

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 564 781**

51 Int. Cl.:

C07D 207/34	(2006.01)	C07D 493/08	(2006.01)
C07D 233/90	(2006.01)	A61K 31/4178	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)	A61K 31/422	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01)	A61P 11/00	(2006.01)
C07D 403/12	(2006.01)	A61P 13/00	(2006.01)
C07D 405/12	(2006.01)	A61P 35/00	(2006.01)
C07D 405/14	(2006.01)	C12N 9/99	(2006.01)
C07D 409/12	(2006.01)		
C07D 413/12	(2006.01)		
C07D 413/14	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.04.2007** **E 07760842 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.01.2016** **EP 2016074**

54 Título: **Inhibidores de la c-fms quinasa**

30 Prioridad:

20.04.2006 US 793667 P

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

29.03.2016

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V. (100.0%)
TURNHOUTSEWEG 30
2340 BEERSE, BE**

72 Inventor/es:

**ILLIG, CARL R.;
CHEN, JINSHENG;
DESJARLAIS, RENEE LOUISE y
WILSON, KENNETH**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 564 781 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).

INHIBIDORES DE LA C-FMS QUINASA**Descripción****5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

La invención se refiere a nuevos compuestos que actúan como inhibidores de tirosina proteinquinasas. Más concretamente, la invención se refiere a nuevos compuestos que actúan como inhibidores de la c-fms quinasa.

10 Las proteinquinasas son enzimas que actúan como componentes clave de las vías de transducción de señales al catalizar la transferencia del fosfato terminal de la adenosina 5'-trifosfato (ATP) al grupo hidroxilo de los restos tirosina, serina y treonina de las proteínas. Como consecuencia, los sustratos e inhibidores de proteinquinasas son herramientas valiosas para evaluar las consecuencias fisiológicas de la activación de las proteinquinasas. Se ha demostrado que la sobreexpresión o la expresión inapropiada de las proteinquinasas normales o mutantes en los
15 mamíferos desempeñan papeles importantes en el desarrollo de muchas enfermedades, incluidas el cáncer y la diabetes.

Las proteinquinasas pueden dividirse en dos clases: las que fosforilan preferentemente restos tirosina (tirosina proteinquinasas) y las que fosforilan preferentemente restos serina y/o treonina (serina/treonina proteinquinasas).
20 Las tirosina proteinquinasas realizan diversas funciones que van desde la estimulación del crecimiento y la diferenciación celular a la detención de la proliferación celular. Pueden clasificarse como tirosina proteinquinasas receptoras o como tirosina proteinquinasas intracelulares. Las tirosina proteinquinasas receptoras, que poseen un dominio extracelular de unión a ligando y un dominio intracelular catalítico con actividad tirosina quinasa intrínseca, se distribuyen entre 20 subfamilias.

25 Las tirosina quinatas receptoras de la familia del factor de crecimiento epidérmico ("EGF"), que incluyen los receptores HER-1, HER-2/neu y HER-3, contienen un dominio extracelular de unión, un dominio transmembrana y un dominio catalítico citoplasmático intracelular. La unión del receptor conduce al inicio de múltiples procesos de fosforilación intracelulares dependientes de tirosina quinasa, que en última instancia dan como resultado la transcripción de oncogenes. Los cánceres de mama, colorrectal y de próstata se han relacionado con esta familia de receptores.
30

El receptor de insulina ("IR") y el receptor del factor de crecimiento insulinoide I ("IGF-1R") están relacionados estructural y funcionalmente pero ejercen efectos biológicos distintos. La sobreexpresión de IGF-1R se ha asociado con el cáncer de mama.
35

Los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas ("PDGF") median respuestas celulares que incluyen la proliferación, la migración y la supervivencia e incluyen PDGFR, el receptor del factor de células madre (c-kit) y c-fms. Estos receptores se han relacionado con enfermedades tales como la aterosclerosis, la fibrosis y la vitreorretinopatía proliferativa.
40

Los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos ("FGR") consisten en cuatro receptores que son responsables de la producción de vasos sanguíneos, del desarrollo de las extremidades, y del crecimiento y la diferenciación de numerosos tipos de células.
45

El factor de crecimiento del endotelio vascular ("VEGF"), un potente mitógeno de las células endoteliales, es producido en cantidades elevadas por muchos tumores, incluidos los carcinomas de ovario. Los receptores conocidos para VEGF se conocen como VEGFR-1 (Flt-1), VEGFR-2 (KDR), VEGFR-3 (Flt-4). Se ha identificado un grupo relacionado de receptores, las tie-1 y tie-2 quinatas, en las células hematopoyéticas y del endotelio vascular.
50 Los receptores de VEGF se han relacionado con la vasculogénesis y la angiogénesis.

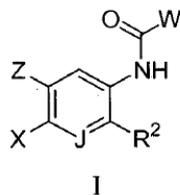
Las tirosina proteinquinasas intracelulares también se conocen como tirosina proteinquinasas no receptoras. Se han identificado más de 24 de tales quinatas y se han clasificado en 11 subfamilias. Las serina/treonina proteinquinasas, al igual que las tirosina proteinquinasas celulares, son predominantemente intracelulares.
55

La diabetes, la angiogénesis, la psoriasis, la restenosis, las enfermedades oculares, la esquizofrenia, la artritis reumatoide, la enfermedad cardiovascular y el cáncer son ejemplos de afecciones patogénicas que se han relacionado con una actividad tirosina proteinquinasa anormal. Por lo tanto, existe la necesidad de inhibidores de tirosina proteinquinasas de molécula pequeña selectivos y potentes. Las patentes de EE.UU. nº 6.383.790; 6.346.625; 6.235.746; 6.100.254 y las solicitudes internacionales PCT WO 2004/096795, WO 01/47897, WO 00/27820 y WO 02/068406 son indicativas de los recientes intentos de sintetizar tales inhibidores.
60

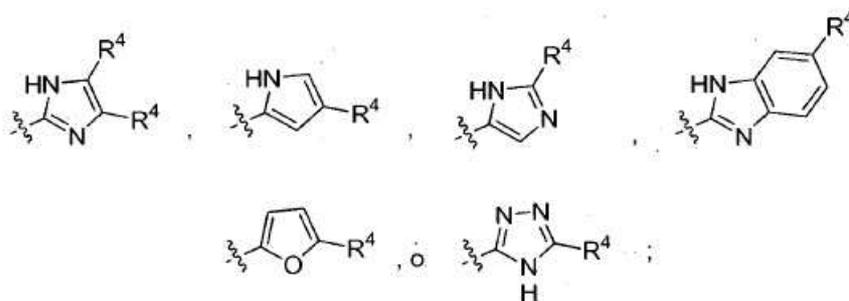
RESUMEN DE LA INVENCION

65

La divulgación aborda la necesidad actual de inhibidores de tirosina proteinquinasas selectivos y potentes, proporcionando potentes inhibidores de c-fms quinasa. La invención se refiere a los nuevos compuestos de Fórmula 1:



15 o un solvato, hidrato, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que:
W es



en los que cada R^4 es independientemente H, F, Cl, Br, I, OH, OCH₃, OCH₂CH₃, SalquiloC₍₁₋₄₎, SOalquiloC₍₁₋₄₎, SO₂alquiloC₍₁₋₄₎, -alquiloC₍₁₋₃₎, CO₂R^d, CONR^eR^f, C≡CR^g, o CN;

en los que R^d es H o -alquiloC₍₁₋₃₎;

R^e es H o -alquiloC₍₁₋₃₎;

R^f es H o -alquiloC₍₁₋₃₎; y

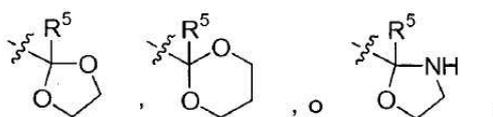
R^g es H, -CH₂OH o -CH₂CH₂OH;

R² es cicloalquilo, cicloalqueno espiro-sustituido, o, fenilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido independientemente con uno o dos de cada uno de los siguientes: cloro, fluoro, hidroxilo, alquiloC₍₁₋₃₎, y alquiloC₍₁₋₄₎;

Z es H, F o CH₃;

J es CH o N;

X es

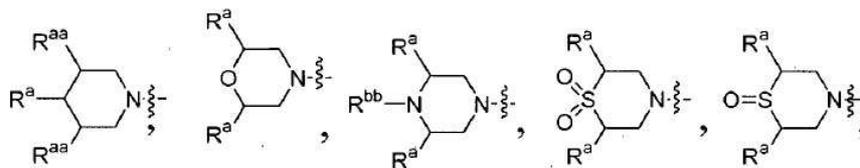


50 R⁵ es H, -alquiloC₍₁₋₆₎, -OalquiloC₍₁₋₄₎, -CN, -NA³A⁴, -SO₂CH₃, -CO₂alquiloC₍₁₋₄₎, -CH₂-NA³A⁴, -CH₂CH₂NA³A⁴, -CONA³A⁴, -CH₂OalquiloC₍₁₋₄₎, -OalquiloC₍₁₋₄₎OR^a, -NHCH₂CH₂CO₂alquiloC₍₁₋₄₎, -NHCH₂CH₂OalquiloC₍₁₋₄₎, -N(alquiloC₍₁₋₄₎)CH₂CH₂NA³A⁴, -OalquiloC₍₁₋₄₎NA³A⁴, -OCH₂CO₂alquiloC₍₁₋₄₎, -CH₂CO₂alquiloC₍₁₋₄₎, -CH₂CH₂SO₂alquiloC₍₁₋₄₎, -SO₂CH₂CH₂NA³A⁴, -SOCH₂CH₂NA³A⁴, -SCH₂CH₂NA³A⁴, -NH₂SO₂CH₂CH₂NA³A⁴, fenilo, imidazolilo, tiazolilo, 4H-[1,2,4]oxadiazol-5-onilo, 4H-pirrolol[2,3-b]pirazinilo, piridinilo, [1,3,4]oxadiazolilo, 4H-[1,2,4]triazolilo; tetrazolilo, pirazolilo, [1,3,5]triazinilo y [1,3,4]tiadiazolilo;

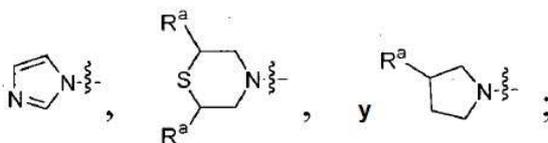
A³ es -alquiloC₍₁₋₄₎ o CH₂CH₂OR^a;

A⁴ es -alquiloC₍₁₋₄₎, COR^a, CH₂CON(CH₃)₂, -CH₂CH₂OR^a, -CH₂CH₂SalquiloC₍₁₋₄₎, -CH₂CH₂SOalquiloC₍₁₋₄₎ o -CH₂CH₂SO₂alquiloC₍₁₋₄₎; como alternativa, A³ y A⁴ juntos pueden formar un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno seleccionado de entre los siguientes:

5



10



15

en los que R^a es H o alquilo $C_{(1-4)}$;

R^{aa} es H o alquilo $C_{(1-4)}$; y

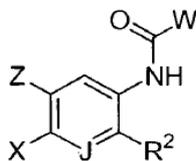
20 R^{bb} es H, -alquilo $C_{(1-4)}$, $-CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CO_2H$, $-C(O)alquiloC_{(1-4)}$ o $CH_2C(O)alquiloC_{(1-4)}$ en los que el cicloalquilo es un anillo saturado o parcialmente insaturado compuesto por 3 a 8 átomos de carbono; y en los que el cicloalqueno es un par de anillos cicloalquilo que comparten un solo átomo de carbono y al menos uno de los anillos está parcialmente insaturado.

25 En el presente documento y a lo largo de toda la presente solicitud, siempre que una variable, por ejemplo R^a , aparezca más de una vez en una forma de realización de Fórmula I, cada una de tales sustituciones se define de forma independiente. En el presente documento y a lo largo de toda la presente solicitud, los términos "Me", "Et", "Pr" y "Bu" se refieren a metilo, etilo, propilo y butilo, respectivamente.

30 DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La divulgación se refiere a nuevos compuestos de Fórmula I:

35



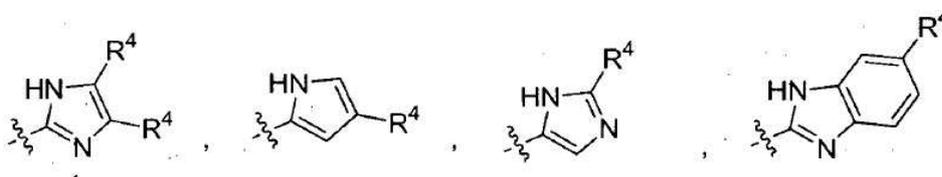
40

I

45 o un solvato, hidrato, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que:

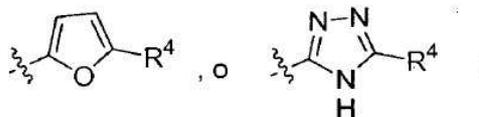
W es

50



55

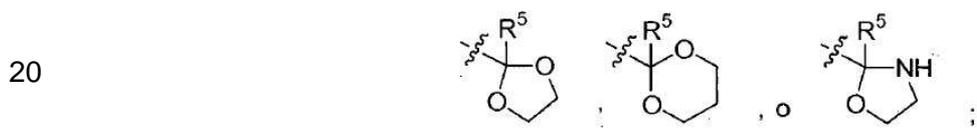
60



65 en los que cada R^4 es independientemente H, F, Cl, Br, I, OH, OCH_3 , OCH_2CH_3 , $SalquiloC_{(1-4)}$, $SOalquiloC_{(1-4)}$, $SO_2alquiloC_{(1-4)}$, $-alquiloC_{(1-3)}$, CO_2R^d , $CONR^eR^f$, $C\equiv CR^g$ o CN; en los que R^d es H o $-alquiloC_{(1-3)}$;

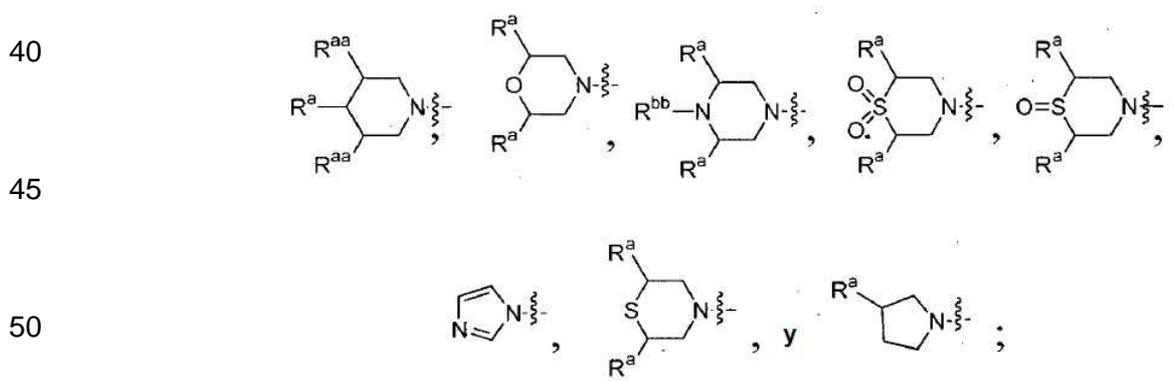
R^e es H o -alquiloC₍₁₋₃₎;
 R^f es H o -alquiloC₍₁₋₃₎; y
 R^g es H, -CH₂OH, o -CH₂CH₂OH;

5 R² es cicloalquilo (incluidos ciclohexenilo y cicloheptenilo), cicloalquenilo espiro-sustituido (incluidos espiro[2.5]oct-5-enilo, espiro[3.5]non-6-enilo, espiro[4.5]dec-7-enilo y espiro[5.5]undec-2-enilo), heterociclilo (incluido piperidinilo), piperidinilo espiro-sustituido (incluidos 3-aza-espiro[5.5]undecanilo y 8-aza-espiro[4.5]decanilo), tiofenilo, dihidrosulfonopiranilo, fenilo, furanilo, tetrahidropiridilo, o dihidropiranilo, cualquiera de los cuales puede estar
 10 sustituido independientemente con uno o dos de cada uno de los siguientes: cloro, fluoro, hidroxilo, alquiloC₍₁₋₃₎ y alquiloC₍₁₋₄₎ (dichos cicloalquilos sustituidos incluyen 4,4-dimetil ciclohexenilo, 4,4-dietil ciclohexenilo, 4-metil ciclohexenilo, 4-etil ciclohexenilo, 4-n-propil ciclohexenilo, 4-iso-propil ciclohexenilo y 4-terc-butil ciclohexenilo; dichos piperidinilos sustituidos incluyen 4-metil piperidinilo, 4-etil piperidinilo, 4-(1-hidroxiet-2-il)piperidinilo y 4,4-dimetil piperidinilo);
 15 Z es H, F o CH₃;
 J es CH o N;
 X es



25 R⁵ es H, -alquiloC₍₁₋₆₎, -OalquiloC₍₁₋₄₎, -CN, -NA³A⁴, -SO₂CH₃, -CO₂alquiloC₍₁₋₄₎, -CH₂-NA³A⁴, -CH₂CH₂NA³A⁴, -CONA³A⁴, -CH₂OalquiloC₍₁₋₄₎, -OalquiloC₍₁₋₄₎OR^a, -NHCH₂CH₂CO₂alquiloC₍₁₋₄₎, -NHCH₂CH₂OalquiloC₍₁₋₄₎, -N(alquiloC₍₁₋₄₎)CH₂CH₂NA³A⁴, -OalquiloC₍₁₋₄₎NA³A⁴, -OCH₂CO₂alquiloC₍₁₋₄₎, -CH₂CO₂alquiloC₍₁₋₄₎, -CH₂CH₂SO₂alquiloC₍₁₋₄₎, -SO₂CH₂CH₂NA³A⁴, -SOCH₂CH₂NA³A⁴, -SCH₂CH₂NA³A⁴, -NHSO₂CH₂CH₂NA³A⁴, fenilo, imidazolilo, tiazolilo, 4H-[1,2,4]oxadiazol-5-onilo, 4H-pirrol-2-ilo, pirazinilo, piridinilo, [1,3,4]oxadiazolilo, 4H-[1,2,4]triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, [1,3,5]triazinilo y [1,3,4]tiadiazolilo;

A³ es -alquiloC₍₁₋₄₎ o CH₂CH₂OR^a;
 A⁴ es -alquiloC₍₁₋₄₎, COR^a, CH₂CON(CH₃)₂, -CH₂CH₂OR^a (incluido -CH₂CH₂OCH₃), -CH₂CH₂Sa_lquiloC₍₁₋₄₎ (incluido -CH₂CH₂SCH₃), -CH₂CH₂SOalquiloC₍₁₋₄₎ (incluido -CH₂CH₂SOCH₃), o -CH₂CH₂SO₂alquiloC₍₁₋₄₎ (incluido -CH₂CH₂SO₂CH₃); como alternativa, A³ y A⁴ juntos pueden formar un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno
 35 seleccionado de entre los siguientes:



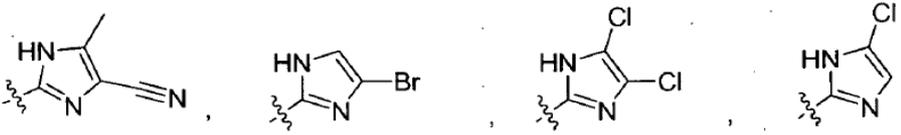
60 En una forma de realización preferente de la invención:
 W es

65

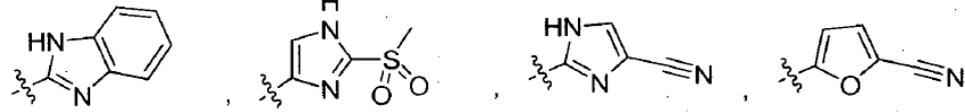
5



10



15

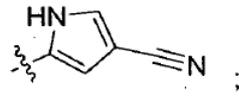


20

25

, o

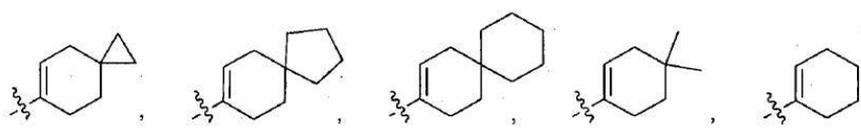
30



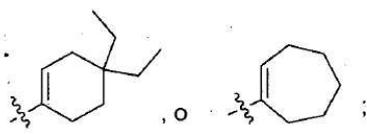
35

R² es

40



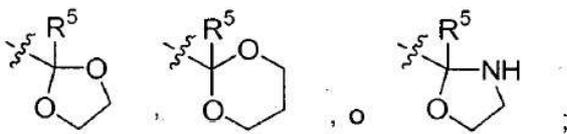
45



50

Z es H;
J es CH o N;
X es

55



60

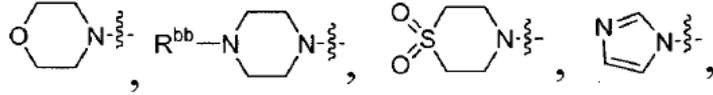
65

R⁵ es H, -alquiloC₍₁₋₆₎, fenilo, -CH₂CH₂NA³A⁴, -CH₂CH₂SO₂CH₃, piridilo, imidazolilo, -CH₂NA³A⁴, o -CH₂OR^a; en los que:

A³ es -CH₃;

A⁴ es -COCH₃ o -CH₃;
 como alternativa, A³ y A⁴ juntos pueden formar un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno seleccionado de
 entre los siguientes:

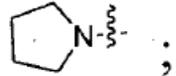
5



10

y

15



20

R^a es H o -alquilo_{C(1-4)};
 R^{bb} es -alquilo_{C(1-4)} o -COCH₃;

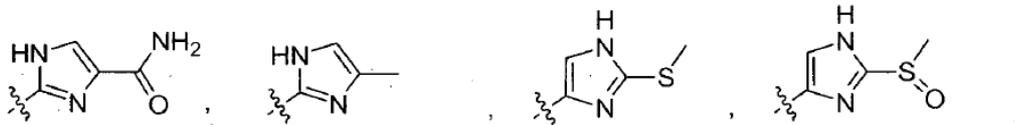
así como solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25

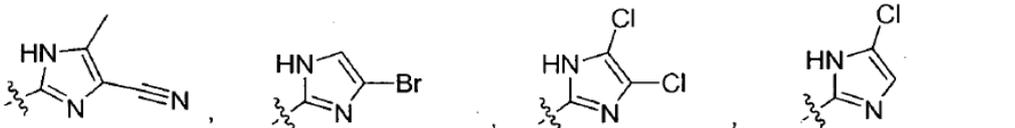
En otra forma de realización de la invención

W es

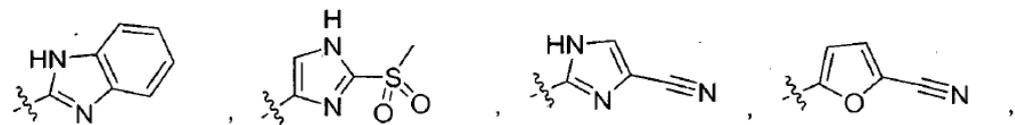
30



35



40

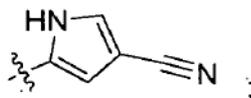


45

50

o

55

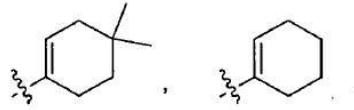


60

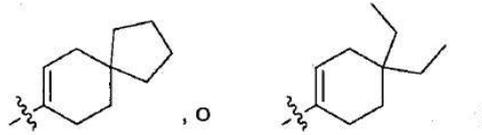
R² es

65

5



10

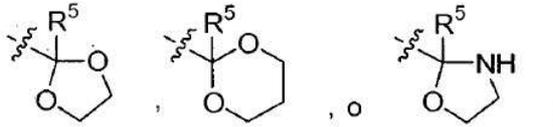


15

Z es H;
J es CH, o N;
X es

20

25



30

R^5 es -alquiloC₍₁₋₃₎, -CH₂NA³A⁴ o -CH₂OR^a; en los que:

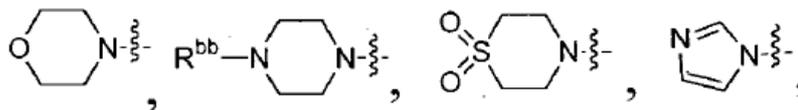
A³ es -CH₃;

A⁴ es -COCH₃ o -CH₃;

como alternativa, A³ y A⁴ juntos pueden formar un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno seleccionado de entre los siguientes:

35

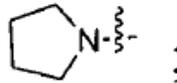
40



45

y

50



55

R^a es H o -alquiloC₍₁₋₄₎;

R^{bb} es -alquiloC₍₁₋₄₎ o -COCH₃;

así como solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

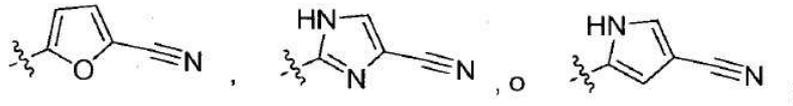
En otra forma de realización de la invención:

60

W es

65

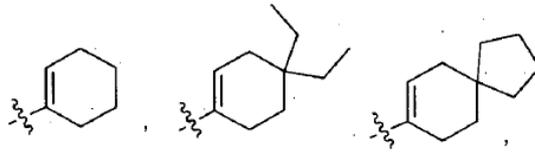
5



R² es

10

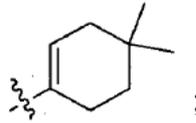
15



20

o

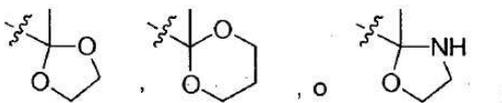
25



30

Z es H;
J es CH o N;
X

35



40

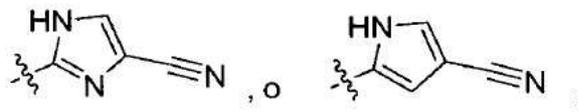
así como solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra forma de realización de la invención:

45

W es

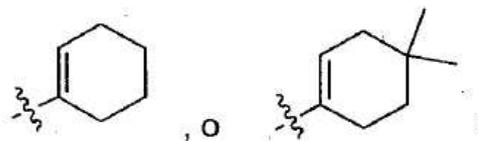
50



R² es

55

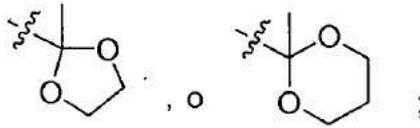
60



65

Z es H;
J es CH o N;
X es

5



así como solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

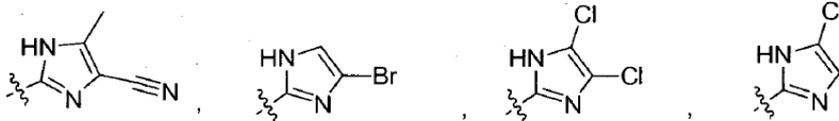
10 En otra forma de realización de la invención:

W es

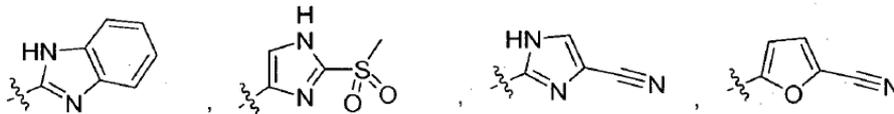
15



20



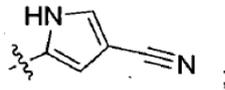
25



30

, o

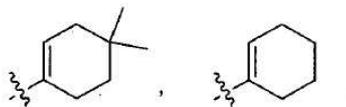
35



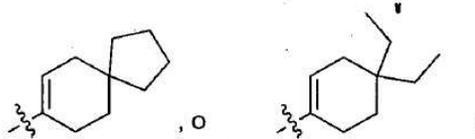
40

R² es

45



50

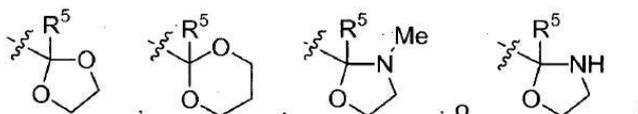


55

Z es H;
J es CH o N;
X es

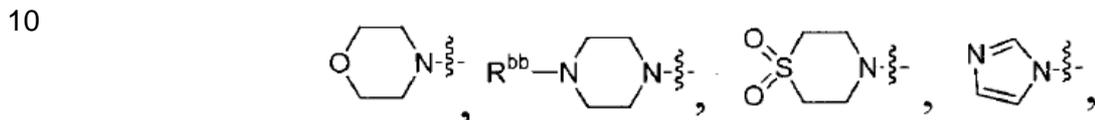
60

65



R⁵ es -alquiloC₍₁₋₃₎, -CH₂NA³A⁴ o -CH₂OR⁴;
 en los que:

5 A³ es -CH₃;
 A⁴ es -COCH₃ o -CH₃;
 como alternativa, A³ y A⁴ juntos pueden formar un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno seleccionado de entre los siguientes:



15 y



25 R^a es H o -alquiloC₍₁₋₄₎;
 R^{bb} es -alquiloC₍₁₋₄₎ o -COCH₃;

así como solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

30 Otra forma de realización de la divulgación consiste en los números de ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, y solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y cualquier combinación de los mismos.

35 La divulgación también se refiere a al menos un compuesto de Fórmula I para utilizarse en métodos de inhibición de la actividad tirosina proteinquinasa en un mamífero, administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de Fórmula I. Una tirosina quinasa preferente es c-fms.

Se considera que la divulgación incluye formas enantioméricas, diastereoisoméricas y tautoméricas de todos los compuestos de Fórmula I, así como sus mezclas racémicas.

40 I. Definiciones

45 El término "alquilo" se refiere a radicales de cadena tanto lineal como ramificada de hasta 12 átomos de carbono, preferentemente de hasta 6 átomos de carbono, a menos que se indique otra cosa, e incluye, pero no se limita a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, octilo, 2,2,4-trimetilpentilo, nonilo, decilo, undecilo y dodecilo.

50 El término "cicloalquilo" se refiere a un anillo saturado o parcialmente insaturado compuesto por 3 a 8 átomos de carbono. Opcionalmente puede haber hasta cuatro sustituyentes alquilo en el anillo. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, 1,1-dimetil ciclobutilo, 1,2,3-trimetilciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y 4,4-dimetil ciclohexenilo.

El término "alquilamino" se refiere a un grupo amino con un sustituyente alquilo, en el que el grupo amino es el punto de fijación al remanente de la molécula.

55 El término "alcoxi" se refiere a radicales de cadena lineal o ramificada de hasta 12 átomos de carbono, a menos que se indique otra cosa, unidos a un átomo de oxígeno. Los ejemplos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y butoxi.

60 La expresión "cicloalqueno espiro-sustituido" se refiere a un par de anillos cicloalquilo que comparten un solo átomo de carbono y en los que al menos uno de los anillos está parcialmente insaturado, por ejemplo:



La expresión "heterociclilo espiro-sustituido" se refiere a un anillo heterociclilo y cicloalquilo que comparten un solo átomo de carbono, por ejemplo:

5



10

II. Usos terapéuticos

15

Los compuestos de Fórmula I representan nuevos y potentes inhibidores de las tirosina proteinquinasas, tales como c-fms, y pueden ser útiles en la prevención y el tratamiento de trastornos derivados de las acciones de estas quinasas.

20

La divulgación también proporciona al menos un compuesto de Fórmula I para utilizarse en métodos de inhibición de una tirosina proteinquinasa que comprenden poner en contacto la tirosina proteinquinasa con una cantidad inhibitoria eficaz de al menos un compuesto de Fórmula I. Una tirosina quinasa preferente es c-fms. Los compuestos de la presente invención son también inhibidores de la actividad tirosina quinasa de FLT3. En una forma de realización de inhibición de una tirosina proteinquinasa, al menos uno de los compuestos de Fórmula I se combina con un inhibidor de tirosina quinasa conocido.

25

En diversas formas de realización de la invención, las tirosina proteinquinasas inhibidas por los compuestos de Fórmula I se encuentran en las células, en un mamífero o *in vitro*. En el caso de los mamíferos, que incluye a los seres humanos, se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma farmacéuticamente aceptable de al menos uno de los compuestos de Fórmula I.

30

La divulgación proporciona adicionalmente al menos un compuesto de Fórmula I para utilizarse en métodos de tratamiento de un cáncer en mamíferos, incluidos los seres humanos, administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéuticamente aceptable de al menos un compuesto de Fórmula I. Los cánceres ejemplares incluyen, pero no se limitan a, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda, cáncer de ovario, cáncer de útero, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de estómago y leucemia de células pilosas. La invención también proporciona métodos para el tratamiento de determinadas lesiones precancerosas, incluida la mielofibrosis. En una forma de realización de la invención, se administra una cantidad eficaz de al menos un compuesto de Fórmula I en combinación con una cantidad eficaz de un agente quimioterapéutico.

35

40

La divulgación proporciona adicionalmente al menos un compuesto de Fórmula I para utilizarse en métodos de tratamiento y de prevención de metástasis derivadas de cánceres que incluyen, pero no se limitan a, cáncer de ovario, cáncer de útero, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de estómago y leucemia de células pilosas.

45

La divulgación proporciona adicionalmente al menos un compuesto de Fórmula I para utilizarse en métodos de tratamiento de la osteoporosis, la enfermedad de Paget y otras enfermedades en las que la resorción ósea interviene en la morbilidad, incluidas la artritis reumatoide y otras formas de artritis inflamatoria, la osteoartritis, un fallo protésico, el sarcoma osteolítico, el mieloma y la metástasis tumoral en el hueso como ocurre frecuentemente en los cánceres, incluidos, pero no limitados al cáncer de mama, el cáncer de próstata y el cáncer de colon.

50

La divulgación también proporciona al menos un compuesto de Fórmula I para utilizarse en métodos de tratamiento del dolor, en particular el dolor esquelético debido a metástasis tumorales u osteoartritis, así como el dolor visceral, inflamatorio y neurogénico.

55

La divulgación también proporciona al menos un compuesto de Fórmula I para utilizarse en métodos de tratamiento de enfermedades cardiovasculares, inflamatorias, y autoinmunitarias en mamíferos, incluidos los seres humanos, administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de enfermedades con un componente inflamatorio incluyen la glomerulonefritis, la enfermedad inflamatoria intestinal, un fallo protésico, la sarcoidosis, la enfermedad pulmonar obstructiva congestiva, la fibrosis pulmonar idiopática, el asma, la pancreatitis, la infección por VIH, la psoriasis, la diabetes, la angiogénesis relacionada con tumores, la degeneración macular relacionada con la edad, la retinopatía diabética, la restenosis, la esquizofrenia o la enfermedad de Alzheimer. Estas pueden tratarse de manera eficaz con los compuestos de la presente invención. Otras enfermedades que pueden tratarse de manera eficaz incluyen. Enfermedades autoinmunitarias tales como el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide y otras formas de artritis inflamatoria, la psoriasis, el síndrome de Sjogren, la esclerosis múltiple o la uveítis, también pueden tratarse con los compuestos de la presente invención.

60

65

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que induce la respuesta biológica o médica en un sistema tisular, animal o ser humano, que busca un investigador, veterinario, médico u otro especialista, que incluye el alivio, la prevención, el tratamiento o el retardo de la aparición o progresión de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se está tratado.

Cuando se emplean como inhibidores de tirosina proteinquinas, los compuestos de la invención pueden administrarse en una cantidad eficaz dentro del intervalo de dosificación de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 10 g, preferentemente entre aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 5 g, en dosis diarias únicas o divididas. La dosificación administrada se verá influida por factores tales como la vía de administración, la salud, el peso y la edad del receptor, la frecuencia del tratamiento y la presencia de tratamientos concurrentes y no relacionados.

También es evidente para un experto en la materia que la dosis terapéuticamente eficaz para los compuestos de la presente invención o una composición farmacéutica de los mismos variará según el efecto deseado. Por lo tanto, un experto en la materia puede determinar fácilmente las dosificaciones óptimas a administrar y éstas variarán en función del compuesto concreto utilizado, el modo de administración, la potencia de la preparación y la evolución del estado patológico. Además, los factores asociados con el sujeto concreto a tratar, incluidos la edad, el peso, la dieta del sujeto y el tiempo de administración, darán como resultado la necesidad de ajustar la dosis a un nivel terapéutico apropiado. Por lo tanto, las dosificaciones anteriormente indicadas son ejemplares del caso medio. Por supuesto, puede haber casos individuales que justifiquen intervalos de dosificación mayores o menores, y tales pertenecen al alcance de la presente invención.

Los compuestos de Fórmula I pueden formularse en composiciones farmacéuticas que comprenden cualquier vehículo farmacéuticamente aceptable conocido. Los vehículos ejemplares incluyen, pero no se limitan a, cualquier disolvente, medio de dispersión, recubrimiento, antibacteriano y antifúngico, y agente isotónico adecuados. Los excipientes ejemplares que también pueden ser componentes de la formulación incluyen cargas, aglutinantes, disgregantes y lubricantes.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula I incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario que se forman a partir de ácidos o bases inorgánicos u orgánicos. Los ejemplos de tales sales de adición de ácido incluyen acetato, adipato, benzoato, bencenosulfonato, citrato, canforato, dodecilsulfato, clorhidrato, bromhidrato, lactato, maleato, metanosulfonato, nitrato, oxalato, pivalato, propionato, succinato, sulfato y tartrato. Las sales de bases incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como sales de sodio y de potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y de magnesio, sales con bases orgánicas tales como sales de dicitlohexilamino y sales con aminoácidos tales como arginina. Además, los grupos básicos que contienen nitrógeno pueden cuaternizarse con, por ejemplo, haluros de alquilo.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden administrarse por cualquier medio que logre su fin previsto. Los ejemplos incluyen la administración por vía parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, transdérmica, bucal u ocular. Como alternativa o simultáneamente, la administración puede ser por vía oral. Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en forma hidrosoluble, por ejemplo, sales hidrosolubles, soluciones ácidas, soluciones alcalinas, soluciones de dextrosa en agua, soluciones isotónicas de carbohidratos y complejos de inclusión de ciclodextrina.

La presente invención también abarca un método de fabricación de una composición farmacéutica que comprende mezclar un vehículo farmacéuticamente aceptable con cualquiera de los compuestos de la presente invención. Además, la presente invención incluye composiciones farmacéuticas formuladas mezclando un vehículo farmacéuticamente aceptable con cualquiera de los compuestos de la presente invención. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "composición" pretende incluir un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que sea el resultado, directo o indirecto, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

Polimorfos y solvatos

Además, los compuestos de la presente divulgación pueden tener una o más formas cristalinas polimorfas o amorfas, y como tales se entiende que quedan incluidas en el alcance de la invención. Además, los compuestos pueden formar solvatos, por ejemplo con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "solvato" se refiere a una asociación física de los compuestos de la presente invención con una o más moléculas de disolvente. Esta asociación física implica grados variables de unión iónica y covalente, incluidos los enlaces de hidrógeno. En determinados casos, el solvato será susceptible de aislamiento, por ejemplo cuando se incorporan una o más moléculas de disolvente en la red cristalina del sólido cristalino. El término "solvato" pretende abarcar solvatos tanto en fase de solución como aislables.

Por lo tanto, en los métodos de tratamiento de la presente invención, el término "administrar" incluirá los medios para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, enfermedad o trastorno descrito en el presente documento con los

compuestos de la presente invención o un solvato de los mismos, que obviamente quedará incluido dentro del alcance de la invención aunque no se describa específicamente.

Métodos de preparación

5

10

Esquema 1

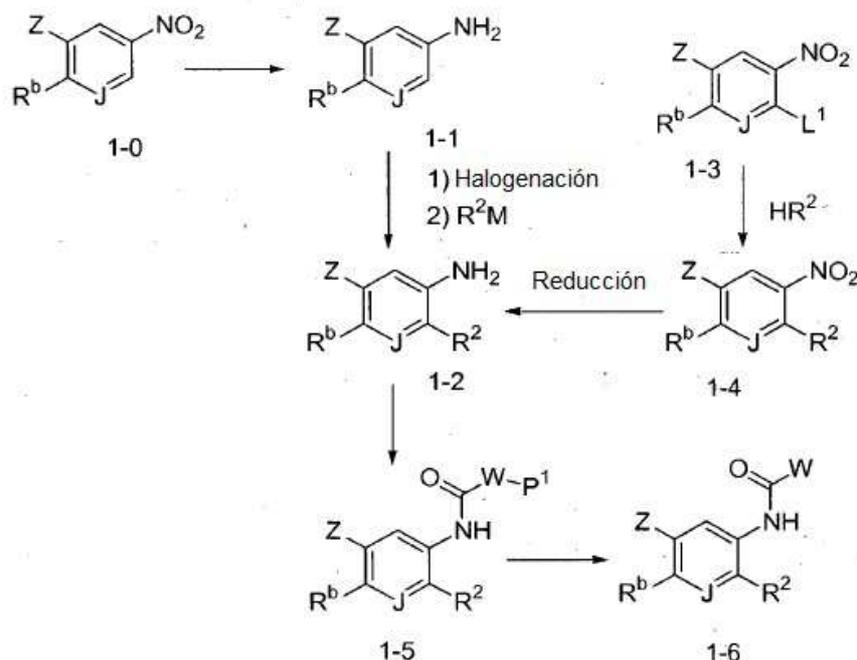
15

20

25

30

35



40

El Esquema 1 ilustra la metodología general para la preparación de compuestos de Fórmula I en los que R^b es X (cuando X está disponible en el material de partida o se prepara como se muestra en los esquemas posteriores) o compuestos de Fórmula 1-6 en los que R^b es un grupo saliente (preferentemente bromo, cloro o fluoro) que son productos intermedios útiles utilizados en esquemas posteriores. Para ilustrar la metodología de este esquema, se definen los reactivos y las condiciones para los compuestos en los que J es CH. Los expertos en la materia reconocerán que cuando J es N, pueden ser necesarias pequeñas modificaciones de las condiciones de reacción y de los reactivos preferentes.

45

50

Las aminas de Fórmula 1-1 pueden estar disponibles en el mercado o pueden obtenerse a partir de compuestos nitro de Fórmula 1-0 por reducción utilizando una metodología de síntesis convencional (véase Reductions in Organic Chemistry, M. Hudlicky, Wiley, Nueva York, 1984). Las condiciones preferentes son la hidrogenación catalítica utilizando un catalizador de paladio en un disolvente adecuado tal como metanol o etanol. En los casos en que R^b sea un halógeno y no esté disponible como aminas de Fórmula 1-1, pueden realizarse nitrorreducciones utilizando hierro o zinc en un disolvente adecuado tal como ácido acético, o utilizando hierro y cloruro de amonio en etanol y agua.

55

60

Los compuestos de Fórmula 1-2 en los que R² es cicloalquilo pueden obtenerse mediante ortohalogenación, preferentemente bromación, de los compuestos amino de Fórmula 1-1, seguida de reacciones de acoplamiento catalizadas por metales con ácidos borónicos o ésteres de boronato (reacciones de Suzuki, en las que R²M es R²B(OH)₂ o un éster borónico, véase N. Miyaura y A. Suzuki, Chem. Rev., 95:2457 (1995); A. Suzuki en Metal-Catalyzed Coupling Reactions, F. Deiderich, P. Stang, eds., Wiley-VCH, Weinheim (1988)) o reactivos de estaño (reacciones de Stille, en las que R²M es R²Sn(alquilo)₃, véase J.K. Stille, Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 25:508-524 (1986)) en el compuesto halo intermedio. Cuando R^b es Br, puede introducirse un yodo de manera que reaccione de manera preferente en comparación con el bromo en las reacciones de acoplamiento catalizadas por metales (cuando J es CH, este compuesto está disponible en el mercado). Las condiciones preferentes para la bromación de 1-1 son N-bromosuccinimida (NBS) en un disolvente adecuado tal como N,N-dimetilformamida (DMF), diclorometano (DCM) o acetonitrilo. Pueden realizarse acoplamientos catalizados por metales, preferentemente reacciones de Suzuki, según la metodología convencional, preferentemente en presencia de un catalizador de paladio tal como

65

tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$), una base acuosa tal como solución acuosa de Na_2CO_3 , y un disolvente adecuado tal como tolueno, etanol, 1,4-dioxano, dimetoxietano (DME) o DMF.

5 Los compuestos de Fórmula 1-2 en los que R^2 es cicloalquilamino (por ejemplo, piperidino) pueden obtenerse por sustitución aromática nucleófila de grupos salientes L^1 (preferentemente fluoro o cloro) a partir de compuestos de Fórmula 1-3 que son activados por el grupo nitro con cicloalquilaminas (R^2H ; por ejemplo, piperidina) en presencia de una base adecuada tal como K_2CO_3 , *N,N*-diisopropiletilamina (DIEA) o NEt_3 para dar los compuestos 1-4, seguido de reducción del grupo nitro como se ha descrito anteriormente.

10 A continuación, el grupo amino en los compuestos de Fórmula 1-2 puede acoplarse con un ácido heterocíclico P^1 -WCOOH (o una sal correspondiente del mismo P^1 -WCOOM², donde M^2 es Li, Na o K) en el que P^1 es un grupo protector opcional (por ejemplo 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM) tal como cuando W es imidazol, triazol, pirrol o bencimidazol) o en el que P^1 no está presente como cuando W es furano. (Para obtener una lista de grupos protectores para W, véase Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Inc., Nueva York (1991)). El acoplamiento puede llevarse a cabo según los procedimientos convencionales para la formación del enlace amida (para una revisión, véase: M. Bodansky y A. Bodansky, The Practice of Peptide Synthesis, Springer-Verlag, NY (1984)) o mediante reacción con cloruros de ácido P^1 -WCOCl o ésteres activados P^1 -WCO₂R^q (donde R^q es un grupo saliente tal como pentafluorofenilo o *N*-succinimida) para formar los compuestos de Fórmula 1-5. Las condiciones de reacción preferentes para el acoplamiento con P^1 -WCOOH o P^1 -WCOOM² son: cuando W es un furano (el grupo protector opcional P^1 no está presente), cloruro de oxalilo en diclorometano (DCM) con DMF como catalizador para formar el cloruro de ácido WCOCl y, a continuación, acoplamiento en presencia de una trialkilamina tal como *N,N*-diisopropiletilamina (DIEA); cuando W es un pirrol (el grupo protector opcional P^1 no está presente), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBt); y cuando W es un imidazol, pirrol o bencimidazol (P^1 opcional presente) las condiciones preferentes son hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio (PyBroP) y DIEA en un disolvente tal como DCM o DMF.

30 Cuando W en los compuestos de Fórmula 1-5 contiene un grupo protector opcional P^1 como se ha mencionado anteriormente, éste puede eliminarse en este momento para dar los compuestos de Fórmula 1-6. Por ejemplo, cuando W es imidazol protegido en el nitrógeno con un grupo SEM, el grupo SEM puede eliminarse, ya sea con reactivos ácidos tal como ácido trifluoroacético (TFA) o con fuentes de fluoruro tal como fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) (véase Greene y Wuts, anteriormente indicado).

35 Por último, se entiende que en los compuestos de Fórmula I (es decir, Fórmula 1-6, en los que R^b es X) pueden derivatizarse adicionalmente. Los ejemplos de derivatización adicional, incluyen, pero no se limitan a: cuando los compuestos de Fórmula I contienen un grupo ciano, este grupo puede hidrolizarse a amidas o ácidos en condiciones ácidas o básicas; cuando los compuestos de Fórmula I contienen un éster, el éster puede hidrolizarse al ácido, y el ácido puede convertirse en amidas mediante los métodos descritos anteriormente para la formación del enlace amida. Las amidas pueden convertirse en aminas mediante una reacción de Curtius o Schmidt (para una revisión véase Angew. Chemie Int. Ed., 44(33), 5188-5240, (2005)) o pueden obtenerse aminas por reducción de grupos ciano (Synthesis, 12, 995-6, (1988) y Chem. Pharm. Bull., 38(8), 2097-101, (1990)). Los ácidos pueden reducirse a alcoholes, y los alcoholes pueden oxidarse a aldehídos y cetonas. Las condiciones preferentes para la reducción de un ácido carboxílico en presencia de un grupo ciano incluyen borohidruro sódico y cloroformiato de etilo en tetrahidrofurano (THF); y la oxidación del alcohol puede realizarse utilizando el reactivo de peryodinano de Dess-Martin (Adv. Syn. Catalysts, 346, 111-124 (2004)). Los aldehídos y las cetonas pueden hacerse reaccionar con aminas primarias o secundarias en presencia de un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro sódico (véase J. Org. Chem., 61, 3849-3862, (1996)) para dar aminas mediante aminación reductora. Las olefinas pueden reducirse mediante hidrogenación catalítica. Cuando los compuestos de Fórmula I contienen un sulfuro, ya sea cíclico o acíclico, el sulfuro puede oxidarse adicionalmente a los sulfóxidos o sulfonas correspondientes. Los sulfóxidos pueden obtenerse mediante oxidación utilizando un oxidante apropiado tal como un equivalente de ácido *meta*-cloroperbenzoico (MCPBA) o mediante tratamiento con NaO_4 (véase, por ejemplo, J. Med. Chem., 46:4676-86 (2003)) y las sulfonas pueden obtenerse utilizando dos equivalentes de MCPBA o mediante tratamiento con *N*-óxido de 4-metilmorfolina y tetróxido de osmio catalítico (véase, por ejemplo, la solicitud PCT WO 01/47919). Asimismo, los sulfóxidos y las sulfonas pueden prepararse utilizando un equivalente y dos equivalentes de H_2O_2 respectivamente, en presencia de isopropóxido de titanio (IV) (véase, por ejemplo, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, 1039-1051 (2002)).

60

65

5

10

15

20

25

30

35

40

45

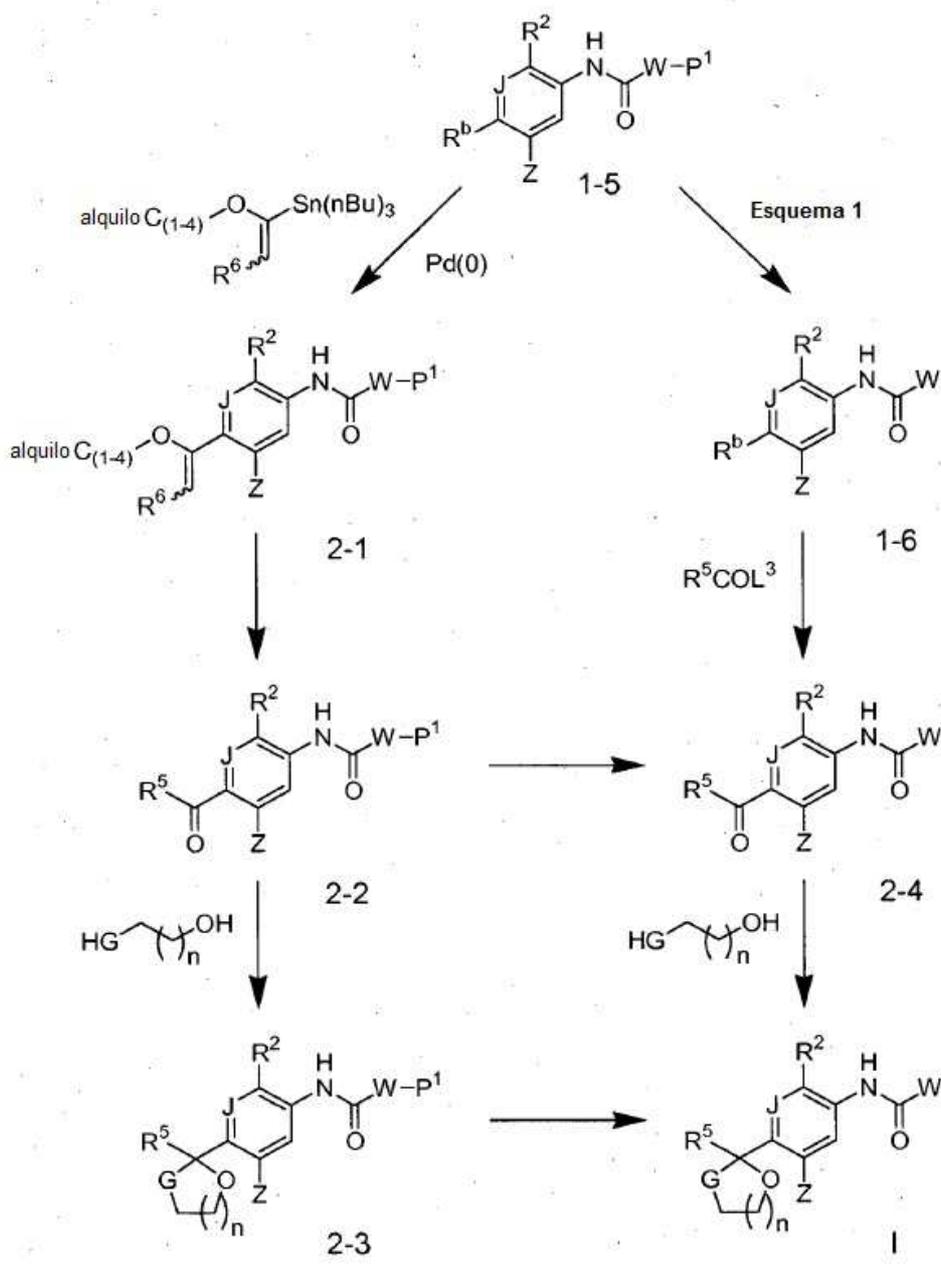
50

55

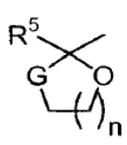
60

65

Esquema 2



El Esquema 2 ilustra la síntesis de compuestos de Fórmula I en los que X es



y G es O (donde n es 1-2) o NR^a (donde n es 1).

5 Para ilustrar la estrategia de síntesis en este esquema, se definen los reactivos y las condiciones para el sustrato en el que J es CH. Se entiende que pueden utilizarse métodos de síntesis similares con pequeñas modificaciones cuando J sea N.

10 Se obtiene el material de partida, el compuesto 1-5 (R^b es Br), como se describe en el Esquema 1. Su grupo protector opcional P¹, de haberlo, puede eliminarse en este momento como se describe en el Esquema 1 para dar el compuesto 1-6, que también puede hacer las veces de material de partida en esta secuencia de síntesis.

15 El bromuro 1-5 puede someterse a un acoplamiento de Stille con un reactivo de alcoxivinilestaño (donde R⁶ es H, alquiloC₁₋₅, OalquiloC₍₁₋₄₎, NA³A⁴, CH₂NA³A⁴, CO₂alquiloC₍₁₋₄₎, CH₂SO₂alquiloC₍₁₋₄₎) como se muestra (véase, por ejemplo, J. Org Chem, 48:1559-1560 (1983)) para dar el compuesto 2-1. El grupo vinil alquil éter (alquiloC₍₁₋₄₎OC=CH(R⁶)-) en el compuesto 2-1 puede hidrolizarse mediante reactivos ácidos, tales como ácido trifluoroacético o ácido acético, para proporcionar la cetona 2-2 (donde =CH-R⁶ se convierte en -R⁵). El grupo protector opcional P¹, si es estable a las condiciones de hidrólisis, también puede eliminarse en este momento para dar 2-4 como se describe en el Esquema 1.

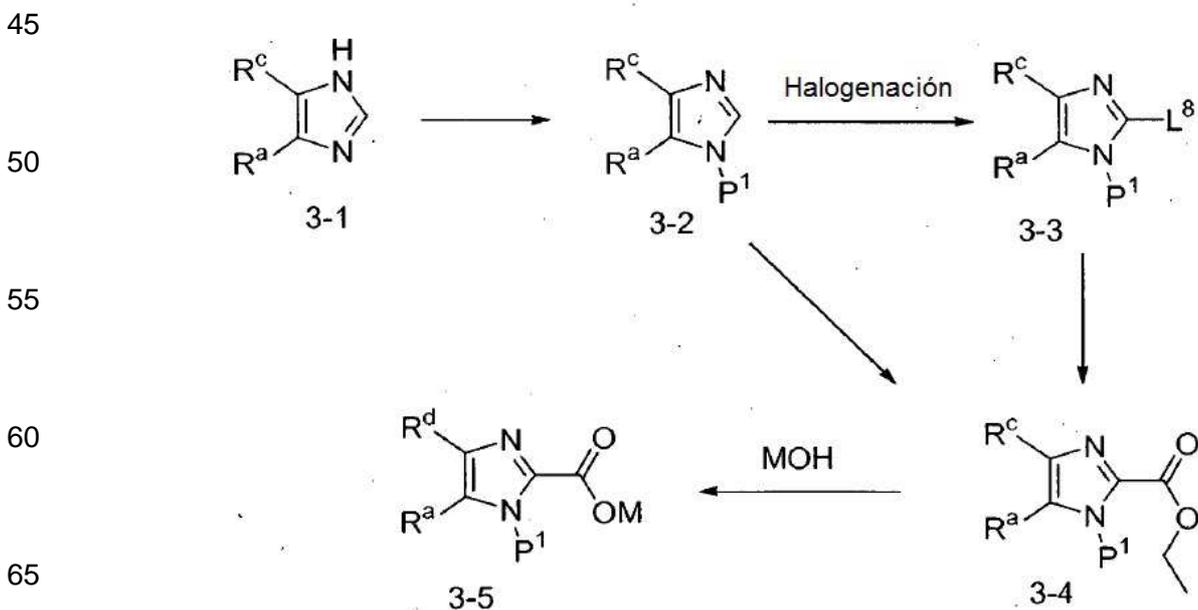
20 Como alternativa, puede obtenerse 2-4 directamente a partir de 1-6 mediante reacción de un producto intermedio organolitio (como se deriva en el Esquema 4 para la conversión de 1-6 en 4-1) con un electrófilo apropiado R⁵COL³ tal como un cloruro de ácido (donde L³ es Cl; véase, por ejemplo, J. Med Chem, 48, 3930-34 (2005)) o una amida de Weinreb (donde L³ es N(OMe)Me; véase, por ejemplo, Bioorg. Med. Chem. Lett., 14(2): 455-8 (2004)).

25 La cetona 2-4 puede convertirse en un cetal de anillo de 5 ó 6 miembros de Fórmula I en la que G es O y n es 1-2 (véase Protective Groups in Organic Synthesis, T.H. Greene y Peter G.M. Wuts, John Wiley and Sons, NY (1991)) o en un aminal de anillo de 5 miembros de Fórmula 1 en la que G es NR^a y n es 1 (véase Bergmann, E.D., Chem. Rev., 309-352 (1953) y Gosain, R., *et al.*, Tetrahedron Lett., 40, 6673-6 (1999)). Los cetales de anillo de 5 ó 6 miembros (G es O) se sintetizan a partir de 1,2-etanodiol (donde n es 1) o 1,3-propanodiol (donde n es 2), utilizando un catalizador ácido apropiado, preferentemente ácido para-toluenosulfónico, en un disolvente anhidro, preferentemente benceno o tolueno.

35 De manera similar, el compuesto opcionalmente protegido 2-2, cuando P¹ se elige de manera que sea estable a las condiciones de formación de cetal y aminal, también puede convertirse en los cetales o aminales 2-3 como se acaba de describir y, a continuación, desprotegerse como se describe en el Esquema 1 para proporcionar el compuesto de Fórmula I.

40 Se entiende que los grupos funcionales de los compuestos de este esquema pueden derivatizarse adicionalmente como se esboza en el Esquema 1.

Esquema 3



El esquema 3 ilustra una vía hacia la preparación de 2-imidazolcarboxilatos de Fórmula 3-5 en los que R^a es H o alquilo $C_{(1-4)}$, y R^d es H, alquilo, -CN, o -CONH₂ que se utilizan como productos intermedios en la síntesis de compuestos de Fórmula I en los que W es imidazol.

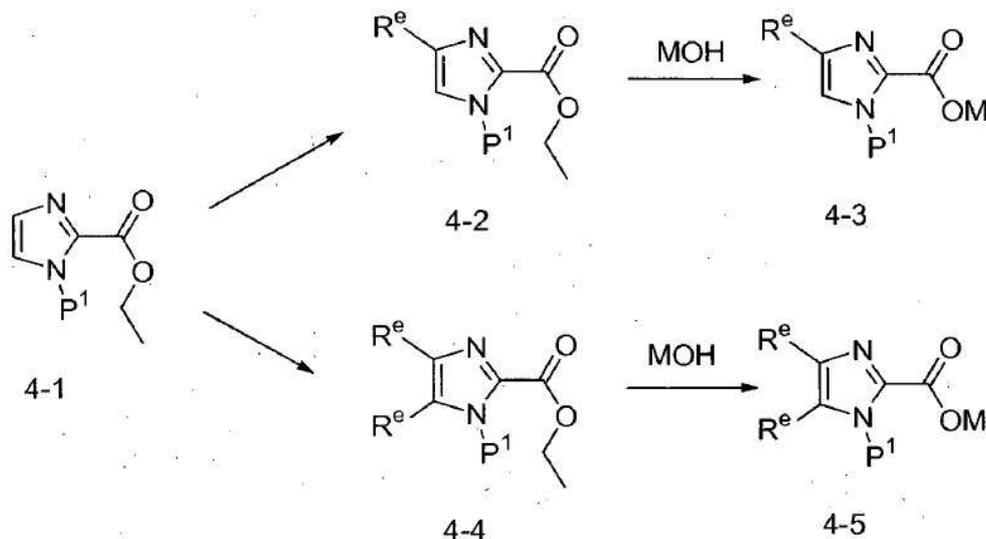
Los imidazoles de Fórmula 3-1 en los que R^a es H o alquilo $C_{(1-4)}$, y R^c es H, alquilo $C_{(1-4)}$ o -CN están disponibles en el mercado o, en caso de que R^c sea -CN, están fácilmente disponibles a partir de aldehídos disponibles en el mercado (3-1 donde R^c es CHO) mediante reacción con hidroxilaminas, seguida de deshidratación con un reactivo adecuado tal como oxiclorigo de fósforo o anhídrido acético (Synthesis, 677, 2003). Los imidazoles de Fórmula 3-1 se protegen con un grupo adecuado (P^1) tal como un metoximetilamina (MOM), o preferentemente un grupo SEM para dar los compuestos de Fórmula 3-2 (véase Theodora W. Greene y Peter G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Inc., NY (1991)).

Los imidazoles de Fórmula 3-2, en los que R^c es -CN, se halogenan con un reactivo adecuado, tal como N-bromosuccinimida o N-yodosuccinimida, ya sea en condiciones electrófilas en un disolvente tal como DCM o CH₃CN o en condiciones de radicales en presencia de un iniciador tal como azobis(isobutironitrilo) (AIBN) en un disolvente tal como CCl₄ para dar los compuestos de Fórmula 3-3, en los que L^8 es un grupo saliente (preferentemente bromo o yodo). El intercambio halógeno-magnesio en los compuestos de Fórmula 3-3 proporciona la especie organomagnesio, que a continuación se hace reaccionar con un electrófilo adecuado para proporcionar los compuestos de Fórmula 3-4. Las condiciones preferentes para el intercambio halógeno-magnesio son el uso de un reactivo de alquilmagnesio, preferentemente cloruro de isopropilmagnesio en un disolvente adecuado tal como THF a temperaturas entre -78°C y 0°C. Los electrófilos preferentes son cloroformiato de etilo o cianoformiato de etilo. Para los ejemplos de intercambio halógeno-magnesio en cianoimidazoles véase J. Org. Chem. 65, 4618, (2000).

Para los imidazoles de Fórmula 3-2, en los que R^c no es -CN, éstos pueden convertirse directamente en imidazoles de Fórmula 3-4 mediante desprotonación con una base adecuada tal como un alquil-litio seguida de la reacción con un electrófilo como se ha descrito anteriormente para la especie organomagnesio. Las condiciones preferentes son el tratamiento del imidazol con n-butil-litio en THF a -78°C e inactivación rápida de la especie organolitio resultante con cloroformiato de etilo (para los ejemplos, véase Tetrahedron Lett., 29, 3411-3414, (1988)).

A continuación, los ésteres de Fórmula 3-4 pueden hidrolizarse a ácidos carboxílicos (M es H) o sales de carboxilato (M es Li, Na o K) de Fórmula 3-5 utilizando un equivalente de una solución de hidróxido de metal acuoso (MOH), preferentemente hidróxido potásico en un disolvente adecuado tal como etanol o metanol. La síntesis de compuestos de Fórmula 3-5, en los que R^d es -CONH₂ se lleva a cabo tratando primero los compuestos de Fórmula 3-4 en los que R^c es -CN con un alcóxido apropiado tal como etóxido de potasio para convertir el grupo ciano en un grupo imidato (reacción de Pinner) seguido de hidrólisis tanto de los grupos éster como imidato con dos equivalentes de una solución acuosa de hidróxido de metal.

Esquema 4

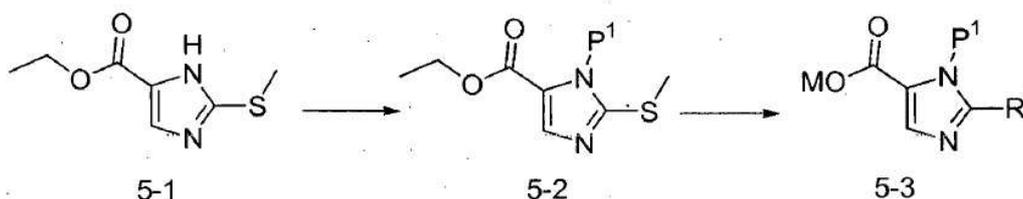


El Esquema 4 ilustra una vía hacia los 2-imidazolcarboxilatos de Fórmula 4-3 ó 4-5, en los que R^e es cloro o bromo y M es H, Li, K o Na que se utilizan como productos intermedios en la síntesis de los compuestos de Fórmula I en los que W es imidazol.

Los compuestos de Fórmula 4-1 se preparan primero mediante la protección de imidazolcarboxilato de etilo disponible en el mercado según los métodos esbozados en el Esquema 8, preferentemente con un grupo SEM.

Los compuestos de Fórmula 4-2 se preparan mediante reacción de los compuestos de Fórmula 4-1 con un equivalente de un reactivo de halogenación apropiado, tal como NBS o NCS en un disolvente adecuado tal como CH₃CN, DCM o DMF a 25°C. Los compuestos de Fórmula 4-4 se preparan mediante reacción de los compuestos de Fórmula 4-1 con dos equivalentes de un reactivo de halogenación apropiado, tal como NBS o NCS en un disolvente adecuado tal como CH₃CN o DMF a temperaturas entre 30°C y 80°C. A continuación, se obtienen los imidazoles de Fórmula 4-3 y 4-5 a partir de los respectivos ésteres mediante hidrólisis como se describe en el Esquema 3.

Esquema 5

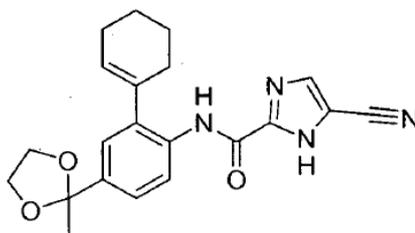


El Esquema 5 ilustra un método de preparación de imidazoles de Fórmula 5-3, en los que R^f es -SCH₃, -SOCH₃ o -SO₂CH₃, M es H, Li, K o Na que se utilizan como productos intermedios en la síntesis de compuestos de Fórmula I en los que W es imidazol.

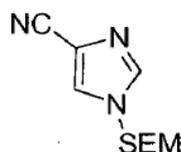
El imidazol 5-1 (WO 1996011932) se protege según los métodos descritos en el Esquema 3, preferentemente con un grupo protector SEM para dar los compuestos de Fórmula 5-2. La hidrólisis del éster según el procedimiento del Esquema 3 da los compuestos de Fórmula 5-3, en los que R^f es -SCH₃. La oxidación de los 2-metilimidazoles de Fórmula 5-2 con un equivalente de un oxidante apropiado, seguida de la hidrólisis del éster según el procedimiento del Esquema 3 proporciona los compuestos de Fórmula 5-3, en los que R^f es -SOCH₃. La oxidación con dos equivalentes de un oxidante apropiado, seguida de la hidrólisis del éster según el procedimiento del Esquema 3 proporciona los compuestos de Fórmula 5-3 en los que R^f es -SO₂CH₃. El reactivo preferente para la oxidación es MCPBA en DCM. Las referencias para la conversión de sulfuros en sulfóxidos y sulfonas se dan en el Esquema 1.

Ejemplo 1

[2-ciclohex-1-enil-4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-fenil]-amida del ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

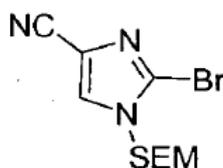


a) 1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-carbonitrilo



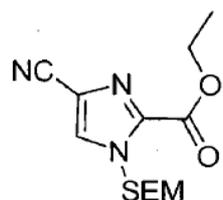
Se agitó un matraz cargado con imidazol-4-carbonitrilo (0,50 g, 5,2 mmol) (Synthesis, 677, 2003), cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetil (SEMC1) (0,95 ml, 5,3 mmol), K_2CO_3 (1,40 g, 10,4 mmol) y acetona (5 ml), durante 10 horas a TA. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con agua (20 ml), salmuera (20 ml) y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$. El producto bruto se eluyó a partir de un cartucho de extracción en fase sólida (SPE) (sílice) de 20 g con EtOAc al 30%/hexano para dar 0,80 g (70%) del compuesto del título como un aceite incoloro. Espectro de masas (CI (CH_4), m/z): Calc. para $C_{10}H_{17}N_3OSi$, 224,1 (M+H), encontrado 224,1.

b) 2-bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-carbonitrilo



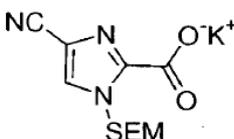
A una solución de 1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-carbonitrilo (0,70 g, 3,1 mmol) (preparado como en la etapa anterior) en CCl_4 (10 ml) se añadió N-bromosuccinimida (NBS) (0,61 g, 3,4 mmol) y azobis(isobutironitrilo) (AIBN) (cat.), y la mezcla se calentó a $60^\circ C$ durante 4 horas. La reacción se diluyó con EtOAc (30 ml), se lavó con $NaHCO_3$ (2 x 30 ml), salmuera (30 ml), la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y, a continuación, se concentró. El compuesto del título se eluyó a partir de un cartucho SPE (sílice) de 20 g con EtOAc al 30%/hexano para dar 0,73 g (77%) de un sólido amarillo. Espectro de masas (CI (CH_4), m/z): Calc. para $C_{10}H_{16}BrN_3OSi$, 302,0/304,0 (M+H), encontrado 302,1/304,1.

c) Éster etílico del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico



A una solución de 2-bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-carbonitrilo (0,55 g, 1,8 mmol) (preparado como en la etapa anterior) en tetrahidrofurano (THF) (6 ml) a $-40^\circ C$ se añadió, gota a gota, una solución de *i*-PrMgCl 2 M en THF (1 ml). La reacción se dejó en agitación durante 10 minutos a $-40^\circ C$ y, a continuación, se enfrió a $-78^\circ C$, y se añadió cianoformiato de etilo (0,30 g, 3,0 mmol). Se dejó que la reacción alcanzara la TA y se agitó durante 1 hora. La reacción se interrumpió con solución acuosa saturada de NH_4Cl , se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con salmuera (2 x 20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y, a continuación, se concentró. El compuesto del título se eluyó a partir de un cartucho SPE (sílice) de 20 g con EtOAc al 30%/hexano para dar 0,40 g (74%) de un aceite incoloro. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $C_{13}H_{21}N_3O_3Si$, 296,1 (M+H), encontrado 296,1.

d) Sal de potasio de 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxilato



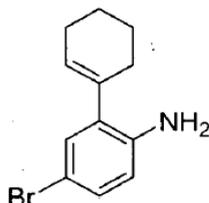
A una solución de éster etílico del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico (0,40 g, 1,3 mmol) (preparado como en la etapa anterior) en etanol (3 ml) se añadió una solución de KOH 6 M (0,2 ml, 1,2 mmol) y la reacción se agitó durante 10 minutos y, a continuación, se concentró para dar 0,40 g (100%) del

compuesto del título como un sólido amarillo. $^1\text{H-RNM}$ (CD_3OD ; 400 MHz) δ 7,98 (s, 1H), 5,92 (s, 2H), 3,62 (m, 2H), 0,94 (m, 2H), 0,00 (s, 9H). Espectro de masas (ESI-neg, m/z): Calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{KN}_3\text{O}_3\text{Si}$, 266,1 (M-K), encontrado 266,0.

5 **e) 4-Bromo-2-ciclohex-1-enil-fenilamina**

10

15



20

25

A una mezcla de 4-bromo-2-yodo-fenilamina (2,00 g, 6,71 mmol), 2-ciclohex-1-enil-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (1,40 g, 6,71 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (388 mg, 0,336 mmol) en 40 ml de 1,4-dioxano, se añadió una solución acuosa de Na_2CO_3 2,0 M (26,8 ml, 53,7 mmol). Después de agitar a 80°C durante 5 horas en atmósfera de Ar, la reacción se enfrió a RT. La mezcla se trató con EtOAc (100 ml), se lavó con H_2O (3 x 30 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 10%-20%/hexano) para dar 1,47 g (87%) del compuesto del título como un aceite marrón claro. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{BrN}$, 252,0 (M+H), encontrado 252,0.

30

35



40

45

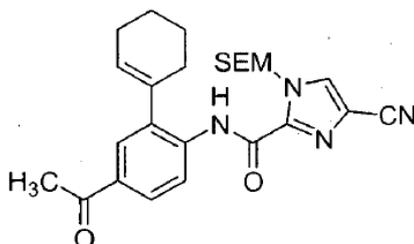
A una mezcla de 4-bromo-2-ciclohex-1-enil-fenilamina (preparada como en la etapa anterior, 1,23 g, 4,88 mmol), 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxilato de potasio (preparado como en el Ejemplo 1, etapa (d), 1,49 g, 4,88 mmol) y PyBroP (2,27 g, 4,88 mmol) en 25 ml de DMF, se añadió N,N-diisopropiletilamina (DIEA) (2,55 ml, 14,6 mmol). Después de agitar a TA durante 16 horas, la mezcla se trató con 100 ml de EtOAc y se lavó con H_2O (2 x 30 ml), salmuera (30 ml) y se secó (Na_2SO_4). El disolvente orgánico se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 5%-10%/hexano) para dar 2,21 g (90%) del compuesto del título como un sólido blanco. $^1\text{H-RNM}$ (CDCl_3 ; 400 MHz): δ 9,70 (s, 1H), 8,26 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,78 (s, 1H), 7,36 (dd, 1H, J = 8,6, 2,3 Hz), 7,31 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 5,94 (s, 2H), 5,86 (m, 1H), 3,66 (t, 2H, J = 8,3 Hz), 2,19-2,33 (m, 4H), 1,75-1,88 (m, 4H), 0,97 (t, 2H, J = 8,3 Hz), 0,00 (s, 9H).

50

50 **g) (4-acetil-2-ciclohex-1-enil-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico**

55

60

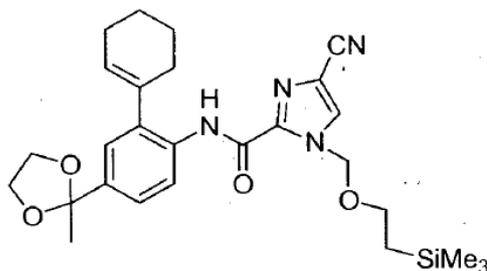


65

Se agitó una mezcla de (4-bromo-2-ciclohex-1-enil-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada como en la etapa anterior, 100 mg, 0,199 mmol), tributil(1-etoxivinil)estannano (86,3 mg, 0,239 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (10,5 mg, 0,0149 mmol) en 2 ml de 1,4-dioxano, a 90°C durante 2 horas en

atmósfera de Ar. Después de enfriar a TA, la reacción se trató con EtOAc (40 ml) y se lavó con solución acuosa de ácido cítrico al 15% (2 x 10 ml), H₂O (10 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 10%-20%/hexano) para dar 80,1 mg (86%) del compuesto del título como un aceite marrón claro. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₅H₃₂N₄O₃Si, 465,2 (M+H), encontrado 465,1.

h) [2-ciclohex-1-enil-4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico



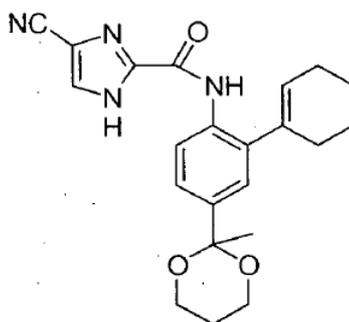
Se calentó a reflujo una solución de (4-acetil-2-ciclohex-1-enil-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada como en la etapa anterior, 135 mg, 0,290 mmol), etanodiol (363 mg, 5,80 mmol) y ácido p-toluenosulfónico catalítico (PTSA) en 21 ml de benceno, en condiciones de Dean-Stark durante 4 horas. La reacción se diluyó con EtOAc (25 ml), se lavó con agua (3 x 20 ml), se secó (Na₂SO₄), y se concentró a vacío. La purificación del residuo mediante TLC preparativa (MeOH al 10%-CHCl₃) proporcionó 100 mg (68%) del compuesto del título como un sólido blanco. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₇H₃₆N₄O₄Si, 509,2 (M+H), encontrado 509,0.

i) [2-ciclohex-1-enil-4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-fenil]-amida del ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

A una solución de [2-ciclohex-1-enil-4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada como en la etapa anterior, 45 mg, 0,088 mmol) en 3 ml de THF se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) (69 mg, 0,264 mmol). La reacción se agitó durante 14 horas a temperatura ambiente, momento en el que la temperatura se elevó a 60°C durante 15 minutos y, a continuación, se diluyó con EtOAc (25 ml) y se lavó con agua (3 x 25 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. La purificación del residuo mediante TLC preparativa (MeOH al 10%-CHCl₃) proporcionó 31 mg (93%) del compuesto del título como un sólido blanco. ¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 9,76 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,97 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,33 (dd, 1H, J = 8,3, 2,0 Hz), 7,21 (s, 1H, J = 2,0 Hz), 5,77 (s, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,72 (m, 2H), 2,20- 2,15 (m, 4H), 1,75 - 1,66 (m, 4H), 1,56 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₁H₂₂N₄O₃, 379,1 (M+H), encontrado 379,1.

Ejemplo 2

[2-ciclohex-1-enil-4-(2-metil-[1,3]dioxan-2-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



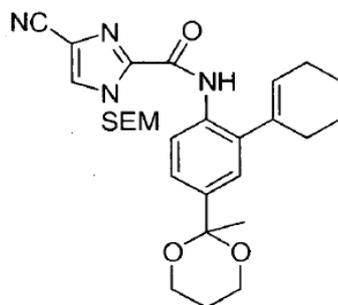
a) [2-ciclohex-1-enil-4-(2-metil-[1,3]dioxan-2-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico

5

10

15

20



25

Se preparó el compuesto del título a partir de (4-acetil-2-ciclohex-1-enil-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada como en el Ejemplo 1, etapa (h), 0,58 mmol), 1,3-propanodiol (882 mg, 11,6 mmol) y PTSA catalítico según el procedimiento del Ejemplo 1, etapa (h) (147 mg, 49%). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $C_{28}H_{38}N_4O_4Si$, 523,2 (M+H), encontrado 523,3.

30

b) [2-ciclohex-1-enil-4-(2-metil-[1,3]dioxan-2-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

Se preparó el compuesto del título a partir de [2-ciclohex-1-enil-4-(2-metil-[1,3]dioxan-2-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada como en la etapa anterior, 145 mg, 0,276 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio (216 mg, 0,820 mmol) según el procedimiento del Ejemplo 1, etapa (i) (69,4 mg, 64%). 1H -RNM ($CDCl_3$; 400 MHz): δ 9,61 (s, 1H), 8,36 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,74 (s, 1H), 7,38 (dd, 1H, J = 8,4, 1,9 Hz), 7,26 (m, 1H), 5,88 (s, 1H), 3,92-3,79 (m, 4H), 2,34-2,26 (m, 4H), 2,13 (m, 1H), 1,87-1,77 (m, 4H), 1,52 (s, 3H), 1,28 (m, 1H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $C_{22}H_{24}N_4O_3$, 393,1 (M+H), encontrado 393,1.

35

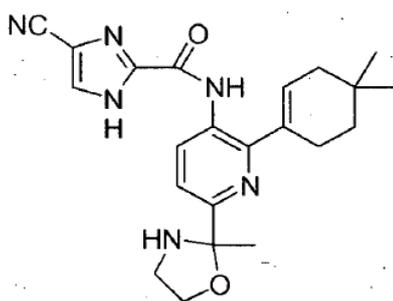
Ejemplo 3

[2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-6-(2-metil-oxazolidin-2-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

40

45

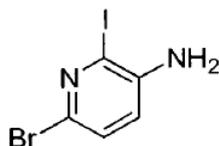
50



55

a) 6-Bromo-2-yodo-piridin-3-ilamina

60

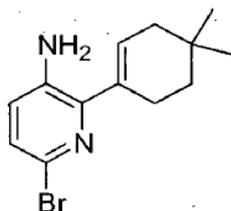


65

A una solución en agitación de 6-bromo-piridin-3-ilamina (10,2 g, 0,0580 mol) y Ag_2SO_4 (18,1 g, 0,0580 mol) en EtOH (150 ml) se añadió I_2 (7,59 g, 0,0580 mol) y la reacción se dejó en agitación durante la noche. En este

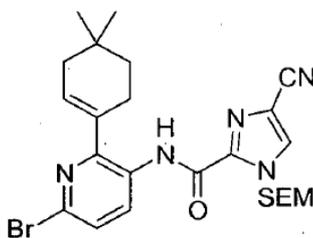
momento se añadió hexano (200 ml) y la mezcla resultante se filtró a través de Celite. El disolvente se eliminó a vacío, se disolvió en CHCl_3 (200 ml), se lavó con solución acuosa saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (100 ml), agua (1 x 100 ml), y se secó (Na_2SO_4). El disolvente se concentró a vacío y el residuo se disolvió en EtOAc caliente (100 ml), se filtró y se trató con hexanos (100 ml). La filtración dio 11,2 g (65%) de 6-bromo-2-yodo-piridin-3-ilamina como un material cristalino blanco. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 ; 400 MHz): δ 7,10 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,74 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 4,06 (br s, 2H).

b) 6-Bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)piridin-3-ilamina



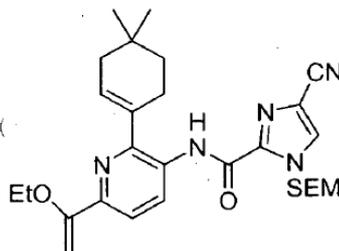
Una solución de 6-bromo-2-yodo-piridin-3-ilamina (preparada como en la etapa anterior, 1,00 g, 3,35 mmol) en tolueno (27 ml) y EtOH (13,5 ml) se trató con solución acuosa de Na_2CO_3 2,0 M (13,4 ml, 26,8 mmol) y ácido 4,4-dimetil-ciclohex-1-enilborónico (567 mg, 3,68 mmol). La mezcla se desgasificó mediante sonicación, se colocó en atmósfera de Ar, se trató con $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (271 mg, 0,234 mmol), y se calentó a 80°C durante 5 horas. La mezcla enfriada se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (2 x 50 ml). Las capas acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (1 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron a vacío. La cromatografía de gel de sílice del residuo en una columna Varian MegaBond Elut de 50 g con EtOAc al 10%-hexano proporcionó 668 mg (71%) de 6-bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-piridin-3-ilamina como un sólido de color canela. $^1\text{H-RNM}$ (CDCl_3 ; 400 MHz): δ 7,06 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,85 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 5,95 (m, 1H), 3,86 (br s, 2H), 2,43-2,39 (m, 2H), 1,99-1,97 (m, 2H), 1,51 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 0,99 (s, 6H).

c) [6-bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-piridin-3-il]-amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico



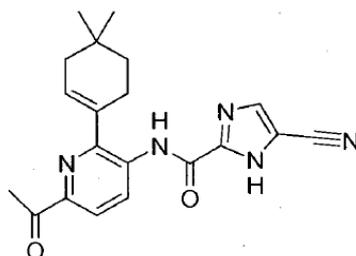
Se preparó el compuesto del título a partir de 6-bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-piridin-3-ilamina (preparada como en la etapa anterior, 60 mg, 0,21 mmol), 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxilato de potasio (preparado como en el Ejemplo 1, etapa (d), 91,0 mg, 0,290 mmol), PyBroP (157 mg, 0,330 mmol) y DIEA (91,0 μl , 0,520 mmol) según el procedimiento del Ejemplo 1, etapa (f) (84 mg, 78%). $^1\text{H-RNM}$ (CDCl_3 ; 400 MHz): δ 9,91 (s, 1H), 8,64 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,79 (s, 1H), 7,38 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 6,00 (m, 1H), 5,92 (s, 2H), 3,67 (m, 2H), 2,46 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 1,62 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 1,12 (s, 6H), 0,98 (m, 2H).

d) [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-6-(1-etoxi-vinil)-piridin-3-il]-amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico



A un matraz de fondo redondo que contenía [6-bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-piridin-3-il]-amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada como en la etapa anterior, 32 mg, 0,060 mmol), Pd(PPh₃)₄ (7 mg, 0,006 mmol), y tributil-(1-etoxi-vinil)-estannano (30 mg, 0,080 mmol) se añadió DMF (0,7 ml) y la solución resultante se dejó que agitación a 100°C durante la noche. La reacción se diluyó con EtOAc (25 ml), se lavó con agua (2 x 25 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. La purificación del residuo mediante TLC preparativa (EtOAc al 20%-hexanos) proporcionó 12 mg (43%) del compuesto del título como un aceite. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₈H₃₉N₅O₃Si, 522,2 (M+H), encontrado 522,3.

b) [6-acetil-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-piridin-3-il]-amida del ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



Se preparó el compuesto del título a partir de [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-6-(1-etoxi-vinil)-piridin-3-il]-amida del ácido 5-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada como en la etapa anterior, 12 mg, 0,023 mmol) como una solución en 10 ml de DCM con 0,4 ml de EtOH y 10 ml de TFA; la mezcla se agitó durante 1 hora a TA. La mezcla se concentró y se trituró con Et₂O para dar (4,4 mg, 52%). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₀H₂₁N₅O₂, 364,1 (M+H), encontrado 364,1.

c) [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-6-(2-metil-oxazolidin-2-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

Se preparó el compuesto del título a partir [6-acetil-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-piridin-3-il]-amida del ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada como en la etapa anterior) y 2-aminoetanol según el procedimiento del Ejemplo 1, etapa (h).

Los siguientes ejemplos se producen según los procedimientos de los ejemplos anteriores con los correspondientes reactivos como se indica en la siguiente tabla:

Nº de ejemplo	Nombre	Estructura	Referencia del procedimiento	Reactivos
4	[2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(2-metil-oxazolidin-2-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		Ejemplo 1, etapas (e-i)	 Combi-Blocks H ₂ N-CH ₂ -CH ₂ -OH
5	[2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(2,3-dimetil-oxazolidin-2-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		Ejemplo 1, etapas (e-i)	 Combi-Blocks H-N-CH ₂ -CH ₂ -OH

IV. Resultados

Inmunoensayo competitivo por polarización de fluorescencia

5 Se utilizó un inmunoensayo competitivo por polarización de fluorescencia y autofosforilación, para determinar la potencia para la inhibición de c-fms presentada por los compuestos de Fórmula I seleccionados. El ensayo se realizó en microplacas de 96 pocillos de color negro (LJL BioSystems). El tampón de ensayo utilizado fue ácido 4-(2-hidroxietil)piperazina-1-etanosulfónico (HEPES) 100 mM, pH 7,5, 1,4-ditio-DL-treitol (DTT) 1 mM, Tween 20 al 0,01% (v/v). Los compuestos se diluyeron en tampón de ensayo que contenía dimetilsulfóxido (DMSO) al 4% justo antes del ensayo. Se añadieron a cada pocillo 5 µl de compuesto, seguido de la adición de 3 µl de una mezcla que contenía c-fms 33 nM (Johnson & Johnson PRD) y MgCl₂ 16,7 mM (Sigma) en tampón de ensayo. La reacción de la quinasa se inició añadiendo 2 µl de ATP 5 mM (Sigma) en tampón de ensayo. Las concentraciones finales en el ensayo fueron de c-fms 10 nM, ATP 1 mM, MgCl₂ 5 mM, DMSO al 2%. Las reacciones de control se llevaron a cabo en cada placa: en los pocillos de control positivo y negativo, el compuesto se sustituyó por el tampón de ensayo (preparado al 4% en DMSO); además, los pocillos de control positivo recibieron 1,2 µl de ácido etilenediaminatetraacético (EDTA) 50 mM.

15 Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 45 minutos. Al final de la incubación, la reacción se interrumpió con 1,2 µl de EDTA 50 mM (no se añadió EDTA a los pocillos de control positivo en este momento; véase lo anteriormente indicado). Tras una incubación de 5 minutos, cada pocillo recibió 10 µl de una mezcla 1:1:3 de anticuerpo anti-fosfotirosina, 10X, indicador verde PTK, 10X (agitado en vórtex), tampón de dilución FP, respectivamente (todos de PanVera, nº de cat. P2837). Se cubrió la placa, se incubó durante 30 minutos a temperatura ambiente y se leyó la polarización de fluorescencia en el Analyst. Los ajustes del instrumento fueron: filtro de excitación de 485 nm; filtro de emisión de 530 nm; altura Z: mitad del pocillo; factor G: 0,93. En estas condiciones, los valores de polarización de fluorescencia para los controles positivo y negativo fueron de aproximadamente 300 y 150, respectivamente, y se utilizaron para definir el 100% y el 0% de inhibición de la reacción de c-fms. Los valores de CI₅₀ presentados son los promedios de tres mediciones independientes.

25 Ensayo de macrófagos procedentes de médula ósea de ratón activados por CSF-1

30 Los macrófagos se obtienen cultivando médula ósea de ratón en alfa-MEM complementado con FCS al 10% y 50 ng/ml de CSF-1 recombinante de ratón en placas bacteriológicas. El sexto día, los macrófagos se separan de las placas, se lavan y se resuspenden a 0,05 millones de células/ml en alfa-MEM que contiene FCS al 10%. Se distribuyen cien µl de la suspensión de células por pocillo en placas de cultivo de 96 pocillos. Los pocillos se complementan adicionalmente añadiendo 50 µl de medio que contiene 15 ng/ml de CSF-1, 3 µM de indometacina, y 3X de una serie de diluciones de los compuestos de ensayo. Las células se cultivan durante 30 horas a 37 grados y CO₂ al 5%. Durante las últimas seis horas, los cultivos se complementan con un 30 µl más de medio que contiene una dilución 1:500 de bromodesoxiuridina (BrDU). Al final del periodo de cultivo, las placas se centrifugan a 1.000 RPM durante 1 minuto y se aspiran 130 µl de medio con una pipeta y se sustituyen con 150 µl de solución de fijación durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación, se elimina el fijador de las placas y las placas se dejan secar al aire. Se cuantifica la incorporación de BrDU en las células fijadas y secas mediante un ELISA específico.

40 La Tabla 2 presenta los resultados de los ensayos para los compuestos representativos de la invención.

TABLA 2

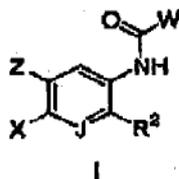
45

Nº de ejemplo	c-fms 1 nM; CI-50 del ensayo Pi del péptido (µM)	CI-50 de la proliferación de BMDM activada por CSF (ratón) (µM)
1	0,0034	0,048
2	0,0039	0,044

REIVINDICACIONES

1. Compuesto der Fórmula I

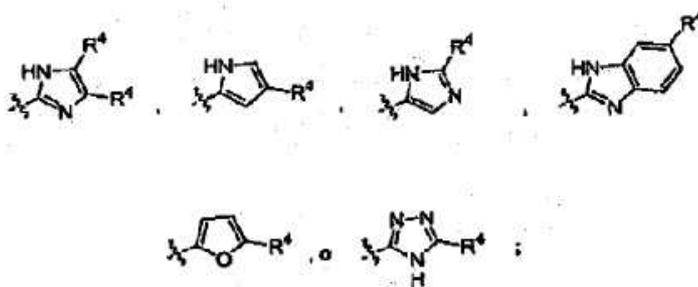
5



10

15 o un solvato, hidrato, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:
W es

20



25

30

en el que cada R⁴ es independientemente H, F, Cl, Br, I, OH, OCH₃, OCH₂CH₃, SalquiloC₍₁₋₄₎, SOalquiloC₍₁₋₄₎, SO₂alquiloC₍₁₋₄₎, -alquiloC₍₁₋₃₎, CO₂R^d, CONR^aR^f, C=CR^e, o CN; en el que R^d es H, o -alquiloC₍₁₋₃₎;

35

R^e es H o -alquiloC₍₁₋₃₎;

R^f es H o -alquiloC₍₁₋₃₎; y

R^b es H, -CH₂OH o -CH₂CH₂OH;

R² es cicloalquilo, cicloalqueno espiro-sustituido o fenilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido independientemente con uno o dos de cada uno de los siguientes: cloro, fluoro, hidroxilo, alquiloC₍₁₋₃₎ y alquiloC₍₁₋₄₎;

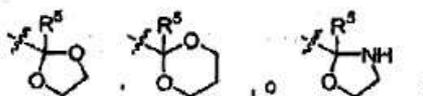
40

Z es H, F o CH₃;

J es CH o N;

X es

45



50

R⁵ es H, -alquiloC₍₁₋₆₎, -OalquiloC₍₁₋₄₎, -CN, -NA³A⁴, -SO₂CH₃, -CO₂alquiloC₍₁₋₄₎, -CH₂-NA³A⁴, -CH₂CH₂NA³A⁴, -CONA³A⁴, -CH₂OalquiloC₍₁₋₄₎, -OalquiloC₍₁₋₄₎OR^a, -NHCH₂CH₂CO₂alquiloC₍₁₋₄₎, -NHCH₂CH₂OalquiloC₍₁₋₄₎, -N(alquiloC₍₁₋₄₎)CH₂CH₂NA³A⁴, -OalquiloC₍₁₋₄₎NA³A⁴, -OCH₂CO₂alquiloC₍₁₋₄₎, -CH₂CO₂alquiloC₍₁₋₄₎, -CH₂CH₂SO₂alquiloC₍₁₋₄₎, -SO₂CH₂CH₂NA³A⁴, -SOCH₃CH₂NA³A⁴, -SCH₂CH₂NA³A⁴, -NHSO₂CH₃CH₂NA³A⁴, fenilo, imidazolilo, tiazolilo, 4H-[1,2,4]oxadiazol-5-onilo, 4H-pirrol[2,3-b]pirazinilo, piridinilo, [1,3,4]oxadiazolilo, 4H-[1,2,4]triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, [1,3,5]triazinilo y [1,3,4]tiadiazolilo;

55

A³ es -alquiloC₍₁₋₄₎ o CH₂CH₂OR^a;

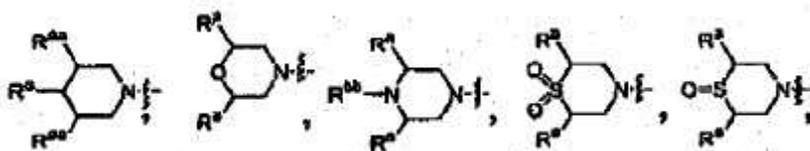
A⁴ es -alquiloC₍₁₋₄₎, COR^a, CH₂CON(CH₃)₂, -CH₂CH₂OR^a, -CH₂CH₂SalquiloC₍₁₋₄₎, CH₂CH₂SOalquiloC₍₁₋₄₎ o -CH₂CH₂SO₂alquiloC₍₁₋₄₎;

60

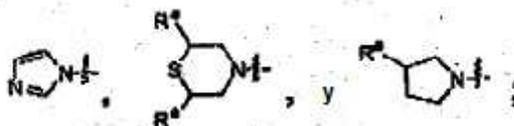
como alternativa, A³ y A⁴ juntos pueden formar un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno seleccionado de entre los siguientes:

65

5



10



15

en el que R^a es H o alquilo $C_{(1-4)}$;

R^{aa} es H o alquilo $C_{(1-4)}$; y

20

R^{bb} es H, -alquilo $C_{(1-4)}$, $-CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CO_2H$, $-C(O)alquiloC_{(1-4)}$ o $CH_2C(O)alquiloC_{(1-4)}$;

en el que el cicloalquilo es un anillo saturado o parcialmente insaturado compuesto por 3 a 8 átomos de carbono; y

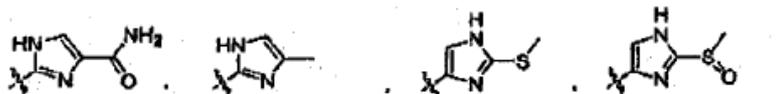
en el que el cicloalqueno espiro-sustituido es un par de anillos cicloalquilo que comparten un solo átomo de carbono y al menos uno de los anillos está parcialmente insaturado.

25

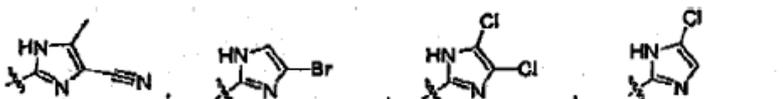
2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que;

W es

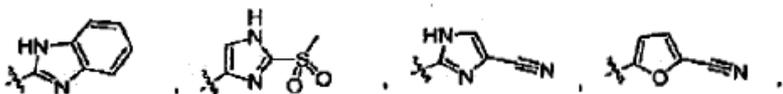
30



35



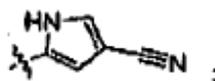
40



45

, o

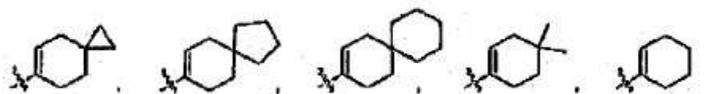
50



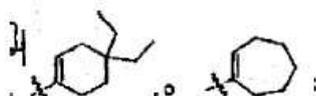
55

R^2 es

60

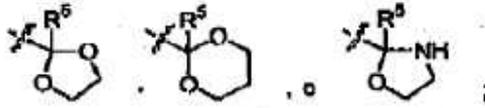


65



X es

5



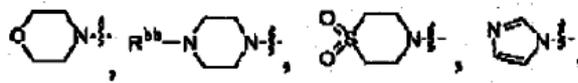
10

R⁵ es H, -alquiloC₍₁₋₆₎, fenilo, -CH₂CH₂NA³A⁴, -CH₂CH₂SO₂CH₃, piridilo, imidazolilo, -CH₂NA³A⁴ o -CH₂OR^a; en el que:

15

A³ es -CH₃;
 A⁴ es -COCH₃ o -CH₃;
 como alternativa, A³ y A⁴ juntos pueden formar un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno seleccionado de entre los siguientes:

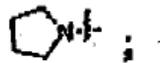
20



25

y

30



35

R⁴ es H o -alquiloC₍₁₋₄₎;
 R^{bb} es -alquiloC₍₁₋₄₎ o -COCH₃;

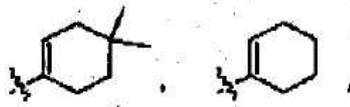
así como solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

3. Compuesto según la reivindicación 2, en el que:

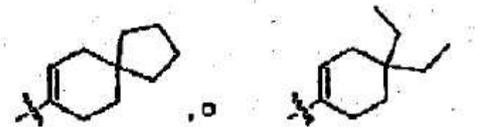
40

R² es

45



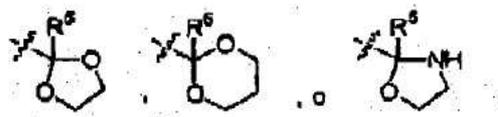
50



55

X es

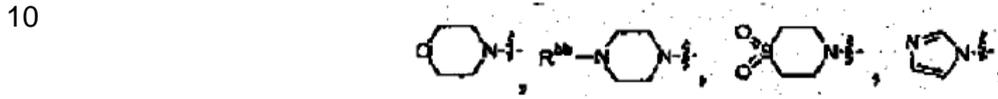
60



65

R⁵ es -alquiloC₍₁₋₃₎, -CH₂NA³A⁴ o -CH₂OR¹;
 en el que:

5 A³ es -CH₃;
 A⁴ es -COCH₃ o -CH₃;
 como alternativa, A³ y A⁴ juntos pueden formar un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno seleccionado de
 entre los siguientes:



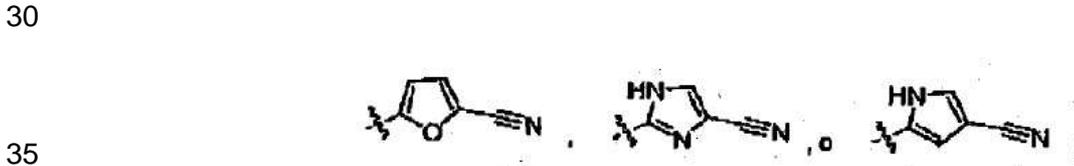
15 y



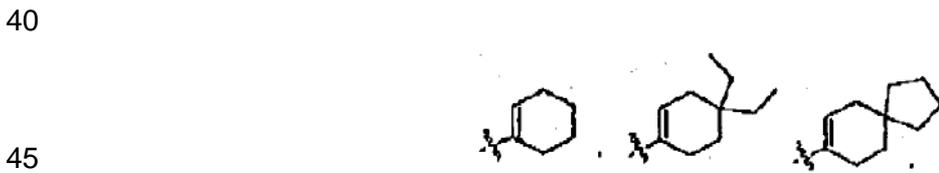
25 R^a es H o -alquiloC₍₁₋₄₎;
 R^{bb} es -alquiloC₍₃₋₄₎ o -COCH₃;

así como solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

4. Compuesto según la reivindicación 3, en el que;
 W es



35 R² es



45 o



55 X es

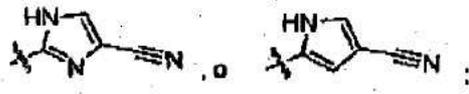


65

así como solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

5. Compuesto según la reivindicación 4, en el que:
W es

5



10

R² es

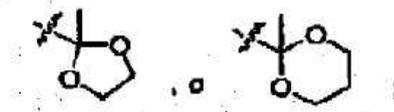
15



20

X es

25

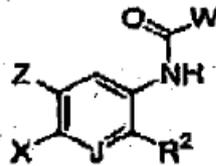


30

así como solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

6. Compuesto de Fórmula I

35



40

45

o un solvato, hidrato, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:
W es

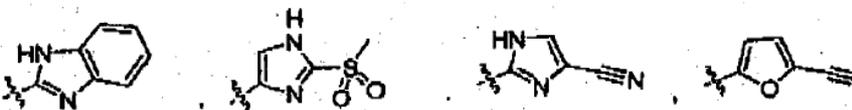
50



55



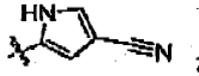
60



65

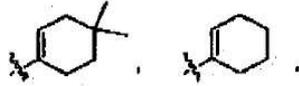
, o

5



R² es

10



15

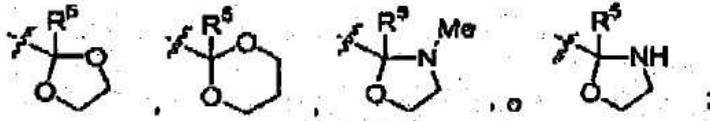
20



25

Z es H;
J es CH o N;
X es

30



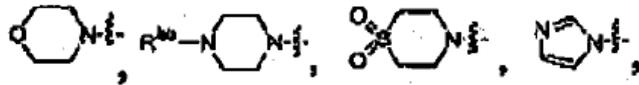
35

R⁵ es -alquiloC₍₁₋₃₎, -CH₂NA³A⁴ o -CH₂OR⁴;
en el que:

40

A³ es -CH₃;
A⁴ es -COCH₃ o -CH₃;
como alternativa, A³ y A⁴ juntos pueden formar un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno seleccionado de entre los siguientes:

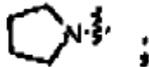
45



50

y

55



60

R⁴ es H o -alquiloC₍₁₋₄₎;
R^{bb} es -alquiloC₍₁₋₄₎ o -COCH₃.

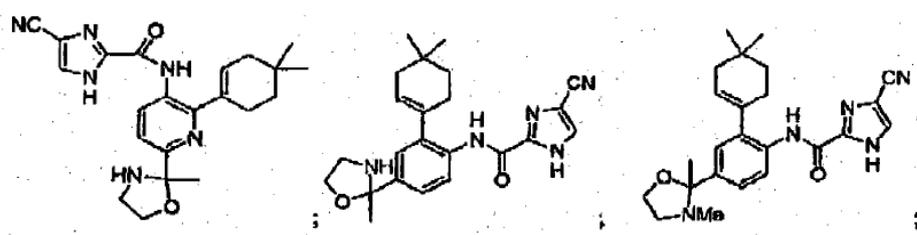
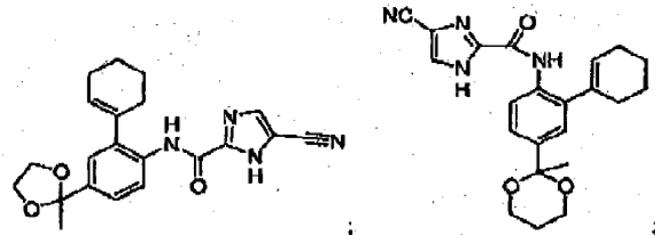
65 7. Compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

5

10

15

20



25

y solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

30

8. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35

9. Al menos un compuesto según la reivindicación 1, para utilizarse en un método de tratamiento de la inflamación en un mamífero.

40

10. Al menos un compuesto según la reivindicación 1, para utilizarse en un método de tratamiento de un cáncer o una enfermedad cardiovascular en un mamífero.

45

11. Al menos un compuesto según la reivindicación 1, para utilizarse en un método de tratamiento de enfermedades con un componente inflamatorio, incluidas la glomerulonefritis, la enfermedad inflamatoria intestinal, un fallo protésico, la sarcoidosis, la enfermedad pulmonar obstructiva congestiva, la fibrosis pulmonar idiopática, el asma, la pancreatitis, la infección por VIH, la psoriasis, la diabetes, la angiogénesis relacionada con tumores, la degeneración macular relacionada con la edad, la retinopatía diabética, la restenosis, la esquizofrenia o la enfermedad de Alzheimer en un mamífero.

50

12. Al menos un compuesto según la reivindicación 1, para utilizarse en un método de tratamiento del dolor, incluido el dolor esquelético debido a metástasis tumorales u osteoartritis, o el dolor visceral, inflamatorio y neurogénico en un mamífero.

55

13. Al menos un compuesto según la reivindicación 1, para utilizarse en un método de tratamiento de la osteoporosis, la enfermedad de Paget, y otras enfermedades en las que la resorción ósea interviene en la morbilidad, incluidas la artritis reumatoide y otras formas de artritis inflamatoria, la osteoartritis, un fallo protésico, el sarcoma osteolítico, el mieloma, y las metástasis tumorales en hueso.

14. Al menos un compuesto según la reivindicación 1, para utilizarse en un método de tratamiento y de prevención de las metástasis de cáncer de ovario, cáncer de útero, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de estómago y leucemia de células pilosas.

15. Al menos un compuesto según la reivindicación 1, para utilizarse en un método de tratamiento de enfermedades autoinmunitarias tales como el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide y otras formas de artritis inflamatoria, la psoriasis, el síndrome de Sjogren, la esclerosis múltiple o la uveítis.