0, 1H), 3,59 (m, 4H), 2,45 (m, 4H), 2,26 (s, 3H).

15 **Ejemplo 8:** Síntesis de 2'-(2-fluoro-fenil)-5-{1-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-1H-pirazol-4-il}-[3,4']-bipiridinilo



Usando los métodos y procedimientos del ejemplo 1, se prepara el ácido 2-(2-fluoro-fenil)-piridin-4-borónico; HPLC-MS: 0,96 min, [M+H] 218.



- 5 1. Se añaden 5 g de 3-bromo-5-yodopiridina y 5,4 g de éster terc-butílico del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-carboxílico a 1,78 g de bicarbonato sódico en 300 ml de DMF y 150 ml de agua. La mezcla se calienta bajo atmósfera de nitrógeno a 80 °C y luego se añaden 1,11 g de cloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio(II). La mezcla se agita durante toda la noche. Después de enfriar la mezcla de reacción, se evapora. El residuo se separa entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se seca, se filtra y se evapora. El producto se purifica mediante cromatografía. Se obtienen 2,55 g de 3-bromo-5-(1H-pirazol-4-il)-piridina;

HPLC-EM: 1,63 min, [M+H] 226.

- 10 2. Se disuelven 500 mg de 3-bromo-5-(1H-pirazol-4-il)-piridina, 850 mg de 3-(N-metilpiperazin)-propan-1-ol y 1,69 g de trifenilfosfina en dimetilformamida. Se añaden a la reacción 1,28 ml de diisopropilazodicarboxilato. La mezcla se agita durante toda la noche a la temperatura ambiente. Para el proceso, la mezcla se evapora y se añade diclorometano. La fase orgánica se lava con HCl diluido. La fase acuosa ácida se neutraliza y se extrae con diclorometano. Después de secar, filtrar y evaporar, el producto se purifica mediante cromatografía en acetato de etilo y metanol. Se obtienen 472 mg de 1-{3-[4-(5-bromo-piridin-3-il)-pirazol-1-il]-propil}-4-metil-piperazina;

HPLC-EM: 1,23 min, [M+H] 366.

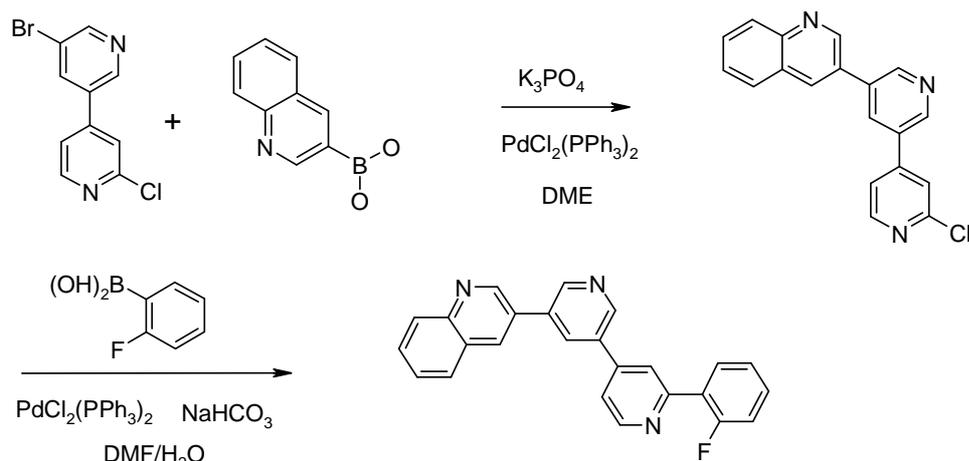
- 20 3. Se usan 240 mg de 1-{3-[4-(5-bromo-piridin-3-il)-pirazol-1-il]-propil}-4-metil-piperazina y 462 mg de ácido 2-(2-fluoro-fenil)-piridin-4-borónico en el mismo procedimiento que el descrito en el ejemplo 3. Tras la purificación, se obtienen 43 mg de 2'-(2-fluoro-fenil)-5-[1-{3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil}-1H-pirazol-4-il]-[3,4']bipiridinilo.

HPLC-EM: 1,49 min, [M+H] 457.

Usando los mismos procedimientos y 3-morfolin-4-il-propan-1-ol en lugar de 3-(N-metilpiperazin)-propan-1-ol, se obtiene 2'-(2-fluoro-fenil)-5-[1-(3-morfolin-4-il-propil)-1H-pirazol-4-il]-[3,4']bipiridinilo.

- 25 HPLC-EM: 1,50 min, [M+H] 444.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ 8,97 (d, J = 1,9, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,84 (d, J = 5,1, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,44 (t, J = 2,1, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,96 (td, J = 7,8, 1,7, 1H), 7,88 (dd, J = 5,2, 1,7, 1H), 7,58 – 7,49 (m, 1H), 7,43 – 7,34 (m, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,97 (d, J = 11,4, 2H), 3,71 – 3,55 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,21 – 2,96 (m, 2H), 2,27 (m, 2H), 1,43 – 1,05 (m, 2H).

Ejemplo 9: Síntesis de 2'-(2-fluoro-fenil)-5-quinolin-3-il-[3,4']bipiridinilo

5 1. Se añaden 500 mg de 5-bromo-2'-cloro-[3,4']bipiridinilo, 350 mg de ácido 3-quinolin borónico y 758 mg de fosfato tripotásico trihidrato a 8 ml de 1,2-dimetoxietano. La mezcla se agita bajo atmósfera de nitrógeno y se calienta a 80 °C. A continuación, se añaden 63 mg de cloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II) y 25 µl de trietilamina. La mezcla se agita durante 3 h. El solvente se evapora y el residuo se separa entre diclorometano y agua. Las fases orgánicas se secan, se filtran y se evaporan. El producto se purifica mediante cromatografía en acetato de etilo y metanol. Se obtienen 117 mg de 2'-cloro-5-quinolin-3-il-[3,4']bipiridinilo.

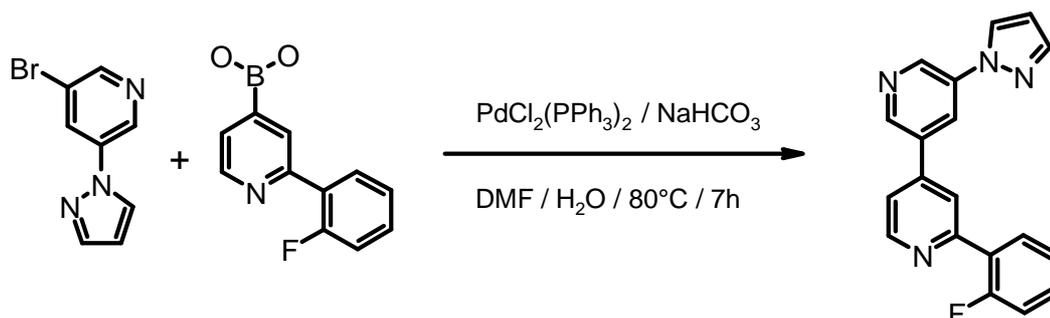
10 HPLC-EM [M+H] 318.

15 2. Se añaden 117 mg de 2'-cloro-5-quinolin-3-il-[3,4']bipiridinilo, 56 mg de ácido 2-fluorofenilborónico y 41 mg de bicarbonato sódico a 6 ml de dimetilformamida y 3 ml de agua. La mezcla se calienta a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añaden 4,6 mg de cloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II). La mezcla se agita durante 3 h. Para el proceso, la mezcla de reacción se evapora y el residuo se separa entre diclorometano y agua. Después de secar, filtrar y evaporar, el producto se purifica mediante cromatografía usando acetato de etilo y metanol. Se obtienen 78 mg de 2'-(2-fluoro-fenil)-5-quinolin-3-il-[3,4']bipiridinilo.

HPLC-EM: 1,50 min, [M+H] 444.

20 RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ 9,46 (d, J = 2,3, 1H), 9,24 (d, J = 2,1, 1H), 9,15 (d, J = 2,1, 1H), 8,93 (d, J = 2,1, 1H), 8,87 (d, J = 5,1, 1H), 8,78 (t, J = 2,1, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,10 (t, J = 8,5, 2H), 8,02 – 7,91 (m, 2H), 7,87 – 7,79 (m, 1H), 7,74 – 7,66 (m, 1H), 7,59 – 7,49 (m, 1H), 7,43 – 7,34 (m, 2H).

Ejemplo 10: Síntesis de 2-(4-{6-[2-(2-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-pirazin-2-il}-pirazol-1-il)-etanol

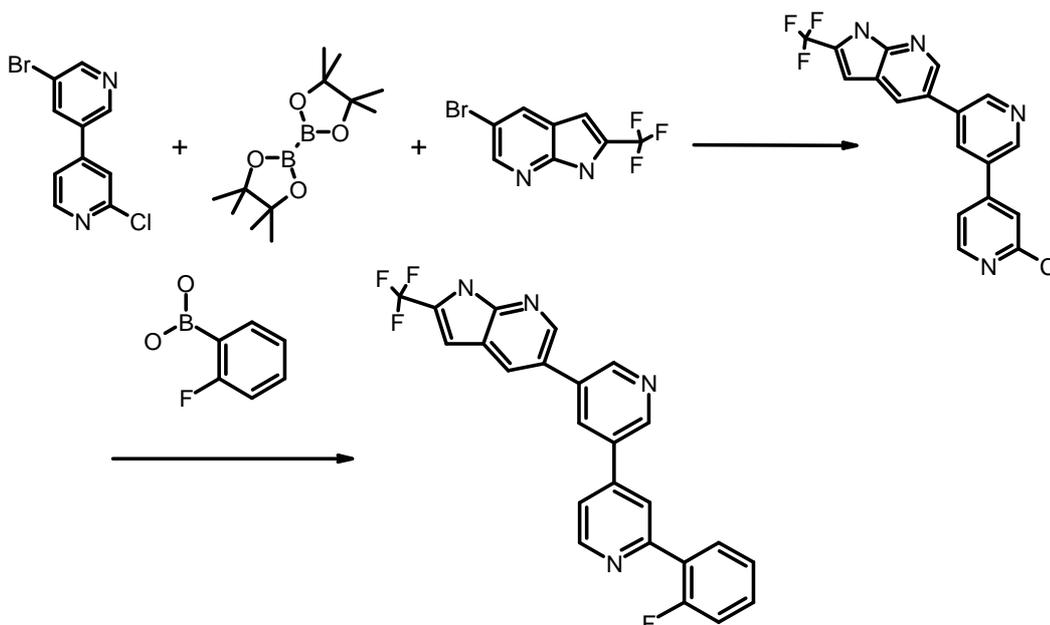


Se obtuvo el compuesto del título usando los métodos del ejemplo 1, paso 1.

HPLC-EM: 2,19 min, [M+H] 317.

5 RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ = 9,24 (d, J=2,4, 1H), 9,01 (d, J=1,9, 1H), 8,86 (d, J=5,1, 1H), 8,77 (d, J=2,5, 1H), 8,66 (t, J=2,2, 1H), 8,22 (s, 0H), 7,99 – 7,91 (m, 2H), 7,88 (d, J=1,6, 1H), 7,57 – 7,51 (m, 1H), 7,42 – 7,36 (m, 2H), 6,69 – 6,64 (m, 1H).

Ejemplo 12: Síntesis de 2'-(2-fluoro-fenil)-5-(2-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-[3,4']bipiridinilo



Etapa 1:

10 Se disolvieron 250 mg de 5-bromo-2-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en 2 ml de dioxano bajo atmósfera de nitrógeno y se añadieron 360 mg de KOAc, 328 mg de bis(pinacolato)diboro, 15 mg de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno y 23 mg de cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)-paladio(II) y aducto de diclorometano. La mezcla se agitó durante 1 h30 a 140 °C en un microondas.

15 Se añadieron a la mezcla 288 mg de 5-bromo-2'-cloro-[3,4']bipiridinil (véase el ejemplo 2) y 20 mg de diclorobis(triciclohexilfosfina)paladio(II) diluido en 1,6 ml de dioxano y una solución de Na₂CO₃ (3 N) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 140 °C en un microondas.

El producto se extrajo con diclorometano, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener un aceite rojo negruzco.

20 El producto sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (AcOEt/éter de petróleo: 60/40) para obtener 200 mg de 2'-cloro-5-(2-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-[3,4']bipiridinilo.

HPLC-EM: 2,24 min, [M+H] 375.

ES 2 535 656 T3

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 9,10 (d, J = 2,1, 1H), 9,08 (d, J = 2,2, 1H), 8,97 (d, J = 2,2, 1H), 8,66 (d, J = 2,2, 1H), 8,65 (t, J = 2,2, 1H), 8,55 (dd, J = 0,47, 5,22, 1H), 8,18 (d, J = 1,0, 1H), 8,01 (dd, J = 5,2, 1,6, 1H), 7,14 (s, 1H).

Etapa 2:

5 Se disolvieron 200 mg de 2'-cloro-5-(2-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-[3,4']bipiridinil y 149 mg de ácido 2-fluoro-fenilborónico en DMF bajo atmósfera de nitrógeno y 112 mg NaHCO₃ y se añadieron 1,5 ml de agua. La mezcla se calentó a 80 °C. A continuación se añadieron 7,5 mg de cloruro bis(trifenilfosfina)-paladio(II) y la mezcla se agitó a 80 °C durante toda la noche.

10 La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para obtener un sólido amarillo. El sólido se trató con metanol y acetonitrilo para obtener 95 mg del producto final deseado.

HPLC-EM: 2,43 min, [M+H] 435.

15 RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ 13,12 (s, 1H), 9,09 (d, J = 2,1, 1H), 9,08 (d, J = 2,1, 1H), 8,96 (d, J = 2,1, 1H), 8,85 (d, J = 5,1, 1H), 8,65 (d, J = 2,1, 1H), 8,63 (t, J = 2,1, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,95 (m, J = 5,1, 1,7, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,14 (s, 1H).

Ejemplo 13: Síntesis de (2-etoxi-piridin-4-il)-[2'-(2-fluoro-fenil)-[3,4']bipiridinil-5-il]-amina, [2'-(2-fluoro-fenil)-[3,4']bipiridinil-5-il]-(6-metoxi-piridin-3-il)-amina y (5-etoximetil-2-metil-pirimidin-4-il)-[2'-(2-fluoro-fenil)-[3,4']bipiridinil-5-il]-amina

20 Usando (2'-cloro-[3,4']bipiridinil-5-il)-(2-etoxi-piridin-4-il)-amina y ácido 2-fluoro-fenilborónico y los métodos descritos en la síntesis de 2'-(2-fluoro-fenil)-5-(2-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-[3,4']bipiridinilo, etapa 2 (véase anteriormente), se obtuvo el compuesto del título (2-etoxi-piridin-4-il)-[2'-(2-fluoro-fenil)-[3,4']bipiridinil-5-il]-amina.

HPLC-EM: 1,57 min, [M+H] 387.

25 Usando (2'-cloro-[3,4']bipiridinil-5-il)-(6-metoxi-piridin-3-il)-amina y ácido 2-fluoro-fenilborónico y los métodos descritos en la síntesis de 2'-(2-fluoro-fenil)-5-(2-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-[3,4']bipiridinilo, etapa 2 (véase anteriormente) se obtuvo el compuesto del título [2'-(2-fluoro-fenil)-[3,4']bipiridinil-5-il]-(6-metoxi-piridin-3-il)-amina.

HPLC-EM: 1,93 min, [M+H] 373.

30 RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ = 8,78 (d, J=5,1, 1H), 8,39 (d, J=1,9, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,31 (d, J=2,6, 1H), 8,09 (d, J=2,8, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,96 (td, J=7,9, 1,7, 1H), 7,70 (dd, J=5,1, 1,7, 1H), 7,66 (dd, J=8,8, 2,9, 1H), 7,56 (t, J=2,3, 1H), 7,55 – 7,48 (m, 1H), 7,40 – 7,32 (m, 2H), 6,83 (d, J=8,8, 1H), 3,84 (s, 3H).

35 Usando (2'-cloro-[3,4']bipiridinil-5-il)-(5-etoximetil-2-metil-pirimidin-4-il)amina y ácido 2-fluoro-fenilborónico y los métodos descritos en la síntesis de 2'-(2-fluoro-fenil)-5-(2-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-[3,4']bipiridinilo, etapa 2 (véase anteriormente), se obtuvo el compuesto del título (5-etoximetil-2-metil-pirimidin-4-il)-[2'-(2-fluoro-fenil)-[3,4']bipiridinil-5-il]-amina.

HPLC-EM: 1,67 min, [M+H] 416.

40 RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ = 9,02 (d, J=2,4, 1H), 8,84 (d, J=5,2, 1H), 8,73 (d, J=1,9, 2H), 8,70 (t, J=2,2, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,00 (tt, J=9,0, 4,4, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,81 (dd, J=5,2, 1,7, 1H), 7,54 (tdd, J=7,6, 6,1, 2,5, 1H), 7,38 (ddd, J=8,6, 2,4, 1,4, 2H), 4,57 (s, 2H), 3,56 (c, J=6,99, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,19 (t, J=6,99, 3H).

II. Ensayos

Ejemplo 14: Ensayo celular para el análisis de inhibidores del receptor quinasa I de TGF-beta

45 Como ejemplo, se analizó la capacidad de los inhibidores para eliminar la inhibición del crecimiento mediado por TGF-beta. Se sembraron células de la línea celular epitelial de pulmón Mv1Lu a una densidad celular específica en una placa de microvaloración de 96 pocillos y se cultivaron toda la noche en condiciones estándar. Al día siguiente, el medio se sustituyó por otro medio que contenía el 0,5% de STF y 1 ng/ml de TGF-beta, y se añadieron las sustancias problema a concentraciones

definidas, generalmente en forma de diluciones seriadas 1:5. La concentración del solvente DMSO era constante al 0,5%. Después de dos días más, se realizó una tinción celular con cristal violeta. Tras la extracción del cristal violeta de las células fijadas, la absorción se midió por espectrofotometría a 550 nm. Esta podía usarse como una medida cuantitativa de las células adherentes presentes y, por tanto, de la proliferación celular durante el cultivo.

Ejemplo 15: Inhibición de la fosforilación de Smad2/3 en células Mv1Lu mediante inhibidores del receptor quinasa I de TGF-beta

Este ensayo se usó para determinar la potencia inhibitoria de los compuestos sobre la fosforilación inducida por TGF-beta de Smad2 (Ser465/467) y Smad3 (Ser423/425). Se sembraron células Mv1-Lu (línea de células epiteliales de pulmón de visón *Mustela vison*; número ATCC: CCL-64) en DMEM (Invitrogen) suplementado con el 10 % de suero bovino fetal (Pan Biotech) a una densidad celular definida en placas de 24 o 96 pocillos (placa de 24 pocillos: $1,5 \times 10^5$ células por pocillo; placa de 96 pocillos: 4×10^4 células por pocillo). Los cultivos celulares se incubaron en DMEM a 37 °C y en CO₂ al 10 %. Al día siguiente, el medio se cambió y las células estuvieron sin suero durante 16 a 20 horas. Al día siguiente se añadieron a los pocillos diluciones seriadas de compuestos, se preincubaron durante 1,5 horas antes de añadir el ligando TGF-beta 1 recombinante (concentración final: 5 ng/ml; R&D Systems). Después de una hora de estimulación con el ligando, se prepararon los lisados y se analizaron usando un kit de ensayo de inmunoabsorción ligado a enzima (kit PathScan Phospho-Smad2, Cell Signaling Technologies). El ELISA detecta Smad2 fosforilado, así como Smad3 también fosforilado con el anticuerpo específico de fosforilación. Las células estimuladas con TGF-beta y las células no estimuladas sirvieron como controles positivo y negativo (control 100% y fondo). La concentración del vehículo DMSO se mantuvo constante a 0,2 % (v/v) en todos los pocillos. La relación dosis-respuesta se ajustó usando algoritmos de ajuste de la curva del paquete de software de estadística RS1 (Brooks Automation Inc. RS/1- Statistical Tools Handbook. Versión 6.2) para determinar la concentración a la cual se consigue el 50 % de la inhibición máxima (IC₅₀) de la fosforilación de Smad2/3.

Ejemplo 16: Ensayo (enzimático) *in vitro* para la determinación de la eficacia de inhibidores de la inhibición de los efectos mediados por TGF-beta

El ensayo de quinasas se realizó como ensayo FlashPlate en placas de 384 pocillos. Se incubaron 31,2 nM de GST-ALK5, 439 nM de GST-SMAD2 y 3 mM de ATP (con 0,3 µCi de ³³P-ATP/pocillo) en un volumen total de 35 µl (20 mM de HEPES, 10 mM de MgCl₂, 5 mM de MnCl₂, 1 mM de DTT, 0,1 % de BSA, pH 7,4) sin o con sustancia problema (5-10 concentraciones) a 30 °C durante 45 min. La reacción se detuvo con 25 µl de 200 mM de solución de EDTA, se filtró con succión a temperatura ambiente después de 30 min y los pocillos se lavaron 3 veces con 100 µl de solución de NaCl al 0,9 %. La radioactividad se midió en el TopCount. El valor de IC₅₀ se calculó usando RS1. Los resultados se muestran en la tabla 2.

Tabla 2

Compuesto	Nombre	HPLC-EM tR [min]	HPLC-EM [M+H ⁺]	Actividad TβR (Ejemplo 16)	
				0	>10 µM
				+	1-10 µM
				++	<1 µM
1	2'-(2-Fluoro-fenil)-5-[1-(3-morfolin-4-il-propil)-1H-pirazol-4-il]-[3,4']bipiridinilo	1,50	444		++

ES 2 535 656 T3

2	3-{4-[2'-(2-Fluoro-fenil)-[3,4']bipiridinil-5-il]-pirazol-1-il}-propan-1-ol	1,80	375	++
3	2'-(2-Fluoro-fenil)-5-{1-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-1H-pirazol-4-il}-[3,4']bipiridinilo	1,49	457	++
4	2'-(2-Fluoro-fenil)-5-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-[3,4']bipiridinilo	1,49	414	++
5	2''-(2-Fluoro-fenil)-6-(4-metil-piperazin-1-il)-[3,3';5',4'']terpirdina	1,54	426	++
6	2''-(2-Fluoro-fenil)-6-piperazin-1-il-[3,3';5',4'']terpirdina	1,56	412	++
7	2'-(2-Fluoro-fenil)-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-[3,4']-bipiridinilo	1,54	400	++
8	(3-{4-[2'-(2,5-Difluoro-fenil)-[3,4']-bipiridinil-5-il]-pirazol-1-il}-propil)-dimetil-amina	1,54	420	++

ES 2 535 656 T3

9	(3-{4-[2'-(2-Fluorofenil)-[3,4']bipiridinil-5-il]-pirazol-1-il}-propil)-dimetil-amina	1,46	402	++
10	(3-{4-[2'-(5-Cloro-2-fluorofenil)-[3,4']bipiridinil-5-il]-pirazol-1-il}-propil)-dimetil-amina	1,63	436	++
11	2-{4-[2'-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-[3,4']bipiridinil-5-il]-pirazol-1-il}-etanol	2,11	429	++
12	2-{4-[2'-(2,5-Difluorofenil)-[3,4']bipiridinil-5-il]-pirazol-1-il}-etanol	1,88	379	++
13	2-{4-[2'-(2-Fluorofenil)-[3,4']bipiridinil-5-il]-pirazol-1-il}-etanol	1,74	361	++
14	2-{4-[2'-(5-Cloro-2-fluorofenil)-[3,4']bipiridinil-5-il]-pirazol-1-il}-etanol	2,02	395	++
15	2'-(2,5-Difluorofenil)-5-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-[3,4']bipiridinilo	1,61	432	++

ES 2 535 656 T3

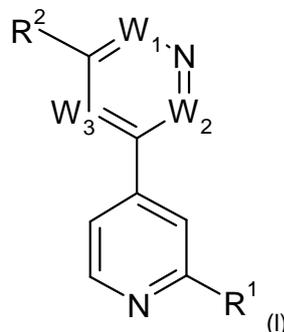
16	2'-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-5-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-[3,4]bipiridinilo	1,76	482	++
17	2'-(5-Cloro-2-fluorofenil)-5-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-[3,4]bipiridinilo	1,55	449	++
18	2'-(5-Cloro-2-fluorofenil)-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-[3,4]bipiridinilo	1,74	434	++
19	2'-(2-Fluoro-fenil)-5-quinolin-3-il-[3,4]bipiridinilo	2,20	378	
20	2-(4-{6-[2-(2-Fluorofenil)-piridin-4-il]-pirazin-2-il}-pirazol-1-il)-etanol	1,78	362	++
41	2'-(2-Fluoro-fenil)-5-pirazol-1-il-[3,4]bipiridinilo	2,19	317	++
42	2'-(2-Fluoro-fenil)-5-(2-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-[3,4]bipiridinilo	2,43	435	+

ES 2 535 656 T3

43	(2-Etoxi-piridin-4-il)- [2'-(2-fluoro-fenil)- [3,4']bipiridinil-5-il]- amina	1,57	387	+
44	[2'-(2-Fluoro-fenil)- [3,4']bipiridinil-5-il]- (6-metoksi-piridin-3- il)-amina	1,93	373	+
45	(5-Etoximetil-2-metil- pirimidin-4-il)-[2'-(2- fluoro-fenil)-[3,4']- bipiridinil-5-il]-amina	1,67	416	+

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



5 donde:

W_1, W_2, W_3 indican CR^3 ,

o

W_1, W_2 indican CR^3 , y

W_3 indica N,

10 R^1 indica fenilo, que puede estar sustituido independientemente por al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo compuesto por Y, Hal, CN, CF_3 o OY,

R^2 indica Ar, Het^1 , Het^2 , NY- Het^1 o NY- Het^2 , cada uno de los cuales puede estar sustituido independientemente entre sí por R^4 ,

R^3 indica H,

15 R^4 indica Hal, A, $-(CYY)_n-OY$, $-(CYY)_n-NYY$, $(CYY)_n-Het^3$, $(CYY)_n-O-Het^3$, SY, NO_2 , CF_3 , CN, COOY, $-CO-NYY$, $-NY-COA$, $-NY-SO_2A$, $-SO_2-NYY$, $S(O)_m A$, $-CO-Het^3$, $-O(CYY)_n-NYY$, $-O(CYY)_n-Het^3$, $-NH-COOA$, $-NH-CO-NYY$, $-NH-COO-(CYY)_n-NYY$, $-NH-COO-(CYY)_n-Het^3$, $-NH-CO-NH-(CYY)_n-NYY$, $-NH-CO-NH(CYY)_n-Het^3$, $-OCO-NH-(CYY)_n-NYY$, $-OCO-NH-(CYY)_n-Het^3$, CHO, COA, =S, =NY y =O,

Y indica H o A,

20 A indica un alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de C, en el que 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de H pueden estar sustituidos independientemente entre sí por Hal y/o en el que uno o dos grupos CH_2 pueden estar sustituidos independientemente entre sí por O, S, SO, SO_2 , un grupo $-CY=CY-$ y/o un grupo $-C\equiv C-$,

25 Ar indica un carbociclo monocíclico o bicíclico saturado, insaturado o aromático que tiene 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de C,

Het^1 indica un heterociclo mono, bi o tricíclico saturado o insaturado que tiene 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 átomos de C y 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de N, O y/o S,

Het^2 indica un heteroarilo mono, bi o tricíclico que tiene 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 átomos de C y 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de N, O y/o S,

30 Het^3 indica un heterociclo mono, bi o tricíclico saturado o insaturado que tiene 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 átomos de C y 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de N, O y/o S, que pueden estar sustituidos independientemente entre sí por al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo de Hal, A, $-(CYY)_n-OY$, $-(CYY)_n-NYY$, SY, NO_2 , CN, CF_3 , COOY, $-CO-NYY$, $-NY-COA$, $-NY-SO_2A$, $-SO_2-NYY$, $S(O)_m A$, $-NH-COOA$, $-NH-CO-NYY$, CHO, COA, =S, =NY y =O,

ES 2 535 656 T3

Hal indica F, Cl, Br o I,

m indica 0, 1 o 2,

n indica 0, 1, 2, 3 o 4,

5 y las sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que

R^2 indica Ar, Het² o NY-Het², que puede estar sustituido independientemente entre sí por R^4 ,

y las sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

10 3. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que

R^4 indica A, CF₃, Hal, -(CYY)_n-OY, -(CYY)_n-NYY, (CYY)_n-Het³,

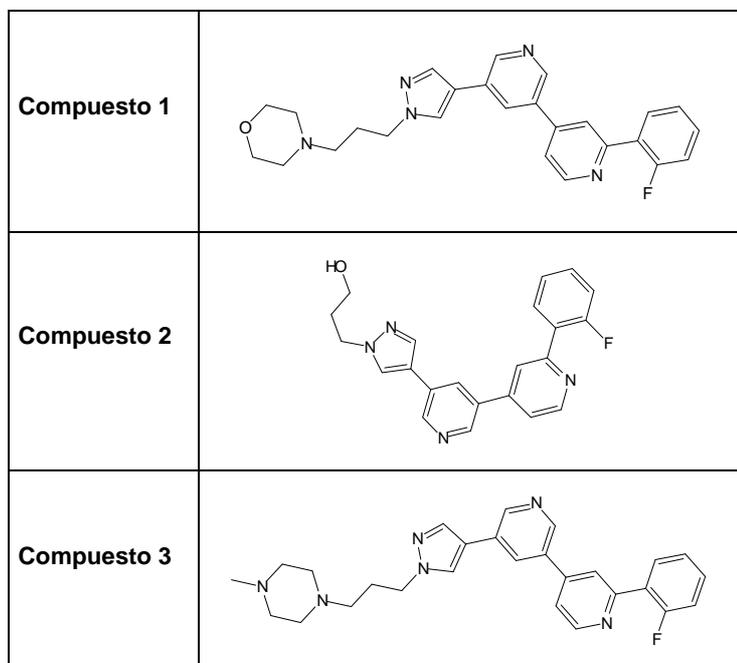
y las sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

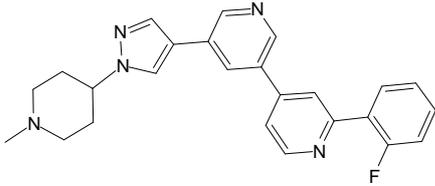
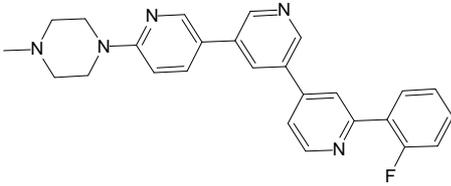
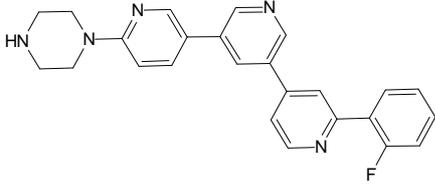
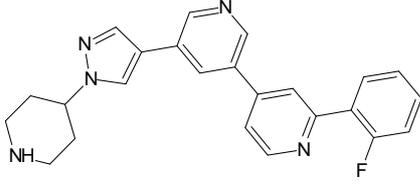
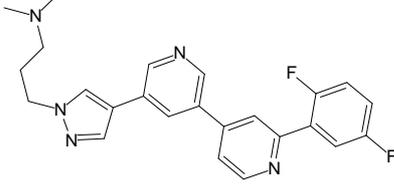
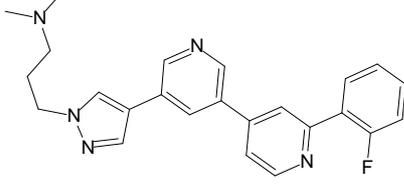
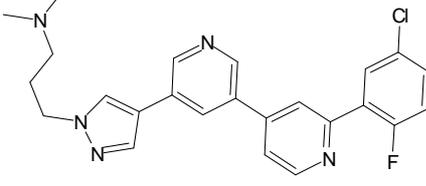
4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que

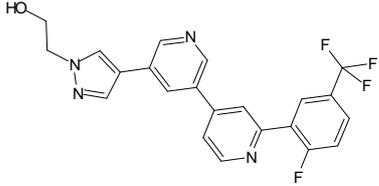
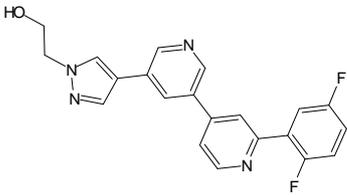
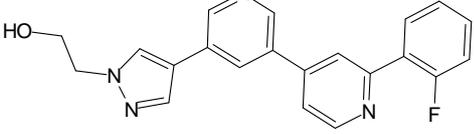
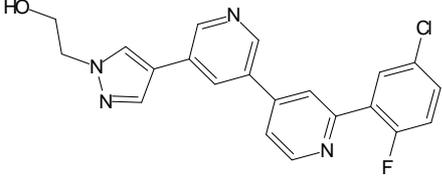
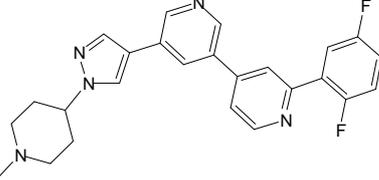
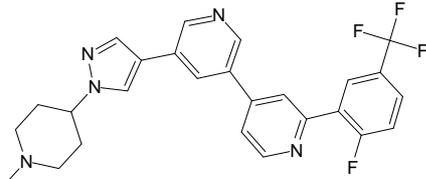
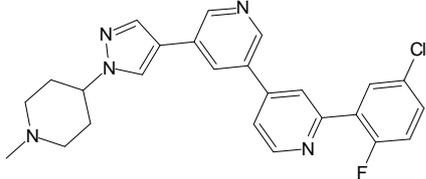
15 Het³ indica un heterociclo monocíclico saturado que tiene 4 o 5 átomos de C y 1 o 2 átomos de N y/u O, que pueden estar sustituidos independientemente por al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo Hal, A, -(CYY)_n-OY, -(CYY)_n-NYY, SY, NO₂, CN, CF₃, COOY, -CO-NYY, -NY-COA, -NY-SO₂A, -SO₂-NYY, S(O)_mA, -NH-COOA, -NH-CO-NYY, CHO, COA, =S, =NY y =O,

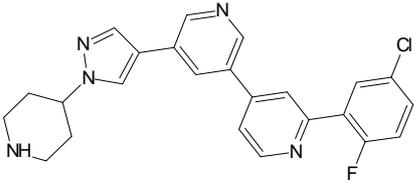
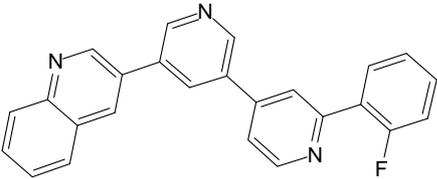
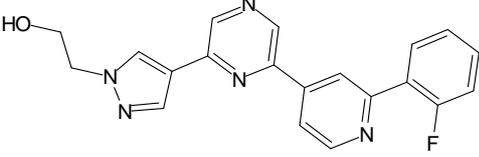
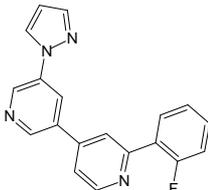
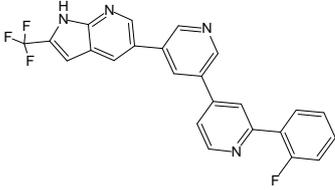
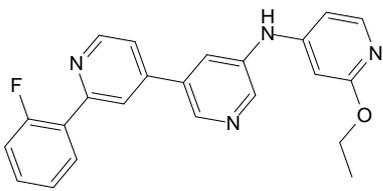
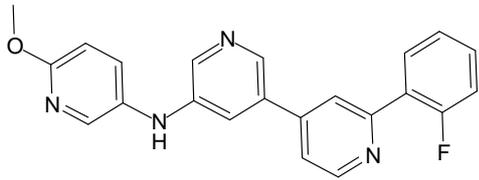
20 y las sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

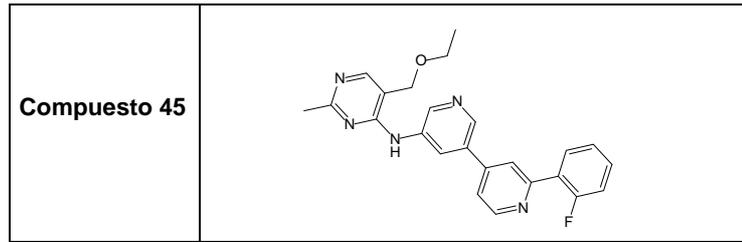
5. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que se seleccionan a partir del grupo compuesto por:



Compuesto 4	
Compuesto 5	
Compuesto 6	
Compuesto 7	
Compuesto 8	
Compuesto 9	
Compuesto 10	

Compuesto 11	
Compuesto 12	
Compuesto 13	
Compuesto 14	
Compuesto 15	
Compuesto 16	
Compuesto 17	

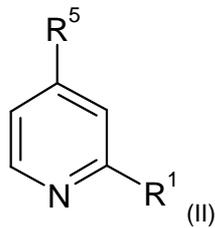
Compuesto 18	
Compuesto 19	
Compuesto 20	
Compuesto 41	
Compuesto 42	
Compuesto 43	
Compuesto 44	



y las sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

5 **6.** Proceso para la producción de un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 que comprende los pasos de:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)

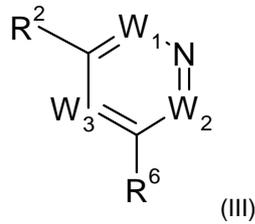


donde

R⁵ indica Hal o B(OH)₂, y

10 R¹ y Hal tienen el significado que se define anteriormente,

con un compuesto de fórmula (III)

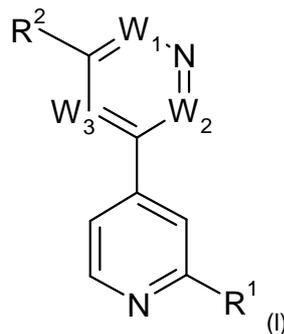


donde

R⁶ indica Hal, ácido borónico o un éster de ácido borónico, y

15 R², W₁, W₂, W₃ y Hal tienen el significado que se define anteriormente,

para obtener el compuesto de fórmula (I)



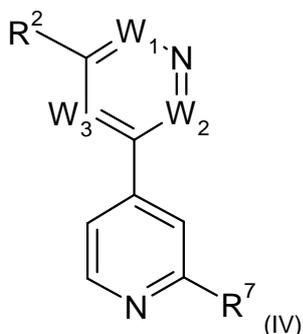
donde

R^1 , R^2 , W_1 , W_2 y W_3 tienen el significado que se define anteriormente,

y opcionalmente convertir los restos R^1 y/o R^2 como se definen anteriormente en otros restos R^1 y/o R^2 , por ejemplo mediante escisión de un grupo de protección y/o introducción de un grupo alquilo,

5 o

(b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV)



donde

R^7 indica Hal, ácido borónico o un éster de ácido borónico, y

10 R^2 , W_1 , W_2 , W_3 y Hal tienen el significado que se define anteriormente,

con un compuesto de fórmula (V)

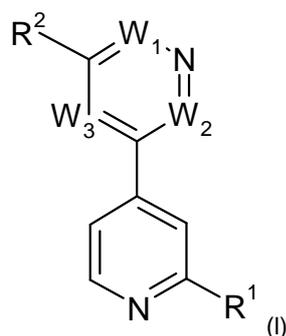


donde

R^8 indica Hal o $B(OH)_2$, y

15 R^1 y Hal tienen el significado que se define anteriormente,

para producir el compuesto de fórmula (I)



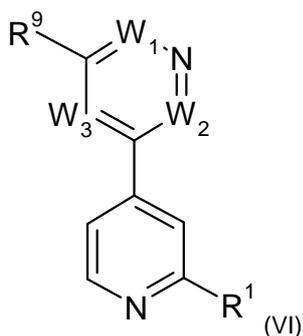
donde

R^1 , R^2 , W_1 , W_2 y W_3 tienen el significado que se define anteriormente,

20 y opcionalmente convertir los restos R^1 y/o R^2 como se definen anteriormente en otros restos R^1 y/o R^2 , por ejemplo mediante escisión de un grupo de protección y/o introducción de un grupo alquilo,

o

(c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI)



donde

R^9 indica Hal o $B(OH)_2$, y

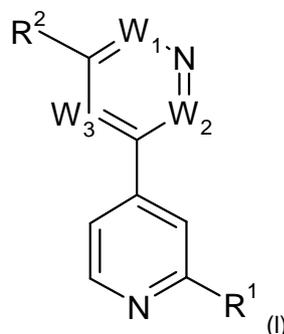
- 5 R^1 , W_1 , W_2 , W_3 y Hal tienen el significado que se define anteriormente, con un compuesto de fórmula (VII)



donde

R^{10} indica Hal, ácido borónico o un éster de ácido borónico, y

- 10 R^2 y Hal tienen el significado que se define anteriormente, para obtener el compuesto de fórmula (I)



donde

R^1 , R^2 , W_1 , W_2 y W_3 tienen el significado que se define anteriormente,

- 15 y opcionalmente convertir los restos R^1 y/o R^2 como se definen anteriormente en otros restos R^1 y/o R^2 , por ejemplo mediante escisión de un grupo de protección y/o introducción de un grupo alquilo,

y opcionalmente

(d) convertir una base o un ácido del compuesto de fórmula (I) en una sal del mismo.

- 20 **7.** Medicamento que comprende al menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

8. Medicamento que comprende al menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de afecciones fisiológicas y/o fisiopatológicas seleccionadas a partir del grupo compuesto por: «cáncer, tumor, tumores malignos, tumores benignos, tumores sólidos, sarcomas, carcinomas, trastornos hiperproliferativos, carcinoides, sarcomas de

- 5 Ewing, sarcomas de Kaposi, tumores cerebrales, tumores originados en el cerebro y/o el sistema nervioso y/o las meninges, gliomas, glioblastomas, neuroblastomas, cáncer de estómago, cáncer renal, carcinomas de células renales, cáncer de próstata, carcinomas de próstata, tumores del tejido conjuntivo, sarcomas de tejidos blandos, tumores de páncreas, tumores hepáticos, tumores de cabeza,
- 10 tumores de cuello, cáncer de laringe, cáncer esofágico, cáncer de tiroides, osteosarcomas, retinoblastomas, timoma, cáncer de testículo, cáncer de pulmón, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma pulmonar microcítico, carcinomas bronquiales, cáncer de mama, carcinomas de mama, cáncer intestinal, tumores colorrectales, carcinomas de colon, carcinomas de recto, tumores ginecológicos, tumores de ovario/tumores ováricos, cáncer de útero, cáncer de cuello uterino,
- 15 carcinomas de cuello uterino, cáncer de cuerpo uterino, carcinoma corpus, carcinomas de endometrio, cáncer de vejiga urinaria, cáncer del aparato genitourinario, cáncer de próstata, cáncer de piel, tumores epiteliales, carcinoma epitelial escamoso, basaliomas, espinaliomas, melanomas, melanomas intraoculares, leucemias, leucemia monocítica, leucemias crónicas, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfática crónica, leucemias agudas, leucemia mielocítica aguda, leucemia linfática aguda,
- 20 linfomas, enfermedades oftálmicas, neovascularización coroidea, retinopatía diabética, enfermedades inflamatorias, artritis, neurodegeneración, rechazo de trasplante, crecimiento metastásico, fibrosis, restenosis, infección por VIH, aterosclerosis, inflamación y trastornos de la curación de heridas, angiogénesis, sistema cardiovascular, hueso, SNC y/o SNP».
- 20 **9.** El medicamento según la reivindicación 7 o el medicamento para su uso según la reivindicación 8, en el que el medicamento comprende al menos una sustancia farmacológicamente activo adicional.
- 10.** El medicamento según la reivindicación 7 o el medicamento para su uso según la reivindicación 8, en el que el medicamento se aplica antes, durante y/o después del tratamiento con al menos una sustancia farmacológicamente activa adicional.
- 25 **11.** Composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 que, opcionalmente, además comprende al menos un compuesto adicional que se selecciona a partir del grupo formado por excipientes, compuestos auxiliares, adyuvantes, diluyentes, vehículos fisiológicamente aceptables y/o una sustancia farmacéuticamente activa adicional distinta al compuesto según cualquiera de la reivindicaciones 1 a 5.
- 30 **12.** Kit que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto según cualquiera de la reivindicaciones 1 a 5 y/o al menos una composición farmacéutica según la reivindicación 11 y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una sustancia farmacológicamente activa adicional distinta al compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.