

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 555 515**

51 Int. Cl.:

C07D 231/12 (2006.01)

C07D 233/64 (2006.01)

C07D 233/90 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.05.2007 E 07756233 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.09.2015 EP 2024366**

54 Título: **Compuestos de heteroarilo monocíclico**

30 Prioridad:

08.05.2006 US 798472 P

25.07.2006 US 833191 P

29.03.2007 US 920687 P

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

04.01.2016

73 Titular/es:

ARIAD PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
26 Landsdowne Street
Cambridge, MA 02139-4234, US

72 Inventor/es:

SHAKESPEARE, WILLIAM C.;
HUANG, WEI-SHENG;
DALGARNO, DAVID C.;
ZHU, XIAOTIAN;
THOMAS, R. MATHEW;
WANG, YIHAN;
QI, JIWEI;
SUNDARAMOORTHY, RAJESWARI;
ZOU, DONG;
METCALF, CHESTER A.;
SAWYER, TOMI K. y
ROMERO, JAN ANTOINETTE C.

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 555 515 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de heteroarilo monocíclico

5 Antecedentes de la invención

Las proteína quinasas representan una gran familia de proteínas, que juegan un papel fundamental en la regulación de una gran diversidad de procesos celulares y mantienen el control de la función celular. Una lista parcial no limitante de dichas quinasas incluye abl, Akt, bcr-abl, Blk, Brk, c-kit, c-met, c-src. CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9, CDK10, cRaf1. CSK, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, Erk, Pak, fes, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, Fgr, flt-1, Fps, Frk, Fyn, Hck, IGF-1R, INS-R, Jak, KDR, Lck, Lyn, MEK, p38, PDGFR, PIK, PKC, PYK2, ros, tie, tie2. TRK y Zap70. Una actividad normal de las proteína quinasas se ha relacionado con diversos trastornos, que varían desde enfermedades no mortales tales como la psoriasis hasta enfermedades extremadamente graves tales como cánceres.

En vista de este gran número de proteína quinasas y de la multitud de enfermedades relacionadas con las proteína quinasas, existe una eterna necesidad de proporcionar nuevas clases de compuestos con una selectividad aumentada que son útiles como inhibidores de las proteína quinasas, y por lo tanto útiles en el tratamiento de las enfermedades relacionadas con las proteína tirosina quinasas.

Esta invención concierne a una nueva familia de compuestos de heteroarilo acetilénicos y a su uso en el tratamiento de cánceres, de trastornos óseos, de trastornos metabólicos, de trastornos inflamatorios y de otras enfermedades.

25 Descripción de la invención

1. Descripción general de los compuestos de la invención

Los compuestos de esta invención tienen un amplio abanico de actividades biológicas y farmacológicas fútiles, que les permite ser usados en composiciones farmacéuticas y métodos para el tratamiento de trastornos metabólicos, de enfermedades óseas (por ejemplo, osteoporosis, enfermedad de Paget, etc.), de la inflamación (incluyendo la artritis reumatoide, entre otros trastornos inflamatorios) y del cáncer (incluyendo tumores sólidos y leucemias, especialmente los mediados por una o más quinasas tales como Src o kdr, o por la desregulación de una quinasa tal como la Abl y variantes mutantes de la misma), incluyendo, entre otros, casos avanzados y casos que son resistentes o refractarios a uno o más de otros tratamientos.

Se incluyen los compuestos de Fórmula I, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:

El documento US 2004/058903 A1 desvela compuestos de benzamida como inhibidores de la secreción de Apo B que son útiles como un medicamento para la profilaxis y el tratamiento de enfermedades resultantes de unos elevados niveles circulantes de APO B.

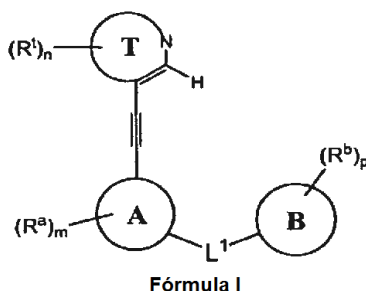
Los compuestos de alquino sustituidos con heteroarilo, las composiciones que los comprenden así como su uso en el tratamiento y en la profilaxis de las enfermedades mediadas por quinasas se divulgan en el documento WO 2006/044823 A2.

Bonafoux D. *et al.*, Bioorg & Med. Chem. Letter, 15, 02 de junio de 2005, págs. 2870 - 2875 se refieren a la inhibición de la IKK-2 por parte de 2-[(aminocarbonil)amino]-5-acetilenil-3-tiofenocarboxamidas.

El documento WO 2007/075869 A2 se refiere a compuestos de heteroarilo bicíclico que son inhibidores selectivos de quinasas y pueden usarse, entre otros, en el tratamiento de cáncer, de trastornos óseos, de trastornos metabólicos y de trastornos inflamatorios.

El documento WO 2007/021937 A2 desvela derivados de purina y su uso en composiciones farmacéuticas y el tratamiento de trastornos metabólicos, de enfermedades óseas, de la inflamación y del cáncer.

El documento WO 2006/082404 A1 se refiere a compuestos que tienen actividad inhibidora de la quinasa de los receptores Tei2 (TEK).



El anillo T representa un anillo de heteroarilo monocíclico de 5 miembros, que comprende 1 - 3 heteroátomos elegidos de entre O, N, S;

5 El anillo A representa un anillo de arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros;

El anillo B representa un arilo o un heteroarilo de 5 o 6 miembros;

L^1 se selecciona de entre $NR^1C(O)$ y $C(O)NR^1$;

10 R^a y R^t , se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste en halo, $-CN$, $-NO_2$, $-R^4$, $-OR^2$, $-NR^2R^3$, $-C(O)YR^2$, $-OC(O)YR^2$, $-NR^2C(O)YR^2$, $-SC(O)YR^2$, $-NR^2C(=S)YR^2$, $-OC(=S)YR^2$, $-C(=S)YR^2$, $-YC(=NR^3)YR^2$, $-YP(=O)(YR^4)(YR^4)$, $-Si(R^4)_3$, $-NR^2SO_2R^2$, $-S(O)_rR^2$, $-SO_2NR^2R^3$ y $-NR^2SO_2NR^2R^3$, en los que cada Y es independientemente un enlace, $-O-$, $-S-$ o $-RMN^3-$;

R^1 , R^2 y R^3 se seleccionan independientemente de entre H, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, arilo, heterocíclico y heteroarilo;

15 o R^2 y R^3 cuando están presentes en la fracción NR^2R^3 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo de 5 o 6 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado, que contiene 0 - 2 heteroátomos adicionales elegidos de entre N, O y S(O)_r;

R^4 se selecciona independientemente de entre alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, arilo, heterocíclico y heteroarilo;

20 R^b se selecciona independientemente de entre halo, $-CN$, $-NO_2$, $-R^4$, $-OR^2$, $-NR^2R^3$, $-C(O)YR^2$, $-OC(O)YR^2$, $-NR^2C(O)YR^2$, $-SC(O)YR^2$, $-NR^2C(=S)YR^2$, $-OC(=S)YR^2$, $-C(=S)YR^2$, $-YC(=NR^3)YR^2$, $-YP(=O)(YR^4)(YR^4)$, $-Si(R^4)_3$, $-NR^2SO_2R^2$, $-S(O)_rR^2$, $-SO_2NR^2R^3$ y $-NR^2SO_2NR^2R^3$, el anillo C y L^2 -anillo D, en los que Y es independientemente un enlace, $-O-$, $-S-$ o $-NR^3-$; en los que:

25 (i) el anillo C es un anillo de heteroarilo o heterocíclico de 5 o 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1 - 3 heteroátomos elegidos independientemente de entre O, N y S(O)_r y que está opcionalmente sustituido con entre 1 y 5 sustituyentes R^c ;

(ii) L^2 es $(CH_2)_z$, $O(CH_2)_x$, $NR(CH_2)_xS(CH_2)_x$, y $(CH_2)_xNR^3C(O)(CH_2)_x$, orientados en cualquier dirección; y,

30 (iii) el anillo D es un anillo heterocíclico o de heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1 - 3 heteroátomos elegidos independientemente de entre O, N y S(O)_r y que está opcionalmente sustituido con entre 1 y 5 sustituyentes R^d ;

cada R^c y R^d es independientemente halo, $=O$, $=S$, $-CN$, $-NO_2$, $-R^4$, $-OR^2$, $-NR^2R^3$, $-Si(R^4)_3$, $-C(O)YR^2$, $-OC(O)YR^2$, $-NR^2C(O)YR^2$, $-SC(O)YR^2$, $-NR^2C(=S)YR^2$, $-OC(=S)YR^2$, $-C(=S)YR^2$, $-YC(=NR^3)YR^2$, $-YP(=O)(YR^4)_2$, $-NR^2SO_2R^2$, $-S(O)_rR^2$, $-SO_2NR^2R^3$ o $-NR^2SO_2NR^2R^3$;

35 cada una de las anteriores fracciones alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, arilo, heteroarilo y heterocíclico está opcionalmente sustituida;

m es 0, 1, 2, 3 o 4;

n es 0, 1, 2 o 3;

x es 0, 1, 2 o 3;

40 z es 1, 2, 3 o 4;

p es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y

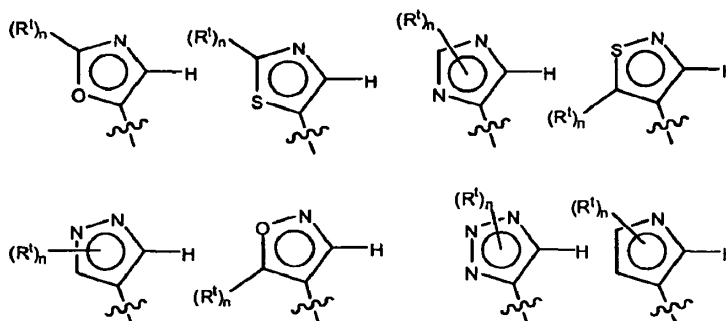
r es 0, 1 o 2;

45 cada sustituyente opcional para un átomo de carbono insaturado de una fracción arilo o heteroarilo y para un átomo de carbono de un grupo alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino o heterocíclico no aromático se selecciona de entre F, Cl, Br, I, $-CN$, $-R^4$, $-OR^2$, $-S(O)_rR^2$, $-SO_2NR^2R^3$, $-NR^2R^3$, $-(CO)YR^2$, $-O(CO)YR^2$, $-NR^2(CO)YR^2$, $-S(CO)YR^2$, $-NR^2C(=S)YR^2$, $-OC(=S)YR^2$, $-C(=S)YR^2$, $-YC(=NR^3)YR^2$, $-COCOR^2$, $-COMCOR^2$, $-YP(=O)(YR^4)(YR^4)$, $-Si(R^2)_3$, $-NO_2$, $-NR^2SO_2R$ y $-NR^2SO_2NR^2R^3$, en los que M es un grupo alquilo de 1 - 6 carbonos; cada sustituyente opcional para un átomo de carbono saturado de un grupo alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino o heterocíclico no aromático se selecciona alternativamente de entre $=O$, $=S$, $=NH$, $=NNR^2R^3$, $=NNHC(O)R^2$, $=NNHCO_2R$, y $=NNHSO_2R^2$; y cada sustituyente opcional en un átomo de nitrógeno se selecciona de entre R^4 , $-NR^2R^3$, $-C(=O)R^2$, $-C(=O)OR^2$, $-C(=O)SR^2$, $-C(=O)NR^2R^3$, $-C(=NR^2)NR^2R^3$, $-C(=NR^2)OR^2$, $-C(=NR^2)R^3$, $-COCOR^2$, $-COMCOR^2$, $-CN$, $-SO_2R^3$, $S(O)R^3$, $-P(=O)(YR^2)(YR^2)$, $-NR^2SO_2R^3$ y $-NR^2SO_2NR^2R^2$.

55 Las anteriores definiciones son adicionalmente elaboradas y ejemplificadas a continuación, y se aplican a todos los casos posteriores excepto cuando se especifique de otro modo.

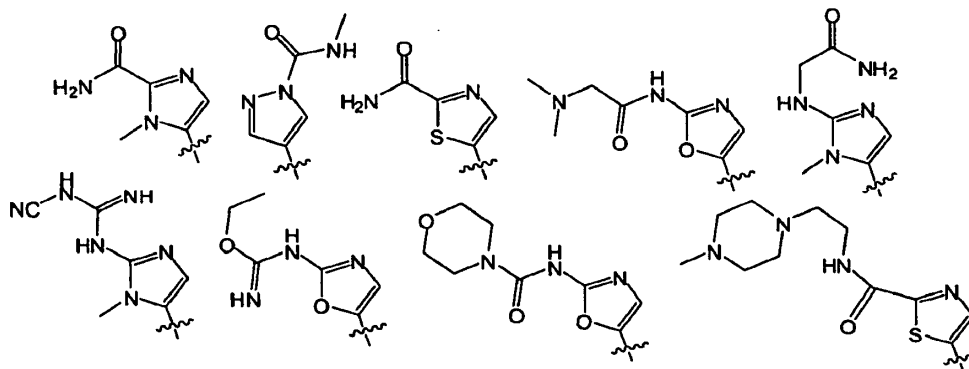
2. Clases de compuestos que se presentan y su uso, de forma general

En los compuestos de esta invención, el anillo T está opcionalmente sustituido en entre uno y tres átomos de anillo, que pueden ser carbono y/o heteroátomo(s), con un grupo R^t elegido independientemente. Por ejemplo, el anillo T puede seleccionarse de entre, pero no se limitan, a los siguientes tipos:



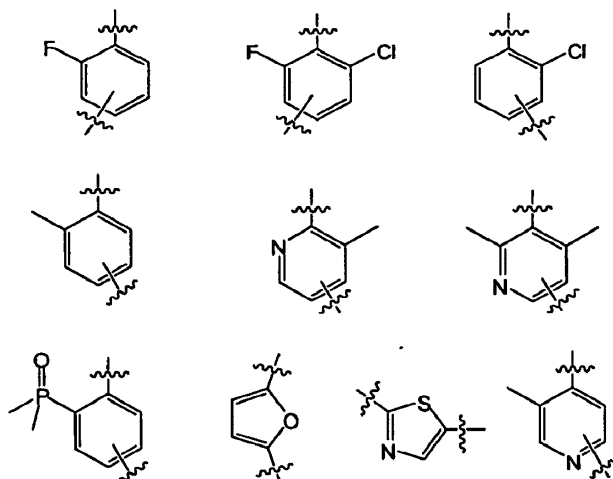
en los que n es 0, 1, 2 o 3. Se entiende que el número total de sustituyentes R^t no excede las valencias normales disponibles. Por lo tanto, por ejemplo, cuando el Anillo T es un anillo de pirrol, puede estar opcionalmente sustituido con entre 1 y 3 sustituyentes (es decir n es 0, 1, 2 o 3), mientras que cuando el Anillo T es un pirazol o un imidazol, puede estar opcionalmente sustituido con un máximo de 2 sustituyentes (es decir n es 0, 1 o 2). También se entiende que cuando el Anillo T no está sustituido, los átomos de hidrógeno por lo demás no representados están presentes para cumplir la valencia deseada.

Algunos ejemplos ilustrativos de dichos compuestos incluyen aquellos en los que anillo T es:



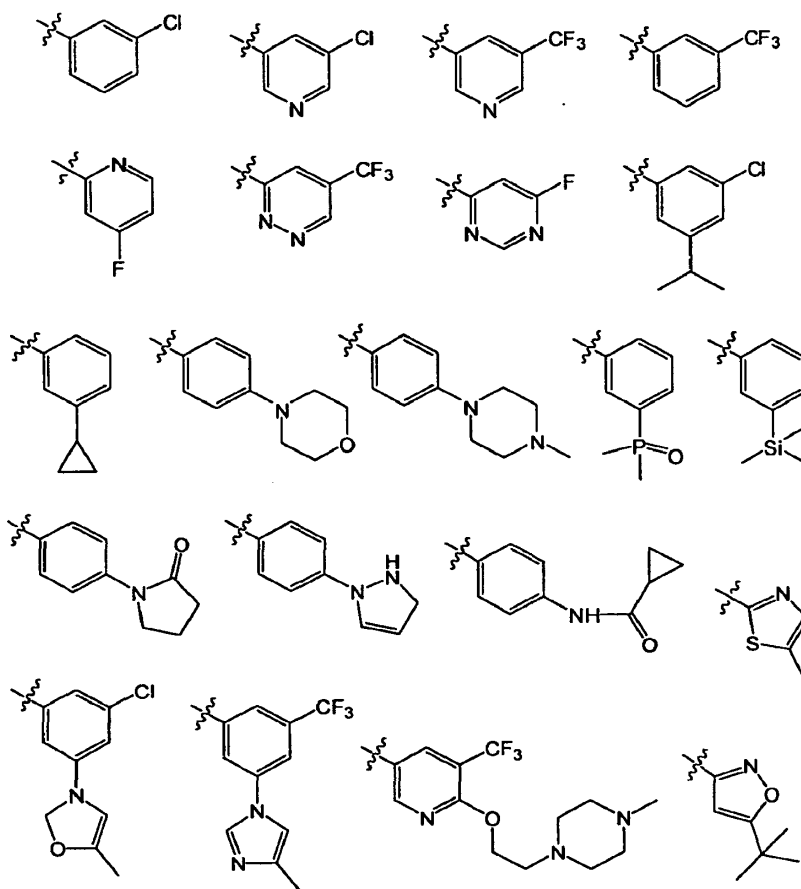
Para la previamente descrita clase y subclase de los compuestos, al igual que en todos los compuestos de la invención, el Anillo A y el Anillo B son según se han definido anteriormente en la parte 1.

Algunos ejemplos ilustrativos del Anillo A sustituido son:



El Anillo B representa un anillo de arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros como se ha definido anteriormente en la parte 1. Algunos ejemplos ilustrativos del Anillo B sustituido son:

5

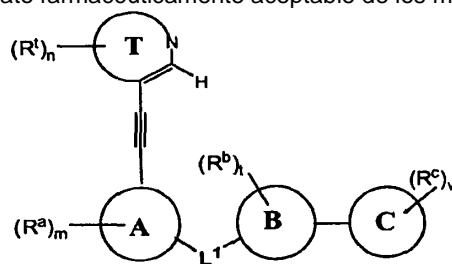


10

Es de especial interés otra clase de compuestos de Fórmula I como se ha descrito anteriormente en la Parte 1, en los que uno de los sustituyentes R^b es un anillo de 5 o 6 miembros (Anillo C), que puede ser heteroarilo o heterocíclico, que está formado por átomos de carbono y 1 - 3 heteroátomos elegidos independientemente de entre O, N y S(O), y estando dicho Anillo C opcionalmente sustituido en el carbono o en los heteroátomo(s) con entre 1 y 5 sustituyentes R^c .

15

Esta clase está representada por los compuestos de Fórmula II y un tautómero, un isómero individual, una mezcla de isómeros o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos:



20

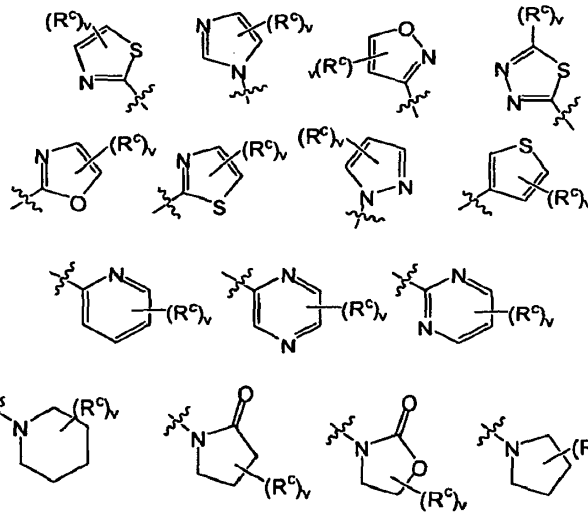
en la que las variables definidas previamente, por ejemplo n, m, A, B, T, L^1 , R^1 , R^t , R^a y R^b son como se ha definido anteriormente en la parte 1, y

25

R^c , en cada caso, se selecciona independientemente de entre halo, =O, =S, -CN, -NO₂, -R⁴, -OR², -NR²R³, -C(O)YR², -OC(O)YR², -NR²C(O)YR², -Si(R⁴)₃, -SC(O)YR², -NR²C(=S)YR², -OC(=S)YR², -C(=S)YR², -YC(=NR³)YR², -YP(=O)(YR⁴)(YR⁴), -NR²SO₂R², -S(O)_rR², -SO₂NR²R³ y -NR²SO₂NR²R³ en las que Y, r, R², R³ y R⁴ son como se han definido anteriormente en la Parte 1; t es 0, 1, 2, 3 o 4 y v es 0, 1, 2, 3, 4 o 5.

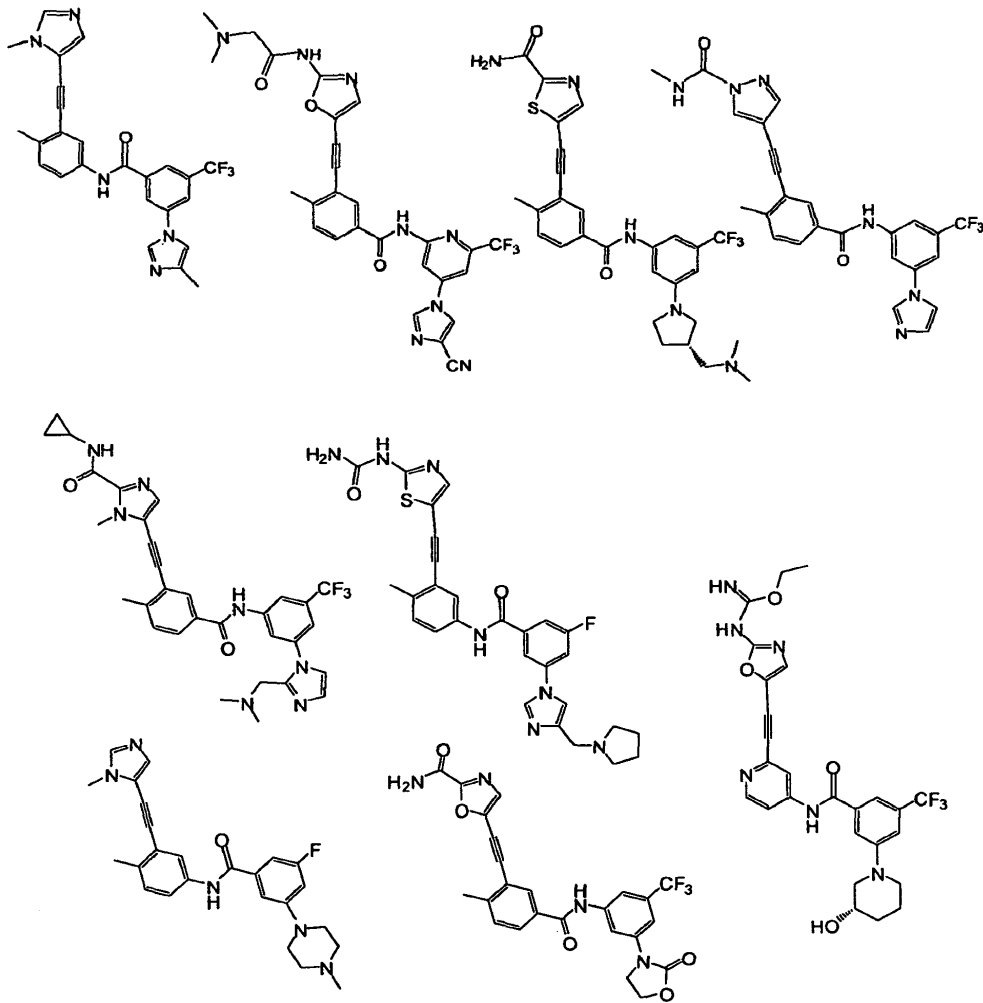
30

Algunos ejemplos ilustrativos de los sistemas del Anillo C, opcionalmente sustituido con 1 - 5 grupos R^c , incluyen, pero no se limitan a, los siguientes tipos:



5 en los que v y R^c son como se ha definido anteriormente, y en los que el número total de sustituyentes R^c no excede las valencias normales.

10 Algunos ejemplos específicos ilustrativos no limitantes de esta clase incluyen los siguientes compuestos:

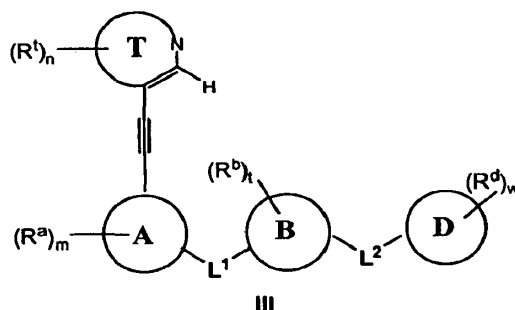


15 en los que se representan varias porciones ilustrativas de $-\text{[Anillo A]}-\text{[L}^1\text{]}-\text{[Anillo B]}-\text{[Anillo C]}$.

Los compuestos de interés incluyen, entre otros, los compuestos de Fórmula II en los que Anillo C es un anillo de heteroarilo, no sustituido o sustituido con uno o más grupos R^c . De particular interés son los compuestos de esta

subclase en los que el Anillo C es un anillo de imidazol. De interés adicional son los compuestos de esta subclase en los que el Anillo C porta un único grupo alquilo inferior (por ejemplo, metilo) R^c.

Una característica adicional de la invención se refiere a los compuestos de Fórmula I según se describen en la Parte 1, en los que uno de los sustituyentes R^b es -[L²][Anillo D]. Esta clase está representada por la Fórmula III:



en la que las variables, por ejemplo; n, m, Anillo T, Anillo A, Anillo B, L₁, R¹, R^t, R^a y R^b son como se ha definido anteriormente en la parte 1,

L² se selecciona de entre (CH₂)_z, O(CH₂)_x, NR³(CH₂)_x, S(CH₂)_x y (CH₂)_xNR³C(O)(CH₂)_x, y la fracción conectora L² puede estar incluida en cualquier dirección;

Anillo D representa un heterocíclico o de heteroarilo anillo de 5 o 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1 - 3 heteroátomos elegidos independientemente de entre O, N y S(O)_r, y el Anillo D está opcionalmente sustituido en carbono o heteroátomo(s) con grupos 1 - 5 R^d;

R^d, en cada caso, se selecciona independientemente de entre halo, =O, =S, -CN, -NO₂, -R⁴, -OR², -NR²R³, -Si(R⁴)₃, -C(O)YR², -OC(O)YR², -NR²C(O)YR², -SC(O)YR², -NR²C(=S)YR², -OC(=S)YR², -C(=S)YR², -YC(=NR³)YR², -YP(=O)(YR²)(YR²), -NR²SO₂R², -S(O)_rR², -SO₂NR²R³ y -NR²SO₂NR²R³, en los que Y, r, R², R³ y R⁴ son según se han definido anteriormente en la Parte 1;

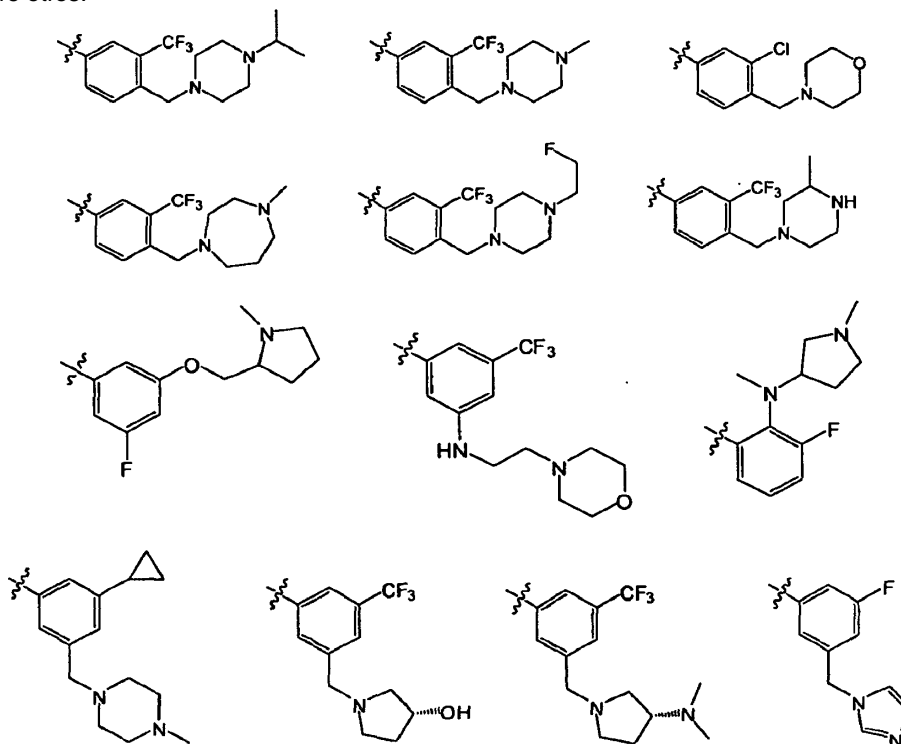
w es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

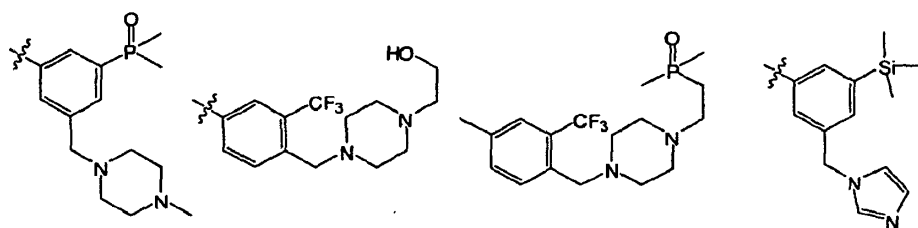
x es 0, 1, 2 o 3;

z es 1, 2, 3 o 4;

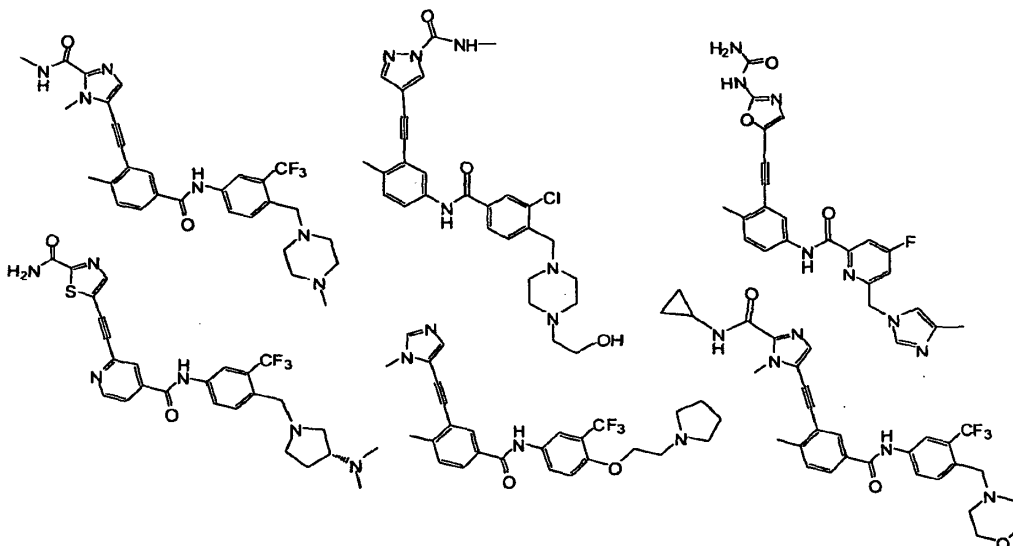
y t es 0, 1, 2, 3 o 4.

Algunos ejemplos ilustrativos no limitantes de las fracciones -[Anillo B]-[L²]-[Anillo D] en dos compuestos de Fórmula III incluyen, entre otros:





Algunos ejemplos específicos ilustrativos no limitantes de esta clase incluyen los siguientes compuestos:



5

Los compuestos de interés incluyen, entre otros, los compuestos de Fórmula III en los que Anillo D es un anillo heterocíclico, tal como un anillo de piperazina, opcionalmente sustituido en el nitrógeno con R^d y L^2 es $-CH_2$. De particular interés son los compuestos de esta subclase en los que R^d es un alquilo inferior sustituido o no sustituido (es decir, un alquilo de 1 - 6 carbonos).

10

Otros compuestos de interés incluyen, entre otros, los compuestos de Fórmula III en los que Anillo D es un anillo heteroarilo, no sustituido o sustituido con uno o más grupos R^d .

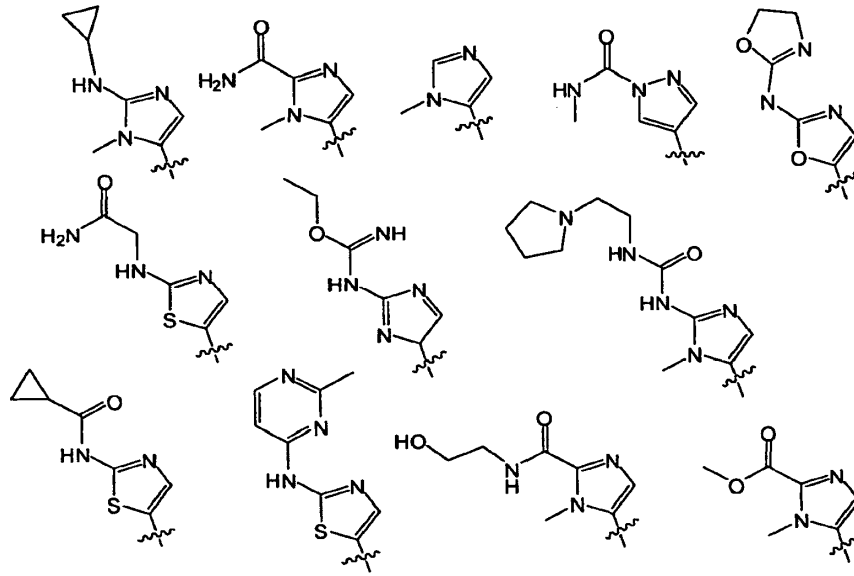
15

De especial interés para su uso en esta invención son los compuestos de Fórmula II y III, en los que Anillos A y B son arilo.

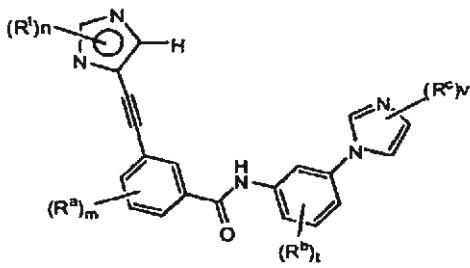
Otra subclase de interés son los compuestos de fórmula II y III, en los que Anillo T está opcionalmente sustituido con uno o más fracciones R^t seleccionadas de entre halo, alquilo inferior, alcoxi, amino, $-NH$ -alquilo, $-C(O)NH_2$, $-C(O)O$ -alquilo, $-C(O)NH$ -alquilo, $-NHC(O)$ -alquilo, $-NHC(O)$ -heterociclo, $-NHC(O)NH$ -alquilo, $-NHC(O)NH-(CH_2)_x$ heterociclo, $-NHC(NH)$ -alquilo, $-NHC(NH)NH_2$, $-NHC(NH)O$ -alquilo, $-NH(CH_2)$ -heteroarilo, $-NH(CH_2)_x$ -heterociclo, $-NH(CH_2)_x$ -arilo o $-(CH_2)_xC(O)NH_2$, en las que x es un número entero entre 0 - 3 y el alquilo incluye grupos alquilo lineales (es decir, no ramificados y acíclicos), ramificados y cíclicos, y opcionalmente sustituidos, y en los que los anillos de arilo, de heteroarilo, de heterociclilo están opcionalmente sustituidos.

25

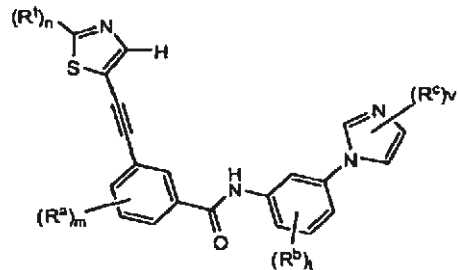
Algunos ejemplos ilustrativos no limitantes de esta subclase incluyen los compuestos de fórmula II y III en los que Anillo T es uno de los siguientes:



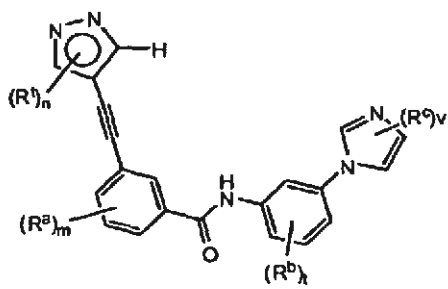
Una subclase de actual interés incluye compuestos de fórmula IIa, IIb, IIc, IIIa, IIIb, IIIc:



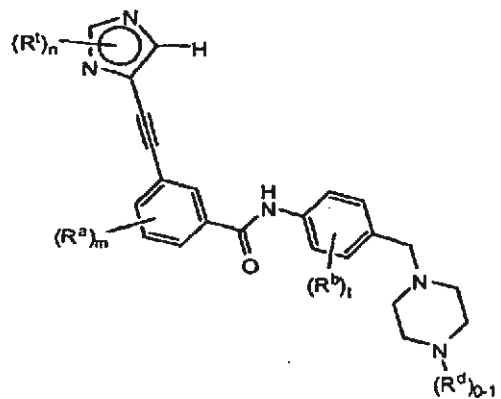
Fórmula IIa



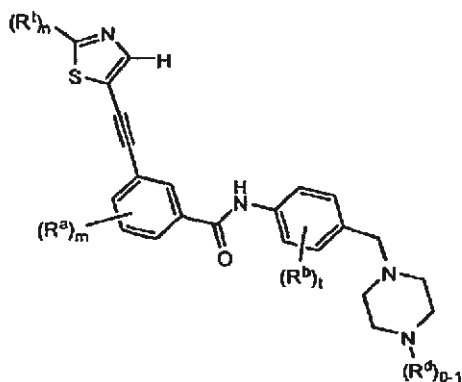
Fórmula IIb



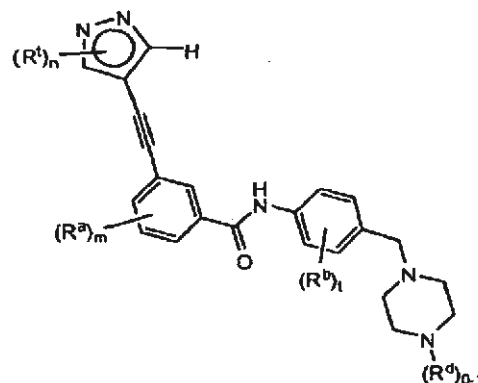
Fórmula IIc



Fórmula IIIa



Fórmula IIIb

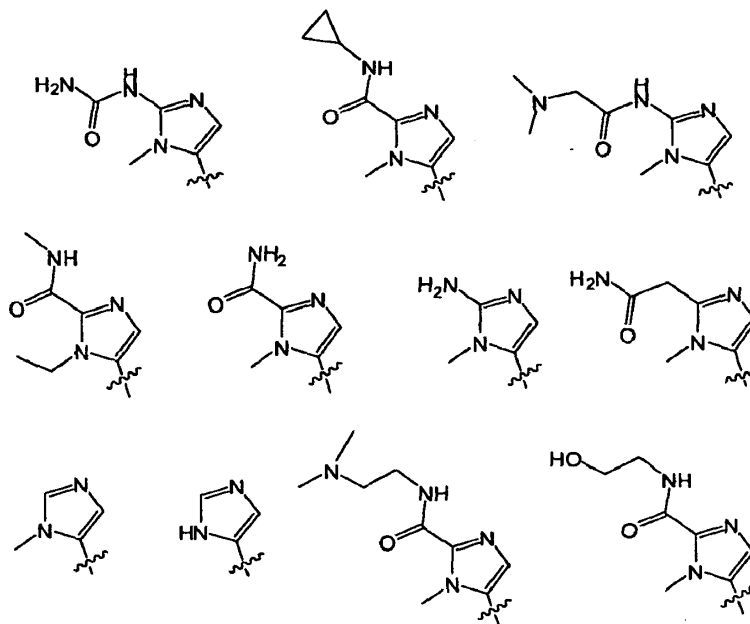


Fórmula IIIc

en los que las variables definidas previamente, por ejemplo, R^a , R^b , R^c , R^d y R^t , n , m y t , son según se han definido anteriormente, por ejemplo, en la parte 1 y en los que $(R^d)_{0-1}$ representa entre 0 y 1 grupos R^d . Cuando el Anillo D no está sustituido, un átomo de hidrógeno sustituye el grupo R^d representado, para cumplir la valencia deseada, como sería obvio para el profesional. El número de sustituyentes R^t , R^c y R^d tampoco puede exceder las valencias normales.

De especial interés es también una subclase de los compuestos de fórmula II y III, en los que el Anillo T es un imidazol, opcionalmente sustituido con uno o más R^t . De particular interés son los compuestos en los que R^t está ausente o R^t se selecciona independientemente de entre halo, alquilo inferior, alcoxi, amino, -NH-alquilo, -C(O)NH₂, -C(O)NH-alquilo, -NHC(O)-alquilo, -NHC(O)NH-alquilo, -NHC(NH)-alquilo, -NHC(O)CH₂N(alquilo)₂, -NHC(NH)NH₂ o (CH₂)C(O)NH₂, en los que alquilo incluyen grupos alquilo lineales (es decir, no ramificados o acíclicos), ramificados y cíclicos y están opcionalmente sustituidos.

Algunos ejemplos ilustrativos no limitantes de esta subclase son los compuestos en los que el Anillo T sustituido es:



Una clase particular de interés incluye los compuestos de Fórmula IIa, IIb y IIc en los que m es 1, t es 1, v es 1, R^1 está independientemente ausente o R^t se selecciona de entre -C(O)NH₂, -C(O)NH alquilo, NH₂ y alquilo inferior, por ejemplo, -CH₃; R^a es alquilo inferior, por ejemplo, -CH₃; R^b es isopropilo o CF₃ y R^c está ausente o es metilo.

Otro subconjunto de interés incluye los compuestos de Fórmula IIIa, IIIb y IIIc en los que m es 1, t es 1, R^1 está independientemente ausente o se selecciona de entre -C(O)NH₂, -C(O)NH alquilo, NH₂ y alquilo inferior, por ejemplo, -CH₃; R^a es alquilo inferior, por ejemplo, -CH₃; R^b es isopropilo o CF₃ y R^d es metilo o CH₂CH₂OH.

Los compuestos de esta invención de particular interés incluyen aquellos con una o más de las siguientes características:

- un peso molecular menor de 1.000, preferentemente menor de 750 y más preferentemente menor de 600 unidades de masa (sin incluir el peso de cualquier especie de solvatación o de co-cristalización, de cualquier contraión en el caso de una sal); o
- 5 • actividad inhibidora frente a una quinasa natural o mutante (especialmente un mutante clínicamente relevante), especialmente una quinasa de la familia Src tal como Src, Yes, Lyn o Lck; un VEGF-R tal como el VEGF-R1 (Flt-1), el VEGF-R2 (kdr) o el VEGF-R3; un PDGF-R; una quinasa Abl u otra quinasa de interés con un valor de la CI50 de 1 μ M o menor (determinado mediante el uso de cualquier ensayo de inhibición de la quinasa científicamente aceptable), preferentemente con una CI50 de 500 nM o mejor, y óptimamente con un valor de la CI50 de 250 nM o mejor; o
- 10 • actividad inhibidora frente a una quinasa dada con un valor de la CI50 al menos 100 veces menor que sus valores de la CI50 para otras quinasas de interés; o
- actividad inhibidora frente a ambas Src y kdr con un valor de la CI50 de 1 μ M o mejor para cada una; o
- un efecto citotóxico o inhibidor del crecimiento en líneas celulares cancerosas mantenidas *in vitro*, o en estudios con animales mediante el uso de un modelo de xenoinjerto de células cancerosas científicamente aceptable (son especialmente preferidos los compuestos de la invención que inhiben la proliferación de células K562 cultivadas con una potencia al menos tan elevada como la de Gleevec, preferentemente con una potencia de al menos dos veces la de Gleevec, y más preferentemente con una potencia de al menos 10 veces la de Gleevec, según se determina mediante estudios comparativos).

20 También se proporciona una composición que comprende al menos un compuesto de la invención o una sal, un hidrato u otro solvato del mismo, y al menos un excipiente o aditivo farmacéuticamente aceptable. Dichas composiciones pueden ser administradas a un sujeto en necesidad de las mismas para inhibir el crecimiento, el desarrollo y/o la metástasis de cánceres, incluyendo tumores sólidos (por ejemplo, cánceres de mama, de colon, de páncreas, del SNC y de cabeza y cuello, entre otros) y varias formas de leucemia, incluyendo leucemias y otros cánceres que son resistentes a otros tratamientos, incluyendo aquellos que son resistentes al tratamiento con Gleevec o con otro inhibidor de la quinasa, y generalmente para el tratamiento y la profilaxis de enfermedades o de afecciones indeseables mediadas por una o más quinasas que son inhibidas por un compuesto de esta invención.

30 El método de tratamiento del cáncer de esta invención implica la administración (en forma de una monoterapia o junto con uno o más de otros agentes antineoplásicos, uno o más agentes para mejorar los efectos secundarios, radiación, etc.) de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención a un ser humano o a un animal en necesidad del mismo con objeto de inhibir, ralentizar o revertir el crecimiento, el desarrollo o la diseminación del cáncer, incluyendo tumores sólidos u otras formas de cáncer tales como leucemias, en el receptor. Dicha administración constituye un método para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades mediadas por una o más quinasas inhibidas por uno de los compuestos divulgados o por un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos. La "administración" de un compuesto de esta invención engloba la administración a un receptor de un compuesto del tipo descrito en el presente documento, o de un profármaco u otro derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, mediante el uso de cualquier formulación o vía de administración adecuada, según se analiza en el presente documento. Normalmente el compuesto es administrado una o más veces al mes, a menudo una o más veces a la semana, por ejemplo, una vez al día, cada dos días, 5 días/semana, etc. Las administraciones por vía oral e intravenosa son de particular interés actual.

45 La frase "derivado farmacéuticamente aceptable", según se usa en el presente documento, representa cualquier sal, éster, o sal de dicho éster, de dicho compuesto, o cualquier otro aducto o derivado farmacéuticamente aceptable que, tras su administración a un paciente, es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto por lo demás descrito en el presente documento, o un metabolito o un residuo (PM >300) del mismo. Algunos derivados farmacéuticamente aceptables incluyen por tanto, entre otros, los profármacos. Un profármaco es un derivado de un compuesto, habitualmente con una actividad farmacológica significativamente reducida, que contiene una fracción adicional que es susceptible de ser eliminada *in vivo* produciendo la molécula parental en forma de la especie farmacológicamente activa. Un ejemplo de un profármaco es un éster que es escindido *in vivo* para producir un compuesto de interés. Los profármacos de una diversidad de compuestos, y los materiales y los métodos para derivatizar los compuestos parentales para crear los profármacos, son conocidos y pueden ser adaptados a la presente invención.

55 Los derivados y los profármacos particularmente favorecidos de un compuesto parental son aquellos derivados y profármacos que aumentan la biodisponibilidad del compuesto cuando son administrados a un mamífero (por ejemplo, permitiendo una mejora en la absorción sanguínea después de una administración oral) o que mejoran la administración a un compartimento biológico de interés (por ejemplo, el cerebro o el sistema linfático) con respecto al compuesto parental. Algunos profármacos preferidos incluyen los derivados de un compuesto de esta invención con una solubilidad acuosa o un transporte activo a través de la membrana intestinal mejorados con respecto al compuesto parental.

65 Un aspecto importante de esta invención es un método para el tratamiento del cáncer en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende la administración al sujeto de una cantidad tratante eficaz de una composición que contiene un compuesto de esta invención. Varios de los cánceres que pueden ser así tratados se mencionan en otra parte del

presente documento e incluyen, entre otros, los cánceres que son o que se han hecho resistentes a otro agente antineoplásico tal como Gleevec, Iressa, Tarceva o uno de los demás agentes mencionados en el presente documento. El tratamiento puede ser proporcionado junto con uno o más de otros tratamientos antineoplásicos, incluyendo cirugía, radioterapia (por ejemplo, radiación gamma, radioterapia con haz de neutrones, radioterapia con haz de electrones, terapia con protones, braquiterapia e isótopos radioactivos sistémicos, etc.), terapia endocrina, modificadores de la respuesta biológica (por ejemplo, interferones, interleucinas y factor de necrosis tumoral (TNF), por nombrar unos pocos), hipertermia, crioterapia, agentes para atenuar cualquier efecto adverso (por ejemplo, antieméticos), y otros fármacos quimioterapéuticos antineoplásicos. El (los) otro(s) agente(s) puede(n) administrarse mediante el uso de una formulación, una vía de administración y un esquema de dosificación igual o diferente al usado con el compuesto de esta invención.

Dichos otros fármacos incluyen, incluyen pero no se limitan a, uno o más de los siguientes: un agente antineoplásico alquilante o intercalante (por ejemplo, mecloretamina, clorambucilo, Ciclofosfamida, Melfalano e Ifosfamida); un antimetabolito (por ejemplo, Metotrexato); un antagonista de purina o un antagonista de pirimidina (por ejemplo, 6-Mercaptopurina, 5-Fluorouracilo, Citarabina y Gemcitabina); agentes antimetabólicos (por ejemplo, Vinblastina, Vincristina, Vinorelbina y Paclitaxel); podofilotoxina (por ejemplo, Etopósido, Irinotecan, Topotecan); un antibiótico (por ejemplo, Doxorubicina, Bleomicina y Mitomicina); una nitrosourea (por ejemplo, Carmustina, Lomustina); un ión inorgánico (por ejemplo, Cisplatino, Carboplatino, Oxaliplatino u oxiplatino); una enzima (por ejemplo, Asparaginasa); una hormona (por ejemplo, Tamoxifeno, Leuprolide, Flutamida y Megestrol); un inhibidor de la mTOR (por ejemplo, Sirolimus (rapamicina), Temsirolimus (CCI779), Everolimus (RAD001), AP23573 u otros compuestos divulgados en la Patente de EE.UU. Nº 7.091,213); un inhibidor del proteasoma (tal como Velcade, otro inhibidor del proteasoma (véase, por ejemplo, el documento WO 02/096933) u otro inhibidor del NF-kB, incluyendo, por ejemplo, un inhibidor de la IκK); otros inhibidores de quinasas (por ejemplo, un inhibidor de la Src, de la BCR/Abl, de la kdr, de la flt3, de la aurora-2, de la glucógeno quinasa sintasa 3 ("GSK-3"), de la quinasa del EGF-R (por ejemplo, Iressa, Tarceva, etc.), de la quinasa del VEGF-R, de la quinasa del PDGF-R, etc); un anticuerpo, un receptor soluble u otro antagonista de un receptor contra un receptor o una hormona implicada en un cáncer (incluyendo receptores tales como el EGFR, el ErbB2, el VEGFR, el PDGFR y el IGF-R; y agentes tales como Herceptina, Avastina, Erbitux, etc.); etc. Para un análisis más detallado de las terapias antineoplásicas actualizadas véase, <http://www.nci.nih.gov/>, una lista de los fármacos aprobados por la FDA en oncología en <http://www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe.htm> y el Manual Merck, decimoséptima Ed. 1999, cuyo contenido completo se incorpora al presente documento como referencia. Algunos ejemplos de otros agentes terapéuticos se mencionan en otra parte del presente documento e incluyen, entre otros, Zylprim, alemtuzumab, altretamina, amifostina, nastrozol, anticuerpos contra el antígeno de membrana específico prostático (tales como MLN-591, MLN591RL y MLN2704), trióxido de arsénico, bexaroteno, bleomicina, busulfano, capecitabina, Gliadel Wafer, celecoxib, clorambucilo, gel de cisplatino-epinefrina, cladribina, citarabina liposómica, daunorrubicina liposómica, daunorrubicina, daunomicina, dexrazoxano, docetaxel, doxorubicina, Solución B de Elliott, epirubicina, estramustina, fosfato de etopósido, etopósido, exemestano, fludarabina, 5-FU, fulvestrant, gemcitabina, gemtuzumab-ozogamicina, acetato de goserelina, hidroxiurea, idarrubicina, idarrubicina, Idamicina, ifosfamida, mesilato de imatinib, irinotecan (u otra inhibidor de la topoisomerasa, incluyendo anticuerpos tales como MLN576 (XR11576)), letrozol, leucovorina, leucovorina levamisol, daunorrubicina liposómica, melfalano, L-PAM, mesna, metotrexato, metoxsalen, mitomicina C, mitoxantrona, MLN518 o MLN608 (u otros inhibidores de la tirosina quinasa receptora flt-3, PDGF-R o c-kit), itoxantrona, paclitaxel, Pegademasa, pentostatina, porfímero de sodio, Rituximab (RITUXAN®), talco, tamoxifeno, temozolamida, tenipósido, VM-26, topotecan, toremifeno, 2C4 (u otra anticuerpo que interfiere con la señalización mediada por el HER2), tretinoína, ATRA, valrubicina, vinorelbina, o pamidronato, zoledronato u otro bisfosfonato.

Esta invención comprende adicionalmente la preparación de un compuesto de cualquiera de las Fórmulas I, II, III, IIa, IIb, IIc, IIIa, IIIb, IIIc o de cualquier otro de los compuestos de esta invención.

La invención también comprende el uso de un compuesto de la invención, o de un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento tanto de forma aguda como crónica del cáncer (incluyendo leucemias y tumores sólidos, primarios o metastásicos, incluyendo cánceres tales como los mencionados en cualquier parte del presente documento, e incluyendo cánceres que son resistentes a uno o más de otros tratamientos). Los compuestos de esta invención son útiles en la elaboración de un medicamento antineoplásico. Los compuestos de la presente invención también son útiles en la preparación de un medicamento para atenuar o prevenir trastornos a través de la inhibición de una o más quinasas tales como las Src, la kdr, la abl, etc.

Otros trastornos que pueden ser tratados con un compuesto de esta invención incluyen trastornos metabólicos, trastornos inflamatorios y osteoporosis y otros trastornos óseos. En dichos casos, el compuesto de esta invención puede ser usado en forma de una monoterapia o puede administrarse junto con la administración de otro fármaco para el trastorno, por ejemplo, un bisfosfonato en el caso de la osteoporosis o de otras enfermedades relacionadas con los huesos.

Esta invención engloba adicionalmente una composición que comprende un compuesto de la invención, incluyendo un compuesto de cualquiera de las clases o subclases descritas, incluyendo aquellos de cualquiera de las fórmulas

mencionadas anteriormente, entre otros, preferentemente en una cantidad terapéuticamente eficaz, en asociación con al menos un portador, adyuvante o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de esta invención también son útiles como patrones y reactivos para la caracterización de diversas quinasas, especialmente, pero no se limitan a, quinasas de la familia kdr y Src, así como para el estudio del papel de dichas quinasas en fenómenos biológicos y patológicos; para el estudio de las rutas de transducción intracelular de señales mediadas por dichas quinasas, para la evaluación comparativa de nuevos inhibidores de quinasas; y para el estudio de diversos cánceres en líneas celulares y en modelos animales.

3. Definiciones

En la lectura de este documento se aplica la siguiente información y definiciones salvo que se indique de otro modo. Además, salvo que se indique de otro modo, todas las apariciones de un grupo funcional son elegidas independientemente, como se recuerda en algunos casos al lector mediante el uso de una vírgula o prima para indicar simplemente que las dos apariciones pueden ser iguales o diferentes (por ejemplo, R, R', R", o Y, Y', Y" etc.).

El término "Alquilo" pretende incluir grupos hidrocarbonados no aromáticos lineales (es decir, no ramificados o acíclicos), ramificados, acíclicos o policíclicos, que están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos funcionales. Salvo que se especifique de otro modo, los grupos "alquilo" contienen entre uno y ocho, y preferentemente entre uno y seis átomos de carbono. Un alquilo C₁₋₆ pretende incluir grupos alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Un alquilo inferior se refiere a grupos alquilo que contienen entre 1 y 6 átomos de carbono. Algunos ejemplos de Alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, ciclobutilo, pentilo, isopentilo, terc-pentilo, ciclopentilo, hexilo, isohexilo, ciclohexilo, etc. El alquilo puede estar sustituido o no sustituido. Algunos grupos alquilo sustituidos ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 3-fluoropropilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, bencilo, bencilo sustituido, fenetilo, fenetilo sustituido, etc.

El término "Alcoxi" representa un subconjunto de alquilo en el que un grupo alquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de carbonos unido a través de un puente de oxígeno. Por ejemplo, "alcoxi" se refiere a grupos -O-alquilo, en los que el grupo alquilo contiene entre 1 y 8 átomos de carbono con una configuración lineal, ramificada o cíclica. Algunos ejemplos de "alcoxi" incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, t-butoxi, n-butoxi, s-pentoxi y similares.

Se entiende que "haloalquilo" incluye hidrocarburos saturados de cadena ramificada y lineal que tienen uno o más carbonos sustituidos con un halógeno. Algunos ejemplos de haloalquilo, incluyen, pero no se limitan a, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo y similares.

El término "alqueno" pretende incluir hidrocarburos con una configuración de cadena lineal, ramificada o cíclica que tienen uno o más enlaces insaturados carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena o del ciclo. Salvo que se especifique de otro modo, "alqueno" se refiere a grupos que tienen habitualmente entre dos y ocho, a menudo entre dos y seis átomos de carbono. Por ejemplo, "alqueno" puede referirse a prop-2-enilo, but-2-enilo, but-3-enilo, 2-metilprop-2-enilo, hex-2-enilo, hex-5-enilo, 2,3-dimetilbut-2-enilo y similares. Adicionalmente, los grupos alqueno pueden estar sustituidos o no sustituidos.

El término "alquino" pretende incluir cadenas hidrocarbonadas con una configuración tanto lineal, ramificado a, que tienen uno o más triples enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Salvo que se especifique de otro modo, los grupos "alquino" se refieren a grupos que tienen entre dos y ocho, preferentemente entre dos y seis carbonos. Algunos ejemplos de "alquino" incluyen, pero no se limitan a, prop-2-inilo, but-2-inilo, but-3-inilo, pent-2-inilo, 3-metilpent-4-inilo, hex-2-inilo, hex-5-inilo, etc. Adicionalmente, los grupos alquino pueden estar sustituidos o no sustituidos.

Un cicloalquilo es un subconjunto de alquilo e incluye cualquier grupo hidrocarbonado estable cíclico o policíclico con entre 3 y 13 átomos de carbono, cualquiera de los cuales está saturado. Algunos ejemplos de dicho cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, norbornilo, [2.2.2]bicyclooctano, [4.4.0]bicyclodecano, y similares, que, como en el caso de otras fracciones alquilo, puede estar opcionalmente sustituido. El término "cicloalquilo" puede usarse de forma intercambiable con el término "carbociclo".

Un cicloalqueno es un subconjunto de alqueno e incluye cualquier grupo hidrocarbonado estable cíclico o policíclico con entre 3 y 13 átomos de carbono, preferentemente con entre 5 y 8 átomos de carbono, que contiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono insaturados que pueden aparecer en cualquier punto a lo largo del ciclo. Algunos ejemplos de dicho cicloalqueno incluyen, pero no se limitan a, ciclopentenilo, ciclohexenilo y similares.

Un cicloalquino es un subconjunto de alquino e incluye cualquier grupo hidrocarbonado estable cíclico o policíclico con entre 5 y 13 átomos de carbono, que contiene uno o más triples enlaces carbono-carbono insaturados que pueden aparecer en cualquier punto a lo largo del ciclo. Como en el caso de otras fracciones alqueno y alquino, el cicloalqueno y el cicloalquino pueden estar opcionalmente sustituidos.

"Heterociclo", "heterociclilo" o "heterocíclico", según se usa en el presente documento, se refiere sistemas anulares no aromáticos que tienen entre cinco y catorce átomos en el anillo, preferentemente entre cinco y diez, en que uno o más carbonos del anillo, preferentemente entre uno y cuatro, están sustituidos por un heteroátomo tal como N, O o S. Algunos ejemplos no limitantes de anillos heterocíclicos incluyen 3-1H-bencimidazol-2-ona, (1-sustituido)-2-oxo-bencimidazol-3-ilo, 2-tetrahidrofurano, 3-tetrahidrofurano, 2-tetrahidrotiofenilo, 3-tetrahidrotiofenilo, 2-morfolinilo, 3-morfolinilo, 4-morfolinilo, 2-tiomorfolinilo, 3-tiomorfolinilo, 4-tiomorfolinilo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, 4-tiazolidinilo, diazolonilo, N-diazolonilo sustituido, 1-ftalimidinilo, benzoxanilo, benzopirrolidinilo, benzopiperidinilo, benzoxolanilo, benzotiolanilo, y benzotianilo. También está incluido en el ámbito del término "heterociclilo" o "heterocíclico", según se usa en el presente documento, un grupo en el que un anillo que contiene un heteroátomo no aromático está condensado con uno o más anillos aromáticos o no aromáticos, tales como en un indolinilo, un cromanilo, un fenantridinilo o un tetrahidroquinolinilo, en los que el radical o punto de unión está en el anillo que contiene el heteroátomo no aromático. El término "heterociclo", "heterociclilo" o "heterocíclico", tanto saturado como parcialmente insaturado, también se refiere a anillos que están opcionalmente sustituidos.

El término "arilo" usado solo o como parte de una fracción mayor, como en "aralquilo", "aralcoxi", o "ariloxialquilo", se refiere a grupos anulares aromáticos que tienen entre seis y catorce átomos de anillo, tales como fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 1-antracilo y 2-antracilo. Un anillo de "arilo" puede contener uno o más sustituyentes. El término "arilo" puede usarse de forma intercambiable con el término "anillo de arilo". "Ariilo" también incluye sistemas anulares aromáticos policíclicos condensados en los que un anillo aromático está condensado con uno o más anillos. Algunos ejemplos no limitantes de grupos anulares arilo ring útiles incluyen fenilo, hidroxifenilo, halofenilo, alcoxifenilo, dialcoxifenilo, trialcóxifenilo, alquilenodioxifenilo, naftilo, fenantrilo, antrilo, fenantro y similares, así como 1-naftilo, 2-naftilo, 1-antracilo y 2-antracilo. También está incluido en el ámbito del término "arilo", según se usa en el presente documento, un grupo en el que un anillo aromático está condensado con uno o más anillos no aromáticos, tales como en un indanilo, un fenantridinilo o un tetrahidronaftilo, en los que el radical o punto de unión está en el anillo aromático.

El término "heteroarilo", según se usa en el presente documento, se refiere a fracciones aromáticas estables heterocíclicas y poliheterocíclicas que tienen 5 - 14 átomos en el anillo. Los grupos heteroarilo grupos pueden estar sustituidos o no sustituidos o pueden comprender uno o más anillos. Algunos ejemplos de anillos de heteroarilo típicos incluyen grupos anulares monocíclicos de 5 miembros tales como tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, furilo, isotiazolilo, furazanilo, isoxazolilo, tiazolilo y similares; grupos monocíclicos de 6 miembros tales como piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo y similares; y grupos anulares heterocíclicos policíclicos tales como benzo[b]tienilo, nafto[2,3-b]tienilo, tiantrenilo, isobenzofuranilo, cromenilo, xantenilo, fenoxatienilo, indolizínilo, isoindolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, benzotiazol, bencimidazol, tetrahidroquinolina cinolinilo, pteridinilo, carbazolilo, beta-carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, perimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, isotiazolilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, y similares (véase, por ejemplo, Katritzky, Handbook of Heterocyclic Chemistry). Algunos ejemplos específicos adicionales de anillos de heteroarilo incluyen 2-furanilo, 3-furanilo, N-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-oxadiazolilo, 5-oxadiazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-pirimidilo, 3-piridazinilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 5-tetrazolilo, 2-triazolilo, 5-triazolilo, 2-tienilo, 3-tienilo, carbazolilo, bencimidazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, indolilo, quinolinilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, benzooxazolilo, bencimidazolilo, isoquinolinilo, indolilo, isoindolilo, acridinilo o benzoisoxazolilo. Los grupos heteroarilo incluyen adicionalmente un grupo en los que un anillo heteroaromático está condensado con uno o más anillos aromáticos o no aromáticos en los que el radical o punto de unión está en el anillo heteroaromático. Algunos ejemplos incluyen tetrahidroquinolina, tetrahidroisoquinolina y pirido[3,4-d]pirimidinilo, imidazo[1,2-a]pirimidilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, imidazo[1,2-a]piiridinilo, imidazo[1,2-c]pirimidilo, pirazolo[1,5-a][1.3.5]triazinilo, pirazolo[1,5-c]pirimidilo, imidazo[1,2-b]piridazinilo, imidazo[1,5-a]pirimidilo, pirazolo[1,5-b][1.2.4]triazina, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalilo, imidazotriazinilo, pirrolo[2,3-d]pirimidilo, triazolopirimidilo, piridopirazinilo. El término "heteroarilo" también se refiere a los anillos que están opcionalmente sustituidos. El término "heteroarilo" puede usarse de forma intercambiable con el término "anillo de heteroarilo" o con el término "heteroaromático".

Un grupo arilo (incluyendo la porción de arilo de una fracción aralquilo, aralcoxi o ariloxialquilo y similares) o un grupo heteroarilo (incluyendo en la porción de heteroarilo de una fracción heteroaralquilo o heteroarilalcoxi y similares) puede contener uno o más sustituyentes. Algunos ejemplos de sustituyentes adecuados en el átomo de carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo incluyen halógeno (F, Cl, Br o I), alquilo, alqueno, alquínilo, -CN, -R⁴, -OR², -S(O)_rR², (en los que r es un número entero de 0, 1 o 2), -SO₂NR²R³, -NR²R³, -(CO)YR², -O(CO)YR², -NR²(CO)YR², -S(CO)YR², -NR²C(=S)YR², -OC(=S)YR², -C(=S)YR², en los que cada aparición de Y es independientemente -O-, -S-, -NR³-, o un enlace químico bond; -(CO)YR² engloba por lo tanto -C(=O)R², -C(=O)OR², y -C(=O)NR²R³. Algunos sustituyentes adicionales incluyen -YC(=NR³)Y'R², -COCOR², -COMCOR² (en los que M es un grupo alquilo de 1 - 6 carbonos), -YP(=O)(YR⁴)(YR⁴) (incluyendo, entre otros, -P(=O)(R⁴)₂), -Si(R⁴)₃, -NO₂, -NR²SO₂R² y -NR²SO₂NR²R³. Como ilustración adicional, los sustituyentes en los que Y es -NR³ incluyen por lo tanto, entre otros, -NR³C(=O)R², -NR³C(=O)NR²R³, -NR³C(=O)OR² y -NR³C(=NH)NR²R³. El sustituyente R⁴ se selecciona de entre alquilo, alquénilo, alquínilo, cicloalquilo, cicloalquénilo, cicloalquínilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo; los sustituyentes R² y R³ se seleccionan independientemente en cada aparición de entre hidrógeno, alquilo, alquénilo,

alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, arilo, heteroarilo, heterociclo, y los sustituyentes R^2 , R^3 y R^4 pueden estar sustituidos o no sustituidos. Algunos ejemplos de sustituyentes permitidos and R^2 , R^3 y R^4 incluyen, entre otros, grupos amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, halógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, carbociclo, heterociclo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, nitro, ciano, carboxi, alcocarbonilo, alquilcarbonilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi. Algunos ejemplos ilustrativos adicionales incluyen OH protegido (tal como aciloxi), fenilo, fenilo sustituido, -O-fenilo, -O-(sustituido) fenilo, -bencilo, sustituido bencilo, -O-fenetilo (es decir, -OCH₂CH₂C₆H₅), -O-(sustituido)fenetilo. Algunas ilustraciones no limitantes de una fracción R^2 , R^3 o R^4 sustituida incluyen haloalquilo y trihaloalquilo, alcocalquilo, haloalquilo, -M-heteroarilo, -M-heterociclo, -M-arilo, -M-OR², -M-SR², -M-NR²R³, -M-OC(O)NR²R³, -M-C(=NR²)NR²R³, -M-C(=NR²)OR³, -M-P(O)R²R³, Si(R²)₃, -M-NR²C(O)R³, -M-NR²C(O)OR², -M-C(O)R², -M-C(=S)R², -M-C(=S)NR²R³, -M-C(O)NR²R³, -M-C(O)NR²-M-NR²R³, -M-NR²C(NR³)NR²R³, -M-NR²C(S)NR²R³, -M-S(O)₂R³, -M-C(O)R³, -M-OC(O)R³, -M-C(O)SR², -M-S(O)₂NR²R³, -C(O)-M-C(O)R², -MCO₂R², -M-C(=O)NR²R³, -M-C(=NH)NR²R³, y -M-OC(=NH)NR²R³ (en las que M que son grupo alquilo de 1 - 6 carbonos).

Algunos ejemplos más específicos incluyen, pero no se limitan a, clorometilo, triclorometilo, trifluorometilo, metoxietilo, alcóxifenilo, haloalquilo, -CH₂-arilo, -CH₂-heterociclo, -CH₂C(O)NH₂, -C(O)CH₂N(CH₃)₂, -CH₂CH₂OH, -CH₂OC(O)NH₂, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂CH₂NEt₂, -CH₂OCH₃, -C(O)NH₂, -CH₂CH₂-heterociclo, -C(=S)CH₃, -C(=S)NH₂, -C(=NH)NH₂, -C(=NH)OEt, -C(O)NH-ciclopropilo, C(O)NHCH₂CH₂-heterociclo, -C(O)NHCH₂CH₂OCH₃, -C(O)CH₂CH₂NHCH₃, -CH₂CH₂F, -C(O)CH₂-heterociclo, -CH₂C(O)NHCH₃, -CH₂CH₂P(O)(CH₃)₂, Si(CH₃)₃ y similares.

Un grupo alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino o heterocíclico no aromático puede contener por lo tanto uno o más sustituyentes. Algunos ejemplos de sustituyentes adecuados en dichos grupos incluyen, pero no se limitan a, los enumerados anteriormente para los átomos de carbono de un grupo arilo o heteroarilo y además incluyen los siguientes sustituyentes para un átomo de carbono saturado: =O, =S, =NH, =NNR²R³, =NNHC(O)R², =NNHCO₂R², o =NNHSO₂R², en los que R^2 y R^3 son independientemente en cada aparición hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, arilo, heteroarilo, heterociclo. Algunos ejemplos ilustrativos de sustituyentes en un grupo alifático, heteroalifático o heterocíclico incluyen grupos amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, halógeno, alquilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alcoxi, nitro, -CN, carboxi, alcocarbonilo, alquilcarbonilo, -OH, haloalcoxi o haloalquilo.

Algunos sustituyentes ilustrativos en un nitrógeno, por ejemplo, en un heteroarilo o en un anillo heterocíclico no aromático incluyen R^4 , -NR²R³, -C(=O)R², -C(=O)OR², -C(=O)SR², -C(=O)NR²R³, -C(=NR²)NR²R³, -C(=NR²)OR², -C(=NR²)R³, -COCOR², -COMCOR², -CN, -SO₂R³, S(O)R³, -P(=O)(YR²)(YR²), -NR²SO₂R³ y -NR²SC₂NR²R³, en los que cada aparición de R^4 es alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, arilo, heteroarilo y heterociclo; cada aparición de R^2 y R^3 es independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, arilo, heteroarilo y heterociclo.

Cuando un sistema anular (por ejemplo, un cicloalquilo, un heterociclo, un arilo o un heteroarilo) está sustituido con varios sustituyentes que varían dentro de un intervalo expresamente definido, se entiende que el número total de sustituyentes no excede las valencias disponibles normales en las condiciones existentes. Por lo tanto, por ejemplo, un anillo de fenilo sustituido con "p" sustituyentes (en el que "p" varía entre 0 y 5) puede tener entre 0 y 5 sustituyentes, mientras que se tiene que un anillo de piridinilo sustituido con "p" sustituyentes tiene un número de sustituyentes que varía entre 0 y 4. El número máximo de sustituyentes que puede tener un grupo en los compuestos de la invención puede ser determinado fácilmente.

Esta invención engloba únicamente aquellas combinaciones de sustituyentes y variables queden como resultado un compuesto estable o químicamente posible. Un compuesto estable o un compuesto químicamente posible es aquel que tiene una estabilidad suficiente para permitir su preparación y detección. Los compuestos preferidos de esta invención son lo suficientemente estables como para que no se vean sustancialmente alterados cuando se mantienen a una temperatura de 40 °C o menos, en ausencia de humedad o de otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos a semana.

Ciertos compuestos de esta invención pueden existir en formas tautómeras, y esta invención incluye todas esas formas tautómeras de esos compuestos salvo que se especifique de otro modo.

Salvo que se indique de otro modo, también se entiende que las estructuras representadas en el presente documento incluyen todas las formas estereoquímicas de la estructura; es decir, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico. Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales, así como las mezclas enantioméricas y diastereoméricas de los presentes compuestos están en el ámbito de la invención. Por lo tanto, esta invención engloba cada diastereómero o enantiómero sustancialmente exento de los demás isómeros (> 90 %, y preferentemente > 95 %, exento de otros estereoisómeros sobre una base molar), así como una mezcla de dichos isómeros.

Los isómeros ópticos en particular pueden ser obtenidos mediante la resolución de las mezclas racémicas de acuerdo con los procesos convencionales, por ejemplo, mediante la formación de sales diastereoisómeras, mediante

el tratamiento con un ácido o una base ópticamente activo. Algunos ejemplos de ácidos apropiados son ácido tartárico, diacetiltartárico, dibenzoiltartárico, ditoluoltartárico y alcanforsulfónico, y después la separación de la mezcla de diastereoisómeros mediante una cristalización seguida por la liberación de las bases ópticamente activas a partir de estas sales. Un proceso diferente para la separación de los isómeros ópticos implica el uso de una cromatografía en columna quiral elegida óptimamente para maximizar la separación de los enantiómeros. Otro método más implica la síntesis de moléculas diastereoisómeras covalentes haciendo reaccionar los compuestos de la invención con un ácido ópticamente puro en una forma activada, o con un isocianato ópticamente puro. Los diastereoisómeros sintetizados pueden ser separados mediante medios convencionales, tales como cromatografía, destilación, cristalización o sublimación, y después hidrolizados para proporcionar el compuesto enantioméricamente puro.

Los compuestos ópticamente activos de la invención pueden ser obtenidos mediante el uso de materiales de partida activos. Estos isómeros pueden estar en forma de un ácido libre, una base libre, un éster o una sal.

Los compuestos de esta invención pueden existir en una forma radiomarcada, es decir, dichos compuestos pueden contener uno o más átomos que contienen una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o del número másico encontrado habitualmente en la naturaleza. Algunos radioisótopos de hidrógeno, carbono, fósforo, flúor y cloro incluyen ^3H , ^{14}C , ^{32}P , ^{35}S , ^{43}F y ^{36}Cl , respectivamente. Los compuestos de esta invención que contienen dichos radioisótopos y/u otros radioisótopos de otros átomos están en el ámbito de esta invención. Se prefieren particularmente los radioisótopos tritados, es decir, ^3H , y de carbono-14, es decir, ^{14}C , por su facilidad de preparación y detectabilidad.

Los compuestos radiomarcados de esta invención pueden prepararse generalmente mediante métodos bien conocidos por los expertos en la materia. Convenientemente, dichos compuestos radiomarcados pueden prepararse mediante la realización de los procedimientos divulgados en el presente documento excepto por la sustitución de un reactivo radiomarcado fácilmente disponible por un reactivo no radiomarcado.

4. Generalidades sintéticas

El profesional tiene una bibliografía bien establecida sobre las tecnologías de transformaciones heterocíclicas y otras transformaciones químicas pertinentes, recuperación y purificación a las que recurrir, junto con la información contenida en los ejemplos que siguen, para guiarse sobre las estrategias sintéticas, los grupos protectores y otros materiales y métodos útiles para la síntesis, la recuperación y la caracterización de los compuestos de esta invención, incluyendo los compuestos que contienen las diversas elecciones para los R^t , R^a , R^b , R^c , R^d , R^e y los Anillos T, A, B, C y D.

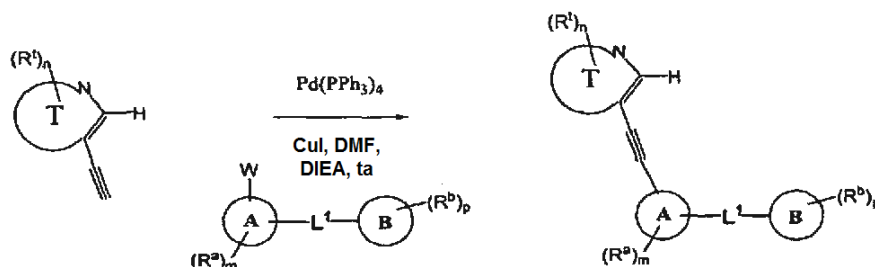
Pueden usarse diversas metodologías sintéticas para la producción de los compuestos descritos en el presente documento, incluyendo las metodologías representadas esquemáticamente a continuación. El profesional apreciará que pueden usarse grupos protectores en estas metodologías. Los "grupos protectores" son fracciones que se usan para bloquear temporalmente una reacción química en un sitio potencialmente reactivo (por ejemplo, una amina, un hidroxilo, un tiol, un aldehído, etc.), de forma que una reacción puede llevarse a cabo selectivamente en otro sitio de un compuesto multifuncional. En las formas de realización preferidas, un grupo protector reacciona selectivamente con un buen rendimiento para producir un sustrato protegido que es adecuado para las reacciones planificadas; el grupo protector deberá ser eliminable selectivamente con un buen rendimiento mediante unos reactivos fácilmente disponibles, preferentemente no tóxicos, que no ataquen indebidamente a los demás grupos funcionales presentes; el grupo protector forma preferentemente un derivado fácilmente separable (más preferentemente sin la generación de nuevos centros estereogénicos); y el grupo protector tiene preferentemente un mínimo de funcionalidades adicionales para evitar la complicación de sitios adicionales de reacción. En la materia se conocen una amplia variedad de grupos protectores y estrategias, reactivos y condiciones para su uso y eliminación. Véase, por ejemplo, "Protective Groups in Organic Synthesis" tercera Ed. Greene, T. W. y Wuts, P. G., Eds., John Wiley & Sons, Nueva York: 1999. Para una información general adicional sobre metodologías con grupos protectores (materiales, métodos y estrategias para la protección y la desprotección) y sobre otras transformaciones químicas sintéticas útiles en la producción de los compuestos descritos al presente documento, véase R. Larock, Comprehensive organic Transformations, VCH Publishers (1989); T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª Ed., John Wiley and Sons (1999); L. Fieser y M. Fieser, Fieser y Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); y L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995). El contenido completo de estas referencias se incorpora como referencia al presente documento.

También pueden elegirse aquellos reactivos enriquecidos en un isótopo deseado, por ejemplo, deuterio en lugar de hidrógeno, para crear los compuestos de esta invención que contienen dicho(s) isótopo(s). Los compuestos que contienen deuterio en lugar de hidrógeno en una o más ubicaciones, o que contienen varios isótopos de C, N, P y O, están englobados por esta invención y pueden ser usados, por ejemplo, para el estudio del metabolismo y/o de la distribución tisular de los compuestos, o para alterar la velocidad o la vía metabólica u otros aspectos del funcionamiento biológico.

Los compuestos de esta invención pueden ser sintetizados mediante el uso de los métodos descritos a continuación, junto con los métodos sintéticos conocidos en la materia de la química orgánica sintética, o mediante una variación de los mismos según apreciarán los expertos en la materia. Algunos métodos preferidos incluyen, pero no se limitan a, los descritos a continuación. Las reacciones se llevan a cabo en un disolvente apropiado para los reactivos y los materiales empleados y adecuado para la transformación que se está efectuando. Los expertos en la materia de la síntesis orgánica comprenderán que la funcionalidad presente en la molécula debería ser coherente con las transformaciones propuestas. Esto requerirá en algunos casos una cierta valoración para modificar el orden de las etapas sintéticas o para seleccionar un esquema del proceso en particular sobre otro con objeto de obtener un compuesto de la invención deseado.

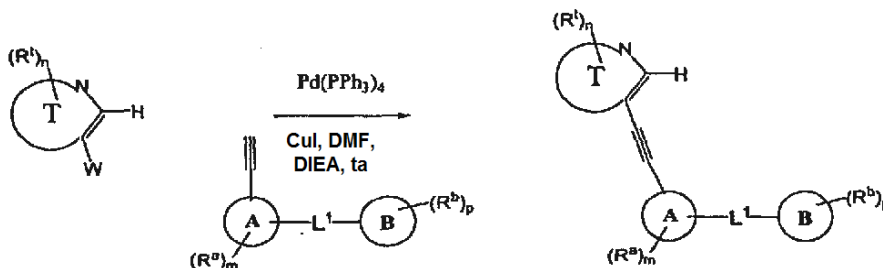
Un compuesto de la presente invención podría prepararse según se indica en el Esquema I hasta el Esquema XVII y a través de los métodos habituales conocidos por los expertos en la materia.

Se usa una reacción de acoplamiento de Sonogashira catalizada por paladio para unir la "parte superior" del Anillo T a la fracción "inferior" de [Anillo A]-[L¹]-[Anillo B] según se ilustra en el Esquema I y II. En el Esquema I, la reacción de acoplamiento se lleva a cabo con un Anillo T "superior" acetilénico y una fracción de [Anillo A]-[L¹]-[Anillo B] que ha sido activada por la presencia de un grupo reactivo W, que es un yoduro, un bromuro u otro grupo reactivo que permite la reacción de acoplamiento deseada. Las variables en el intermedio de W-[Anillo A]-[L¹]-[Anillo B] son como se han definido anteriormente, estando los Anillos A y B opcionalmente sustituidos con grupos R^a y R^b permitidos, respectivamente.



Esquema I: reacción de acoplamiento de Sonogashira

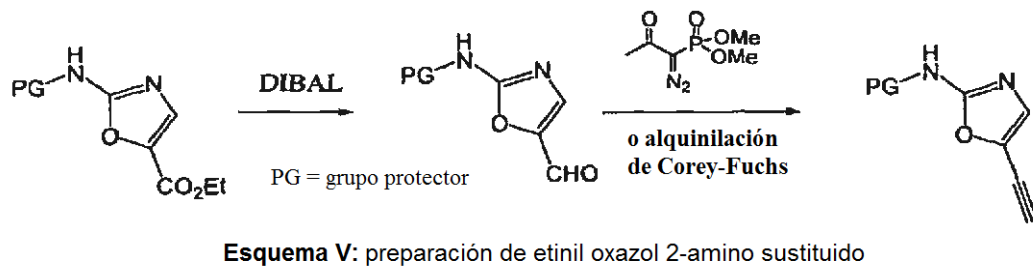
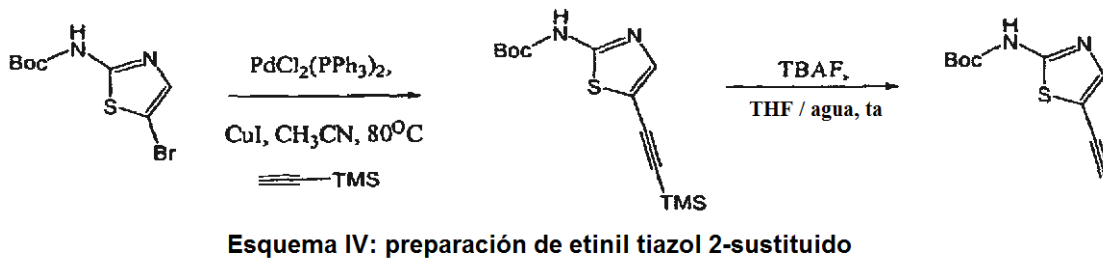
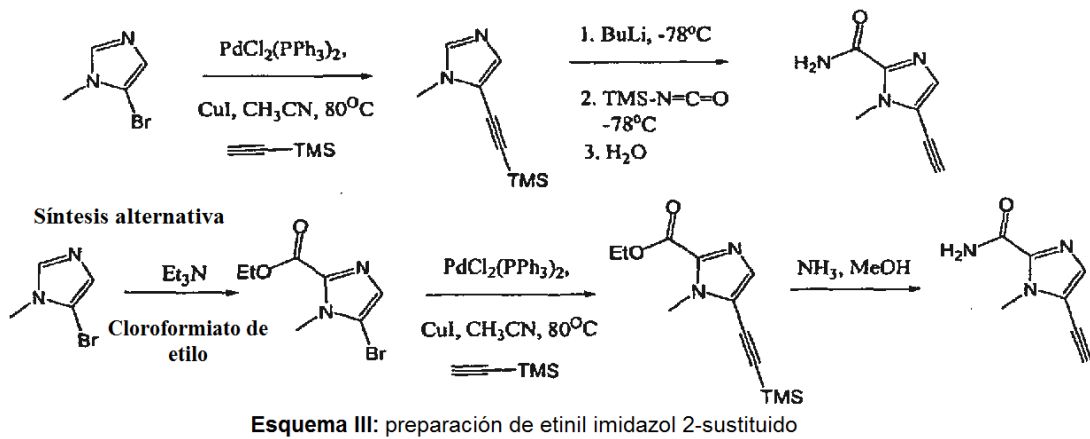
En el Esquema II se describe una reacción de acoplamiento alternativa, en la que el Anillo T está "activado" por la presencia de un grupo reactivo W (tal como yoduro o bromuro) y se acopla [Anillo A]-[L¹]-[Anillo B] acetilénico "inferior" en unas condiciones similares de acoplamiento catalizado por paladio.



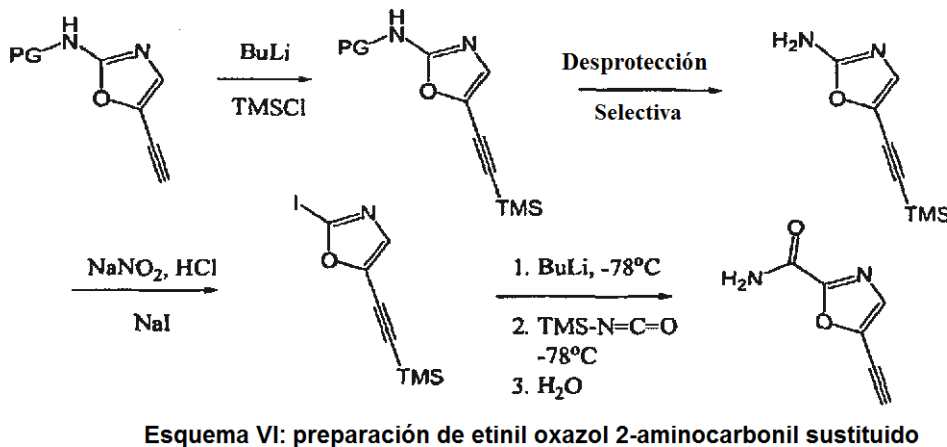
Esquema II: reacción de acoplamiento de Sonogashira alternativa

Las condiciones de acoplamiento de Sonogashira descritas en el Esquema I y II son aplicables a todos los Anillos T de heteroarilo monocíclico de esta invención y pueden ser usadas para sintetizar todos los compuestos de esta invención.

A continuación se ilustran varias metodologías sintéticas globales ilustrativas para la preparación de las fracciones del Anillo T acetilénico, basadas en transformaciones conocidas, en el Esquema III hasta el Esquema VI:



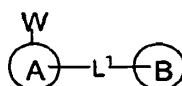
5



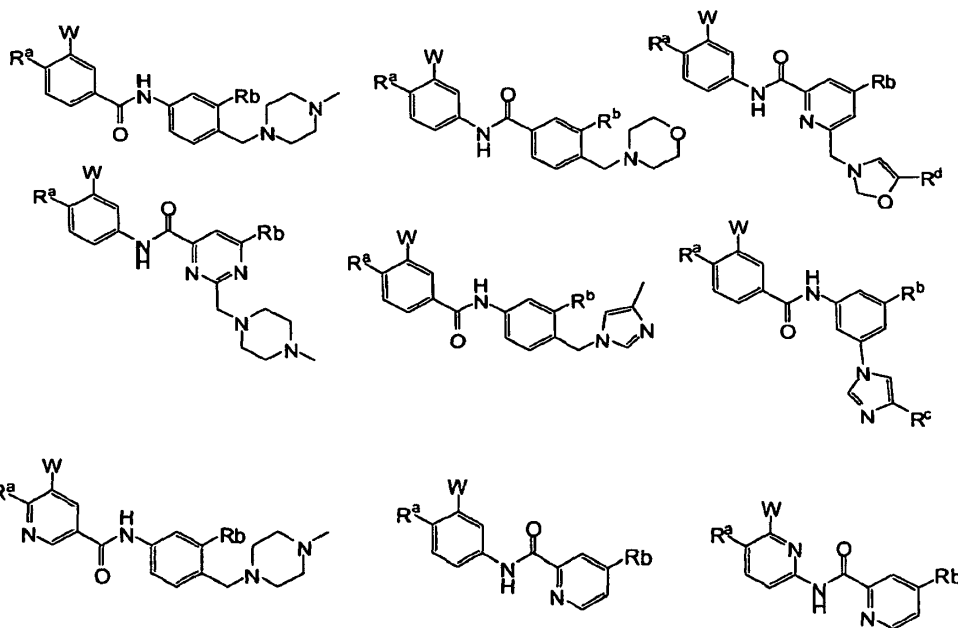
Como reconocerá el experto habitual en la materia, estos métodos la preparación de varios grupos de Anillo T acetilénico sustituido son ampliamente aplicables a otros diversos anillos de heteroarilo monocíclico no mostrados.

10

Los siguientes Esquemas VII hasta XI representan la síntesis de compuestos de fórmula W-[Anillo A]-[L¹]-[Anillo B] que son intermedios útiles en la reacción de acoplamiento descrita en los Esquemas I y II. Debería apreciarse que los intermedios de la fórmula:



son de particular interés particular ya que su reacción de acoplamiento con los anillos de as heteroarilo "superiores" produce los compuestos de la presente invención. Los grupos variables A, L¹ y B son según se han definido anteriormente y están opcionalmente sustituidos según se describe en el presente documento, y W es I o un grupo reactivo alternativo que permite la reacción de acoplamiento deseada. Algunos ilustrativos de dichos intermedios incluyen entre otros los de las siguientes estructuras:



10

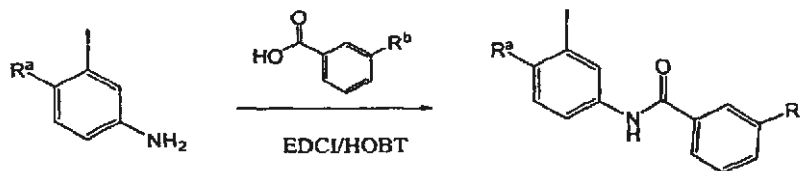
15

20

en los que las variables, por ejemplo, los grupos R^a, R^b, R^c y R^d, son según se han definido anteriormente. Por ejemplo, R^a en algunas formas de realización se eligen de entre F o alquilo, por ejemplo, Me, entre otros, y R^b en algunas formas de realización se eligen de entre Cl, F, Me, t-butilo, -CF₃ o -OCF₃ entre otros. Estos y otros compuestos de la fórmula W-[Anillo A]-[L¹]-[Anillo B] con los diversos sustituyentes permitidos son útiles para la preparación de los correspondientes compuestos de la invención según se ha definido en las diversas fórmulas, clases y subclases divulgadas en el presente documento.

Algunas rutas sintéticas ilustrativas para la preparación de los reactivos y los intermedios representativos se presentan a continuación:

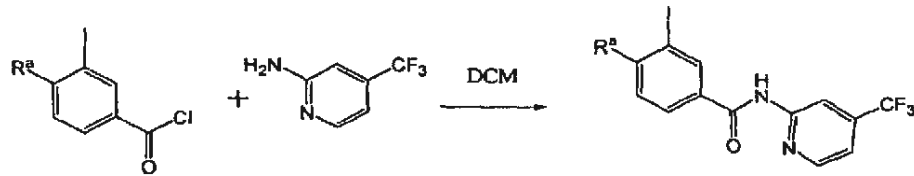
El Esquema VII describe una síntesis ilustrativa de los intermedios W-[Anillo A]-[L¹]-[Anillo B] en la que los Anillos A y B son fenilo y L¹ es NHC(O).



Esquema VII

25

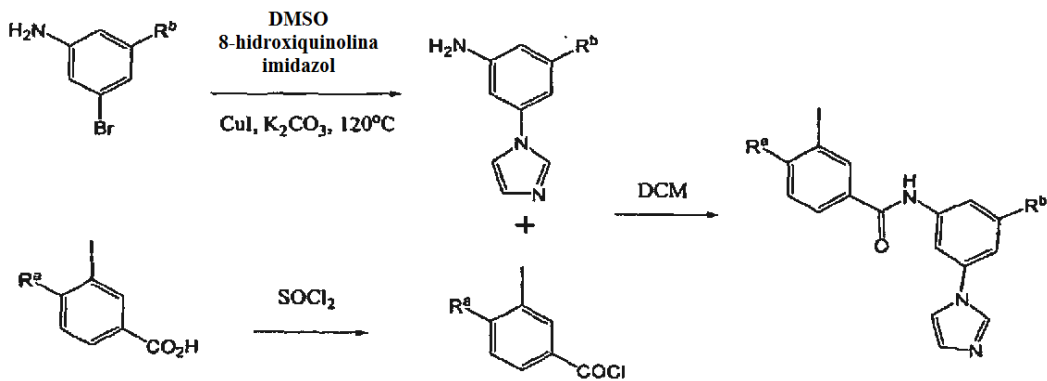
El Esquema VIII representa una variante de la anterior en la que el Anillo B es una 2-piridina y L¹ es C(O)NH (es decir, en la otra dirección).



Esquema VIII

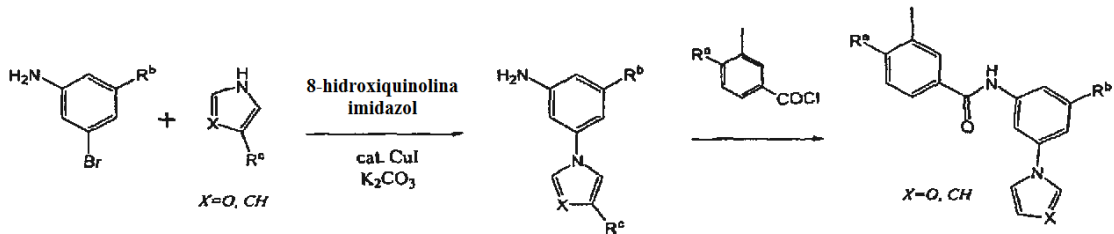
Los Esquemas IX y X, a continuación, ilustran la síntesis de W-[Anillo A]-[L¹]-[Anillo B] en la que los Anillos A y B son fenilo y el anillo C es un anillo de heteroarilo. Estos intermedios son útiles para la elaboración de los compuestos de fórmula II.

5 Más específicamente, el esquema IX describe la preparación de los intermedios en la que el Anillo C es un anillo de imidazol.



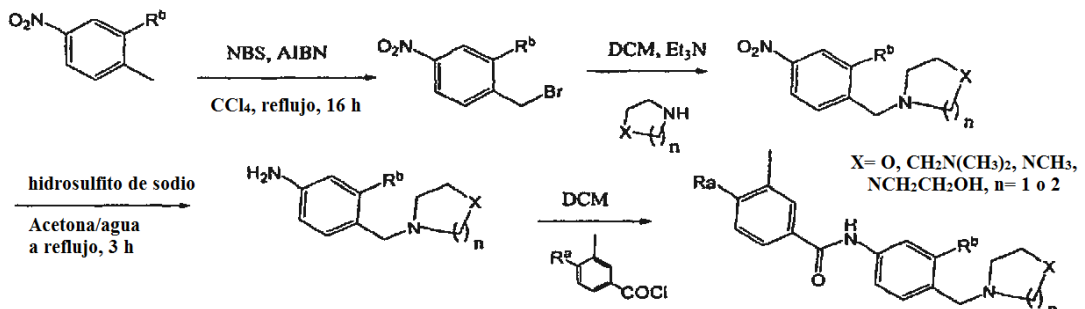
Esquema IX

10 El Esquema X describe la preparación de los intermedios en los que el Anillo C es un anillo de pirrol o de oxazol.



Esquema X

15 El Esquema XI ilustra la síntesis de W-[Anillo A]-[L¹]-[Anillo B] en la que los Anillos A y B son fenilo y un sustituyente R^b es -[L²]-[Anillo D]. Estos intermedios son útiles para la elaboración de los compuestos de fórmula III en los que el Anillo D es un heterociclo de 5 o 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos.

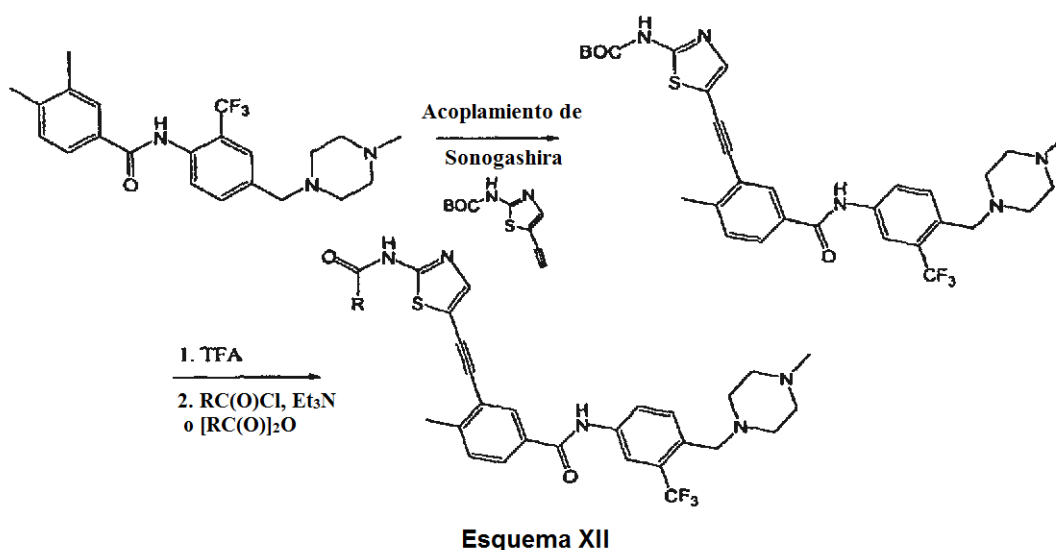


Esquema XI

En este esquema, algunos ejemplos no limitantes de los sustituyentes R^b del Anillo B son halo, por ejemplo, Cl; grupos alquilo inferior, por ejemplo, isopropilo; y grupos alquilo inferior sustituidos, por ejemplo, $-CF_3$; y algunos ejemplos no limitantes del Anillo D son N,N-dimetilpirrolidina, N-(2-hidroxietil) piperazina y N-metilpiperazina.

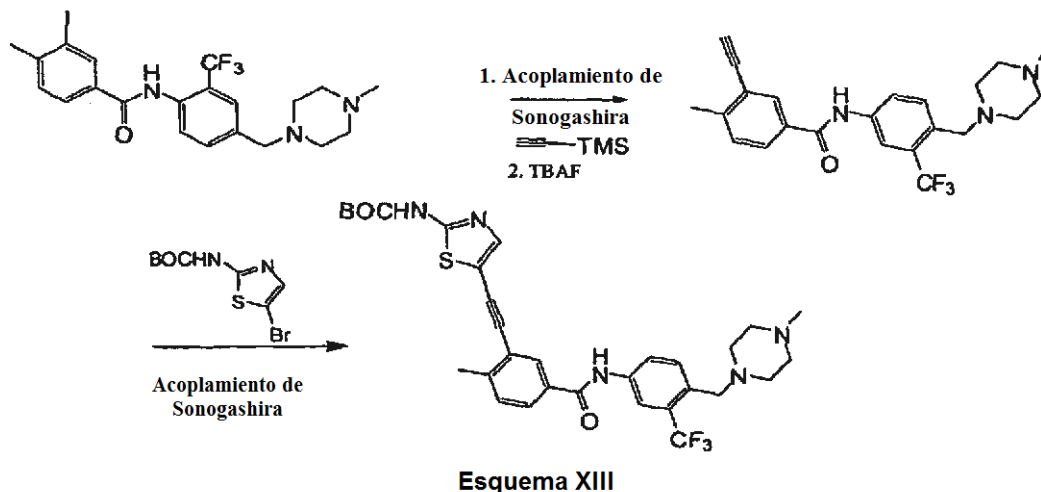
- 5 Los intermedios W-[Anillo A]-[L¹]-[Anillo B], tales como los presentados en los diversos esquemas sintéticos anteriores, pueden hacerse reaccionar con un Anillo T acetilénico mediante el uso de las condiciones de acoplamiento de Sonogashira descritas en el Esquema general I.

- 10 A continuación se representa un ejemplo en el Esquema XII, en el que la fracción del Anillo T puede ser adicionalmente derivatizada después de la etapa de acoplamiento de Sonogashira, para generar varios análogos sustituidos interesantes de esta invención.

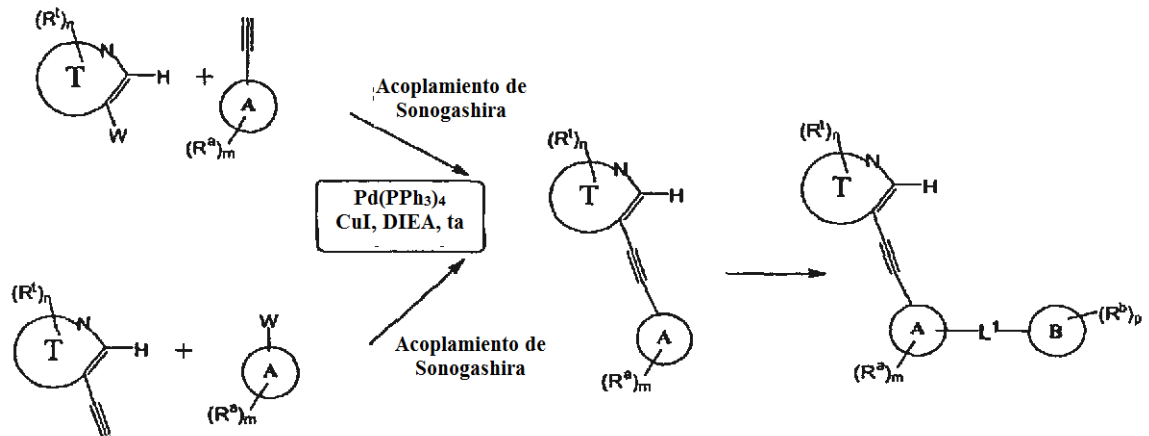


- 15 Alternativamente, los intermedios W-[Anillo A]-[L¹]-[Anillo B] pueden hacerse reaccionar en las condiciones de Sonogashira con trimetilsililacetileno, antes del acoplamiento con un Anillo T activado con yodo o bromo, como se describe por lo demás en el Esquema general II.

Un ejemplo se representa en el Esquema XIII.



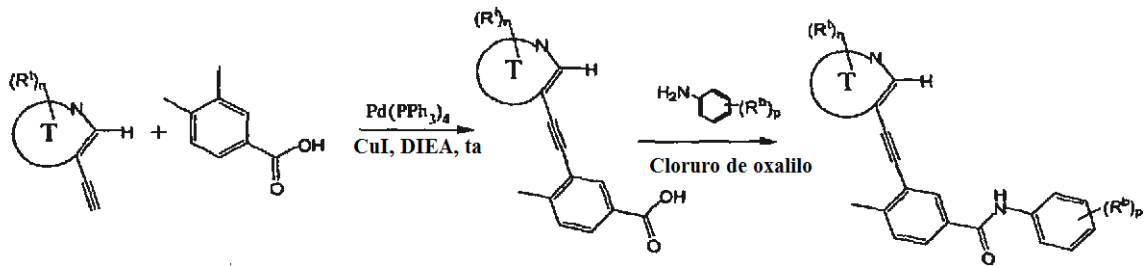
- 20 En otras formas de realización, las etapas pueden llevarse a cabo en un orden diferente. Por ejemplo, puede usarse la reacción de acoplamiento de Sonogashira para conectar el Anillo T con el Anillo A antes de unir esa porción al Anillo B y/o al [Anillo B]-[L²]-[Anillo D] y/o al [Anillo B]-[Anillo C] según se muestra en el Esquema XIV.



Esquema XIV

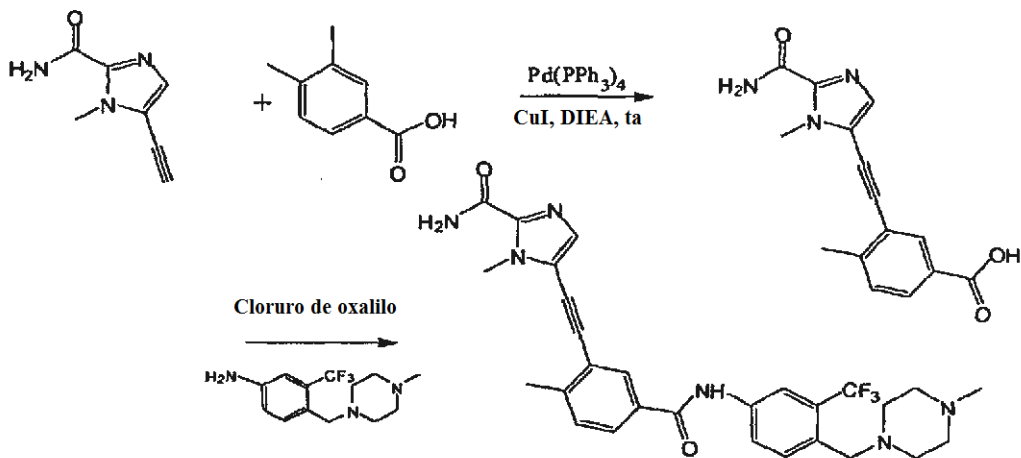
En un ejemplo no limitante en el que el Anillo A y el Anillo B son fenilo y L^1 es CONH, el Esquema XV describe el acoplamiento de Sonogashira de un Anillo T acetilénico con ácido 3-yodo-4-metilbenzoico (una fracción del Anillo A) para generar un intermedio de [Anillo T]-[Anillo A] que a continuación experimenta un acoplamiento de amida con una fracción del Anillo B opcionalmente sustituida:

5



Esquema XV

Esta metodología está ilustrada en el Esquema XVI que representa el acoplamiento de un Anillo T acetilénico (es decir, 5-etinil-1-metil-1H-imidazol-2-carboxamida) con un W-[Anillo A] sustituido (es decir, ácido 3-yodo-4-metilbenzoico), seguido de un acoplamiento de amida del intermedio resultante de [Anillo T]-[Anillo A]-COOH con una fracción de $\text{H}_2\text{N-Anillo B-L}_2\text{-Anillo C}$ (es decir, 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina):

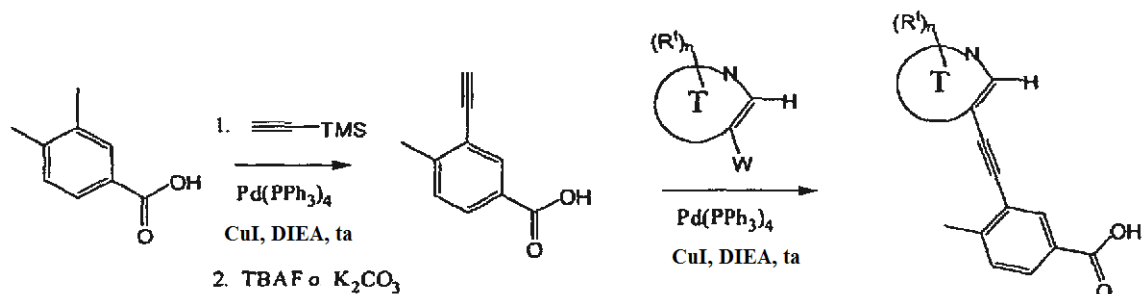


Esquema XVI

15

Alternativamente, como otra ilustración del abanico de opciones de ensamblaje del profesional, puede hacerse reaccionar el intermedio del Anillo A ácido 3-yodo-4-metilbenzoico en una reacción de Sonogashira con trimetilsililacetileno, que después de la desprotección de sililo, puede una segunda reacción de acoplamiento de Sonogashira con un Anillo T activado según se ilustra en el Esquema XVII.

5



Esquema XVII

Con unas metodologías sintéticas tales como las anteriores, combinadas con los ejemplos que siguen, la información adicional proporcionada en el presente documento y métodos y materiales convencionales, el profesional debería ser capaz de preparar la gama completa de los compuestos divulgados en el presente documento.

10

5. Usos, Formulaciones, Administración

Usos farmacéuticos; indicaciones

15

Esta invención proporciona compuestos con unas propiedades biológicas que los hacen de interés para el tratamiento o la mejora de enfermedades en las que puedan estar implicadas las quinasas, de los síntomas de dicha enfermedad o del efecto de otros acontecimientos fisiológicos mediados por las quinasas. Por ejemplo, se ha demostrado que varios de los compuestos de esta invención inhiben la actividad de tirosina quinasa de Src y de la abl, entre otras tirosina quinasas que se cree que median en el crecimiento, el desarrollo y/o la metástasis del cáncer. También se ha averiguado que varios de los compuestos de la invención poseen una potente actividad *in vitro* frente a líneas celulares cancerosas, incluyendo, entre otras, células K-562 de leucemia. Las potencias observadas han sido tanto como 10 veces más potentes que el Gleevec en ensayos antiproliferativos convencionales con células K562.

20

25

Dichos compuestos son por tanto de interés para el tratamiento de cánceres, incluyendo tanto cánceres primarios como metastásicos, incluyendo tumores sólidos así como linfomas y leucemias (incluyendo CML, AML y ALL), e incluyendo cánceres que son resistentes a otras terapias, incluyendo otras terapias que implica la administración de inhibidores de la quinasa tales como Gleevec, Tarceva o Iressa.

30

Dichos cánceres incluyen, entre otros, cánceres de mama, de cuello de útero, de colon y de recto, de pulmón, de ovarios, de páncreas, de próstata, de cabeza y cuello, del estroma gastrointestinal, así como enfermedades tales como melanoma, mieloma múltiple, linfoma no Hodgkin, melanoma, cánceres gástricos y leucemias (por ejemplo, leucemia mieloide, linfocítica, mielocítica y linfoblástica), incluyendo los casos que son resistentes a una o más de otras terapias, incluyendo, entre otras, Gleevec, Tarceva o Iressa.

35

La resistencia a otros diversos agentes antineoplásicos puede surgir a partir de una o más mutaciones en un mediador o en un efector del cáncer (por ejemplo, una mutación en una quinasa tal como la Src o la Abl) que se correlacionan con una alteración en las propiedades de unión al fármaco de la proteína, las propiedades de unión al fosfato, las propiedades de unión de la proteína, la autorregulación u otras características. Por ejemplo, en el caso de la BCR-Abl, la quinasa asociada con la leucemia mieloide crónica, la resistencia a Gleevec se ha cartografiado en diversas mutaciones BCR/Abl que están relacionadas con diversas consecuencias funcionales, incluyendo, entre otras, impedimentos estéricos de ocupación del fármaco en el sitio activo de la quinasa, alteraciones en la deformabilidad del bucle P de unión al fosfato, efectos sobre la conformación del bucle de activación que rodea el sitio activo, y otros. Véase, por ejemplo, Shah *et al.*, 2002, Cancer Cell 2, 117 - 125 y Azam *et al.*, 2003, Cell 112, 831 - 843 y las referencias citadas en esos documentos sobre ejemplos representativos de dichas mutaciones en Bcr/Abl que se correlacionan con la resistencia a fármacos. Véanse también las siguientes referencias para una información general adicional sobre la BCR/Abl, su papel mecanicista en la CML y los mecanismos y las mutaciones que confieren la resistencia a fármacos: Kurzrock *et al.*, Philadelphia chromosome-positive leukemias: from basic mechanisms to molecular therapeutics, Ann Intern Med. 20 de mayo de 2003; 138 (10): 819 - 30; O'Dwyer *et al.*, Demonstration of Philadelphia chromosome negative abnormal clones in patients with chronic myelogenous leukemia during major cytogenetic responses induced by imatinib mesylate. Leukemia. Marzo de 2003; 17 (3): 481 - 7; Hochhaus *et al.*, Molecular and chromosomal mechanisms of resistance to imatinib (STI571) therapy, Leukemia., noviembre de 2002; 16 (11): 2190 - 6; O'Dwyer *et al.*, The impact of clonal evolution on response to imatinib

50

mesylate (STI571) in accelerated phase CML. *Blood*. 1 de septiembre de 2002; 100 (5): 1628 - 33; Brazier *et al.*, Hematopathologic and cytogenetic findings in imatinib mesylate-treated chronic myelogenous leukemia patients: 14 months' experience. *Blood*. 15 de julio de 2002; 100 (2): 435 - 41; Corbin *et al.*, Analysis of the structural basis of specificity of inhibition of the Abl kinase by STI571. *J Biol Chem*. 30 de agosto de 2002; 277 (35): 32214 - 9; Wertheim *et al.*, BCR-ABL-induced adhesion defects are tyrosine kinase-independent. *Blood*. 1 de junio de 2002; 99 (11): 4122 - 30; Kantarjian *et al.*, Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia, *N Engl J Med*. 28 de febrero de 2002; 346 (9): 645 - 52. Fe de erratas en: *N Engl J Med*, 13 de junio de 2002; 346 (24): 1923; Hochhaus *et al.*, Roots of clinical resistance to STI-571 cancer therapy. *Science*. 21 de septiembre de 2001; 293 (5538): 2163; Druker *et al.*, Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. *N Engl J Med*. 5 de abril de 2001; 344 (14): 1038 - 42. Fe de erratas en: *N Engl J Med*, 19 de julio de; 345 (3): 232; Mauro *et al.*, Chronic myelogenous leukemia. *Curr Opin Oncol*. Enero de 2001; 13 (1): 3 - 7. Revisión; Kolibaba *et al.*, CRKL binding to BCR-ABL and BCR-ABL transformation. *Leuk Lymphoma*. Marzo de 1999; 33 (1 - 2): 119 - 26; Bhat *et al.*, Interactions of p62(dok) with p210(bcr-abl) and Bcr-Abl-associated proteins. *J Biol Chem*. 27 de noviembre de 1998; 273(48): 32360 - 8; Senechal *et al.*, Structural requirements for function of the Crkl adapter protein in fibroblasts and hematopoietic cells. *Mol Cell Biol*. Septiembre de 1998; 18 (9): 5082 - 90; Kolibaba *et al.*, Protein tyrosine kinases and cancer. *Biochim Biophys Acta*. 9 de diciembre de 1997; 1333 (3): F217 - 48. Revisión; Heaney *et al.*, Direct binding of CRKL to BCR-ABL es not required for BCR-ABL transformation. *Blood*. 1 de enero de 1997; 89 (1): 297 - 306; Hallek *et al.*, Interaction of the receptor tyrosine kinase p145c-kit with the p210bcr/abl kinase in myeloid cells. *Br J Haematol*. Julio de 1996; 94 (1): 5 - 16; Oda *et al.*, The SH2 domain of ABL es not required for factor-independent growth induced by BCR-ABL in a murine myeloid cell line. *Leukemia*. Febrero de 1995; 9 (2): 295 - 301; Carlesso *et al.*, Use of a temperature-sensitive mutant to define the biological effects of the p210BCRABL tyrosine kinase on proliferation of a factor-dependent murine myeloid cell line. *Oncogene*. Enero de 1994; 9 (1): 149 - 56.

De nuevo, contemplamos que los compuestos de esta invención, tanto en forma de monoterapias así como en terapias de combinación, sean útiles frente a las leucemias y otros cánceres, incluyendo los que son resistentes total o parcialmente a otros agentes antineoplásicos, incluyendo específicamente Gleevec y otros inhibidores de quinasas, e incluyendo específicamente las leucemias que implican una o más mutaciones en la BCR/Abl, dentro o fuera del dominio de la quinasa, que incluyen, pero no se limita a, las mencionadas en cualquiera de las publicaciones anteriores. Véase, en particular Azam *et al.* y las referencias citadas en ese documento sobre los ejemplos de dichas mutaciones en la BCR/Abl, que incluyen, entre otras, las mutaciones en la hendidura de unión del fármaco, el bucle P de unión al fosfato, el bucle de activación, el VAVK conservador de la lámina beta-3 de la quinasa, la hélice catalítica alfa-1 del lóbulo N pequeño, la hélice alfa-3 larga del lóbulo C grande y la región del lóbulo C secuencia abajo del bucle de activación.

Métodos farmacéuticos

El método de la invención comprende la administración a un sujeto en necesidad de la misma de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" es aquella cantidad eficaz para la destrucción o la inhibición detectable del crecimiento o de la diseminación de las células cancerosas; del tamaño o del número de tumores; o de otra medida del nivel, el estadio, la progresión o la gravedad del cáncer. La cantidad exacta requerida variará entre un sujeto y otro, dependiendo de la especie, de la edad y del estado general del sujeto, de la gravedad de la enfermedad, del agente antineoplásico en particular, de su modo de administración, del tratamiento de combinación con otras terapias, y similares.

El compuesto, o una composición que contiene el compuesto, puede administrarse mediante el uso de cualquier cantidad y de cualquier vía de administración eficaz para destruir o para inhibir el crecimiento de los tumores o de otras formas de cáncer.

Los compuestos antineoplásicos de la invención se formulan preferentemente en formas de dosificación unitarias para facilitar la administración y la uniformidad de la dosis. La expresión "forma de dosificación unitaria", según se usa en el presente documento, se refiere a una unidad físicamente individual del agente antineoplásico apropiada para el paciente que se va a tratar. Como es normalmente el caso, el uso diario total de los compuestos y de las composiciones de la presente invención será decidido por el médico tratante mediante el uso de una dependencia rutinaria de un juicio médico razonable. El nivel específico de dosis terapéuticamente eficaz para cualquier paciente u organismo en particular dependerá de diversos factores que incluyen el trastorno que se va a tratar; la gravedad del trastorno; la potencia del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; la vía y el programa de administración; el índice de metabolismo y/o de excreción del compuesto; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o coincidentes con la administración del compuesto de esta invención; y factores similares bien conocidos en la técnica médica.

Adicionalmente, después de la formulación con un portador apropiado farmacéuticamente aceptable portador en una dosis deseada, las composiciones de esta invención pueden ser administradas a seres humanos y a otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (tal como mediante un parche transdérmico, polvos, ungüentos, o gotas), sublingual, bucal, en forma de un pulverizador oral o nasal, o similares.

La dosis sistémica eficaz del compuesto estará normalmente en el intervalo de entre 0,01 y 500 mg de compuesto por kg de peso corporal del paciente, preferentemente entre 0,1 y 125 mg/kg, y en algunos casos entre 1 y 25 mg/kg, administrada en dosis individuales o múltiples. Generalmente, el compuesto puede administrarse a pacientes en necesidad de dicho tratamiento en un intervalo de dosificación diario de aproximadamente 50 y aproximadamente 2.000 mg por paciente. La administración puede ser una vez o varias veces al día, a la semana (o en algún otro intervalo de múltiples días) o con un programa intermitente. Por ejemplo, el compuesto puede administrarse una o más veces al día semanalmente (por ejemplo, cada lunes) indefinidamente o durante un periodo de semanas, por ejemplo, de 4 -10 semanas. Como alternativa, puede administrarse diariamente durante un periodo de días (por ejemplo, de 2 - 10 días), seguido de un periodo de días (por ejemplo, de 1 - 30 días) sin la administración del compuesto, repitiéndose ese ciclo indefinidamente durante un número dado de repeticiones, por ejemplo, durante 4 -10 ciclos. Como un ejemplo, un compuesto de la invención puede administrarse diariamente durante 5 días, después interrumpirse durante 9 días, después administrarse diariamente durante otro periodo de 5 días, después interrumpirse durante 9 días, y así sucesivamente, repitiendo indefinidamente el ciclo o durante un total de 4 -10 veces.

La cantidad de compuesto que será eficaz en el tratamiento o la prevención de un trastorno o de una afección en particular dependerá en parte de factores bien conocidos que afectan a la dosis del fármaco. Además, pueden emplearse opcionalmente ensayos *in vitro* o *in vivo* para ayudar a identificar los intervalos de dosificación óptimos. Una guía aproximada sobre las dosis eficaces puede extrapolarse a partir de las curvas de dosis-respuesta derivadas de sistemas de ensayo *in vitro* o con modelos animales. El nivel de dosificación preciso debe ser determinado por el médico tratante o por otro profesional sanitario, y dependerá de factores bien conocidos, que incluyen la vía de administración y la edad, el peso corporal, el sexo y la salud general del individuo; la naturaleza, la gravedad y la fase clínica de la enfermedad; el uso (o no) de terapias concomitantes; y la naturaleza y la magnitud de la modificación genética de las células del paciente.

Cuando se administra para el tratamiento o para la inhibición de un estado patológico o trastorno en particular, la dosis eficaz del compuesto de esta invención puede variar dependiendo del compuesto en particular utilizado, del modo de administración, de la afección y la gravedad de la misma, de la afección que se va a tratar, así como de diversos factores físicos relacionados con el individuo que se va a tratar. En muchos casos pueden obtenerse resultados satisfactorios cuando el compuesto es administrado en una dosis diaria de aproximadamente 0,01 mg/kg - 500 mg/kg, preferentemente de entre 0,1 y 125 mg/kg, y más preferentemente de entre 1 y 25 mg/kg. Se espera que las dosis diarias proyectadas varíen según la vía de administración. Por lo tanto, la dosificación parenteral estará a menudo en unos niveles de aproximadamente el 10 % o el 20 % de los niveles de la dosificación oral.

Cuando el compuesto de esta invención se usa como parte de un régimen de combinación, las dosis de cada uno de los componentes de la combinación se administran durante un periodo de tratamiento deseado. Los componentes de la combinación puede administrarse al mismo tiempo; bien como una forma de dosificación unitaria que contiene ambos componentes, o bien como unidades de dosificación por separado; los componentes de la combinación también pueden administrarse en momentos diferentes durante un periodo de tratamiento, o puede administrarse uno como un pretratamiento del otro.

Sobre los Compuestos

Los compuestos de la presente invención pueden existir en forma libre para el tratamiento, o cuando sea apropiado, en forma de una sal farmacéuticamente aceptable o de otro derivado. Según se usa en el presente documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que son, en el ámbito de un juicio médico razonable, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de los seres humanos y de los animales inferiores sin una excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y son acordes con una proporción de riesgo / beneficio razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables de aminas, ácidos carboxílicos, fosfonatos y otros tipos de compuestos, son bien conocidas en la materia. Por ejemplo, S. M. Berge, *et al.* describen sales farmacéuticamente aceptables con detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1 - 19 (1977), incorporado al presente documento como referencia. Las sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y la purificación de los compuestos de la invención, o por separado haciendo reaccionar la base libre o el ácido libre de un compuesto de la invención con una base o ácido adecuado, respectivamente. Algunos ejemplos de sales de adición ácida no tóxicas farmacéuticamente aceptables son las sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico, o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico, o mediante el uso de otros métodos usados en la materia tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencensulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, ciclopentanpropionato, digluconato, dodecilsulfato, etansulfonato, formato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hernisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxi-etansulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato,

metansulfonato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluensulfonato, undecanoato, valerato, y similares. Algunas sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen de sodio, de litio, de potasio, de calcio, de magnesio, y similares. Algunas sales adicionales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando sea apropiado, los cationes no tóxicos de amonio, de amonio cuaternario y de amina formados mediante el uso de contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo.

Adicionalmente, según se usa en el presente documento, la expresión "éster farmacéuticamente aceptable" se refiere preferentemente a los ésteres que se hidrolizan *in vivo* e incluyen aquellos que se degradan fácilmente en el cuerpo humano para dar lugar al compuesto parental o a una sal del mismo. Algunos grupos éster adecuados incluyen, por ejemplo, los obtenidos a partir de ácidos carboxílicos alifáticos, particularmente ácidos alcanóicos, alquenoicos, cicloalcanóicos y alcanodioicos farmacéuticamente aceptables, en los que cada fracción de alquilo o de alquenilo no tiene ventajosamente más de 6 átomos de carbono. Algunos ejemplos de ésteres en particular incluyen formiatos, acetatos, propionatos, butiratos, acrilatos y etilsuccinatos. Obviamente, los ésteres pueden formarse con un grupo hidroxilo o ácido carboxílico del compuesto de la invención.

Adicionalmente, la expresión "profármacos farmacéuticamente aceptables", según se usa en el presente documento, se refiere a aquellos profármacos de los compuestos de la presente invención que son, en el ámbito de un criterio médico razonable, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de los seres humanos y de los animales inferiores sin una excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y son acordes con una proporción de riesgo / beneficio razonable, y eficaces para su uso previsto, así como las formas dipolares, cuando sea posible, de los compuestos de la invención. El término "profármaco" se refiere a los compuestos que son transformados *in vivo* para producir el compuesto parental de la fórmula anterior, por ejemplo, mediante una hidrólisis en la sangre. Véase, por ejemplo, T. Higuchi y V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 de la A.C.S. Symposium Series, y Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Assn. y Pergamon Press, 1987, estando ambos incorporados al presente documento como referencia.

Composiciones

Se proporcionan composiciones que comprenden uno cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento (o un profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable u otro derivado farmacéuticamente aceptable del mismo), y uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables. Estas composiciones comprenden opcionalmente adicionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales. Como alternativa, un compuesto de esta invención puede administrarse a un paciente en necesidad del mismo junto con la administración de uno o más de otros regímenes terapéuticos (por ejemplo, Gleevec u otros inhibidores de quinasas, interferón, un trasplante de médula ósea, inhibidores de la transferasa de farnesilo, bisfosfonatos, talidomida, vacunas contra el cáncer, terapia hormonal, anticuerpos, radiación, etc). Por ejemplo, los agentes terapéuticos adicionales para su administración conjunta o su inclusión en una composición farmacéutica con un compuesto de esta invención pueden ser otro o más agentes antineoplásicos.

Según se describe en el presente documento, las composiciones de la presente invención comprenden un compuesto de la invención junto con un portador farmacéuticamente aceptable, que, según se usa en el presente documento, incluye cualquiera y todos los disolventes, diluyentes u otro vehículo, coadyuvantes de dispersión o de suspensión, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, según sea adecuado para la forma de dosificación en particular deseada. Remington's Pharmaceutical Sciences, decimoquinta Edición, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1975) desvela varios portadores usados en la formulación de composiciones farmacéuticas y técnicas conocidas para la preparación de los mismos. Excepto si cualquier medio portador convencional es incompatible con los compuestos de la invención, tal como produciendo cualquier efecto biológico indeseable o interactuando de otro modo de una forma perjudicial con cualquier otro componente de la composición farmacéutica, se contempla que su uso está en el ámbito de esta invención. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados, tales como carboximetil celulosa de sodio, etil celulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y cera para supositorios; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón; aceite de cártamo; aceite de sésamo; aceite de oliva; aceite de maíz y aceite de soja; glicoles; tales como propilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponantes tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua exenta de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico y soluciones de tampón de fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, saborizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes también pueden estar presentes en la composición.

Formulaciones

Esta invención también incluye una clase de composiciones que comprenden los compuestos activos de esta invención en asociación con uno o más portadores y/o diluyentes y/o adyuvantes farmacéuticamente aceptables (denominados en conjunto en el presente documento como materiales "portadores") y, si se desea, otros principios activos. Los compuestos activos de la presente invención pueden administrarse mediante cualquier vía apropiada, preferentemente en forma de una composición farmacéutica adaptada a dicha vía, y en una dosis eficaz para el tratamiento previsto. Los compuestos y las composiciones de la presente invención pueden ser administradas, por ejemplo, por vía oral oral, mucosa, tópica, rectal, pulmonar, tal como mediante un pulverizador para inhalación, o parenteral, incluyendo intravascular, intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, intraesternal y técnicas de infusión, en formulaciones de dosificación unitaria que contienen portadores, adyuvantes y vehículos convencionales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos farmacéuticamente activos de esta invención pueden ser procesados de acuerdo con los métodos convencionales de la farmacia para producir agentes medicinales para su administración a pacientes, incluyendo seres humanos y otros mamíferos.

Para su administración por vía oral, la composición farmacéutica puede estar en forma de, por ejemplo, un comprimido, una cápsula, una suspensión o un líquido. La composición farmacéutica se elabora preferentemente en forma de una unidad de dosificación que contiene una cantidad en particular del principio activo.

Algunos ejemplos de dichas unidades de dosificación son comprimidos o cápsulas. Por ejemplo, estos pueden contener una cantidad de principio activo de desde aproximadamente 1 hasta 2.000 mg, preferentemente desde aproximadamente 1 hasta 500 mg, más habitualmente desde aproximadamente 5 hasta 200 mg. Una dosis diaria adecuada para un ser humano o para otro mamífero puede variar dependiendo de la afección del paciente y de otros factores, pero, de nuevo, puede ser determinada mediante el uso de métodos rutinarios.

La cantidad de los compuestos que se administra y el régimen de dosificación para el tratamiento de una afección patológica con los compuestos y/o las composiciones de esta invención depende de diversos factores, que incluyen la edad, el peso, el sexo y el estado médico del sujeto, el tipo de enfermedad, la gravedad de la enfermedad, la vía y la frecuencia de administración y el compuesto en particular empleado. Por lo tanto, el régimen de dosificación puede variar ampliamente, pero puede ser determinado de forma rutinaria mediante el uso de los métodos habituales. Una dosis diaria típica está en el intervalo de desde 0,01 hasta 500 mg de compuesto por kg de peso corporal, preferentemente entre 0,1 y 125 mg/kg de peso corporal, y en algunos casos entre 1 y 25 mg/kg de peso corporal. Como se ha mencionado previamente, la dosis diaria puede ser administrada en una administración o puede dividirse en 2, 3, 4 o más administraciones.

Con fines terapéuticos, los compuestos activos de esta invención se combinan habitualmente con uno o más adyuvantes, excipientes o portadores apropiados para la vía de administración indicada. Si son administrados por vía oral, los compuestos pueden mezclarse con lactosa, sacarosa, almidón en polvo, ésteres de celulosa de ácidos alcanoicos, ésteres de alquil celulosa, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y de calcio del ácido fosfórico y sulfúrico, gelatina, goma de acacia, alginato de sodio, polivinilpirrolidona y/o alcohol polivinílico, y después comprimirse o encapsularse para su conveniente administración. Dichas cápsulas o comprimidos pueden contener una formulación de liberación controlada que puede estar proporcionada en una dispersión del compuesto activo en hidroxipropil metil celulosa.

En el caso de afecciones cutáneas, puede ser preferible aplicar una preparación tópica de los compuestos de esta invención en el área afectada entre dos y cuatro veces al día.

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

Cuando se formulan en un ungüento, los principios activos pueden emplearse con una base de ungüento parafínica o miscible en agua. Como alternativa, los principios activos pueden formularse en una crema con una base de crema de aceite en agua. Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir, por ejemplo, al menos un 30 % p/p de un alcohol polihídrico tal como propilenglicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol, polietilenglicol y mezclas de los mismos. La formulación tópica puede incluir deseablemente un compuesto que mejore la absorción o la penetración del principio activo a través de la piel o de otras áreas afectadas. Algunos ejemplos de dichos potenciadores de la penetración dérmica incluyen dimetilsulfóxido y los análogos relacionados.

Los compuestos de esta invención también pueden administrarse mediante un dispositivo transdérmico. Preferentemente, la administración transdérmica se llevará a cabo mediante el uso de un parche de tipo de depósito y membrana porosa o de una variedad de matriz sólida. En cualquier caso, el agente activo es administrado de forma continua desde el depósito o las microcápsulas a través de una membrana del adhesivo permeable del agente activo, que está en contacto con la piel o mucosa del receptor. Si el agente activo es absorbido a través de la piel, al receptor se le administra un flujo controlado y predeterminado del agente activo. En el caso de las microcápsulas, el agente de encapsulación también puede funcionar como membrana.

La fase oleosa de las emulsiones de esta invención puede ser constituida por ingredientes conocidos de una forma conocida. Aunque la fase puede comprender simplemente un emulsionante, puede comprender una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite, o tanto con una grasa como con un aceite. Preferentemente se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como estabilizante. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Conjuntamente, el (los) emulsionante(s) con o sin estabilizante(s) componen la denominada cera emulsionante, y la cera junto con un aceite y la grasa componen la denominada base de ungüento emulsionante, que forma la fase oleosa dispersa de las formulaciones en crema. Algunos emulsionantes y estabilizantes de la emulsión adecuados para su uso en la formulación de la presente invención incluyen Tween 60, Span 80, alcohol cetosteárico, alcohol mirístico, monoestearato de glicerilo, lauril sulfato de sodio, diestearato de glicerilo solo o con una cera, u otros materiales bien conocidos en la materia.

La elección de los aceites o las grasas adecuados para la formulación se basa en conseguir las propiedades cosméticas deseadas, dado que la solubilidad del compuesto activo en la mayoría de los aceites usados probablemente en las formulaciones farmacéuticas en emulsión es muy baja. Por lo tanto, la crema debería ser preferentemente un producto no graso, que no manche y lavable, con una consistencia adecuada para evitar pérdidas desde los tubos u otros recipientes. Pueden usarse ésteres de alquilo mono o dibásicos de cadena lineal o ramificada tales como di-isoadipato, estearato de isocetilo, diéster de propilenglicol de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una mezcla de ésteres de cadena ramificada. Estos pueden usarse solos o en combinación, dependiendo de las propiedades requeridas.

Como alternativa, pueden usarse lípidos de alto punto de fusión, tales como parafina blanda blanca y/o parafina líquida, u otros aceites minerales.

Las formulaciones adecuadas para su administración tópica en el ojo también incluyen gotas oculares en las que los principios activos se disuelven o se suspenden en un portador adecuado, especialmente un disolvente acuoso para los principios activos. Los principios activos están presentes preferentemente en dichas formulaciones en una concentración de entre el 0,5 y el 20 %, ventajosamente entre el 0,5 y el 10 % y particularmente aproximadamente del 1,5 % p/p.

Las formulaciones para su administración parenteral pueden estar en forma de soluciones o suspensiones estériles isotónicas acuosas o no acuosas. Estas soluciones y suspensiones pueden prepararse a partir de polvos o gránulos estériles mediante el uso de uno o más de los portadores o diluyentes mencionados para su uso en las formulaciones para administración oral, o mediante el uso de otros agentes dispersantes o agentes humectantes y agentes suspensores adecuados. Los compuestos pueden estar disueltos en agua, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, alcohol bencílico, cloruro de sodio, goma de tragacanto y/o en diversos tampones.

Otros coadyuvantes y modos de administración son bien y ampliamente conocidos en la técnica farmacéutica. El principio activo también puede administrarse mediante una inyección en forma de una composición con portadores adecuados que incluyen solución salina, dextrosa o agua, o con ciclodextrina (es decir, Captisol), un cosolvente de solubilización (es decir, propilenglicol) o de solubilización micelar (es decir, Tween 80).

La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o una suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer y una solución isotónica de cloruro de sodio. Además, convencionalmente se emplean aceites fijos estériles como un disolvente o medio de suspensión. Con este fin puede emplearse cualquier aceite fijo ligero, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido oleico hallan uso en la preparación de inyectables.

Para su administración pulmonar, la composición farmacéutica puede ser administrada en forma de un aerosol o con un inhalador que incluye el aerosol en polvo seco.

Los supositorios para la administración por vía rectal del fármaco pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado tal como manteca de cacao y polietilenglicoles que son sólidos a las temperaturas habituales pero líquidos a la temperatura rectal y que por lo tanto se fundirán en el recto y liberarán el fármaco.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar sometidas a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener coadyuvantes convencionales, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, tampones etc. Los comprimidos y las píldoras pueden prepararse adicionalmente con un recubrimiento entérico. Dichas composiciones también pueden comprender coadyuvantes tales como agentes humectantes, edulcorantes, saborizantes y perfumantes.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención comprenden un compuesto de las fórmulas descritas en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; un agente adicional seleccionado de entre un agente inhibidor de quinasas (una molécula pequeña, un polipéptido, un anticuerpo, etc.), un inmunosupresor, un agente antineoplásico, un agente antivírico, un agente antiinflamatorio, un agente antifúngico, un antibiótico o un compuesto antihiperproliferativo vascular; y cualquier portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Algunas composiciones alternativas de esta invención comprenden un compuesto de las fórmulas descritas en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. Dichas composiciones pueden comprender opcionalmente uno o más agentes terapéuticos, que incluyen, por ejemplo, agentes inhibidores de quinasas (una molécula pequeña, un polipéptido, un anticuerpo, etc.), inmunosupresores, agentes antineoplásicos, agentes antivíricos, agentes antiinflamatorios, agentes antifúngicos, antibióticos o compuestos antihiperproliferativos vasculares.

La expresión "portador o adyuvante farmacéuticamente aceptable" se refiere a un portador o a un adyuvante que puede administrarse a un paciente junto con un compuesto de esta invención, y que no destruye la actividad farmacéutica del mismo y no es tóxico cuando se administra en unas dosis suficientes para administrar una cantidad terapéutica del compuesto.

Algunos portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden ser usados en las composiciones farmacéuticas de esta invención incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDDS) tales como succinato de d-atocoferol polietilenglicol 1000, los tensioactivos usados en las formas de dosificación farmacéutica tales como Tweens u otras matrices de administración poliméricas similares, proteínas séricas, tales como albúmina sérica humana, sustancias tamponantes tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetil celulosa de sodio, poliácridatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y lanolina. También pueden usarse ventajosamente ciclodextrinas tales como α -, β - e γ -ciclodextrina, o derivados modificados químicamente tales como hidroxialquil ciclodextrinas, incluyendo 2 y 3-hidroxipropil ciclodextrinas, u otros derivados solubilizados, para mejorar la administración de los compuestos de las fórmulas descritas en el presente documento.

Las composiciones farmacéuticas pueden ser administradas por vía oral en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable que incluye, pero no se limita a, cápsulas, comprimidos, emulsiones y suspensiones, dispersiones y soluciones acuosas. En el caso de los comprimidos para uso oral, los portadores que se usan habitualmente incluyen lactosa y almidón de maíz. Normalmente también se añaden agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para su administración por vía oral en forma de una cápsula, algunos diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se administran por vía oral suspensiones y/o emulsiones acuosas, el principio activo puede estar suspendido o disuelto en una fase oleosa combinada con agentes emulsionantes y/o suspensores.

Si se desea pueden añadirse ciertos agentes edulcorantes, saborizantes y/o colorantes. Las composiciones farmacéuticas pueden comprender formulaciones que utilizan técnicas con liposomas o de microencapsulación, varios ejemplos de las cuales son conocidas en la materia.

Las composiciones farmacéuticas pueden ser administradas mediante un aerosol nasal o mediante inhalación. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con las técnicas bien conocidas en la materia de formulación farmacéutica, y pueden prepararse en forma de soluciones en solución salina, mediante el empleo de alcohol bencílico o de otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarburos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes, algunos ejemplos de los cuales son bien conocidos en la materia.

Combinaciones

Aunque los compuestos de la invención pueden administrarse como el único agente farmacéutico activo, también pueden ser usados junto con uno o más de otros compuestos de la invención o con uno o más de otros agentes. Cuando se administran en forma de una combinación, los agentes terapéuticos pueden formularse como composiciones por separado que son administradas al mismo tiempo o secuencialmente en momentos diferentes, o pueden administrarse los agentes terapéuticos como una única composición.

La expresión "terapia de combinación", en referencia al uso de un compuesto de esta invención junto con otro agente farmacéutico, significa la administración conjunta de cada agente de una forma sustancialmente simultánea, así como la administración de cada agente de una forma secuencial, en cualquier caso, en un régimen que proporcionará los efectos beneficiosos de la combinación farmacológica. La administración conjunta incluye, entre
 5 otras, la administración simultánea, por ejemplo, en un único comprimido, cápsula, inyección u otra forma de dosificación que tenga una proporción fija de estos agentes activos, así como la administración simultánea en múltiples formas de dosificación por separado para cada agente, respectivamente.

Por lo tanto, la administración de los compuestos de la presente invención puede ser junto con terapias adicionales conocidas por los expertos en la materia en la prevención o el tratamiento del cáncer, tales como la terapia con radiación o agentes citostáticos, agentes citotóxicos, otros agentes antineoplásicos y otros fármacos para mejorar los síntomas del cáncer o los efectos secundarios de cualquiera de los fármacos.

Sí se formulan en forma de una dosis fija, dichos productos de combinación emplean los compuestos de esta invención en los intervalos de dosificación aceptados. Los compuestos de esta invención también pueden administrarse secuencialmente con otros agentes antineoplásicos o citotóxicos cuando una formulación de combinación es inapropiada. La invención no está limitada con respecto a la secuencia de administración; los compuestos de esta invención pueden administrarse antes, simultáneamente con o después de la administración del otro agente antineoplásico o citotóxico.

Actualmente, el tratamiento convencional de los tumores primarios consiste en una extirpación quirúrgica, cuando sea apropiado, seguida por una radiación o una quimioterapia, normalmente administrada por vía intravenosa (IV). El régimen de quimioterapia típico consiste en agentes alquilantes del ADN, agentes intercalantes del ADN, inhibidores de la CDK o antimetabólicos. Las dosis de la quimioterapia usada están justo por debajo de la dosis máxima tolerada y por lo tanto las toxicidades limitantes de la dosis normalmente incluyen, náuseas, vómitos, diarrea, pérdida de cabello, neutropenia y similares.

Existe una gran cantidad de agentes antineoplásicos disponibles para uso comercial, en evaluaciones clínicas y en el desarrollo preclínico, que se seleccionarían para el tratamiento del cáncer mediante una quimioterapia de combinación farmacológica. Y existen varias categorías principales de dichos agentes antineoplásicos, a saber, agentes de tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes antimetabólicos, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes de tipo interferón y una categoría de agentes diversos.

Una primera familia de agentes antineoplásicos que podría usarse junto con los compuestos de la presente invención incluye agentes antineoplásicos del tipo antimetabólicos / inhibidores de la sintasa de timidilato. Algunos agentes antineoplásicos antimetabólicos adecuados pueden seleccionarse de entre, pero no se limitan a, el grupo que consiste en 5-FU-fibrinógeno, ácido acantifólico, aminotiadiazol, brequinar de sodio, carmofur, CGP-30694 de CibaGeigy, ciclopentil citosina, estearato fosfato de citarabina, conjugados de citarabina, DATHF de Lilly, DDFC de Merrel Dow, dezaguanina, didesoxicitidina, didesoxiguanosina, didox, DMDC de Yoshitomi, doxifluridina, EHNA de Wellcome, EX-015 de Merck & Co., fazarabina, floxuridina, fosfato de fludarabina, 5fluorouracilo, N-(21-furanidil) fluorouracilo, FO-152 de Daiichi Seiyaku, isopropil pirrolizina, LY-188011 de Lilly, LY-264618 de Lilly, metobenzaprim, metotrexato, MZPES de Wellcome, norespermidina. NSC-127716 de NCI, NSC-264880 de NCI, NSC-39661 de NCI, NSC-612567 de NCI, Warner-Lambert PALA, pentostatina, piritrexim, plicamicina, PL-AC de Asahi Chemical, TAC788 de Takeda, tioguanina, tiazofurina, TIF de Erbamont, trimetrexato, inhibidores de la tirosina quinasa, UFT de Taiho y uricitina.

Una segunda familia de agentes antineoplásicos que podría usarse junto con los compuestos de la presente invención consiste en agentes antineoplásicos de tipo alquilante. Algunos agentes antineoplásicos de tipo alquilante adecuados pueden seleccionarse de entre, pero no se limitan a, el grupo que consiste en 254-S de Shionogi, análogos de aldo-fosfamida, altretamina, anaxirona, BBR-2207 de Boehringer Mannheim, bestrabucilo, budotitanio, CA-102 de Wakunaga, carboplatino, carmustina, Chinoin-139, Chinoin-153, clorambucilo, cisplatino, ciclofosfamida, CL-286558 de American Cianamid, CY-233 de Sanofi, ciplatato, 384 de Degussa D, DACHP(My)2 de Sumimoto, difenilspiromustina, diplatino citostático, derivados de distamicina de Erba, DWA-2114R de Chugai, ITI E09, elmustina, FCE-24517 de Erbamont, fosfato de estramustina de sodio, fotemustina, Unimed G M, Chinoin GYKI-17230, hepsulfamo, ifosfamida, iproplatino, lomustina, mafosfamida, mitolactof Nippon Kayaku NK-121, NSC-264395 de NCI, NSC-342215 de NCI, oxaliplatino, PCNU de Upjohn, prednimustina, PTT-119 de Proter, ranimustina, semustina, SK&F-101772 de SmithKline, SN-22 de Yakult Honsha, espiromustina, TA-077 de Tanabe Seiyaku, tauromustina, temozolomida, teroxirona, tetraplatino y tiramelamol.

Una tercera familia de agentes antineoplásicos que podría usarse junto con los compuestos de la presente invención consiste en agentes antineoplásicos de tipo antibiótico. Algunos agentes antineoplásicos de tipo antibiótico adecuados pueden seleccionarse de entre, pero no se limitan a, el grupo que consiste en 4181-A de Taiho, aclarrubicina, actinomicina D, actinoplanona, ADR-456 de Erbamont, derivado de aeroplisinina, AN II de Ajinomoto, AN3 de Ajinomoto, anisomicinas de Nippon Soda, antraciclina, azinomicina-A, bisucaberina, BL-6859 de Bristol-Myers, BMY-25067 de Bristol-Myers, BNY-25551 de Bristol-Myers, BNY-26605 de Bristol-Myers, BNY-27557 de IBristolMyers, BMY-28438 de Bristol-Myers, sulfato de bleomicina, briostatina-1, C-1027 de Taiho, caliqueamicina,

cromoximicina, dactinomicina, daunorrubicina, DC-102 de Kyowa Hakko, DC-79 de Kyowa Hakko, DC-88A de Kyowa Hakko, DC89-AI de Kyowa Hakko, DC92-B de Kyowa Hakko, ditrisarrubicina B, DOB-41 de Shionogi, doxorubicina, doxorubicina-fibrinógeno, elsamicina-A, epirubicina, erbstatina, esorubicina, esperamicina-AI, esperamicina-Alb, FCE21954 de Erbamont, FK-973 de Fujisawa, fostriecina, FR-900482 de Fujisawa, glidobactina, gregatina-A, grincamicina, herbimicina, idarrubicina, illudinas, kazusamicina, kesarirrodinas, KM-5539 de Kyowa Hakko, KRN-8602 de Kirin Brewery, KT-5432 de Kyowa Hakko, KT-5594 de Kyowa Hakko, KT-6149 de Kyowa Hakko, LL-D49194 de American Cyanamid, ME 2303 de Meiji Seika, menogarilo, mitomicina, mitoxantrona, M-TAG de SmithKline, neoactina, NK-313 de Nippon Kayaku, NKT-01 de Nippon Kayaku, NSC-357704 de SRI International, oxalisina, oxaunomicina, peplomicina, pilatino, pirarrubicina, protramycin, pirindanicina A, RA-I de Tobishi, rapamicina, rizoxina, rodorrubicina, sibanomicina, siwenmicina, SM5887 de Sumitomo, SN-706 de Snow Brand, SN-07 de Snow Brand, sorangicina-A, esparsomicina, SS-21020 de SS Pharmaceutical, SS-7313B de SS Pharmaceutical, SS-9816B de SS Pharmaceutical, estefimicina B, 4181-2 de Taiho, talisomicina, TAN-868A de Takeda, terpentecina, trazina, tricrozarina A, U-73975 de Upjohn, UCN-10028A de Kyowa Hakko, WF-3405 de Fujisawa, Y-25024 de Yoshitomi y zorrubicina.

Una cuarta familia de agentes antineoplásicos que podría usarse junto con los compuestos de la presente invención consiste en una familia diversa de agentes antineoplásicos, que incluyen agentes que interactúan con la tubulina, inhibidores de la topoisomerasa II, inhibidores de la topoisomerasa I y agentes hormonales, seleccionados de entre, pero no limitados a, el grupo que consiste en (xcaroteno, (X-difluorometil-arginina, acitretina, AD-5 de Biotec, AHC-52 de Kyorin, alstonina, amonafida, anfetinilo, amsacrina, Angiostat, ankinomicina, anti-neoplaston A10, antineoplaston A2, antineoplaston A3, antineoplaston A5, antineoplaston AS2-1 F Henkel APD, glicinato de afidicolina, asparaginasa, Avarol, bacarina, batracilina, benfluron, benzotript, BIM-23015 de Ipsen-Beaufour, bisantreno, BNY-40481 de BristolMyers, boro-10 de Vestar, bromofosfamida, BW-502 de Wellcome, BW-773 de Wellcome, caracemida, clorhidrato de carmetizol, CDAF de Ajinomoto, clorsulfaquinoxalona, CHX-2053 de Chemes, CHX-100 de Chemex, CI-921 de Warner-Lambert, CI-937 de WarnerLambert, CI-941 de Warner-Lambert, CI958 de Warner-Lambert, clafenur, claviridena, el compuesto ICN 1259, el compuesto ICN 4711, Contracon, CPT-11 de Yakult Honsha, crisnatol, curaderm, citocalasina B, citarabina, citocitina, D-609 de Merz, maleato de DABIS, dacarbazina, dateliptinio, didemina-B, dihematoporfirin éter, dihidrolenperona, dinalina, distamicina, DM-341 de Toyo Pharmar, DM-75 de Toyo Pharmar, DN-9693 de Daiichi Seiyaku, docetaxel eliprabina, acetato de eliptinio, EPMTc de Tsumura, las epotilonas, ergotamina, etopósido, etretinato, fenretinida, FR-57704t de Fujisawa nitrato de galio, genkwadafnina, GLA-43 de Chugai, GR-63178 de Glaxo, grifolan NMF5N, hexadecilfosfocolina, HO-221 de Green Cross, homoharringtonina, hidroxurea, BTG ICRF-187, ilmofosina, isoglutamina, isotretinoína, JI-36 de Otsuka, K-477 de Ramot, K-76COONa de Otsuka, K-AM de Kureha Chemical, KI-8110 de MECT Corp, L-623 de American Cyanamid, leucorregulina, lonidamina, LU 1121 de Lundbeck, LY-186641 de Lilly, MAP de NCI (US), maricina, MDL-27048 de Merrel Dow, MEDR-340 de Medco, merbarona, derivados de merocianina, metilnilinoacridina, MGI136 de Molecular Genetics, minactivina, mitonafide, mitoquidona mopidamol, motretinina, MST-16 de Zenyaku Kogyo, N-(retinoil)aminoácidos, N-021 de Nisshin Flour Milling, N-aciladas-deshidroalaninas, nafazatrom, NCU-190 de Taisho, derivado de nocodazol, Normosang, NSC-145813 de NCI, NSC-361456 de NCI, NSC-604782 de NCI, NSC-95580 de NCI, ocreotida, ONO-112 de Ono, oquizanocina, Org-10172 de Akzo, paclitaxel, pancratistatina, pazelliptina, PD-111707 de WarnerLambert, PD-115934 de Warner-Lambert, PD-131141 de Warner-Lambert, PE-1001 de Pierre Fabre, péptido D de ICRT, piroxantrona, polihematoporfirina, ácido polipreico, porfrina Efamol, probimano, procarbazona, proglumida, nexina de proteasa I de Invitron, RA-700 de Tobishi, razoxano, RBS de Sapporo Breweries, restrictina-P, retelliptina, ácido retinoico, RP-49532 de Rhone-Poulenc, RP-56976 de Rhone-Poulenc, SK&F-104864 de SmithKline, SM-108 de Sumitomo, SMANCS de Kuraray, SP10094 de SeaPharm, espatol, derivados de espirociclopropano, espirogermanio, Unimed, SS-554 de SS Pharmaceutical, estripoldinona, estipoldiona, SUN 0237 de Suntory, SUN 2071 de Suntory, superóxido dismutasa, T-506 de Toyama, T-680 de Toyama, taxol, TEI-0303 de Teijin, tenipósido, taliblastina, TJB-29 de Eastman Kodak, tocotrienol, topotecan, Topostina, TT82 de Teijin, UCN-01 de Kyowa Hakko, UCN-1028 de Kyowa Hakko, ukraina, USB-006 de Eastman Kodak, sulfato de vinblastina, vincristina, vindesina, vinestramida, vinorelbina, vinriptol, vinzolidina, witanolidas e YM de Yamanouchi. Como alternativa, los presentes compuestos también pueden usarse en terapias conjuntas con otros agentes antineoplásicos, tales como acemanano, aclarubicina, aldesleucina, alemtuzumab, alitretinoína, alretamina, amifostina, ácido aminolevulínico, amrubicina, amsacrina, anagrelida, anastrozol, ANCEr, aneastim, ARGLABIN, trióxido de arsénico, BAM 002 (Novelos), bexaroteno, bicalutamida, broxuridina, capecitabina, celmoleucina, cetorelix, cladribina, clotrimazol, ocfosfato de citarabina, DA 3030 (Dong-A), daclizumab, denileucina difitox, desloreline, dexrazoxano, dilazep, docetaxel, docosanol, doxercalciferol, doxiluridina, doxorubicina, bromocriptina, carmustina, citarabina, fluorouracilo, diclofenaco HIT, interferón alfa, daunorrubicina, doxorubicina, tretinoína, edelfosina, edrecolomab eflornitina, emitefur, epirubicina, epoetina beta, fosfato de etopósido, exemestano, exisulind, fadrozol, filgrastim, finasterida, fosfato de fludarabina, formestano, fotemustina, nitrato de galio, gemcitabina, gemtuzumab zogamicina, combinación de gimeracilo / oteracilo / tegafur, glicopina, goserelina, heptaplatino, gonadotropina coriónica humana, alfa fetoproteína fetal humana, ácido ibandrónico, idarrubicina, (imiquimod, interferón alfa, interferón alfa, natural, interferón alfa-2, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-NI, interferón alfa-n3, interferón alfacon1, interferón alfa, natural, interferón beta, interferón beta-la, interferón beta-lb, interferón gamma, interferón gamma-la natural, interferón gamma-lb, interleucina-I beta, iobenguano, irinotecan, irsogladina, lanreotida, LC 9018 (Yakult), leflunomida, lenograstim, sulfato de lentinano, letrozol, interferón alfa de leucocitos, leuprorrelina, levamisol + fluorouracilo, liarozol, lobaplatino, lonidamina, lovastatina, masoprocol, melarsoprol, metoclopramida, mifepriestona, miltefosina, mirimostim, ARN

bicatenario desapareado, mitoguazona, mitolactol, mitoxantrona, molgramostim, nafarrelina, naloxona + pentazocina, nartograstim, nedaplatino, nilutamida, noscapina, nueva proteína estimulante de la eritropoyesis, NSC 631570 octreotida, oprelvekina, osaterona, oxaliplatino, paclitaxel, ácido pamidrónico, pegaspargasa, peginterferón alfa-2b, polisulfato sódico de pentosano, pentostatina, picibanilo, pirarrubicina, anticuerpo policlonal antitimocito de conejo, polietilenglicol interferón alfa-2a, porfímero de sodio, raloxifeno, raltitrexed, rasburicasa, etidronato de renio Re 186, RII retinamida, rituximab, romurtida, samario (153 Sm) lexidronam, sargramostim, sizofiran, sobuzoxano, sonarina, cloruro de estroncio-89, suramina, tasonermina, tazaroteno, tegafur, temoporfina, temozolomida, tenipósido, tetraclorodecaóxido, talidomida, timalfasina, tiotropina alfa, topotecan, toremifeno, tositumomab-yodo 131, trastuzumab, treosulfano, tretinoína, trilostano, trimetrexato, triptorelina, factor de necrosis tumoral alfa, natural, ubenimex, vacuna contra el cáncer de vejiga, Maruyama, vacuna, vacuna de lisado de melanoma, valrubicina, verteporfina, vinorelbina, VIRULIZIN, estimalámero de zinostatina o ácido zoledrónico; abarelix; AE 941 (Aeterna), ambamustina, oligonucleótido antisentido, bcl-2 (Genta), APC 8015 (Dendreon), cetuximab, decitabina, dexaminoglutetimida, diaziquona, EL 532 (Elan), EM 800 (Endorecherche), eniluracilo, etanidazol, fenretinidil filgrastim SDO1 (Amgen), fulvestrant, galocitabina, inmunógeno de gastrina 17, terapia génica con HLA-B7 (Vical), factor estimulante de las colonias de granulocitos y macrófagos, diclorhidrato de histamina, ibritumomab tiuxetano, ilomastat, IM 862 (Cytran), interleucina iproxifeno, LDI 200 (Milkhaus), leridistim, lintuzumab, CA 125 MAb (Biomira), MAb contra el cáncer (Japan Pharmaceutical Development), HER-2 y Fc MAb (Medarex), MAb idiotípico 105AD7 (CRC Technology), MAb idiotípico CEA (Trilex), MAb LYM yodo 131 (Techniclona), MAb polimórfico epitelial de mucina-ytrio 90 (Antisoma), marimastat, menogarilo, mitumomab, motexafina, gadolinio, MX 6 (Galderma), nelarabina, nolatrexed, proteína P 30, pegvisomant, pemetrexed, porfiromicina, prinomastat, RL 0903 (Shire), rubitecan, satraplatino, fenilacetato de sodio, ácido esparfósico, SRL 172 (SR Pharma), SU 5416 (SUGEN), SU 6668 (SUGEN), TA 077 (Tanabe), tetratiomolibdato, taliblastina, trombopoyetina, etil etiopurpurina de estaño, tirapazamina, vacuna contra el cáncer (Biomira), vacuna contra el melanoma (Universidad de Nueva York), vacuna contra el melanoma (Instituto Sloan Kettering), vacuna de oncolisado contra el melanoma (Colegio Médico de Nueva York), vacuna de lisados de células contra el melanoma vírico (Hospital Royal Newcastle) o valsopodar.

Kits de tratamiento

En otras formas de realización, la presente invención se refiere a un kit para llevar a cabo conveniente y eficazmente los métodos de acuerdo con la presente invención. En general, el paquete o el kit farmacéutico comprende uno o más recipientes que contienen uno o más de los ingredientes de las composiciones farmacéuticas de la invención. Dichos kits son especialmente adecuados para la administración de formas orales sólidas tales como comprimidos o cápsulas. Dicho kit incluye preferentemente varias dosis unitarias, y puede incluir también una tarjeta que tiene las dosis orientadas en el orden de su uso previsto. Si se desea, puede proporcionarse un recordatorio, por ejemplo, en forma de números, letras u otras marcas o con un calendario, que indica los días del programa de tratamiento en los que pueden administrarse las dosis. Opcionalmente, asociado con dicho(s) recipiente(s) puede haber un prospecto con la forma descrita por la agencia gubernamental que regulan la elaboración, el uso o la venta de productos farmacéuticos, prospecto que refleja la aprobación por parte de la agencia para la elaboración, el uso o la venta para administración a seres humanos.

Los siguientes ejemplos representativos contienen una importante información, ejemplificación y directrices adicionales que pueden adaptarse para llevar a la práctica esta invención en sus diversas formas de realización y los equivalentes de las mismas. Estos ejemplos pretenden ayudar a ilustrar la invención y no pretenden, ni deberán interpretarse que pretenden, limitar su ámbito. De hecho, varias modificaciones de la invención, y muchas otras formas de realización de la misma, además de las mostradas y descritas en el presente documento, serán evidentes para los expertos en la materia tras la revisión de este documento, incluyendo los ejemplos que siguen y las referencias a la bibliografía científica y de patentes citadas en el presente documento. Los contenidos de esas referencias citadas están incorporados en el presente documento como referencia para ayudar a ilustrar el estado de la técnica. Además, para los fines de esta invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75ª Ed., cubierta interior. Adicionalmente, los principios generales de la química orgánica, así como las fracciones funcionales específicas y la reactividad, se describen en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y en "Organic Chemistry". Morrison y Boyd (3ª Ed), el contenido completo de los cuales se incorpora como referencia en el presente documento.

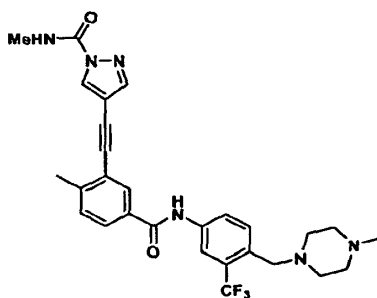
Ejemplos

Algunos de los siguientes compuestos han sido convertidos en la sal de HCl. El procedimiento general para la generación de las sales de HCl se describe a continuación:

Al producto final se añadió únicamente el suficiente MeOH saturado con HCl (g) para disolver, se enfrió hasta 0 °C durante 0,5 - 1 h, se filtró, el sólido se lavó con MeOH enfriado en hielo y después con Et₂O, y el sólido resultante se secó en un desecador a vacío para proporcionar en la mayoría de los casos la sal de tris HCl.

EJEMPLO 1

3-(1H-Pirazol-1-carboxamida-N-metil)-4-metil-N-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil) benzamida



5 *1-(Bromometil)-4-nitro-2-(trifluorometil)benzeno*: una suspensión de 2-metil-5-nitrobenzotrifluoruro (3,90 g, 19 mmol), N-bromosuccinimida (NBS, 3,56 g, 20 mmol), 2,2'-azobis(2-metilpropionitril) (AIBN, 94 mg, 0,6 mmol) en CCl₄ (40 ml) se puso a reflujo bajo N₂ durante 16 h. La HPLC indicó una conversión de aproximadamente el 50 %. Se añadió más NBS (10 mmol) y AIBN (0,6 mmol), y la mezcla se puso a reflujo durante otras 14 h. La HPLC indicó una conversión de aproximadamente el 80 %. La mezcla de reacción se enfrió, y el sólido se eliminó por filtración y se lavó con EtOAc. El filtrado combinado se lavó con NaHCO₃ acuoso, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró en un rotavapor y se secó adicionalmente a vacío. La RMN 1H muestra que la proporción entre el producto deseado y el no reaccionado 2-metil-5-nitrobenzotrifluoruro es de 75:25. Este material no se purificó, sino que se usó directamente en la siguiente etapa.

15 *1-Metil-4-(4-nitro-2-(trifluorometil)encil) piperazina*: a una solución de 1-(bromometil)-4-nitro-2-(trifluorometil)benzeno en bruto (13,33 mmol, 75 % puro) en DCM (10 ml) se añadió Et₃N (1,4 ml, 10 mmol) y 1-metilpiperazina (1,1 ml, 10 mmol). Después de agitar durante 3 h a ta, se añadió NaHCO₃ acuoso y la mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (eluyendo con un 10 % de MeOH / DCM) para proporcionar 2,21 g del producto en forma de un aceite de color amarillo.

20 *4-((4-Metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil) anilina*: se puso a reflujo una suspensión de 1-metil-4-(4-nitro-2-(trifluorometil)encil) piperazina (1,23 g, 4 mmol) e hidrosulfito de sodio (7,0 g, 85 % puro de Aldrich, 40 mmol) en acetona y agua (1:1, 20 ml) durante 3 h. Después de la refrigeración, los componentes volátiles (principalmente acetona) se eliminaron en un rotavapor, y la mezcla resultante se sometió a una filtración. El sólido se lavó concienzudamente con EtOAc. El filtrado combinado se extrajo con n-BuOH (4x), y la capa orgánica combinada se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, se secó (Na₂SO₄), se filtró, se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (eluyendo con un 5 % de MeOH / DCM, el MeOH estaba pre-saturado con amoníaco gaseoso) para proporcionar 0,71 g del producto en forma de un sólido de color amarillo pálido.

25 *3-yodo-4-metil-N-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)encil) benzamida*: se añadió el cloruro de 3-yodo-4-metilbenzoílo (0,48 g, 1,7 mmol), preparado a partir de la reacción del ácido 3-yodo-4-metilbenzoico y SOCl₂ (como se ha descrito previamente), a una solución de 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil) anilina (0,47 g, 1,7 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,26 g, 2,0 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP en THF (10 ml). Después de agitar a la ta durante 2 h, la reacción se inactivó con agua. Se añadió EtOAc y las capas se separaron. Las capas orgánicas combinadas se concentraron a sequedad y se purificaron mediante una cromatografía en gel de sílice (eluyendo con un 5 % de MeOH / DCM, el MeOH estaba pre-saturado con amoníaco gaseoso), para proporcionar 0,51 g del producto en forma de un sólido de color blanquecino.

30 *4-Metil-N-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-encil]-3-trimetilsilaniletinil-benzamida*: se puso 3-yodo-4-metil-N-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-encil]-benzamida (2,59 g, 5 mmol), Pd[(PPh₃)₄] (289 mg, 0,25 mmol), CuI (71 mg, 0,375 mmol) en un matraz schlenk. El matraz se sometió a 3 ciclos de vacío-llenado con N₂. A esta mezcla se añadió N,N-diisopropiletilamina anhidra (1,1 ml, 6 mmol), DMF (5 ml) y trimetilsilacetileno (0,92 ml, 6,5 mmol). Esta solución se agitó a la ta durante 24 h. A la mezcla de reacción se añadieron agua y EtOAc para facilitar la extracción. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y después se concentraron con un rotavapor, y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (eluyente: 5 % de MeOH en CH₂Cl₂, el MeOH estaba pre-saturado con amoníaco gaseoso) para dar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo claro con un 82 % de rendimiento (2,0 g).

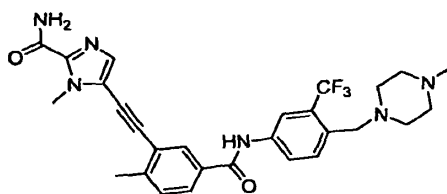
35 *3-Etinil-4-metil-N-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-encil]-benzamida*: a una solución de 4-metil-N-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-encil]-3-trimetilsilaniletinil-benzamida (2,0 g, 4,1 mmol) en THF (15 ml) se añadió 5 ml de TBAF en THF (1,0 M). Después de agitar a la ta durante 1 h, la mezcla se repartió entre H₂O y EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y después se concentraron con un rotavapor, y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (eluyente: 10 % de MeOH en CH₂Cl₂, el MeOH estaba pre-saturado con amoníaco gaseoso) para dar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo claro con un 78 % de rendimiento (1,33 g).

5 *1H-Pirazol-1-N-metil carboxamida*: a 4-yodopirazol (3 g, 15,5 mmol) en CH₂Cl₂ seco (20 ml) se añadió cloroformiato de p-nitrofenilo (3,43 g, 17 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml), seguido de TEA (2,5 ml, 18,6 mmol). Esta mezcla se agitó a la ta durante 2 h. Después, la mezcla se diluyó con un exceso de CH₂Cl₂ (60 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso al 10 %. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó para producir un sólido que se recrystalizó en Et₂O para formar un sólido de color blanco (5 g). El material resultante (1 g, 2,79 mmol) en THF (12 ml) se trató con una solución de MeNH₂ (2 ml, 2 M en THF) durante 10 minutos. La capa orgánica se evaporó hasta un sólido que se disolvió en DCM y se lavó con NaOH al 5 %. La capa orgánica se secó, se filtró y se trituró con éter para proporcionar el producto en forma de unos brillantes copos incoloros (0,55 g).

10 *3-(1H-Pirazol-1-carboxamida-N-metil)-4-metil-N-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil) benzamida*: se puso 3-etinil-4-metil-N-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-fenil]-benzamida (91 mg, 0,22 mmol), 1H-pirazol-1-N-metil carboxamida (0,2 mmol), Pd[(PPh₃)₄] (11,6 mg, 0,01 mmol), CuI (2,9 mg, 0,015 mmol) en un vial tapado con un tapón de caucho. Este vial se sometió a 3 ciclos de vacío-llenado con N₂. A esta mezcla se añadió N,N-diisopropiletilamina anhidra (0,1 ml, 0,6 mmol) y DMF (1,0 ml). La solución resultante se agitó a 80 °C durante 24 h. Después de la mezcla de reacción se enfrió, se añadieron agua y EtOAc para facilitar la extracción. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y después se concentraron con un rotavapor, y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (eluyente: MeOH al 10 % en CH₂Cl₂, el MeOH estaba pre-saturado con NH₃ gaseoso) para dar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo claro con un 56 % de rendimiento (63,0 mg): EM (M + H)⁺ 538.

20 EJEMPLO 2:

25 Amida del ácido 1-metil-5-(2-metil-5-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-fenilcarbamoiil]-feniletinil)-1H-imidazol-2-carboxílico

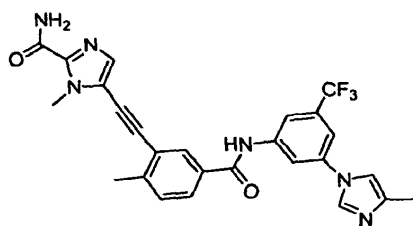


30 *Amida del ácido 5-etinil-1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico*: a una solución de 1-metil-5-trimetilsilaniletinil-1H-imidazol (1,78 g, 10 mmol) en THF (30 ml) se añadió lentamente una solución de n-BuLi en hexanos (2,5 M, 4,4 ml) a -78 °C y la suspensión resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 h. Lentamente se añadió isocianato de trimetilsililo (de Aldrich, 85 % puro, 11,76 mmol, 1,6 ml) a esta suspensión a -78 °C. Después de agitar a -78 °C durante otros 30 minutos, la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente retirando el baño refrigerante. Se añadió agua (2 ml) y MeOH (1 ml) para inactivar la reacción y la mezcla se agitó durante una noche. Se añadió más agua y EtOAc para facilitar la extracción. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y después se concentraron en un rotavapor, y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (eluyente: 40 - 60 % de EtOAc en hexanos) para dar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco con un 26 % de rendimiento (387 mg).

40 *Amida del ácido 1-metil-5-(2-metil-5-(4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-fenilcarbamoiil)-feniletinil)-1H-imidazol-2-carboxílico*: se colocaron la amida del ácido 5-etinil-1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico (33 mg, 0,22 mmol), 3-yodo-4-metil-N-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil) benzamida como se preparó en el ejemplo 1 (103,4 mg, 0,2 mmol), Pd[(PPh₃)₄] (11,6 mg, 5 mol %) y CuI (2,9 mg, 7,5 mmol %) en un vial con un tapón de caucho. La mezcla se sometió a 3 ciclos de vacío / llenado con N₂, y se añadieron DMF (1,5 ml) y N,N-diisopropiletilamina (53 µl, 0,3 mmol). La mezcla se agitó a la ta durante 16 h, y la reacción se inactivó con H₂O. Se añadieron EtOAc y más agua para la extracción. La capa orgánica combinada se secó (Na₂SO₄), se filtró, se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (eluyente: 5 % de MeOH en cloruro de metileno, el MeOH estaba pre-saturado con amoníaco gaseoso), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (65 %, 70 mg): EM (M + H)⁺ 539.

50 EJEMPLO 3:

Amida del ácido 1-metil-5-(2-metil-5-(3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenilcarbamoiil)-feniletinil)-1H-imidazol-2-carboxílico



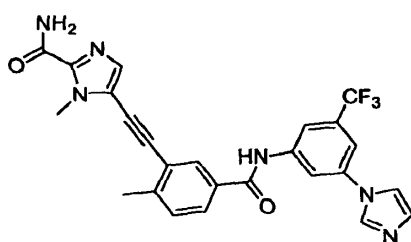
El compuesto del título se elaboró como en el ejemplo 2 mediante el uso de la amida del ácido 5-etinil-1-metil-1*H*-imidazol-2-carboxílico y 3-yodo-4-metil-*N*-(3-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil) benzamida: EM (M + H)⁺ 507.

3-(4-Metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil) bencenamida: una suspensión de 3-bromo-5-(trifluorometil) anilina (4,8 g, 20 mmol), 4-metilimidazol (1,97 g, 24 mmol), carbonato de potasio (3,04 g, 22 mmol), CuI (0,57 g, 3 mmol) y 8-hidroxiquinolina (0,44 g, 3 mmol,) en DMSO seco (20 ml) en un tubo presurizado se desgasificó burbujeando N₂ en la suspensión durante 10 minutos con agitación. El tubo se cerró herméticamente. La mezcla se calentó a 120 °C (temperatura del baño de aceite) durante 15 h. La mezcla se enfrió hasta 45 - 50 °C y se añadió NH₄OH acuoso al 14 % (20 ml). La mezcla se mantuvo a esta temperatura durante 1 h. Después de enfriar hasta la ta, se añadieron agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se hicieron pasar a través de una columna corta de gel de sílice para eliminar la mayoría de las sales azules / verdes de retirar Cu. El filtrado se secó sobre sulfato de sodio y se concentró con un rotavapor. El producto en bruto se recrystalizó en EtOAc / hexanos, proporcionando unas agujas puras de color amarillo pálido. Las aguas madre se concentraron y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (5 % de metanol / cloruro de metileno), proporcionando una segunda cosecha en forma de agujas de color amarillo pálido.

3-Yodo-4-metil-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida: se puso a reflujo ácido 3-yodo-4-metilbenzoico (2,62 g, 10 mmol) en SOCl₂ (10 ml) durante 1 h. Los componentes volátiles se eliminaron con un rotavapor y el residuo se disolvió en benceno (10 ml), se concentró a sequedad con un rotavapor y se secó adicionalmente a vacío. El cloruro de acilo resultante se añadió a una solución de 3-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil) bencenamida (2,46 g, 10,2 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (1,56 g, 12 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP en THF (20 ml). Después de agitar a la ta durante 2 h, la reacción se inactivó con agua. Se añadió EtOAc y las capas se separaron. Las capas orgánicas combinadas se concentraron a sequedad y se usaron sin purificar en la etapa de acoplamiento.

EJEMPLO 4:

Amida del ácido 5-[5-(3-Imidazol-1-il-5-trifluorometilfenilcarbamoil)-2-metil-feniletinil]-1-metil-1*H*-imidazol-2-carboxílico



Esta se elaboró como en el ejemplo 2 mediante el uso de la amida del ácido 5-etinil-1-metil-1*H*-imidazol-2-carboxílico y *N*-(3-(1*H*-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-yodo-4-metilbenzamida: EM (M + H)⁺ 493.

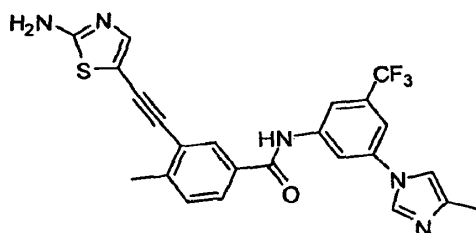
3-(1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil) anilina: una mezcla de 3-amino-5-bromobenzotrifluoruro (4,0 g, 0,0167 mol), 8-hidroxi quinolina (0,362 g, 0,0025 mol), CuI (0,476 g, 0,025 mol), imidazol (1,36 g, 0,0199 mol) y carbonato de potasio (2,52 g, 0,0183 mol) en 17 ml de DMSO (desgasificado con argón durante ~ 10 min) se calentó a 120 °C en una atmósfera de argón durante 15 h; la HPLC indicó que no había material de partida. Se añadió una solución acuosa de hidróxido de amonio al 14 % a la mezcla enfriada, y esto se agitó durante 1 h a la temperatura ambiente. Se añadieron agua (50 ml) y EtOAc (200 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante una cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyendo con EtOAc / hexanos) para proporcionar 2,51 g de producto.

N-(3-(1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-yodo-4-metilbenzamida: al ácido 3-yodo-4-metilbenzoico (3,07 g, 0,0117 mol) se añadió cloruro de tionilo (10 ml) y se pusieron a reflujo durante 2 h. Se eliminó cuidadosamente el exceso de cloruro de tionilo y el cloruro de ácido resultante se secó a vacío durante 2 h. El residuo se disolvió después en DCM (anhidro, 25 ml) y se enfrió en hielo. A la solución enfriada se añadió 3-(1*H*-imidazol-1-il)-5-

(trifluorometil) anilina (3,46 g, 0,0152 mol) en DCM seguido de la adición gota a gota de diisopropiletilamina (8,2 ml, 0,047 mol). Esto se agitó a la temperatura ambiente durante 21 h. El sólido de color blanco que se separó se filtró y se lavó con agua y se secó para proporcionar 4,65 g de producto. Pudo obtenerse producto adicional a partir del filtrado después de una concentración y una purificación mediante una cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con EtOAc / hexanos.

EJEMPLO 5:

3-[(2-Amino-1,3-tiazol-5-il)etininil]-4-metil-N-[3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil] benzamida



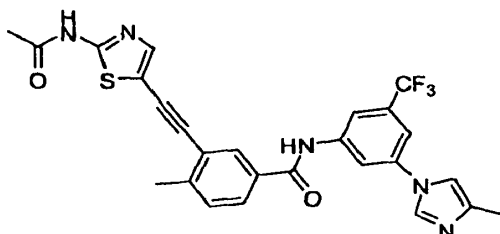
{5-[(Trimetilsilil)etininil]-1,3-tiazol-2-il} carbamato de *terc*-butilo: se calentó una mezcla de (5-bromo-1,3-tiazol-2-il) carbamato de *terc*-butilo (2,79 g, 10 mmol), etiniltrimetilsilano (1,27 g, 13 mmol), Pd(PPh₃)₄ (578 mg, 0,5 mmol), CuI (143 mg, 0,75 mmol) y diisopropiletilamina (1,94 g, 15 mmol) en DMF (10 ml) a 50 °C durante una noche en una atmósfera de N₂. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró y el producto en bruto se purificó mediante una cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyendo con un 20 % de EtOAc / hexanos) para dar un sólido de color amarillo (2,55 g, 86 %).

{5-[(2-Metil-5-[[3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]carbamoil]fenil)etininil]-1,3-tiazol-2-il} carbamato de *terc*-butilo: se agitó una mezcla de {5-[(trimetilsilil)etininil]-1,3-tiazol-2-il} carbamato de *terc*-butilo (166 mg, 0,56 mmol), 3-yodo-4-metil-N-[3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil] benzamida (247 mg, 0,51 mmol), Pd(PPh₃)₄ (29 mg, 0,025 mmol), CuI (7,1 mg, 0,0375 mmol), TBAF (1,0 M en THF, 0,62 ml, 0,62 mmol) y diisopropiletilamina (0,14 ml, 0,78 mmol) en 3,0 ml de DMF a la temperatura ambiente durante una noche en una atmósfera de N₂. La reacción se inactivó con H₂O. Se añadieron EtOAc y más agua para la extracción. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, se concentraron, y el residuo resultante se purificó mediante una cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyendo con un 10 % de MeOH en CH₂Cl₂) para dar el producto deseado en forma de un sólido de color parduzco (216 mg, 73 %).

3-[(2-Amino-1,3-tiazol-5-il)etininil]-4-metil-N-[3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil] benzamida: la solución de {5-[(2-metil-5-[[3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]carbamoil]fenil)etininil]-1,3-tiazol-2-il} carbamato de *terc*-butilo (216 mg) en TFA / CH₂Cl₂ (10 ml, 1:1) se agitó a la temperatura ambiente durante 1 h. Los componentes volátiles se eliminaron en un rotavapor y el residuo se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso. La capa orgánica combinada se secó (Na₂SO₄), se filtró, se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante una cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyendo con un 10 % de MeOH en CH₂Cl₂) para dar el producto deseado en forma de un sólido de color parduzco (170 mg, 95 %): 482 m/z (M + H).

EJEMPLO 6:

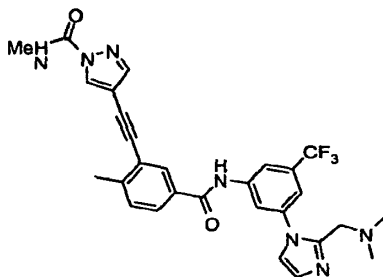
3-[(2-(Acetilamino)-1,3-tiazol-5-il)etininil]-4-metil-N-[3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil] benzamida



Se calentó una solución de 3-[(2-amino-1,3-tiazol-5-il)etininil]-4-metil-N-[3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil] benzamida (100 mg) en Ac₂O (10 ml) a 130 °C durante 2 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, los componentes volátiles se eliminaron a vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, se concentraron, y el residuo resultante se purificó mediante una cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyendo con un 10 % de MeOH en CH₂Cl₂) para dar el producto deseado en forma de un sólido de color parduzco (105 mg, 96 %): 524 m/z (M + H).

EJEMPLO 7

Potencial Síntesis de la 4-[(5-[(3-(2-[(dimetilamino)metil]-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]carbamoil)-2-metilfenil]etnil]-N-metil-1H-pirazol-1-carboxamida



El compuesto del título puede ser sintetizado a partir de 1H-pirazol-1-N-metilcaboxamida y N-[3-(2-[(dimetilamino)metil]-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]-3-etnil-4-metilbenzamida de una forma similar a la descrita para el Ejemplo 1.

1-(1H-Imidazol-2-il)-N,N-dimetilmetanamina: a un matraz de fondo redondo de dos cuellos equipado con un condensador de reflujo y un embudo de adición igualador de presiones, se añadió 2-imidazolcarboxaldehído (6 g, 62,5 mmol) en MeOH (60 ml). A esta suspensión (a la temperatura ambiente) se añadió una solución de dimetilamina (acuosa al 40 %, 60 ml) a una rápida velocidad de goteo (20 min). Una vez completada la adición se añadió en porciones CUIDADOSAMENTE borhidruro de sodio sólido (7 g, 186,8 mmol,) durante 45 min. Después de cada porción se producía espuma, y la temperatura interna se dejó mantener a ~50 °C sin una refrigeración externa. Después, la mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 3 h y se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente durante una noche. El contenido de la reacción se concentró a vacío y el residuo resultante se recogió en EtOAc (2 x 30 ml) se lavó con salmuera y con CHCl₃ (4 x 100 ml). El extracto de EtOAc se desechó. El extracto de CHCl₃ se secó sobre (NaSO₄) se filtra y se concentró a vacío para dar 3,7 g del producto deseado en forma de un sólido ceroso.

3-(2-((Dimetilamino)metil)-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil) anilina: se disolvieron 3-amino-5-bromobenzotrifluoruro (6 g, 25 mmol) y 1-(1H-imidazol-2-il)-N,N-dimetilmetanamina (3,7 g, 29,6 mmol) en DMSO anhidro (25 ml). A esto se añadió CuI (0,95 g, 7,5 mmol), 8-hidroxi quinolina (0,72 g, 7,5 mmol) y K₂CO₃ (6,9 g, 50 mmol). La mezcla se agitó vigorosamente y se desgasificó con N₂ durante 15 minutos. El matraz se equipó después con un condensador y se calentó a 120 °C durante 18 h. La mezcla heterogénea resultante se enfrió hasta la ta, se vertió en NH₄OH acuoso al 14 % (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). Los extractos combinados se secaron sobre NaSO₄ y se concentraron a vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH / DCM (5:95) para formar 3,5 g del producto deseado en forma de un material de color tostado: 285 m/z (M + H).

N-(3-(2-((Dimetilamino)metil)-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-yodo-4-metilbenzamida: se añadió gota a gota cloruro de 3-yodo-4-metilbenzoilo (2,2 g, 7,88 mmol) disuelto en THF anhidro (13 ml), a una solución de 3-(2-((dimetilamino)metil)-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil) anilina (1,5 g, 5,5 mmol), DIPEA (2,1 ml, 11,8 mmol) en THF (30 ml) a ~5 °C. La solución resultante se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo en bruto se disolvió de nuevo en CH₂Cl₂ y se lavó con NaOH 1 N. La capa orgánica se lavó después con agua y salmuera, después se secó sobre NaSO₄ antes de ser concentrada a vacío. El residuo de color marrón se trituró después en una mezcla de hexanos / DCM para precipitar 1,4 g del producto deseado en forma de un polvo blanquecino: 529 m/z (M + H).

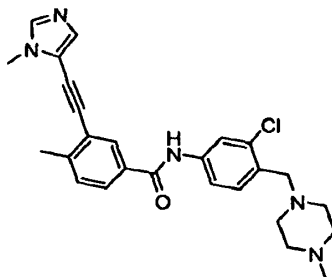
Potencial síntesis de N-[3-(2-[(dimetilamino)metil]-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]-4-metil-3-[(trimetilsilil)etnil] benzamida: se colocan N-(3-(2-((dimetilamino)metil)-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-yodo-4-metilbenzamida (5 mmol), Pd[(PPh₃)₄] (289 mg, 0,25 mmol), CuI (71 mg, 0,375 mmol) en un matraz Schlenk. El matraz se somete a 3 ciclos de vacío-llenado con N₂. A esta mezcla se añade N,N-diisopropiletamina anhidra (1,1 ml, 6 mmol), DMF (5 ml) y trimetilsililacetileno (0,92 ml, 6,5 mmol). Esta solución se agita a la ta durante 24 h. Se añaden agua y EtOAc a la mezcla de reacción para facilitar la extracción. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y después se concentran en un rotavapor, y el residuo se purifica sobre una columna de gel de sílice (eluyente: 5 % de MeOH en CH₂Cl₂, el MeOH estaba pre-saturado con amoniaco gaseoso) para dar el producto deseado.

Potencial síntesis de N-[3-(2-[(dimetilamino)metil]-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]-3-etnil-4-metilbenzamida: a una solución de N-[3-(2-[(dimetilamino)metil]-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]-4-metil-3-[(trimetilsilil)etnil] benzamida (4,1 mmol) en THF (15 ml) se añaden 5 ml de TBAF en THF (1,0 M). Después de agitar a la ta durante 1 h, la mezcla se reparte entre H₂O y EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y después se concentran en un rotavapor, y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (eluyente: 10 % de MeOH en CH₂Cl₂, el MeOH estaba pre-saturado con amoniaco gaseoso) para dar el producto deseado.

EJEMPLO 8

Potencial síntesis de la N-{3-cloro-4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-4-metil-3-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)etininil] benzamida:

5



El compuesto del título puede ser sintetizado de acuerdo con el Ejemplo 2, a partir del 5-etinil-1-metil-1H-imidazol (preparado a partir de la desprotección del 1-metil-5-trimetilsilaniletinil-1H-imidazol) y N-(3-cloro-4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil)-3-yodo-4-metilbenzamida.

10

1-(Bromometil)-2-cloro-4-nitro-benceno: se calentó a reflujo una suspensión de 2-cloro-4-nitrotolueno (10,0 g, 58,3 mmol), N-bromosuccinimida (NBS, 10,9 g, 61,2 mmol) y 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (AIBN, 0,29 g, 1,75 mmol) en 120 ml de CCl₄ en una atmósfera de N₂ durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el sólido se filtró y se lavó con EtOAc. El filtrado combinado se lavó con NaHCO₃ acuoso, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró en un rotavapor y se secó adicionalmente a vacío. La RMN ¹H indicaba que la proporción entre el producto deseado y el 2-cloro-4-nitrotolueno sin reaccionar era de 50:50. Este material se usó directamente en la siguiente etapa.

15

1-(2-Cloro-4-nitrobencil)-4-metilpiperazina: a una solución de 1-(bromometil)-2-cloro-4-nitro-benceno en bruto (29,1 mmol; 50 % puro) en 30 ml de DCM se añadió Et₃N (4,2 ml, 30 mmol) y 1-metilpiperazina (3,4 ml, 30 mmol). Después de agitar durante 3 h a la temperatura ambiente, se añadió NaHCO₃ acuoso y la mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (eluyendo con un 5 % de MeOH / DCM) para proporcionar 6,80 g de producto en forma de un aceite de color amarillo oscuro.

20

3-Cloro-4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil] anilina: a una solución de 1-(2-cloro-4-nitrobencil)-4-metilpiperazina (0,96 g, 3,6 mmol) en MeOH / agua (4:1, 50 ml) se añadieron 1,80 g (33,7 mmol) de NH₄Cl y 1,47 g (26,3 mmol) de polvo de Fe y la mezcla se calentó a reflujo en una atmósfera de N₂ durante 2 h (la HPLC no indicaba progresión). A esto se añadieron 4 ml de ácido acético glacial y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h adicionales. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró, y el filtrado se concentró. El residuo se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado, la capa acuosa separada se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. Después de concentrar, el producto en bruto se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (eluyendo con un 5 - 7 % de MeOH / DCM; gel de sílice desactivada con un 1 % de trietilamina / DCM) para proporcionar 0,53 g de producto.

30

35

Potencial síntesis alternativa de la N-{3-cloro-4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-4-metil-3-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)etininil] benzamida:

5-etinil-1-metil-1H-imidazol: a una solución de 1-metil-5-trimetilsilaniletinil-1H-imidazol (1,39 mol) en un volumen de acetato de etilo de 10 x y un volumen de metanol de 1,5 x se añaden dos equivalentes y medio de carbonato de potasio a la temperatura ambiente y la solución se agitó durante 1 hora. El carbonato de potasio se elimina mediante filtración y la corriente orgánica se lava con agua y con una solución saturada de cloruro de sodio (dos o más veces). Las fases acuosas pueden combinarse y extraerse de nuevo con acetato de etilo. Las corrientes orgánicas pueden combinarse después y concentrarse a vacío hasta aproximadamente 0,5 l. Los sólidos pueden dejarse precipitar después de concentrar. La suspensión se enfría, por ejemplo, hasta aproximadamente -5 °C, se almacena durante una noche, se filtra y se lava con aproximadamente 0,3 l de acetato de etilo frío. Los sólidos pueden secarse después a vacío.

40

45

El ácido 4-metil-3-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)etininil] benzoico puede prepararse de una forma similar a la descrita anteriormente para la reacción de Sonogashira. Pueden usarse 5-etinil-1-metil-1H-imidazol y ácido 3-yodo-4-metilbenzoico como compañeros de acoplamiento. Como alternativa, el disolvente (DMF) puede ser sustituido por acetato de etilo y la base (base de Hunig) puede ser sustituida por trietilamina. El producto puede ser aislado mediante filtración de la mezcla de reacción en bruto. La torta de filtro se lava secuencialmente con un disolvente tal como acetato de etilo y después con agua, después se seca en un horno de vacío. La purificación adicional puede llevarse a cabo suspendiendo los sólidos en agua ajustada a pH 3 con la adición de HCl concentrado. Después de la filtración y de un lavado con agua, el producto puede secarse en un horno de vacío.

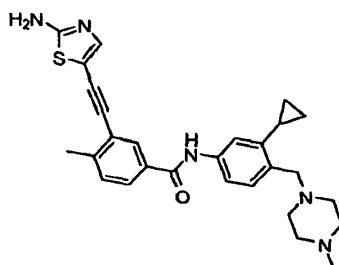
50

55

N-{3-cloro-4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-4-metil-3-[(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)etnil] benzamida: se disuelve ácido 4-metil-3-[(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)etnil] benzoico (18 mmol) en cloruro de metileno (100 ml). A esta solución se añaden 3 equivalentes de 4-metilmorfolina (NMM), seguido de 1,05 equivalentes de cloruro de oxalilo. Después de agitar a la temperatura ambiente durante 30 minutos, se añaden 0,8 equivalentes de 3-cloro-4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil] anilina (preparada como anteriormente) junto con 5 moles % de DMAP. Después de una agitación inicial a la temperatura ambiente, la mezcla se lleva a reflujo y se agita durante una noche. Después de 16 h se añaden 0,2 equivalentes de adicionales de la anilina, llevando la carga total hasta 1 equivalente. La mezcla puede agitarse después durante 2 h adicionales, inactivarse con agua y separar las capas. La capa acuosa puede extraerse con cloruro de metileno (2 x 50 ml) y los extractos combinados pueden lavarse con agua. Las capas combinadas de cloruro de metileno pueden evaporarse entonces, y el residuo se disuelve en 100 ml de acetato de etilo (20 ml). Después de reposar durante 1 h, el producto se deja cristalizar. La mezcla se enfría, por ejemplo, hasta 0 °C, se filtra, y el producto sólido se lava con etilo acetato frío.

EJEMPLO 9

Potencial síntesis de la 3-[(2-amino-1,3-tiazol-5-il)etnil]-*N*-(3-ciclopropil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil)-4-metilbenzamida:



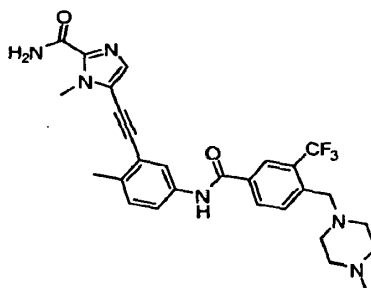
El compuesto del título puede ser sintetizado a partir de (5-etnil-1,3-tiazol-2-il) carbamato de *tert*-butilo y *N*-(3-ciclopropil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil)-3-yodo-4-metilbenzamida de una forma similar a la descrita para el Ejemplo 2 (la reducción nitro se llevó a cabo de una forma similar a la descrita para el Ejemplo 8; 0,25 M en MeOH / AcOH al 10 %). La desprotección *t*-BOC puede llevarse a cabo después del acoplamiento según se ha descrito en el Ejemplo 5.

Potencial síntesis del (5-etnil-1,3-tiazol-2-il) carbamato de tert-butilo: a una solución del {5-[(trimetilsilil)etnil]-1,3-tiazol-2-il) carbamato de *tert*-butilo (preparado como en el Ejemplo 5, 1,39 mol) en un volumen de 10 x de acetato de etilo y un volumen de 1,5 x de metanol se añaden dos equivalentes y medio de carbonato de potasio a la temperatura ambiente y la solución se agita durante 1 hora. El carbonato de potasio se elimina mediante filtración y la corriente orgánica se lava con agua y con una solución saturada de cloruro de sodio (dos o más veces). Las fases acuosas pueden combinarse y extraerse de nuevo con acetato de etilo. Las corrientes orgánicas pueden combinarse después y concentrarse a vacío hasta aproximadamente 0,5 l. Los sólidos pueden dejarse precipitar después de concentrar. La suspensión se enfría, por ejemplo, hasta aproximadamente -5 °C, se almacena durante una noche, se filtra y se lava con aproximadamente 0,3 l de acetato de etilo frío. Los sólidos pueden secarse después a vacío.

1-(2-Ciclopropil-4-nitrobencil)-4-metilpiperazina: se calentó una mezcla de 1-(2-bromo-4-nitrobencil)-4-metilpiperazina (0,94 g, 3,0 mmol), 0,77 g (9,0 mmol) de ácido ciclopropilborónico, 0,067 g (0,30 mmol) de Pd(OAc)₂, 2,87 g (13,5 mmol) de K₃PO₄, y 0,168 g (0,60 mmol) de triciclohexilfosfina en 18 ml de tolueno / agua (5:1) a reflujo en una atmósfera de N₂ durante 19 h. La mezcla de reacción se concentró y el producto en bruto se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (eluyendo con un 5 % de MeOH / DCM; el MeOH estaba pre-saturado con amoníaco gaseoso) para proporcionar 0,80 g de producto.

EJEMPLO 10

Potencial síntesis de la 1-metil-5-[(2-metil-5-[(4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino]fenil)etnil]-1*H*-imidazol-2-carboxamida:

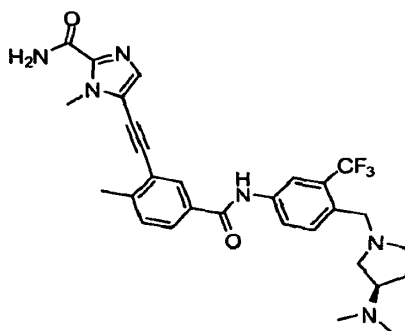


El compuesto del título puede ser sintetizado a partir de la amida del ácido 5-etinil-1-metil-1*H*-imidazol-2-carboxílico y de *N*-(3-yodo-4-metilfenil)-4-((4-metil)piperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil) benzamida de una forma similar a la descrita para el Ejemplo 2. La amida del ácido 5-etinil-1-metil-1*H*-imidazol-2-carboxílico se prepara como en el

N-(3-yodo-4-metilfenil)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil) benzamida: a un matraz que contiene 1,0 g (2,67 mmol) de ácido 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-3-(trifluorometil)-benzoico (CAS# 859027-02-4; preparado de acuerdo con Asaki, T. *et al.* Bioorg. Med. Chem. Lett. (2006), 16, 1421 - 1425), 0,62 g (2,67 mmol) de 3-yodo-4-metilaniolina, 0,77 g (4,0 mmol) de clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDAC) y 0,43 g (3,2 mmol) de *N*-hidroxibenzotriazol monohidratado (HOBt H₂O) se añadieron 5 ml de DCM y 5 ml de trietilamina. La solución se agitó a la temperatura ambiente en una atmósfera de N₂ durante 3 días, se concentró y el producto en bruto se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (eluyendo con un 100 % de EtOAc, después con un 10 % de MeOH / EtOAc), para proporcionar 0,69 g de producto en forma de un sólido de color blanco.

EJEMPLO 11:

Potencial síntesis de la 5-[(5-[(4-[(3*R*)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]metil)-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil)-2-metilfenil]etinil]-1-metil-1*H*-imidazol-2-carboxamida



El compuesto del título puede ser sintetizado a partir de la amida del ácido 5-etinil-1-metil-1*H*-imidazol-2-carboxílico y de (*R*)-*N*-(4-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-yodo-4-metilbenzamida de una forma similar a la descrita para el Ejemplo 2. La amida del ácido 5-etinil-1-metil-1*H*-imidazol-2-carboxílico se prepara como en el Ejemplo 2.

1-(Bromometil)-4-nitro-2-(trifluorometil) benceno: se calentó una suspensión de 2-metil-5-nitrobenzotrifluoruro (3,90 g, 19 mmol), *N*-bromosuccinimida (NBS, 3,56 g, 20 mmol) y 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (AIBN, 0,094 g, 0,6 mmol) en 40 ml de CCl₄ a reflujo bajo N₂ durante 16 h. la HPLC indicó una conversión de aproximadamente un 50 %. Se añadieron NBS (10 mmol) y AIBN (0,6 mmol) adicionales y la mezcla se calentó a reflujo durante otras 14 h. La HPLC indicó una conversión de aproximadamente un 80 %. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el sólido se filtró y se lavó con EtOAc. El filtrado combinado se lavó con NaHCO₃ acuoso, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró con un rotavapor y se secó adicionalmente a vacío. La RMN ¹H indicó que la proporción entre el producto deseado y el 2-metil-5-nitrobenzotrifluoruro sin reaccionar era de 75:25. Este material se usó directamente en la siguiente etapa.

(*R*)-*N,N*-Dimetil-1-(4-nitro-2-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-3-amina: a una solución de 1-(bromometil)-4-nitro-2-(trifluorometil) benceno en bruto (17,5 mmol, 75 % puro) en 40 ml de DCM se añadieron Et₃N (2,69 ml, 19,3 mmol) y (*R*)-(+)-3-(dimetilamino) pirrolidina (2,0 g, 17,5 mmol). Después de agitar durante una noche a la temperatura ambiente en una atmósfera de N₂, la solución de reacción se concentró, se añadió NaHCO₃ acuoso (100 ml), y la mezcla resultante se extrajo con DCM (4 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (eluyendo con un 0 - 10 % de MeOH / DCM) para proporcionar 3,35 g de producto en forma de un aceite de color amarillo.

(*R*)-1-(4-Amino-2-(trifluorometil)bencil)-*N,N*-dimetilpirrolidin-3-amina: a una solución de (*R*)-*N,N*-dimetil-1-(4-nitro-2-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-3-amina (1,20 g, 3,79 mmol) en 20 ml de EtOH húmedo se añadieron 0,26 g de Pd/C (10 % de Pd sobre C) y la mezcla se agitó en un aparato Parr (recipiente de reacción presurizado purgado meticulosamente con H₂ y con la presión regulada a 45 psi en todo el proceso) durante 2 - 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una pequeña almohadilla de celita, se lavó con EtOAc, y los orgánicos combinados se concentraron para proporcionar un rendimiento cuantitativo de un aceite de color amarillo claro. Este material se usó directamente en la siguiente etapa.

(*R*)-*N*-(4-((3-(Dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-yodo-4-metilbenzamida: a una solución enfriada (0 °C) de (*R*)-1-(4-amino-2-(trifluorometil)bencil)-*N,N*-dimetilpirrolidin-3-amina (3,79 mmol) en 14 ml de DCM,

en una atmósfera de N₂, se añadió cloruro de 3-yodo-4-metilbenzoilo (1,17 g, 4,17 mmol; CAS# 52107-98-9, preparado a partir de la reacción entre el ácido 3-yodo-4-metilbenzoico y SOCl₂), seguido de la adición gota a gota de N,N-diisopropiletilamina (2,64 ml, 15,2 mmol). Después de agitar a la temperatura ambiente durante 1,5 h, la mezcla de reacción se concentró y el producto en bruto se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (eluyendo con un 0 - 8 % de MeOH / DCM; MeOH estaba pre-saturado con amoniaco gaseoso), para proporcionar 0,71 g de producto en forma de un aceite espeso de color amarillo.

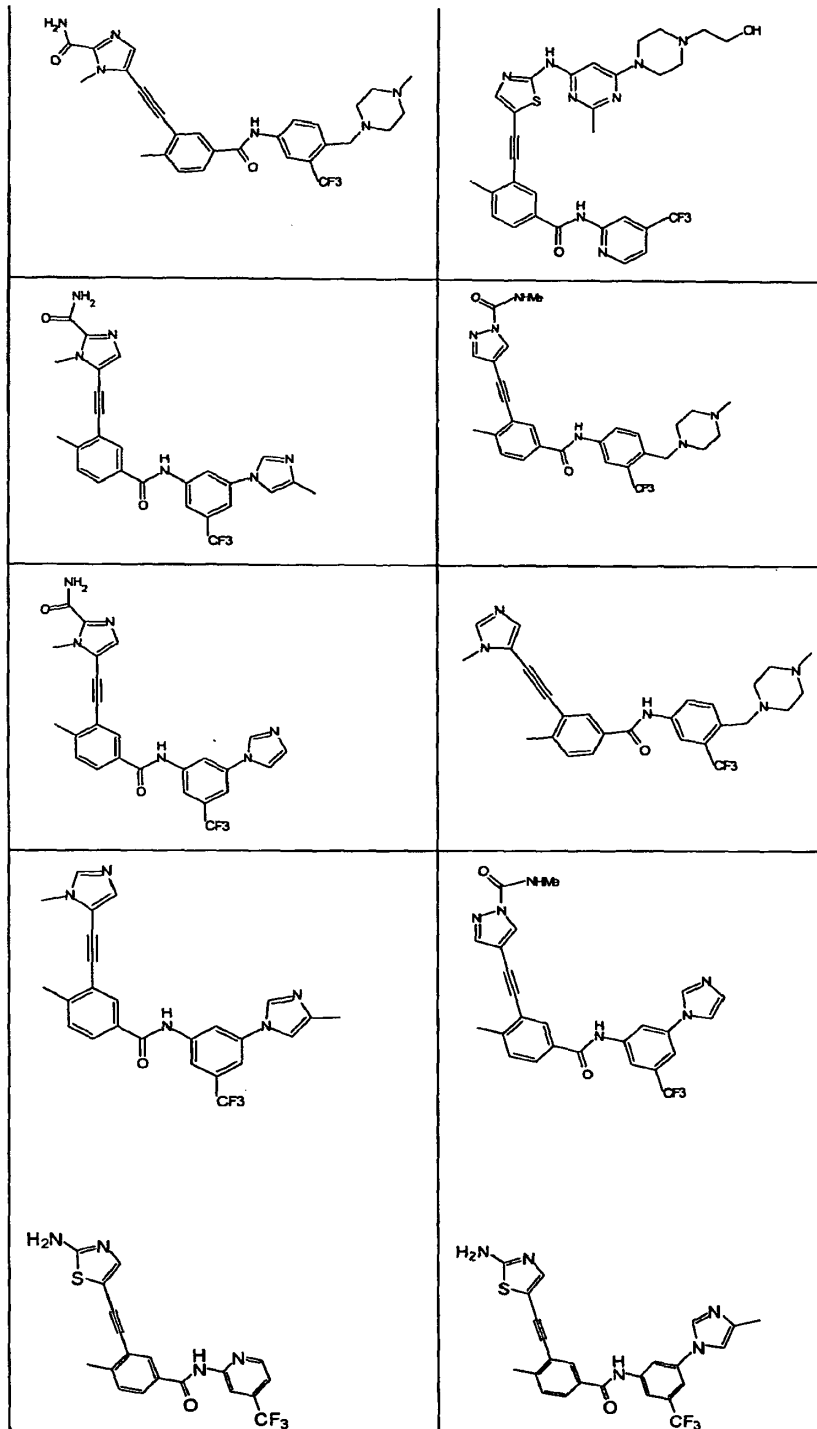
Potencial síntesis de la 5-[[5-[[4-[[[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]metil]-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil]-2-metilfenil]etnil]-1-metil-1H-imidazol-2-carboxamida: se agita a la temperatura ambiente una mezcla de 5-etinilpirimidina (0,34 mmol), 0,150 g (0,28 mmol) de (R)-N-(4-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-yodo-4-metilbenzamida, 0,016 g (0,014 mmol) de Pd(PPh₃)₄, 0,004 g (0,021 mmol) de CuI, y 0,09 ml (0,51 mmol) de N,N-diisopropiletilamina en 3,5 ml de DMF, en una atmósfera de N₂, durante 3 días (la reacción se fuerza hasta finalización con equivalentes adicionales de reactivos y calentando a 80 °C). La mezcla de reacción se concentra y el producto en bruto se purifica mediante una cromatografía en gel de sílice (eluyendo con un 0 - 10 % de MeOH / DCM; el MeOH estaba pre-saturado con amoniaco gaseoso) para proporcionar el compuesto del título.

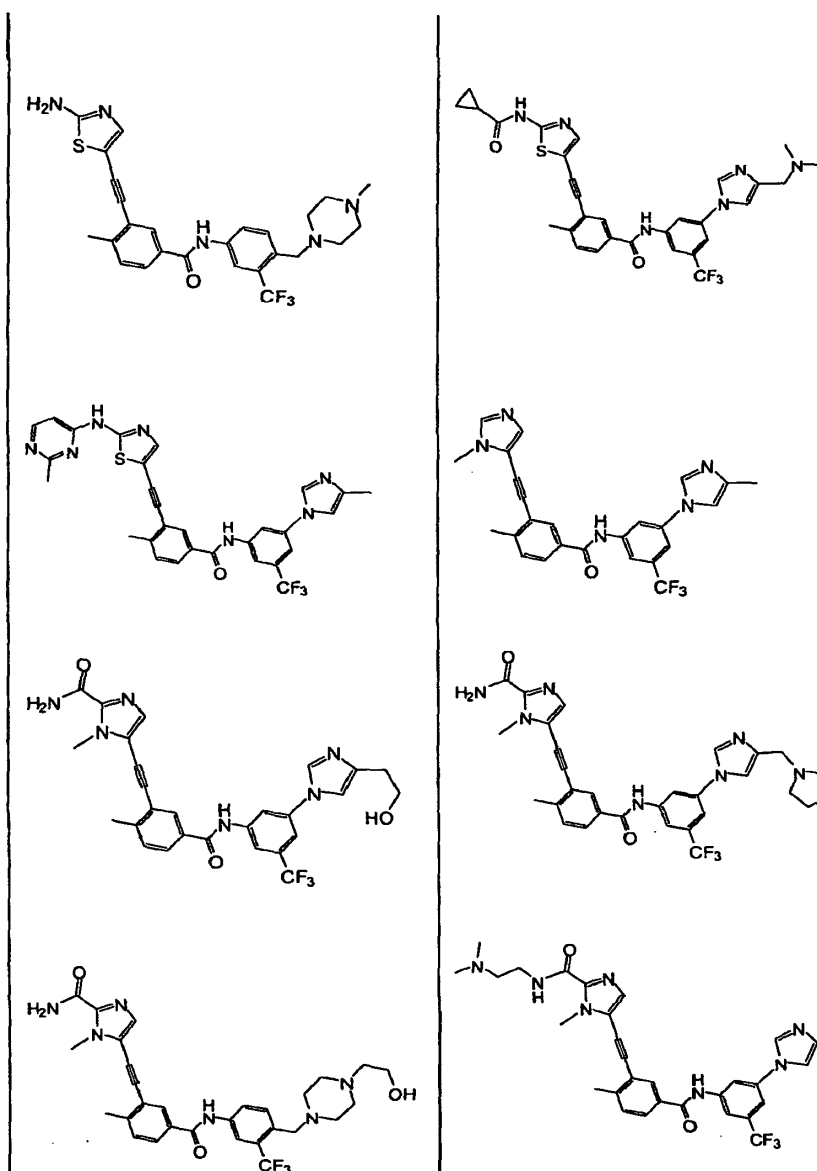
EJEMPLO 12: evaluación biológica de los compuestos

Los compuestos de esta invención son evaluados en diversos ensayos para determinar sus actividades biológicas. Por ejemplo, puede ensayarse la capacidad de los compuestos de la invención para inhibir varias proteína quinasas de interés. Algunos de los compuestos ensayados mostraban una potente actividad nanomolar frente a las siguientes quinasas: Abl, Abl T315I, Src y FGFR. Adicionalmente, se cribó la actividad antiproliferativa de varios de estos compuestos en células BaF3 transfectadas con la Bcr-Abl natural o con la Bcr-Abl mutante T315I, y mostraron actividad en el intervalo de 1 - 100 nM.

También pueden evaluarse los compuestos para comprobar sus efectos citotóxicos o inhibidores del crecimiento en células tumorales de interés, por ejemplo, según se describe con más detalle a continuación y según se ha demostrado anteriormente para algunos compuestos representativos. Véase, por ejemplo, el documento WO 03/000188, páginas 115 - 136, cuyo contenido total se incorpora en el presente documento como referencia.

Algunos compuestos representativos están representados a continuación:





Inhibición de la quinasa

- 5 Más específicamente, la actividad inhibitora de la quinasa de los compuestos descritos en el presente documento se criba como sigue. Algunas quinasas adecuadas para su uso en el siguiente protocolo incluyen, pero no se limitan a: Abl, Lck, Lyn, Src, Fyn, Syk, Zap-70, Itk, Tec, Btk, EGFR, ErbB2, Kdr, Flt1, Flt-3, Tek, c-Met, InsR y AKT.

10 Las quinasas se expresan bien como dominios de quinasa o bien como construcciones completas condensadas con proteínas de fusión marcadas con glutatión S transferasa (GST) o poliHistidina en sistemas de expresión de *E. coli* o de Baculovirus-High Five. Se purifican hasta casi homogeneidad mediante una cromatografía de afinidad como se ha descrito previamente (Lehr *et al.*, 1996; Gish *et al.*, 1995). En algunos casos, las quinasas se expresan conjuntamente o mezcladas con polipéptidos reguladores purificados o parcialmente purificados antes de la medición de la actividad.

15 La actividad de una quinasa y su inhibición pueden medirse mediante unos protocolos establecidos (véase, por ejemplo, Braunwalder *et al.*, 1996). En dichos casos, la transferencia de $^{33}\text{PO}_4$ desde el ATP hacia los sustratos sintéticos poli(Glu, Tyr) 4:1 o poli(Arg, Ser) 3:1 unidos a la superficie bioactiva de placas de micro titulación se toma como una medición de la actividad enzimática. Después de un periodo de incubación, se mide la cantidad de fosfato transferida mediante un primer lavado de la placa con ácido fosfórico al 0,5 %, añadiendo líquido de centelleo y midiendo después con un detector de líquido de centelleo. La CI50 se determina mediante la concentración del compuesto que causa una reducción del 50 % en la cantidad de ^{33}P incorporada en el sustrato unido a la placa.

20

En un método, la quinasa activada se incuba con un sustrato peptídico biotinilado (que contiene tirosina) con o sin la presencia de un compuesto de la invención. Después del periodo de incubación del ensayo de la quinasa, se añade un exceso del inhibidor de la quinasa para bloquear la reacción de la quinasa junto con anticuerpo anti-fosfotirosina marcado con europio (Eu-Ab) y Alofococianina-Estreptavidina (SA-APC). El sustrato peptídico biotinilado (con o sin tirosina fosforilada) en solución se une a la SA-APC a través de un enlace de Biotina-Avidina. El Eu-Ab se une únicamente al sustrato con tirosina fosforilada. Cuando la solución se excita a 615 nm, se produce una transferencia de energía desde el europio hacia la APC cuando están en una estrecha proximidad (es decir, unidos a la misma molécula de sustrato peptídico biotinilado y fosforilado). Entonces la APC fluoresce a una longitud de onda de 665 nm. La excitación y la emisión tienen lugar en un lector de placas Wallac Victor² V en el que la placa es leída fluorométricamente y se registran las absorbancias a 615 y a 665 nm. Después estos datos son procesados mediante un procesador de placas Excel que calcula las CI50 de los compuestos de ensayo convirtiendo la fluorescencia en cantidades de sustrato fosforilado creado y determinando la concentración del compuesto de ensayo que se requeriría para inhibir el desarrollo del sustrato fosforilado en un 50 % (CI50).

También son útiles otros métodos que se basan en la transferencia de fosfato a un sustrato peptídico o polipeptídico que contiene tirosina, serina, treonina o histidina, solas o combinadas entre sí, o junto con otros aminoácidos, en solución o inmovilizadas (es decir, en fase sólida).

Por ejemplo, la transferencia del fosfato a un péptido o a un polipéptido también puede detectarse mediante el uso de proximidad de centelleo, polarización por fluorescencia o fluorescencia homogénea resuelta del tiempo. Como alternativa, la actividad de la quinasa puede medirse mediante el uso de métodos basados en anticuerpos en los que se usa un anticuerpo o un polipéptido como reactivo para detectar el polipéptido objetivo fosforilado.

Para una información general adicional sobre dichas metodologías de ensayo, véase, por ejemplo, Braunwalder *et al.*, 1996, Anal. Biochem. 234 (1): 23; Cleaveland *et al.*, 1990, Anal Biochem. 190 (2): 249 Gish *et al.* (1995). Protein Eng. 8 (6): 609 Kolb *et al.* (1998). Drug Discov. Toda V. 3:333 Lehr *et al.* (1996). Gene 169 (2): 27527 - 87 Seetala *et al.* (1998). Anal Biochem. 255 (2): 257 Wu *et al.* (2000).

Se han observado unos valores de la CI50 en el intervalo nanomolar bajo para los compuestos de esta invención frente a varias quinastas, incluyendo Src, Abl y kdr.

Ensayos basados en células

También se ha demostrado que ciertos compuestos de esta invención son citotóxicos o inhibidores del crecimiento de tumores y otras líneas celulares cancerosas, y por lo tanto pueden ser útiles en el tratamiento del cáncer y de otras enfermedades proliferativas celulares. Se ensaya la actividad antitumoral de los compuestos mediante el uso *in vivo* e *in vitro* de ensayos que son bien conocidos por los expertos en la materia. Generalmente, se realizan unos cribados iniciales de los compuestos para identificar fármacos antineoplásicos candidatos en ensayos celulares. Los compuestos identificados como poseedores de una actividad antiproliferativa en dichos ensayos con células pueden entonces ensayarse posteriormente en organismos completos para comprobar la actividad antitumoral y la toxicidad. Hablando de forma general, los cribados basados en células pueden llevarse a cabo de una forma más rápida y rentable con respecto a los ensayos que usan organismos completos. Para los fines de esta invención, los términos actividad "antitumoral" y "antineoplásica" se usan de forma intercambiable.

Los métodos basados en células para la medición de la actividad antiproliferativa son bien conocidos y pueden usarse para una caracterización comparativa de los compuestos de esta invención. En general, los ensayos de proliferación celular y de viabilidad celular están diseñados para proporcionar una señal detectable cuando las células son metabólicamente activas. Puede ensayarse la actividad antiproliferativa de los compuestos midiendo cualquier disminución observada en la actividad metabólica de las células después de la exposición de las células al compuesto. Algunos métodos usados habitualmente incluyen, por ejemplo, la medición de la integridad de la membrana (como una medida de la viabilidad celular) (por ejemplo, mediante el uso de exclusión con azul de tripano) o la medición de la síntesis de ADN (por ejemplo, midiendo la incorporación de BrdU o de 3H-timidina).

Algunos métodos para ensayar la proliferación celular usan un reactivo que se convierte en un compuesto detectable durante la proliferación celular. Algunos compuestos particularmente preferidos son las sales de tetrazolio e incluyen, sin limitación, MTT (bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio; Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), MTS (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximatoxifenil)-2-(4-sulfonil)-2H-tetrazolio), XTT (2,3-bis(2-Metoxi-4-nitro-5-sulfonil)-2H-tetrazolio-5-carboxanilida), INT, NBT y NTV (Bernas *et al.* Biochim Biophys Acta 1451 (1): 73 - 81, 1999). Los ensayos preferidos que utilizan sales de tetrazolio detectan la proliferación celular mediante la detección del producto de la conversión enzimática de las sales de tetrazolio en derivados de formazán azul, que son fácilmente detectados mediante métodos espectroscópicos (Mosman. J. Immunol. Methods. 65: 55 - 63, 1983).

Generalmente, los métodos preferidos para el ensayo de la proliferación celular implican la incubación de las células en un medio de crecimiento deseado con y sin los compuestos que se va a ensayar. Las condiciones de crecimiento para las diversas células procariontas y eucariontas son bien conocidas por los expertos habituales en la materia (Ausubel *et al.* Current Protocols in Molecular Biology. Wiley and Sons. 1999; Bonifacino *et al.* Current Protocols in

Cell Biology. Wiley and Sons. 1999, ambos incorporados en el presente documento como referencia). Para detectar la proliferación celular se añaden las sales de tetrazolio a las células cultivadas incubadas para permitir la conversión enzimática en el producto detectable por parte de las células activas. Las células se procesan y se determina la densidad óptica de las células para medir la cantidad de derivados de formazán. Adicionalmente, existen kits disponibles comercialmente, que incluyen reactivos y protocolos, por ejemplo, en Promega Corporation (Madison, WI), en Sigma-Aldrich (St. Louis, MO) y en Trevigen (Gaithersburg, MD).

Más específicamente, el ensayo de proliferación celular que actualmente llevamos a cabo es mediante el uso del kit de ensayo CellTiter 96 Aqueous One Solution Cell Proliferation (Promega, nº de Cat. G3581). Este ensayo es un método colorimétrico para la determinación del número de células vivas en ensayos de proliferación o de citotoxicidad. El ensayo que utiliza sales de tetrazolio detecta la proliferación celular mediante la detección del producto de la conversión enzimática de las sales de tetrazolio en derivados de formazán azul, que pueden medirse mediante la absorbancia a 490 nm con un lector de placas Wallac Victor²V (PerkinElmer).

A continuación se muestra un ejemplo de un ensayo basado en células. Las líneas celulares usadas en el ensayo son Ba/F3, una línea celular murina pro-B, que ha sido transfectada de forma estable con Bcr-Abl o Bcr-Abl completas naturales con varias construcciones con mutaciones puntuales en el dominio de la quinasa (incluyendo T351I, Y253F, E255K, H396P, M351T, etc.). Como control se usa la línea celular parental Ba/F3. Estas líneas celulares se obtuvieron en Brian J. Druker (Instituto Médico Howard Hughes, Oregon Health and Science University, Portland, Oregón, EE.UU.). Las células Ba/F3 que expresan las Bcr-Abl o Bcr-Abl mutantes se mantuvieron en medio de crecimiento PRMI 1640 con L-glutamina 200 µM, FCS al 10 %, penicilina (200 U/ml) y estreptomina (200 µg/ml). Las células Ba/F3 parentales se cultivaron en el mismo medio complementado con 10 ng/ml de IL-3.

Se colocaron en placas células Ba/F3 parentales (suplementadas con IL-3) o células Ba/F3 que expresan la Bcr-Abl natural o mutante por duplicado a 1×10^4 células/pocillo en placas de 96 pocillos con los compuestos a diferentes concentraciones en el medio. En primer lugar los compuestos se disuelven y se diluyen en DMSO mediante la preparación de una dilución de 4 veces; a continuación se transfieren volúmenes iguales de los compuestos con DMSO al medio y después se transfieren a las placas celulares. Las concentraciones finales de compuesto empiezan desde 10 µM hasta 6 nM. Se usa DMSO al mismo porcentaje como control. Después de la incubación del compuesto con las células durante 3 días, se miden las cifras de células activas mediante el uso del kit de ensayo CellTiter 96 Aqueous One Solution Cell Proliferation siguiendo las instrucciones del kit. Básicamente, se añaden las sales de tetrazolio a las células cultivadas incubadas para permitir la conversión enzimática en un producto detectable por parte de las células activas. Las células se procesan y se determina la densidad óptica de las células para medir la cantidad de derivados de formazán. Se genera la media \pm DT a partir de los pocillos por duplicado y se indica como el porcentaje de la absorbancia del control. Las CI50 se calculan en curvas de mejor ajuste mediante el uso del programa informático de ajuste de Microsoft Excel.

Además, puede usarse una gran diversidad de tipos celulares para el cribado de la actividad antiproliferativa de los compuestos, incluyendo las siguientes líneas celulares, entre otras: COLO 205 (cáncer de colon), DLD-1 (cáncer de colon), HCT-15 (cáncer de colon), HT29 (cáncer de colon), HEP G2 (Hepatoma), K-562 (Leucemia), A549 (Pulmón), NCI-H249 (Pulmón), MCF7 (Mama), MDA-MB-231 (Mama), SAOS-2 (Osteosarcoma), OVCAR-3 (Ovario), PANC-1 (Páncreas), DU-145 (Próstata), PC-3 (Próstata), ACHN (Renal), CAKI-1 (Renal), MG-63 (Sarcoma).

Aunque la línea celular es preferentemente de mamífero, también pueden usarse otras células eucariotas de un orden inferior tales como de levadura, para el cribado de los compuestos. Las líneas celulares de mamífero preferidas derivan de seres humanos, de ratas, de ratones, de conejos, de monos, de hámsteres y de cobayas, dado que las líneas celulares de estos organismos están bien estudiadas y caracterizadas. Sin embargo, también pueden usarse otras.

Las líneas celulares de mamífero adecuadas a menudo derivan de tumores. Por ejemplo, los siguientes tipos de células tumorales pueden ser fuentes de células para el cultivo de células: melanoma, leucemia mieloide, carcinomas de pulmón, de mama, de ovario, de colon, de riñón, de próstata, de páncreas y de testículo), cardiomiocitos, células endoteliales, células epiteliales, linfocitos (linfocitos T y B), mastocitos, eosinófilos, células de la íntima vasculares, hepatocitos, leucocitos, incluyendo leucocitos mononucleares, células madre tales como células madre hematopoyéticas, neurales, cutáneas, pulmonares, renales, hepáticas y de miocitos (para su uso en el cribado de factores de diferenciación y desdiferenciación), osteoclastos, condrocitos y otras células de tejido conectivo, queratinocitos, melanocitos, células hepáticas, células renales y adipocitos. Algunos ejemplos no limitantes de líneas celulares de mamífero que han sido ampliamente usadas por los investigadores incluyen HeLa, NIH/3T3, HT1080, CHO, COS-1, 293T, WI-38 y CV1/EBNA-1.

Pueden usarse otros ensayos celulares que se basan en un gen indicador para detectar las células metabólicamente activas. Algunos ejemplos no limitantes de sistemas de expresión de un gen indicador incluyen la proteína fluorescente verde (GFP) y la luciferasa. Como un ejemplo del uso de la GFP para el cribado de potenciales fármacos antitumorales, Sandman *et al.* (Chem Biol. 6: 541 - 51; incorporados en el presente documento como referencia) se usaron células HeLa que contienen una variante inducible de la GFP para la detección de los compuestos que inhibía la expresión de la GFP, y que por lo tanto inhibía la proliferación celular.

Después, los compuestos identificados por dichos ensayos celulares como portadores de actividad antiproliferativa celular, se ensayan para comprobar la actividad antitumoral en organismos completos. Preferentemente, los organismos son mamíferos. Algunos sistemas de mamíferos bien caracterizados para el estudio del cáncer incluyen roedores tales como ratas y ratones. Normalmente, se trasplanta un tumor de interés en un ratón que tiene una capacidad reducida para producir una respuesta inmunitaria frente al tumor, para reducir la probabilidad de rechazo. Dichos ratones incluyen, por ejemplo, ratones lampiños (atímicos) y ratones con una SCID (inmunodeficiencia combinada grave). En los presentes ensayos pueden usarse otros ratones transgénicos, tales como ratones que contienen un oncogén (véase, por ejemplo, el documento USP 4.736.866 y el documento USP 5.175.383). Para una revisión y un análisis sobre el uso de modelos de roedores para el ensayo de fármacos antitumorales, véase Kerbel (Cancer Metastasis Rev. 17: 301 - 304, 1998 - 99).

En general, los tumores de interés son implantados en un organismo de ensayo preferentemente por vía subcutánea. El organismo que contiene el tumor se trata con dosis de los compuestos antitumorales candidatos. Se mide periódicamente el tamaño del tumor para determinar los efectos del compuesto de ensayo sobre el tumor. Algunos tipos de tumores son implantados en sitios distintos a sitios subcutáneos (por ejemplo, en sitios intraperitoneales) y se mide la supervivencia como criterio de valoración. Los parámetros que se van a ensayar en un cribado rutinario incluyen diferentes modelos tumorales, varios tumores y rutas farmacológicas y cantidades y programas de dosis. Para una revisión sobre el uso de ratones a la detección de compuestos antitumorales, véase Corbett *et al.* (Invest New Drugs. 15: 207 - 218, 1997; incorporado en el presente documento como referencia).

EJEMPLO 8: composiciones farmacéuticas

Se proporcionan algunas formas de dosificación farmacéuticas representativas de los compuestos de esta invención (denominándose el principio activo "Compuesto") para su uso terapéutico o profiláctico en seres humanos:

25	(a) Comprimido I	mg/comprimido
	Compuesto	100
	Lactosa F. Eur.	182,75
	Croscarmelosa de sodio	12,0
	Pasta de almidón de maíz (pasta al 5 % p/v)	2,25
	Estearato de magnesio	3,0
	(b) Comprimido II	mg/comprimido
	Compuesto	50
	Lactosa F. Eur.	223,75
	Croscarmelosa de sodio	6,0
	Almidón de maíz	15,0
	Polivinilpirrolidona (pasta al 5 % p/v)	2,25
	Estearato de magnesio	3,0
	(c) Comprimido III	mg/comprimido
	Compuesto	1,0
	Lactosa F. Eur.	93,25
	Croscarmelosa de sodio	4,0
	Pasta de almidón de maíz (pasta al 5 % p/v)	0,75
	Estearato de magnesio	1,0 - 76
	(d) Cápsula	mg/cápsula
	Compuesto	10
	Lactosa F. Eur.	488,5
	Magnesio	1,5
	(e) Inyección I	(50 mg/ml)
	Compuesto	5,0 % p/v

ES 2 555 515 T3

(e) Inyección I	(50 mg/ml)
Solución de hidróxido de sodio 1 M	15,0 % v/v
Ácido clorhídrico 0,1 M (para ajustar el pH a 7,6)	
Polietilenglicol 400	4,5 % p/v
Agua para inyección hasta el 100 %	
(f) Inyección II	(10 mg/ml)
Compuesto	1,0 % p/v
Fosfato de sodio BP	3,6 % p/v
Solución de hidróxido de sodio 0,1 M	15,0 % v/v
Agua para inyección hasta el 100 %	
(g) Inyección III	(1 mg/ml, tamponada a pH 6)
Compuesto	0,1 % p/v
Fosfato de sodio BP	2,26 % p/v
Ácido cítrico	0,38 % p/v
Polietilenglicol 400	3,5 % p/v
Agua para inyección hasta el 100 %	
(h) Aerosol	1 mg/ml
Compuesto	10,0
Trioleato de sorbitan	13,5
Triclorofluorometano	910,0
Diclorodifluorometano	490,0
(i) Aerosol II	mg/ml
Compuesto	0,2
Trioleato de sorbitano	0,27
Triclorofluorometano	70,0
Diclorodifluorometano	280,0
Diclorotetrafluoroetano	1.094,0
(j) Aerosol III	mg/ml
Compuesto	2,5
Trioleato de sorbitano	3,38
Triclorofluorometano	67,5
Diclorodifluorometano	1.086,0
Diclorotetrafluoroetano	191,6
(k) Aerosol IV	mg/ml
Compuesto	2,5
Lecitina de soja	2,7
Triclorofluorometano	67,5
Diclorodifluorometano	1.086,0
Diclorotetrafluoroetano	191,6
(l) Ungüento	ml
Compuesto	40 mg
Etanol	300 µl

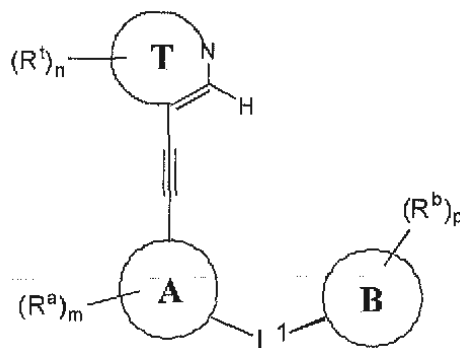
ES 2 555 515 T3

Agua	300 µl
1-Dodecilazacicloheptanona	50 µl
Propilenglicol	hasta 1 ml

- 5 Nota: estas formulaciones pueden prepararse mediante el uso de procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica farmacéutica. A los comprimidos (a) - (c) se les puede aplicar un recubrimiento entérico mediante medios convencionales, si se desea, para proporcionar un recubrimiento de acetato ftalato de celulosa, por ejemplo. Las formulaciones en aerosol (h)-(k) pueden usarse junto con dispensadores de aerosol dosificadores de dosis convencional, y los agentes suspensores trioleato de sorbitano y lecitina de soja pueden sustituirse por un agente suspensor alternativo tal como monooleato de sorbitano, sesquioleato de sorbitano, polisorbato 80, oleato de poliglicerol o ácido oleico.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto la Fórmula I, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula I

5

en el que:

el Anillo T representa un anillo de heteroarilo monocíclico de 5 miembros, que comprende 1 - 3 heteroátomos elegidos de entre O, N y S;

10 el Anillo A representa un anillo de arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros;

el Anillo B representa un anillo de arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros;

L¹ se selecciona de entre NR¹C(O) y C(O)NR¹;

15 Rᵃ y R¹ se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste en halo, -CN, -NO₂, -R⁴, -OR², -NR²R³, -C(O)YR², -OC(O)YR², -NR²C(O)YR², -SC(O)YR², -NR²C(=S)YR², -OC(=S)YR², -C(=S)YR², -YC(=NR³)YR², -YP(=O)(YR⁴)(YR⁴), -Si(R⁴)₃, -NR²SO₂R², -S(O)ᵣR², -SO₂NR²R³ y -NR²SO₂NR²R³, en los que Y es independientemente un enlace, -O-, -S- o -NR³-;

20 R¹, R² y R³ se seleccionan independientemente de entre H, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, arilo, heterociclo y heteroarilo; o R² y R³ cuando están presentes en la fracción NR²R³ forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un anillo de 5 o 6 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado, que contiene 0 - 2 heteroátomos adicionales elegidos de entre N, O y S(O);

R⁴ se selecciona independientemente de entre alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, arilo, heterocíclico y heteroarilo;

25 Rᵇ se selecciona independientemente de entre halo, -CN, -NO₂, -R⁴, -OR², -NR²R³, -C(O)YR², -OC(O)YR², -NR²C(O)YR², -SC(O)YR², -NR²C(=S)YR², -OC(=S)YR², -C(=S)YR², -YC(=NR³)YR², -YP(=O)(YR⁴)(YR⁴), -Si(R⁴)₃, -NR²SO₂R², -S(O)ᵣR², -SO₂NR²R³ y -NR²SO₂NR²R³, Anillo C y -L²-Anillo D, en los que Y es independientemente un enlace, -O-, -S- o -NR³-;

en los que:

30 (i) el Anillo C es un anillo de heteroarilo o heterocíclico de 5 o 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1 - 3 heteroátomos elegidos independientemente de entre O, N y S(O)ᵣ y que está opcionalmente sustituido con entre 1 y 5 sustituyentes Rᶜ;

(ii) L² es (CH₂)z, O(CH₂)x, NR³(CH₂)x, S(CH₂)x y (CH₂)xNR³C(O)(CH₂)x, orientados en cualquier dirección; y,

35 (iii) el Anillo D es un anillo heterocíclico o de heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1 - 3 heteroátomos elegidos independientemente de entre O, N y S(O)ᵣ y que está opcionalmente sustituido con entre 1 y 5 sustituyentes Rᵈ;

40 cada Rᶜ y Rᵈ es independientemente halo, =O, =S, -CN, -NO₂, -R⁴, -OR², -NR²R³, -Si(R⁴)₃, -C(O)YR², -OC(O)YR², -NR²C(O)YR², -SC(O)YR², -NR²C(=S)YR², -OC(=S)YR², -C(=S)YR², -YC(=NR³)YR², -YP(=O)(YR⁴)₂, -NR²SO₂R², -S(O)ᵣR², -SO₂NR²R³ or -NR²SO₂NR²R³;

45 cada una de los anteriores fracciones alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, arilo, heterocíclico y heteroarilo está opcionalmente sustituida;

m es 0, 1, 2, 3 o 4;

n es 0, 1, 2 o 3;

p es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

45 r es 0, 1 o 2;

x es 0, 1, 2 o 3;

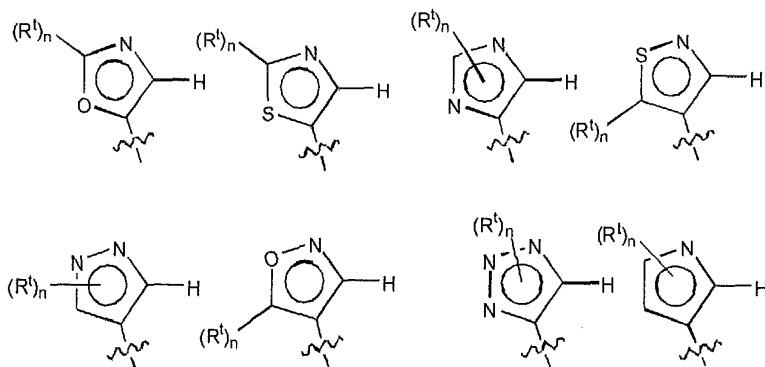
z es 1, 2, 3 o 4;

50 cada sustituyente opcional para un átomo de carbono insaturado de una fracción arilo o heteroarilo y para un átomo de carbono de un grupo alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino o heterocíclico no aromático se selecciona de entre F, Cl, Br, I, -CN, -R⁴, -OR², -S(O)ᵣR², -SO₂NR²R³, -NR²R³, -C(O)YR², -O(CO)YR², -NR²(CO)YR², -S(CO)YR², -NR²C(=S)YR², -OC(=S)YR², -C(=S)YR², -YC(=NR³)YR², -

COCOR², -COMCOR², -YP(=O)(YR⁴)(YR⁴), -Si(R²)₃, -NO₂, -NR²SO₂R² y -NR²SO₂NR²R³, en los que M es un grupo alquilo de 1 - 6 carbonos;

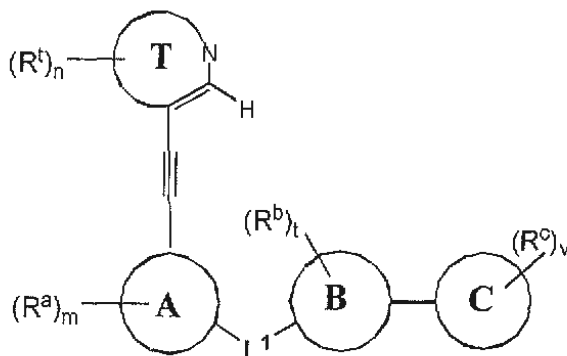
5 cada sustituyente opcional para un átomo de carbono saturado átomo de carbono de un grupo alquilo, alqueniilo, alquiniilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueniilo, cicloalquiniilo o heterocíclico no aromático se selecciona alternativamente de entre =O, =S, =NH, =NNR²R³, =NNHC(O)R², =NNHCO₂R², y =NNHSO₂R²; y cada sustituyente opcional en un átomo de nitrógeno se selecciona de entre R⁴, -NR²R³, -C(=O)R², -C(=O)OR², -C(=O)SR², -C(=O)NR²R³, -C(=NR²)NR²R³, -C(=NR²)OR², -C(=NR²)R³, -COCOR², -COMCOR², -CN, -SO₂R³, S(O)R³, -P(=O)(YR²)(YR²), -NR²SO₂R³ y -NR²SO₂NR²R³.

10 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que el Anillo T es un anillo monocíclico 5 miembros seleccionado de entre:



15 y está opcionalmente sustituido en el carbono o en el heteroátomo con 1 - 3 grupos R^t.

3. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que R^b es el Anillo C para proporcionar un compuesto de la Fórmula II:



Fórmula II

20 o un tautómero de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

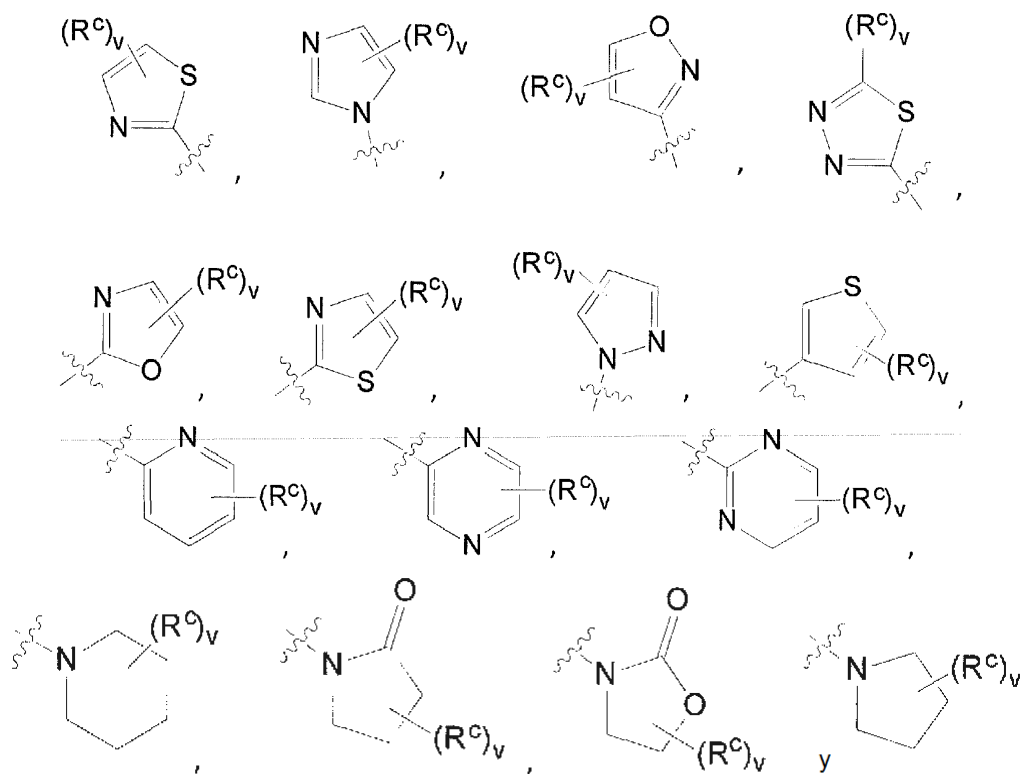
25 v es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y
t es 0, 1, 2, 3 o 4.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que los Anillos A y B son arilo.

30 5. Un compuesto de la reivindicación 3, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el Anillo C es un anillo de heteroarilo.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el Anillo C es uno de los siguientes:

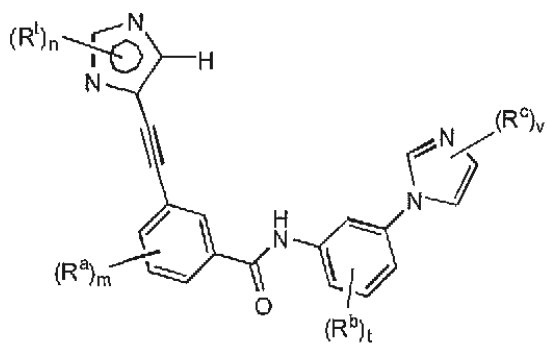
35



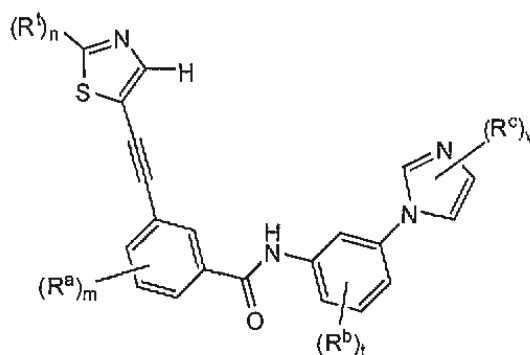
5

7. Un compuesto de la reivindicación 5, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el Anillo C es un anillo de imidazol.

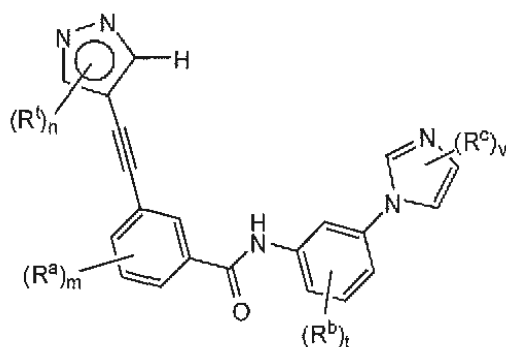
10 8. Un compuesto de la reivindicación 3, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene las fórmulas IIa, IIb y IIc:



Fórmula IIa



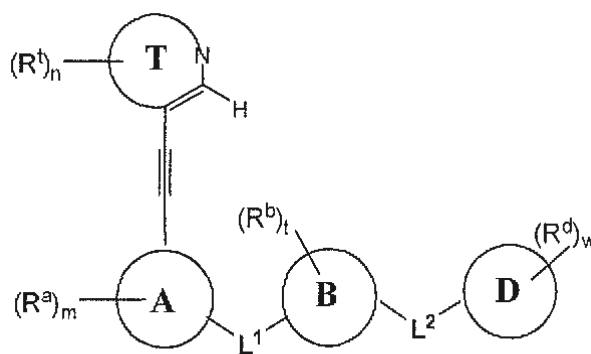
Fórmula IIb



Fórmula IIc

5 9. Un compuesto de la reivindicación 8, o un tautómero o una sal farmacéutica aceptable del mismo, en el que R^t se selecciona independientemente de entre $-CH_3$, o $-C(O)NH_2$, v es 1, n es 0 o 1, m es 1, t es 1, R^a es $-CH_3$, R^b es CF_3 y R^c es $-CH_3$.

10 10. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que R^b es $-L^2$ -Anillo D para proporcionar un compuesto la Fórmula III:



Fórmula III

o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

15 w se selecciona de entre 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y t es 0, 1, 2, 3 o 4.

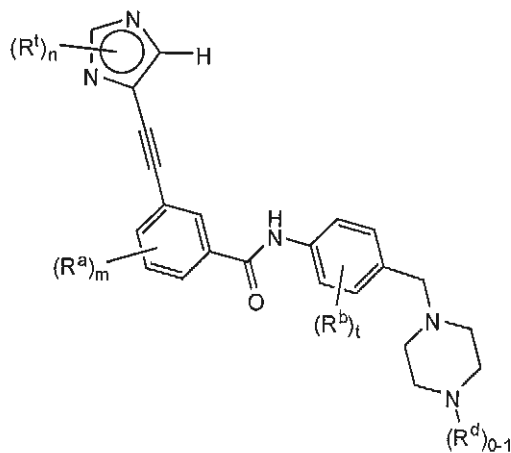
11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que los Anillos A y B son arilo.

20 12. Un compuesto de la reivindicación 10, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el Anillo D es un anillo de piperazina sustituido o no sustituido y L^2 es CH_2 .

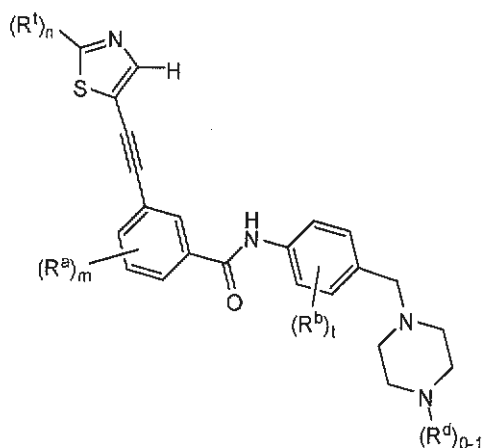
13. Un compuesto de la reivindicación 10 en el que el Anillo D es un heteroarilo sustituido o no sustituido.

14. Un compuesto de la reivindicación 12, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado de entre las Fórmulas IIIa, IIIb y IIIc:

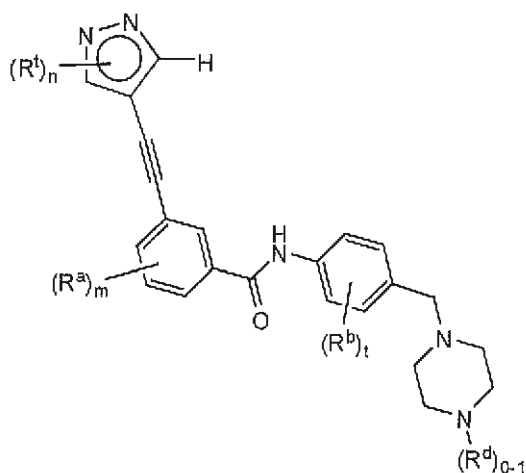
5



Fórmula IIIa



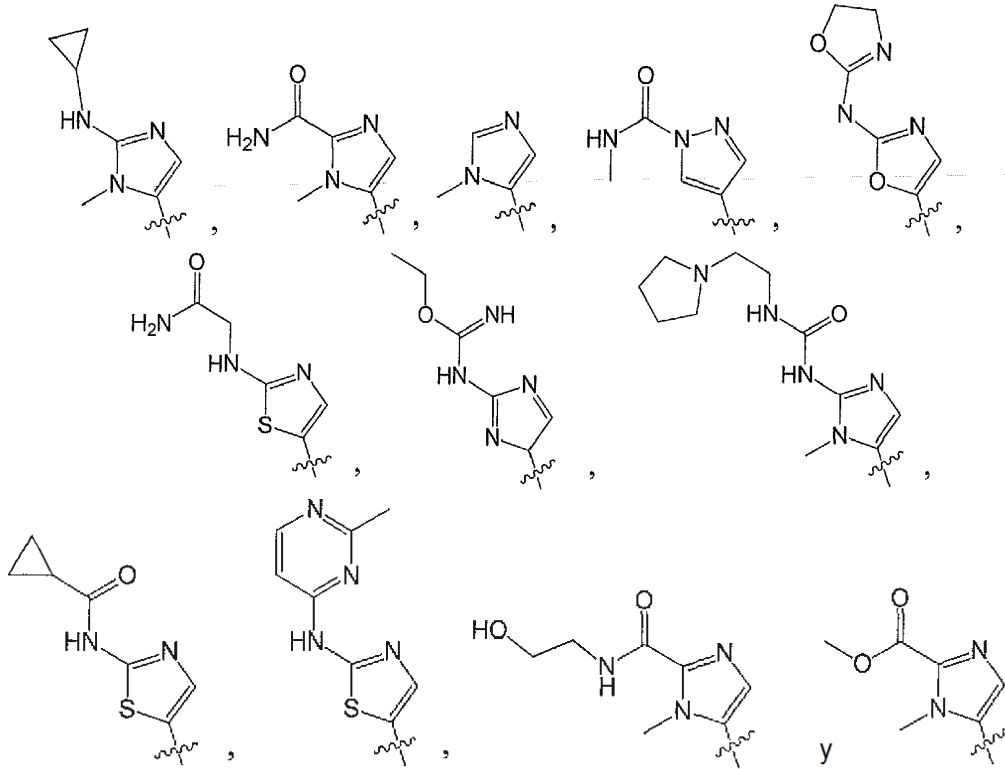
Fórmula IIIb



Fórmula IIIc

10 15. Un compuesto de la reivindicación 14, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^t se selecciona independientemente de entre $-CH_3$ y $-C(O)NH_2$, n es 0 o 1, m es 1, t es 1, R^a es metilo, R^b es CF_3 , uno de R^d se selecciona de entre metilo y CH_2CH_2OH .

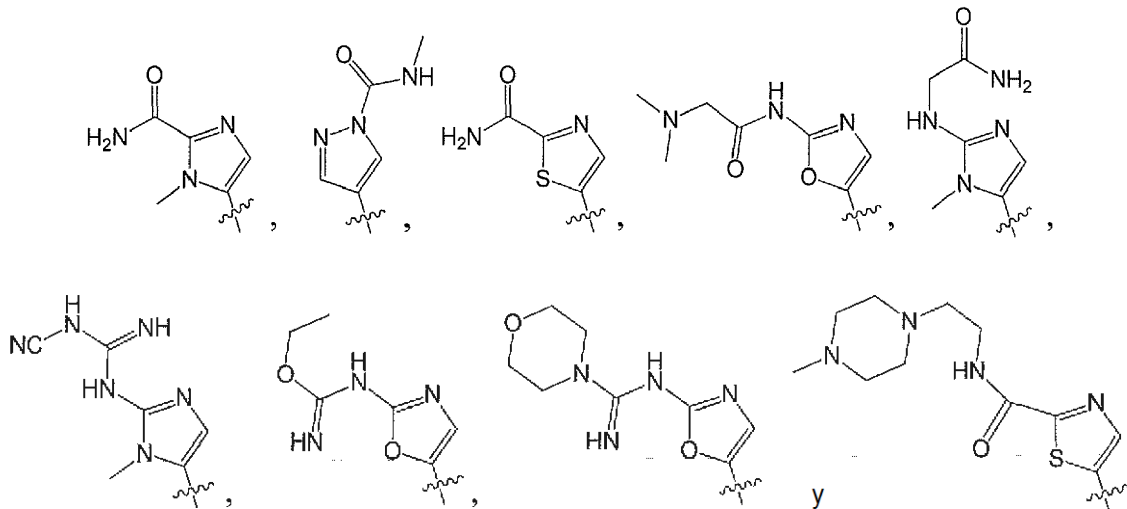
16. Un compuesto de la reivindicación 3 o 10, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el Anillo T se elige de entre:



5

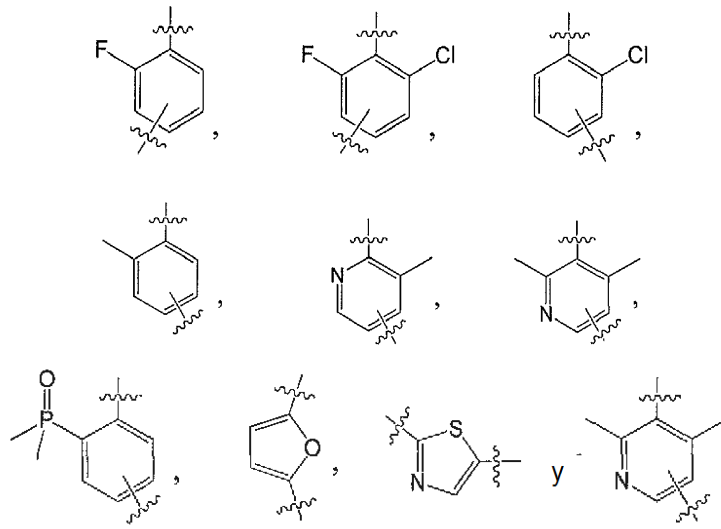
17. Un compuesto de la reivindicación 16, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el Anillo T es un anillo de imidazol.

10 18. Un compuesto de la reivindicación 1, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el Anillo T se selecciona de entre los siguientes:

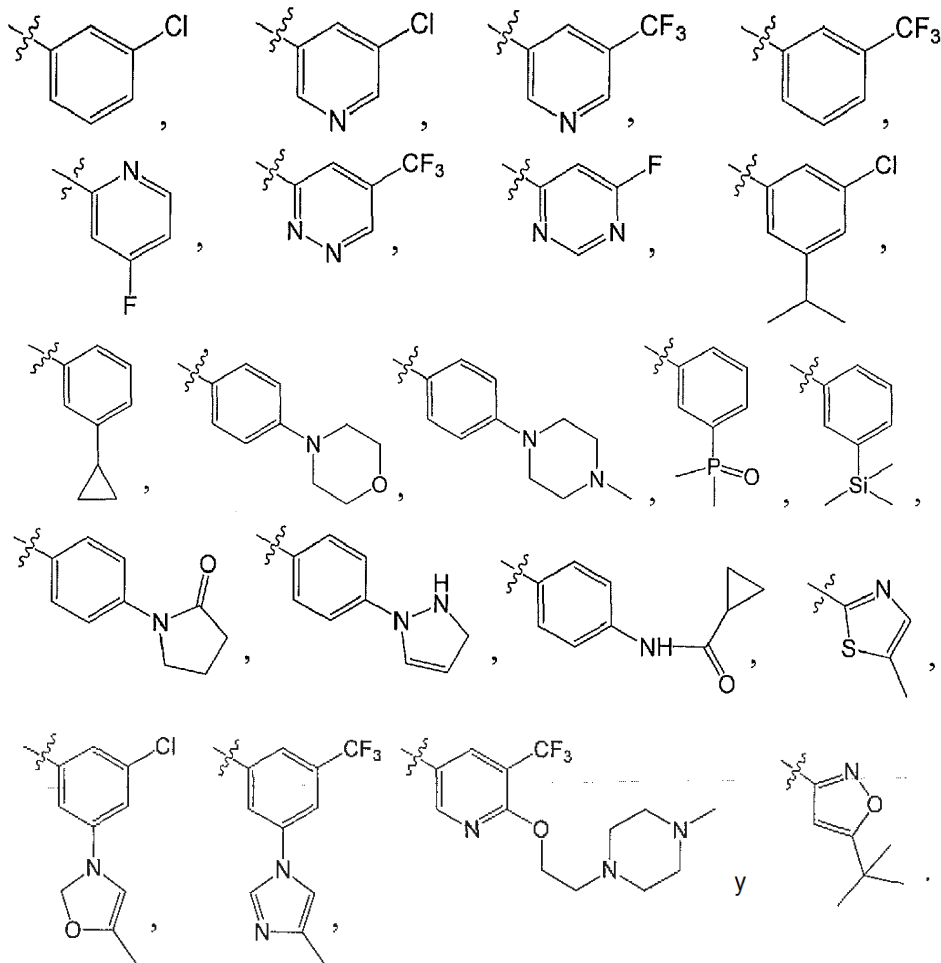


15

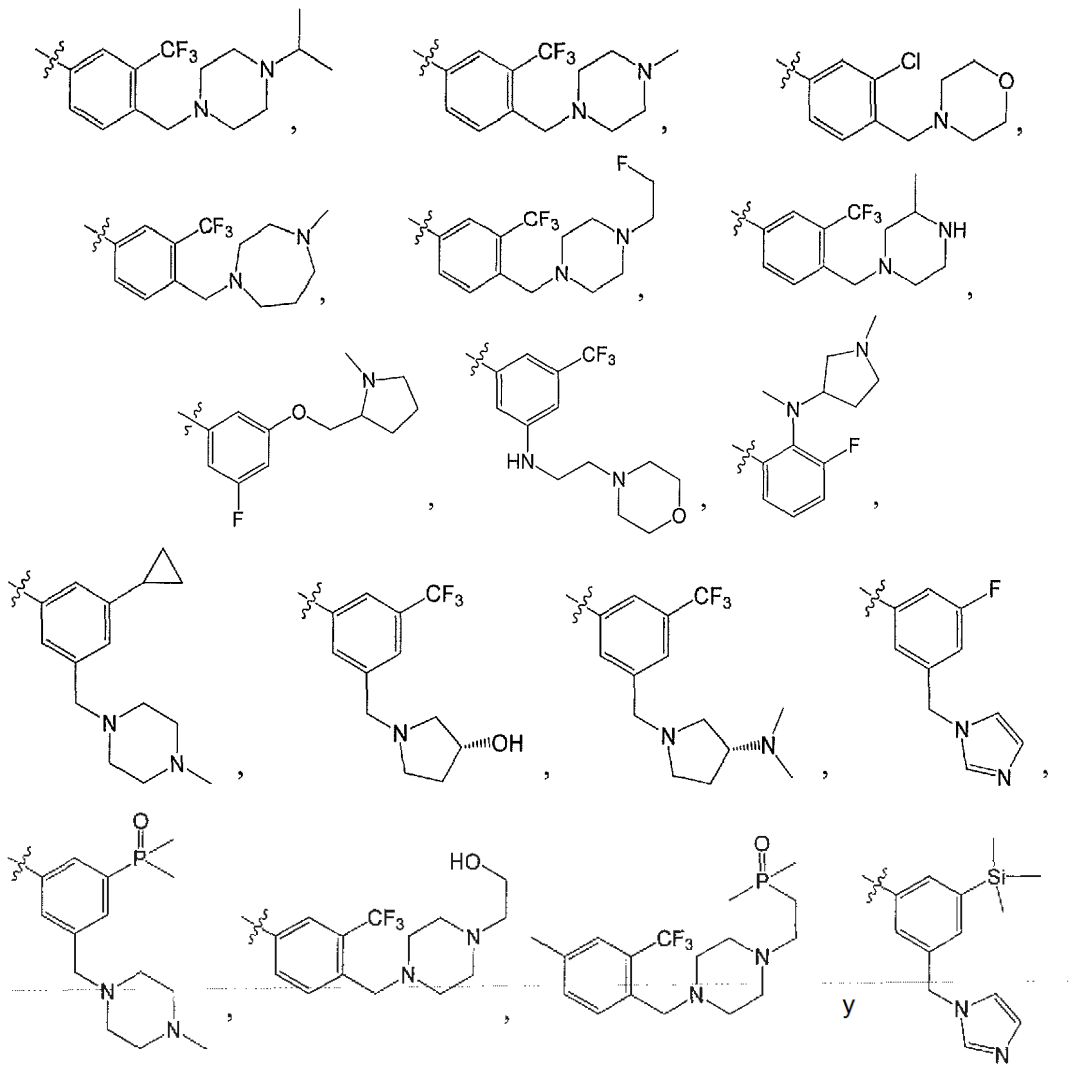
19. Un compuesto de la reivindicación 1, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el Anillo A se selecciona de entre los siguientes:



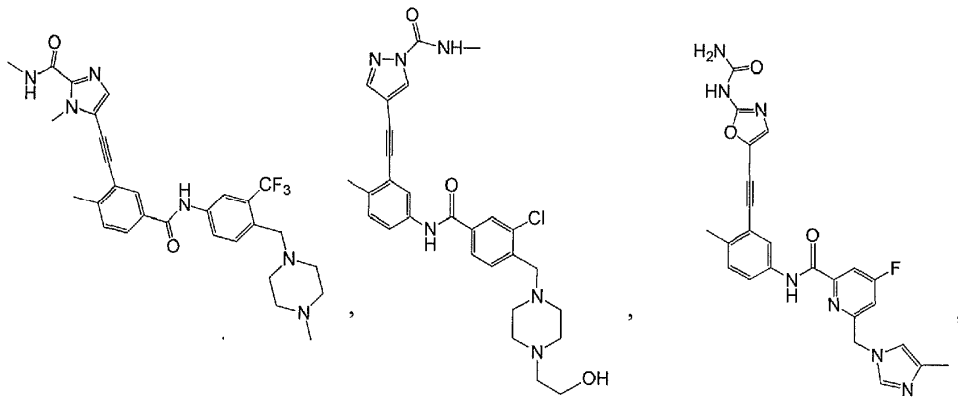
5 20. Un compuesto de la reivindicación 1, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el Anillo B se selecciona de entre los siguientes:

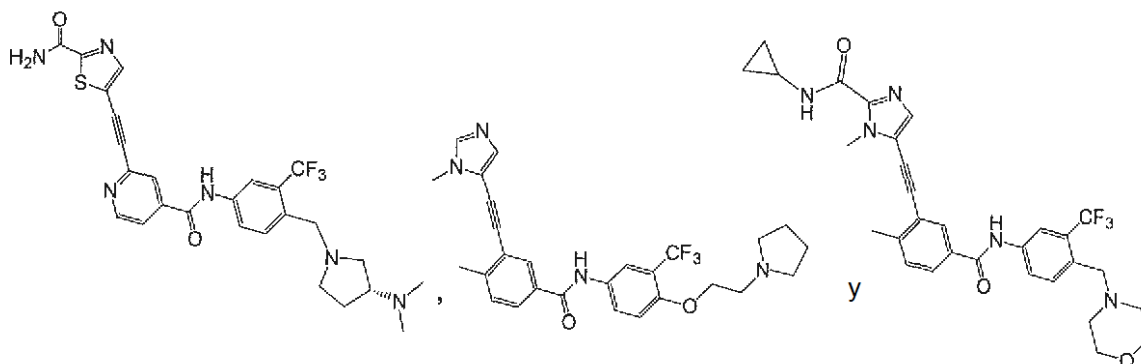


15 21. Un compuesto de la reivindicación 10, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el Anillo B-L²-Anillo D se selecciona de entre los siguientes:



22. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de entre el grupo que consiste en:





o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 23. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de entre el grupo que consiste en:

- 3-(1*H*-Pirazol-1-carboxamida-*N*-metil)-4-metil-*N*-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil) benzamida, amida del ácido 1-metil-5-(2-metil-5-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-fenilcarbamoil]-feniletinil)-1*H*-imidazol-2-carboxílico,
- 10 amida del ácido 1-metil-5-(2-metil-5-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenilcarbamoil]-feniletinil)-1*H*-imidazol-2-carboxílico, amida del ácido 5-[5-(3-imidazol-1-il-5-trifluorometilfenilcarbamoil)-2-metil-feniletinil]-1-metil-1*H*-imidazol-2-carboxílico,
- 15 3-[(2-amino-1,3-tiazol-5-il)etinil]-4-metil-*N*-[3-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil] benzamida, 3-[[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-5-il]etinil]-4-metil-*N*-[3-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil] benzamida, 4-[(5-[[3-{2-[(dimetilamino)metil]-1*H*-imidazol-1-il]-5-(trifluorometil)fenil]-carbamoil]-2-metilfenil)etinil]-*N*-metil-1*H*-pirazol-1-carboxamida,
- 20 *N*-[3-cloro-4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil]-4-metil-3-[(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)etinil] benzamida, 3-[(2-amino-1,3-tiazol-5-il)etinil]-*N*-[3-ciclopropil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)-metil]fenil]-4-metilbenzamida, 1-metil-5-[(2-metil-5-[(4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3-(trifluorometil)-fenil]carbonil)amino]fenil)etinil]-1*H*-imidazol-2-carboxamida, y
- 5-[(5-[[4-[(3*R*)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]metil]-3-(trifluorometil)fenil]-carbamoil]-2-metilfenil)etinil]-1-metil-1*H*-imidazol-2-carboxamida;

25 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

24. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es la 3-(1*H*-pirazol-1-carboxamida-*N*-metil)-4-metil-*N*-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)-fenil) benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

30 25. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es la amida del ácido 1-metil-5-(2-metil-5-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-fenilcarbamoil]-feniletinil)-1*H*-imidazol-2-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

35 26. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es la amida del ácido 1-metil-5-(2-metil-5-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenilcarbamoil]-feniletinil)-1*H*-imidazol-2-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

40 27. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es la amida del ácido 5-[5-(3-imidazol-1-il-5-trifluorometilfenilcarbamoil)-2-metil-feniletinil]-1-metil-1*H*-imidazol-2-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

45 28. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es la 3-[(2-amino-1,3-tiazol-5-il)etinil]-4-metil-*N*-[3-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

50 29. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es la 3-[[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-5-il]etinil]-4-metil-*N*-[3-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil] benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

30. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es la 4-[(5-[[3-{2-[(dimetilamino)metil]-1*H*-imidazol-1-il]-5-(trifluorometil)fenil]carbamoil]-2-metilfenil)etinil]-*N*-metil-1*H*-pirazol-1-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

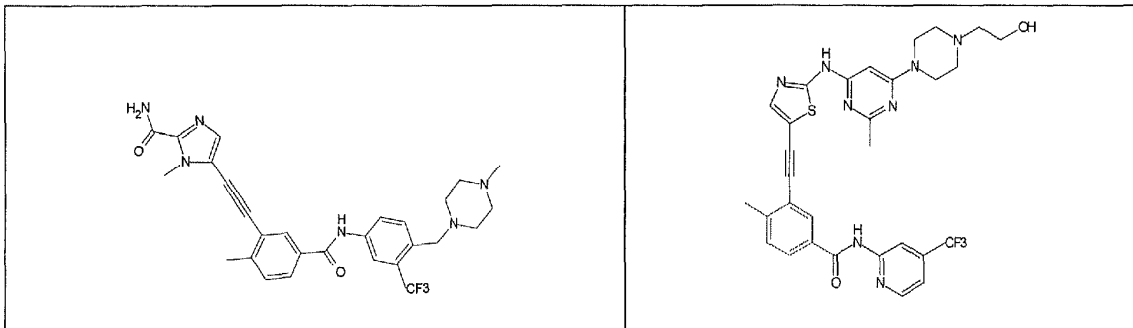
31. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es la N-{3-cloro-4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-4-metil-3-[(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)etnil]-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

5 32. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es la 3-[(2-amino-1,3-tiazol-5-il)etnil]-*N*-{3-ciclopropil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-4-metilbenzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

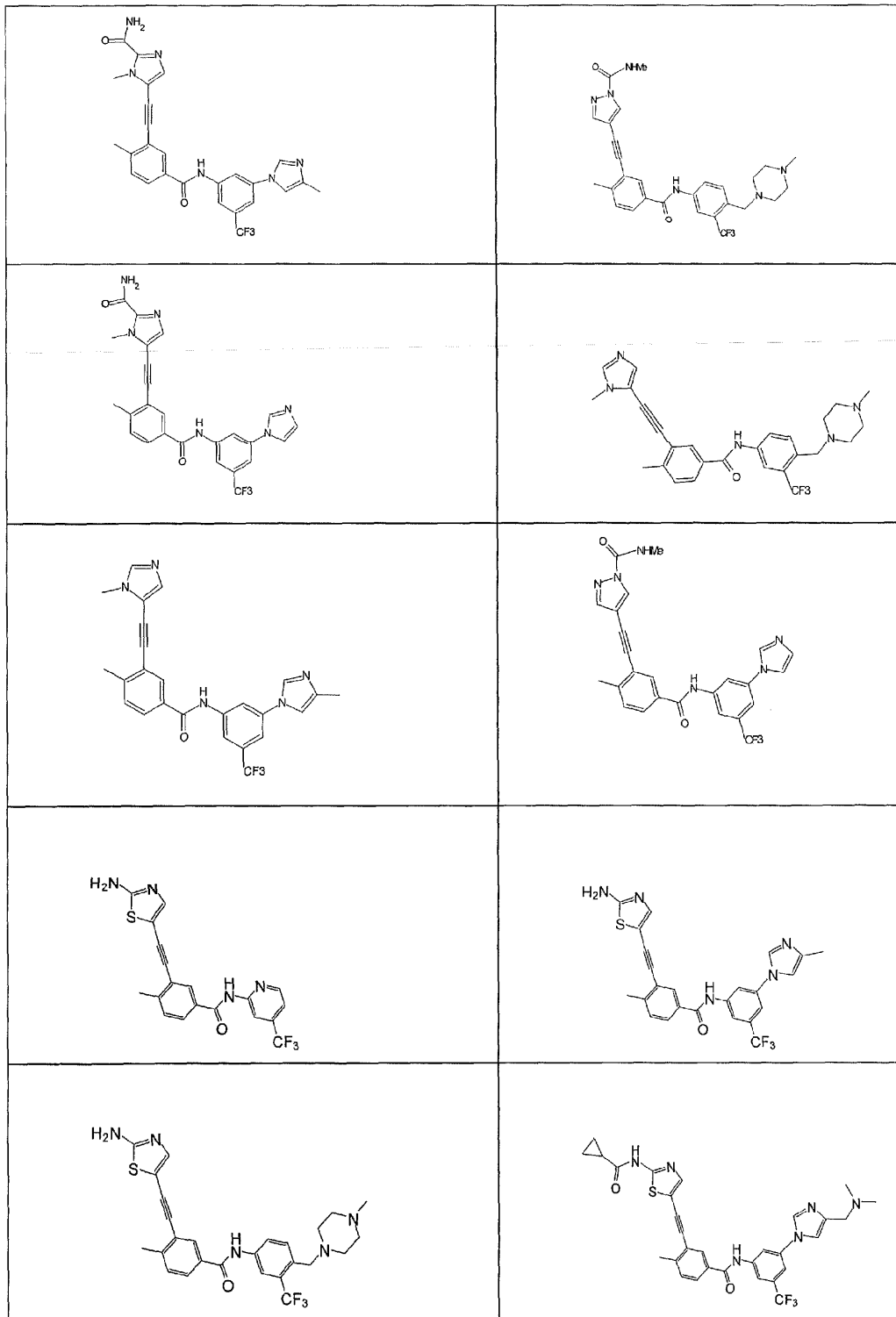
10 33. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es la 1-metil-5-[(2-metil-5-[[4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino]-fenil)etnil]-1*H*-imidazol-2-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

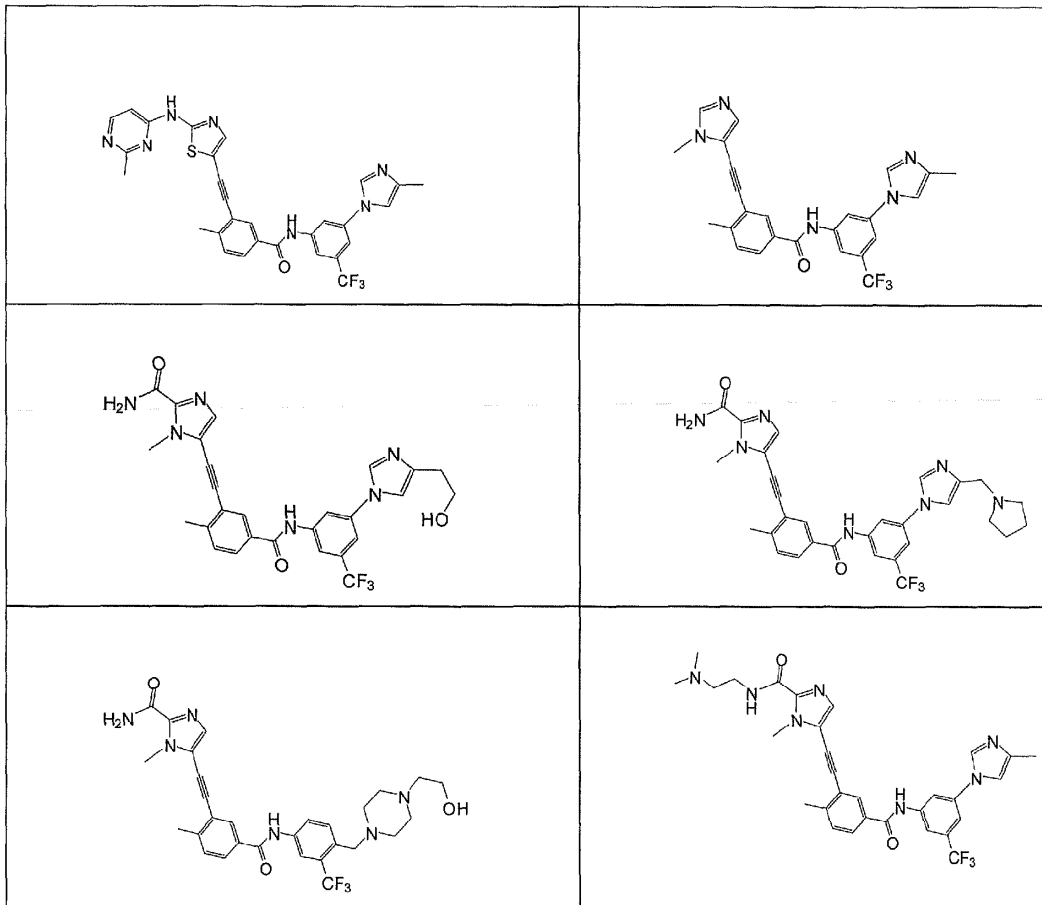
15 34. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es la 5-[(5-[[4-[(3*R*)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]metil]-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil]-2-metilfenil)-etnil]-1-metil-1*H*-imidazol-2-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

35. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de entre el grupo que consiste en:



20





o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 5 36. Una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 35, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador, un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 37. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 35 para su uso en el tratamiento de un cáncer en un mamífero en necesidad del mismo.
38. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 35 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un cáncer en un mamífero en necesidad del mismo.