

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 567 066**

51 Int. Cl.:

C07D 213/74 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.03.2012 E 12706263 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.01.2016 EP 2681193**

54 Título: **Derivados de piridina disustituida farmacéuticamente activos**

30 Prioridad:

02.03.2011 EP 11075038

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.04.2016

73 Titular/es:

LEAD DISCOVERY CENTER GMBH (50.0%)
Otto-Hahn-Strasse 15
44227 Dortmund, DE y
BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(50.0%)

72 Inventor/es:

RÜHTER, GERD;
NUSSBAUMER, PETER;
CHOIDAS, AXEL;
SCHULTZ-FADEMRECHT, CARSTEN;
KLEBL, BERT y
EICKHOFF, JAN

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 567 066 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).

Derivados de piridina disustituida farmacéuticamente activos**Descripción**

5 La presente invención se refiere a derivados de piridina disustituida y / o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, estos derivados para uso como agentes farmacéuticamente activos, especialmente para la profilaxis y / o
 10 tratamiento de enfermedades de las células proliferativas, enfermedades inflamatorias e inmunológicas, enfermedades cardiovasculares y enfermedades infecciosas. Además, la presente invención se dirige hacia la composición farmacéutica que contiene al menos uno de los derivados de piridina disustituidos y / o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Miembros de la familia de quinasa dependiente de ciclina (CDK), que desencadenan el paso a través del ciclo celular, están siendo considerados como dianas terapéuticas atractivas, especialmente para el cáncer. Miembros de la familia CDK que controlan otros procesos tales como la transcripción y el procesamiento del ARN han capturado
 15 menos atención hasta ahora, aunque está emergiendo la evidencia experimental por su participación en diferentes procesos patológicos. Como un regulador general de la transcripción, CDK9 es una diana terapéutica para el tratamiento de enfermedades como la inflamación, la replicación del virus como el VIH, EBV, y VHC, el cáncer y la hipertrofia cardiaca.

20 CDK9 regula la transcripción por la fosforilación de la polimerasa ARN II, así como factores de regulación adicionales, permitiendo así la elongación productiva de la transcripción. Ciertos subgrupos de genes, especialmente genes que codifican los ARN o proteínas con una facturación rápida como genes tempranos inmediatos de la respuesta inflamatoria, genes activados de NF-kappaB (Brasier 2008, Ciclo celular 07:17, 2661-2666, Hargreaves et al. (2009) Célula 138,129-145); y genes antiapoptóticos tales como MCL-1 y miembros de la familia Bcl-2 parecen
 25 ser especialmente sensibles a la inhibición CDK9.

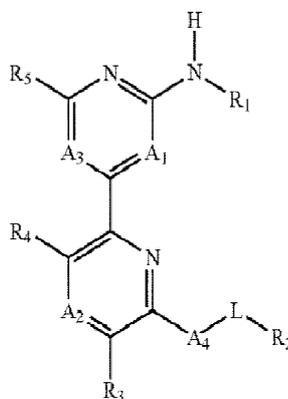
Además, se ha informado de que el crecimiento hipertrófico de los cardiomiocitos está relacionado con la activación CDK9. Por otra parte, los virus como el virus de inmunodeficiencia humana reclutan CDK9 activamente a transcripciones de ARN nacientes, facilitando su replicación. La dependencia de la expresión de genes
 30 antiapoptóticos sobre la actividad CDK9 hace que sea una diana terapéutica atractiva para diversas formas de leucemia, como la leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mielógena aguda (LMA) y leucemia linfoblástica aguda, y tumores sólidos como de próstata, pulmón, colon, de mama y el cáncer de páncreas. Además, los inhibidores de CDK9 han estado activos en modelos de accidente cerebrovasculares (Osuga 2000, PNAS 97 (18): 10254 a 10.259).

35 Para una revisión, véase Wang, 2009 (Tendencias en Ciencias Farmacológicas 29: 6, 302-313), y Kohoutek, 2009 (División celular de 2009, 4:19).

Antecedentes de la invención

40 La presente literatura da a conocer varios intentos de proporcionar compuestos para el uso de la modulación de la actividad de quinasas de proteínas. La invención de US 2011/028492 A1, presentada el 26 de julio de 2010, por Barsanti et al., proporciona compuestos de biperidilo y derivados como tal y para su uso como compuestos farmacéuticos en la medicina. Las estructuras descritas comprenden piridilo, pirazinil - y triazinilo-piridinaas:

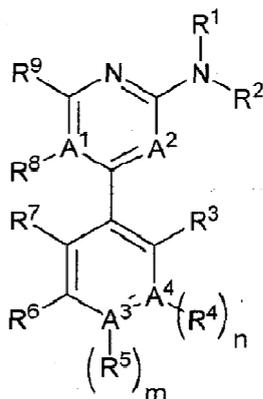
45



60

en el que A1 - A3 representan independientemente el uno del otro: N o C-R;

65 Por otra parte la invención de WO 2008/079933 A2, presentada el 20 de diciembre de 2007, por NOVARTIS AG, también proporciona compuestos de biperidilo y derivados como tal y para su uso como compuestos farmacéuticos en la medicina. Las estructuras descritas comprenden piridilo, pirazinil - y triazinilo-piridinaas:



en el que A1 - A4 representan independientemente el uno del otro: N o C-R;

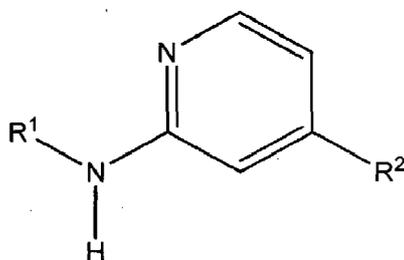
Debido al hecho de que el enfoque de US 2011/028492 A1 y WO 2008/079933 A2 se dirige a piridilo, pirazinilo piridinaas-piridinaas y triazinilo-piridinaas los dos documentos de la técnica se refieren a compuestos estructuralmente diferentes que contienen grupos de nitrógeno heterocíclicos que se describe en la presente invención de modo que los compuestos descritos en el documento US 2011/028492 A1 y WO 2008/079933 A2 no se oponen a la novedad o actividad inventiva de los compuestos descritos en el presente documento.

Es objeto de la presente invención proporcionar compuestos y / o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que pueden utilizarse como agentes farmacéuticamente activos, especialmente para la profilaxis y / o tratamiento de enfermedades proliferativas celulares, enfermedades inflamatorias, enfermedades inmunológicas, enfermedades cardiovasculares y enfermedades infecciosas, así como composiciones que comprenden al menos uno de esos compuestos y / o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos como ingredientes farmacéuticamente activos.

Este objeto se resuelve mediante los compuestos y / o sus sales farmacéuticamente aceptables según la reclamación independiente 1, los compuestos de la presente invención para su uso como agentes farmacéuticamente activos, el uso de los compuestos de la presente invención para la preparación de una composición farmacéutica para la profilaxis y / o tratamiento de enfermedades infecciosas, incluidas las enfermedades oportunistas, enfermedades inmunológicas, enfermedades autoinmunes, enfermedades cardiovasculares, enfermedades de proliferación celular, la inflamación, la disfunción eréctil y accidente cerebrovascular de acuerdo con la reclamación independiente 6, el uso de compuestos de acuerdo con la presente invención como inhibidores de la quinasa de proteína CDK9.

Otras ventajosas características, aspectos y detalles de la invención quedarán evidentes de las reclamaciones dependientes, de la descripción, los ejemplos y los dibujos.

Los nuevos compuestos de piridinaa disustituidos de acuerdo con la presente invención se definen por la fórmula general (I)



Formula (I)

R5 - R12 representan independientemente uno de otro -H, -CH3, -C2H5, -C3H7, -F, -Cl, -Br, -I;
R3 se selecciona de -H, -NO2, -NH2, -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -CH3, -C2H5, -C3H7, -CH (CH3) 2, -C4H9, -CH2- CH (CH3) 2, -CH (CH3) -C2H5, -C (CH3) 3, -O-CH3, -O-C2H5, -O-C3H7, -O-CH (CH3) 2, -O-C4H9, -O-CH2-CH (CH3) 2, -O- CH (CH3) -C2H5, -OC (CH3) 3, -CR13R14R21, -CR13R14-CR15R16R21, -O-CR13R14-CR15R16R21, -O- CR13R14-CR15R16-CR17R18R21, -O-CR13R14-CR15R16-CR17R18-CR19R20R21, -O-CR13R14-CR15R16R21, -O- CR13R14-CR15R16-CR17R18R21, -SO2R22, -CONR23R24, -NR25COR22, -O- CR13R14-

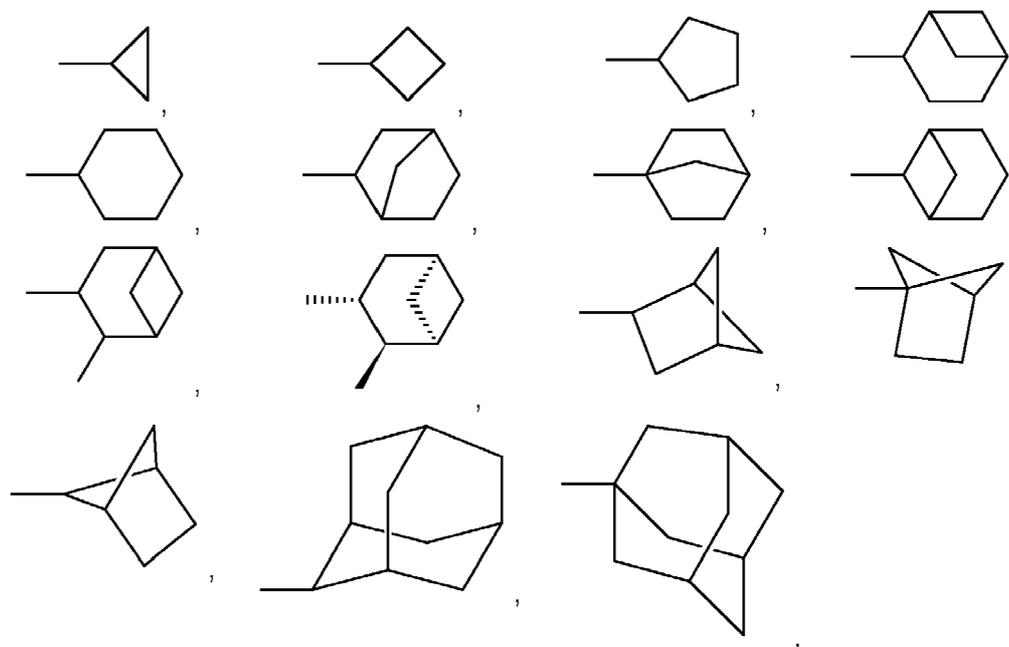
CR15R16-CR17R18-CR19R20R21, -NR25SO2NR23R24, -NR25SO2R22, - NR25CONR23R24, -SO2NR23R24, -SO (NR26) R22, -NR23R24;

R13 - R21 y **R29 - R32** representan independientemente los unos de los otros -H, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -C₄H₉, -F, -Cl, -Br, -I;

R26 es -H, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -CH (CH₃)₂, -C₄H₉, -CH₂-CH (CH₃)₂, -CH (CH₃) -C₂H₅, -C (CH₃)₃, -C₅H₁₁, -CH (CH₃) -C₃H₇, -CH₂-CH (CH₃) -C₂H₅, -CH (CH₃) -CH (CH₃)₂, -C (CH₃)₂-C₂H₅, -CH₂-C (CH₃)₃, -CH (C₂H₅)₂, -C₂H₄-CH (CH₃)₂, -C₆H₁₃, -C₃H₆-CH (CH₃)₂, -C₂H₄-CH (CH₃) -C₂H₅, -CH (CH₃) -C₄H₉, -CH₂-CH (CH₃) -C₃H₇, -CH (CH₃) -CH₂-CH (CH₃)₂, -CH (CH₃) -CH (CH₃) -C₂H₅, -CH₂-CH (CH₃) -CH (CH₃)₂, -CH₂-C (CH₃)₂-C₂H₅, -C (CH₃)₂-C₃H₇, -C (CH₃)₂-CH (CH₃)₂, -C₂H₄-C (CH₃)₃, -CH (CH₃) -C (CH₃)₃, -CR13R14R21, -COR28, -CR13R14-CR15R16R21, -CR13R14-CR15R16-CR17R18-CR19R20-CR29R30R21, -CR13R14-CR15R16-CR17R18R21, -CR13R14-CR15R16-CR17R18-CR19R20R21, -CR13R14-CR15R16-CR17R18-CR19R20-CR29R30-CR31R32R21, -COOR28, -R27,

R22, y **R28** se seleccionan independientemente entre -R27', -CR13R14R21, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -CR13R14-CR15R16R21, -CR13R14-CR15R16-CR17R18-CR19R20-CR29R30R21, -CR13R14-CR15R16-CR17R18R21, -CR13R14-CR15R16-CR17R18-CR19R20R21, -CR13R14-CR15R16-CR17R18-CR19R20-CR29R30-CR31R32R21, -CH₂Ph; -CH₂Ph El grupo fenilo de los cuales puede estar sustituido adicionalmente por uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -F, -Cl, -Br y -I;

R27, **R27'** y **R27''** se seleccionan independientemente a partir de



estos grupos C₃-C₁₀-cicloalquilo pueden además estar sustituidos por uno, dos, tres, cuatro, cinco o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br y -I;

R23, **R24**, **R77** y **R78** se seleccionan independientemente de -H, -CH₃, -C₂H₅, -CR13R14R21, -C₃H₇, -CR13R14-CR15R16R21, -CR13R14-CR15R16-CR17R18-CR19R20-CR29R30R21, -CR13R14-CR15R16-CR17R18R21, -CR13R14-CR15R16-CR17R18-CR19R20R21, -CR13R14-CR15R16-CR17R18-CR19R20-CR29R30-CR31R32R21, -CR13R14-CR15R16-OR33, -CR13R14-CR15R16-NR33R34, -CR13R14-CR15R16-CR17R18-NR33R34, -CR13R14-CR15R16-CR17R18-CR19R20-NR33R34, -CR13R14-CR15R16-CR17R18-O-R33, -CR13R14-CR15R16-CR17R18-CR19R20-CR29R30-NR33R34, Ph, -CH₂Ph, grupo fenilo que puede estar sustituido adicionalmente por uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -F, -Cl, -Br y -I; -CH₂Ph El grupo fenilo de los cuales puede estar sustituido adicionalmente por uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -F, -Cl, -Br y -I; o ambos residuos R23 y R24 forman juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos a, pirrolidina, piperidina, piperazina, azepano, o morfolina azetidina;

R33 y **R34** representan independientemente entre sí -H, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -C₄H₉, -CH₂Ph, -COOC (CH₃)₃, -COOCH₃, -COOCH₂CH₃, -COOCH₂CH₂CH₃, -COOCH (CH₃)₂, -COOCH₂Ph, -COCH₃; y **R25** se selecciona de -H, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -CH (CH₃)₂, -C₄H₉, -CH₂-CH (CH₃)₂, -CH (CH₃) -C₂H₅ o -C (CH₃)₃;

R4 se selecciona de -H, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -CR35R36R37, -CR35R36-CR38R39-CR40R41-CR42R43R37, -O-CR35R36-CR38R39R37, -O-CR35R36-CR38R39-CR40R41R37, -CR35R36-CR38R39-CR40R41R37, -O-CR35R36-CR38R39-CR40R41-CR42R43R37, -CR35R36-CR38R39R37, -O-CR35R36-CR38R39-CR40R41-CR42R43-CR44R45R37, -O-CR35R36R37, -O-CR35R36-CR38R39-CR40R41-CR42R43-

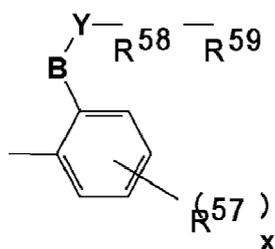
CR44R45-CR46R47R37, -CR35R36-CR38R39-CR40R41-CR42R43-CR44R45R37, -CR35R36-CR38R39-CR40R41-CR42R43-CR44R45-CR46R47R37, -OCH₂Ph, -R₂₇ ", -O-R₂₇",

R35 - R47 y **R62 - R74** representan independientemente uno de otro -H, -CR48R49R50, -CR48R49-CR51R52R50, -CR48R49-CR51R52-CR53R54R50, -CR48R49-CR51R52-CR53R54-CR55R56R50, -F, -Cl, -Br, -I;

R48 - R56 representan independientemente uno de otro -H, -F, -Cl, -Br, -I;

R4 junto con R22 o R23 o R24 o R25 puede formar un grupo -CH₂CH₂- o -CH₂CH₂CH₂- si R4 está unido en posición orto respecto -L-R3;

R2 es



R57 se selecciona de -H, -OH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -NR₆₀R₆₁, -D-R₆₄, -D-NR₆₀R₆₁, OD-R₆₄, -CHO, -CH₂OH, -CO-R₆₀-CH₂OR₆₀;

D, D' y D'' representan independientemente el uno del otro -CR₆₂R₆₃-, -CR₆₂R₆₃-CR₆₅R₆₆-, -CR₆₂R₆₃-CR₆₅R₆₆-CR₆₇R₆₈-, -CR₆₂R₆₃-CR₆₅R₆₆-CR₆₇R₆₈-CR₆₉R₇₀-;

R60, R61, R75 y R76 representan independientemente entre sí -H, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -CH (CH₃)₂, -C₄H₉, -CH₂-CH (CH₃)₂, -CH (CH₃)-C₂H₅, -C (CH₃)₃; - (Ciclo-C₃H₅);

x es 0, 1, 2 o 3;

B es un enlace, -D', -E-;

E y E' representan independientemente el uno del otro -CR₆₂R₆₃-CR₆₅R₆₆-CR₆₇R₆₈-CR₆₉R₇₀-CR₇₁R₇₂-, -CR₆₂R₆₃-CR₆₅R₆₆-CR₆₇R₆₈-CR₆₉R₇₀-CR₇₁R₇₂-CR₇₃R₇₄-;

Y es un enlace, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -SO₂NH-, -NHSO₂-, -CO-, -COO-, -OOC-, -CONH-, -NHCO-, -NH-, -N (CH₃)-, -NH-CO-NH-, -O-CO-NH-, -NH-CO-O-;

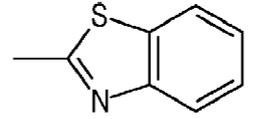
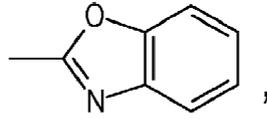
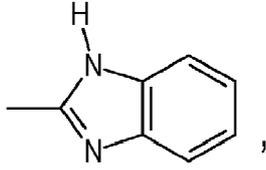
R58 se selecciona de un enlace, -D'', -E'-;

R59 se selecciona de entre

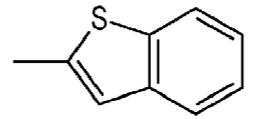
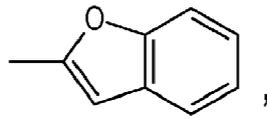
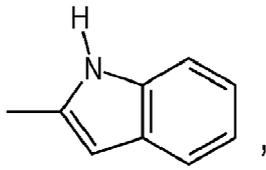
(i) -H, -OH, -OCH₃, -OC₃H₇, -OC₂H₅, -O-ciclo-C₃H₅, -OCH (CH₃)₂, -OC (CH₃)₃, -OC₄H₉, -Ph, -OPh, -OCH₂-Ph, -OCPh₃, -SH, -SCH₃, -SC₂H₅, -SC₃H₇, -S-ciclo-C₃H₅, -SCH (CH₃)₂, -SC (CH₃)₃, -SC₄H₉, -NO₂, -F, -Cl, -Br, -I, -P (O) (OH)₂, -P (O) (OCH₃)₂, -P (O) (OC₂H₅)₂, -P (O) (OCH (CH₃)₂)₂, -Si (CH₃)₂ (C (CH₃)₃), -Si (C₂H₅)₃, -Si (CH₃)₃, -CN, -CHO, -COCH₃, -COC₂H₅, -COC₃H₇, -CO-ciclo-C₃H₅, -COCH (CH₃)₂, -COC (CH₃)₃, -COC₄H₉, -COOH, -COOCH₃, -COOC₂H₅, -COOC₃H₇, -COOC₄H₉, -COO-ciclo-C₃H₅, -COOCH (CH₃)₂, -COOC (CH₃)₃, -OOC-CH₃, -C₂H₅-OOC, -OOC-C₃H₇, -C₄H₉-OOC, -OOC-ciclo-C₃H₅, -OOC-CH (CH₃)₂, -OOC-C (CH₃)₃, -CONR₇₅R₇₆, -NHCOC₃H₇, -NHCOC₂H₅, -NHCOC₃H₇, -NHCO-ciclo-C₃H₅, -NHCO-CH (CH₃)₂, -NHCOC₄H₉, -NHCO-C (CH₃)₃, -NHCO-OC₃H₇, -NHCO-OC₂H₅, -NHCO-OC₃H₇, -NHCO-O-ciclo-C₃H₅, -NHCO-OC₄H₉, -NH-CO-OCH (CH₃)₂, -NHCO-OC (CH₃)₃, -NHCO-OCH₂Ph, -NR₇₇R₇₈, -SOCH₃, -SOC₂H₅, -SOC₃H₇, -SO-ciclo-C₃H₅, -SOCH (CH₃)₂, -SOC (CH₃)₃, -SO₂CH₃, -SO₂C₂H₅, -SO₂C₃H₇, -SO₂-ciclo-C₃H₅, -SO₂CH (CH₃)₂, -SO₂C₄H₉, -SO₂C (CH₃)₃, -SO₃H, -SO₂NR₇₅R₇₆, -OCF₃, -OC₂F₅, -O-COOC₃H₇, -O-COOC₂H₅, -O-COOC₃H₇, -O-COO-ciclo-C₃H₅, -O-COOC₄H₉, -O-COOC (CH₃)₂, -O-COOC₂Ph, -O-COOC (CH₃)₃, -NH-CO-NH₂, -NH-CO-NHCH₃, -NH-CO-NHC₂H₅, -NH-CO-NHC₃H₇, -NH-CO-NHC₄H₉, -NH-CO-NH-ciclo-C₃H₅, -NH-CO-NH [CH (CH₃)₂], -NH-CO-NH [C (CH₃)₃], -NH-CO-N (CH₃)₂, -NH-CO-N (C₂H₅)₂, -NH-CO-N (C₃H₇)₂, -NH-CO-N (C₄H₉)₂, -NH-CO-N (ciclo-C₃H₅)₂, -NH-CO-N [CH (CH₃)₂]₂, -NH-CO-N [C (CH₃)₃]₂, -NH-C (=NH)-NH₂, -NH-C (=NH)-NHCH₃, -NH-C (=NH)-NHC₂H₅, -NH-C (=NH)-NHC₃H₇, -NH-C (=NH)-NHC₄H₉, -NH-C (=NH)-NH-ciclo-C₃H₅, -NH-C (=NH)-NH [CH (CH₃)₂], -NH-C (=NH)-NH [C (CH₃)₃], -NH-C (=NH)-N (CH₃)₂, -NH-C (=NH)-N (C₂H₅)₂, -NH-C (=NH)-N (C₃H₇)₂, -NH-C (=NH)-N (ciclo-C₃H₅)₂, -NH-C (=NH)-N (C₄H₉)₂, -NH-C (=NH)-N [CH (CH₃)₂]₂, -NH-C (=NH)-N [C (CH₃)₃]₂, -O-CO-NH₂, -O-CO-NHCH₃, -O-CO-NHC₂H₅, -O-CO-NHC₃H₇, -O-CO-NHC₄H₉, -O-CO-NH-ciclo-C₃H₅, -O-CO-NH [CH (CH₃)₂], -O-CO-NH [C (CH₃)₃], -O-CO-N (CH₃)₂, -O-CO-N (C₂H₅)₂, -O-CO-N (C₃H₇)₂, -O-CO-N (C₄H₉)₂, -O-CO-N (ciclo-C₃H₅)₂, -O-CO-N [CH (CH₃)₂]₂, -O-CO-N [C (CH₃)₃]₂,

(ii) un anillo aromático o heteroaromático monocíclico o un bicíclico seleccionado de 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furanilo, 3-furanilo, 2-oxazolilo, 3-oxazolilo, 4-oxazolilo, 2-tiazolilo, 3-tiazolilo, 4-tiazolilo, 1-pirazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 5-pirazolilo, 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 1,3,5-triazin-2-ilo,

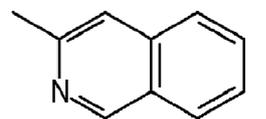
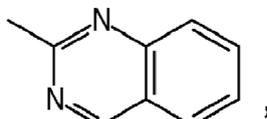
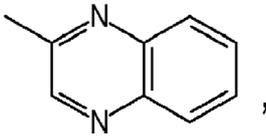
5



10

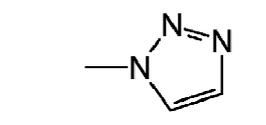
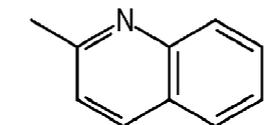
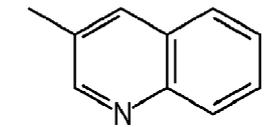


15



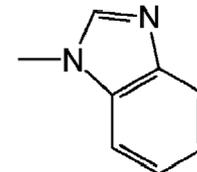
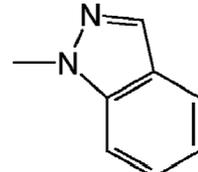
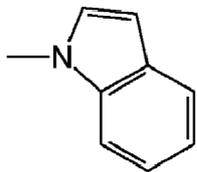
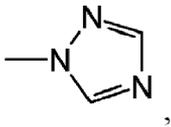
20

25



30

35



40

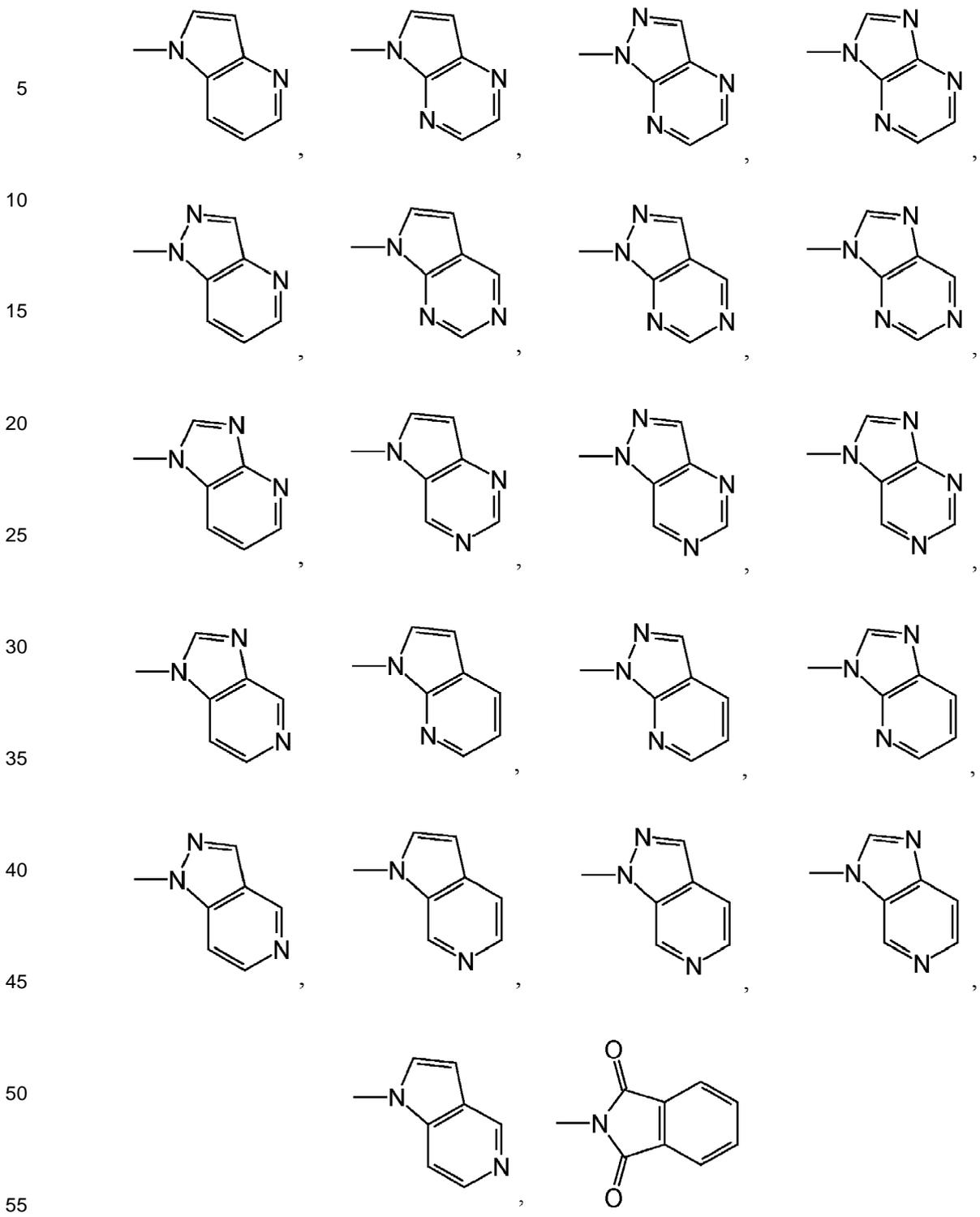
45

50

55

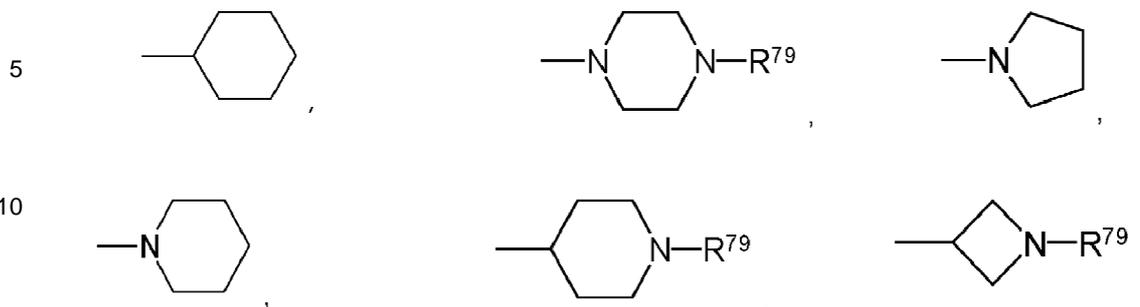
60

65

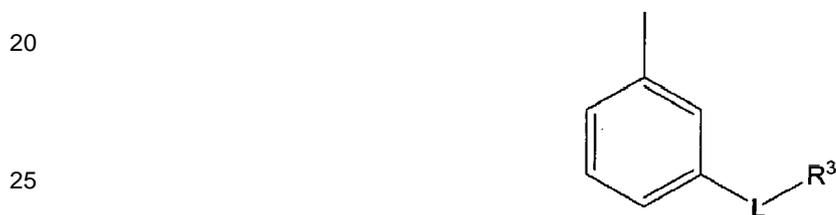


60 el cual opcionalmente puede estar sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados de -F, -Cl, -Br, -I, -OCH₃, -CH₃, -NO₂, -CN, -CF₃;

65 (iii) un anillo saturado seleccionado de



en el que
R1 representa



en el cual
L es un enlace, -CH2-, o -CH2CH2-, particularmente preferido -CH2-;
R3 es -SO2NH2, -SO2NH (CH3), -SO2N (CH3) 2, -NHSO2CH3, -SO2CH3, -SO (NH) CH3, particularmente preferido -SO2NH2;
R2 es



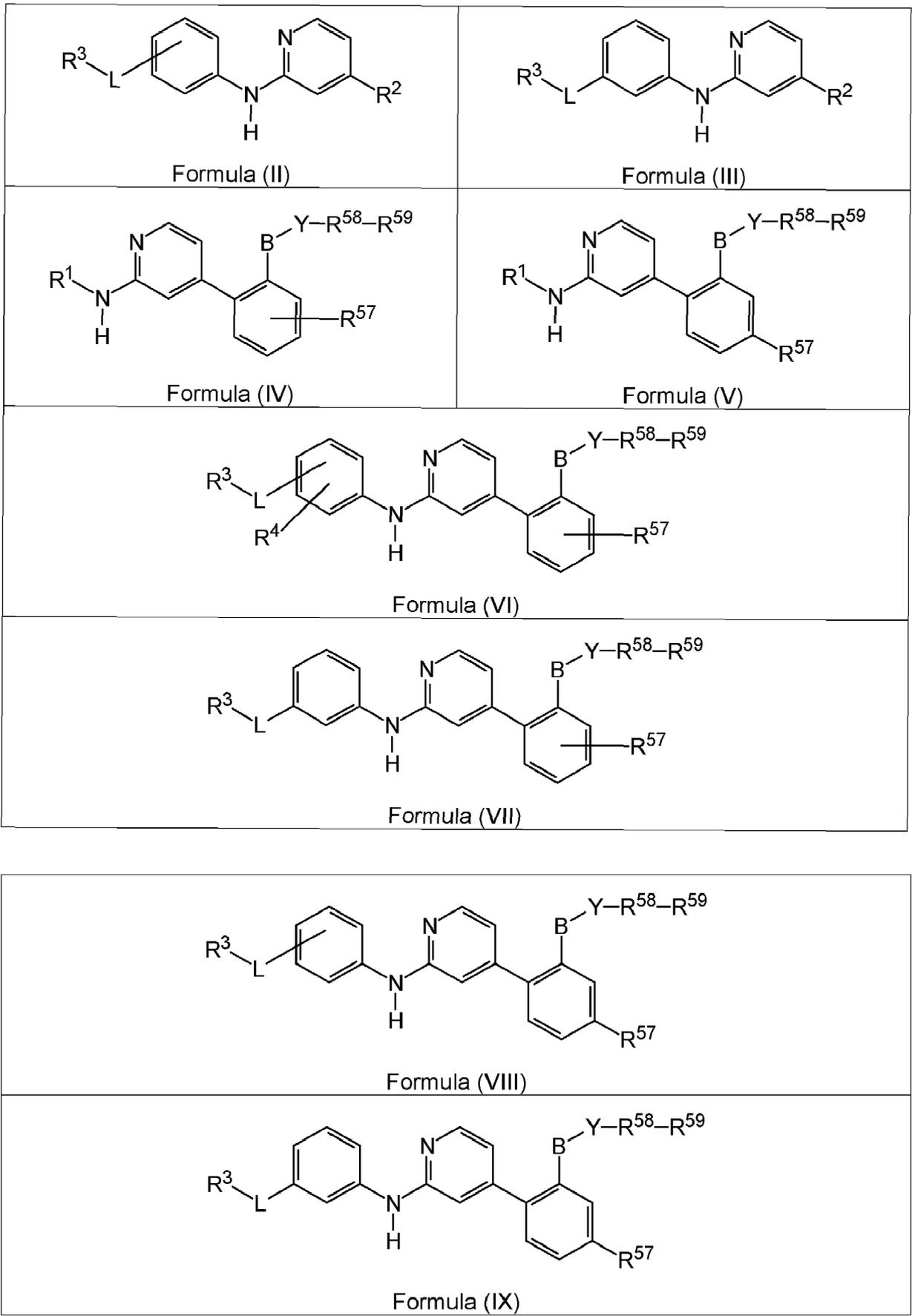
en el que el grupo -B-Y-R58-R59 es -OCH3, -OCH2CH3, -OCH2CH2CH3, -OCH2CH2CH2CH3, -OCH (CH3) 2, -OPh, -OCH2Ph, -OCH2 (4-piridilo), particularmente preferidos -OCH3;
R57 es -H, -F, o -Cl;

50 x es 0, 1, o 2. -SO (NR26) R22, -NR23R24, -CH2-NO2, -CH2-NH2, -CH2-SO2R22, -CH2-CONR23R24, -CH2-NR25COR22, -CH2-NR25SO2NR23R24, -CH2-NR25SO2R22, -CH2-NR25CONR23R24, -CH2-SO2NR23R24, -CH2-SO (NR26) R22, -CH2-NR23R24, -CH2CH2-NO2, -CH2CH2-NH2, -CH2CH2-SO2R22, -CH2CH2-CONR23R24, -CH2CH2 -NR25COR22, -CH2CH2-NR25SO2NR23R24, -CH2CH2-NR25SO2R22, -CH2CH2-NR25CONR23R24, -CH2CH2-SO2NR23R24, -CH2CH2-SO (NR26) R22, o -CH2CH2-NR23R24.
55 Más preferiblemente, el residuo de L-R3 representa preferiblemente -NO2, -NH2, -SO2R22, -NR25COR22, -NR25SO2R22, -SO2NR23R24, -CH2-NO2, -CH2-NH2, -CH2-SO2R22, -CH2-NR25COR22, -CH2 -NR25SO2R22, -CH2-SO2NR23R24, -CH2CH2-NO2, -CH2CH2-NH2, -CH2CH2-SO2R22, -CH2CH2-NR25COR22, -CH2CH2-SO2NR23R24, o -CH2CH2-SO2NR23R24.

60 Las siguientes fórmulas generales son también especialmente preferidas:

65

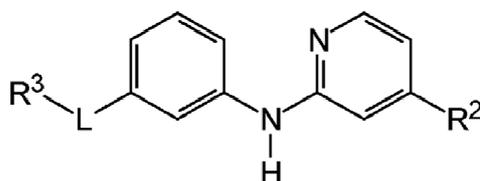
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



en el que -L-R3, -R4, -B-Y-R58-R59 y -R57 tienen los significados que se definen aquí.

Por otra parte, en todas las fórmulas generales descritas en este documento el residuo **-L-R3** representa más preferiblemente -NO₂, -NH₂, -SO₂R₂₂, -CONHR₂₃, -CON (R₂₃)₂, -NHCOR₂₂, -NHSO₂NHR₂₃, -NHSO₂N (R₂₃)₂, -NHSO₂R₂₂, -NHCONHR₂₃, CON -NH- (R₂₃)₂, -SO₂NHR₂₃, -SO₂N (R₂₃)₂, -SO (NH) R₂₂, -NHR₂₃, -N (R₂₃)₂, -CH₂-NO₂, -CH₂-NH₂, -CH₂-SO₂R₂₂, -CH₂-CONHR₂₃, -CH₂-CON (R₂₃)₂, -CH₂-NHCOR₂₂, -CH₂-NHSO₂NHR₂₃, -CH₂-NHSO₂N (R₂₃)₂, -CH₂-NHSO₂R₂₂, -CH₂-NHCONHR₂₃, -CH₂-NHCON (R₂₃)₂, -CH₂-SO₂NHR₂₃, -CH₂-SO₂N (R₂₃)₂, -CH₂-SO (NH) R₂₂, -CH₂-NHR₂₃, -CH₂-N (R₂₃)₂, -CH₂CH₂-NO₂, -CH₂CH₂-NH₂, -CH₂CH₂-SO₂R₂₂, -CH₂CH₂-NHSO₂NHR₂₃, -CH₂CH₂-NHSO₂N (R₂₃)₂, -CH₂CH₂-NHSO₂R₂₂, -CH₂CH₂-NHCONHR₂₃, -CH₂CH₂-NHCON (R₂₃)₂, -CH₂CH₂-SO₂NHR₂₃, -CH₂CH₂-SO₂N (R₂₃)₂, -CH₂CH₂-SO (NH) R₂₂, -CH₂CH₂-NHR₂₃, -CH₂CH₂-N (R₂₃)₂, -CH₂CH₂-CONHR₂₃, -CH₂CH₂-CON (R₂₃)₂, o -CH₂CH₂-NHCOR₂₂. Además, se prefiere que el residuo **-L-R3** está unido en posición meta del resto de anilina de las fórmulas generales (I), (II), (IV), (V), (VI) y (VIII).

Aún más preferiblemente son los compuestos de fórmula general (III)



donde

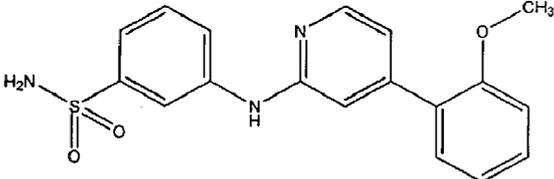
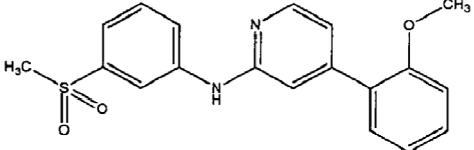
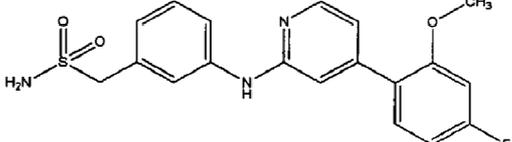
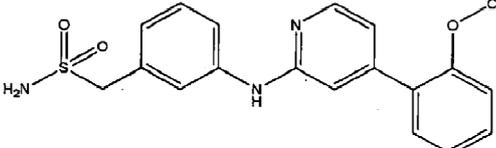
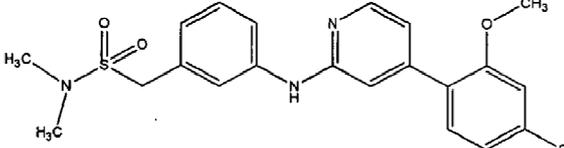
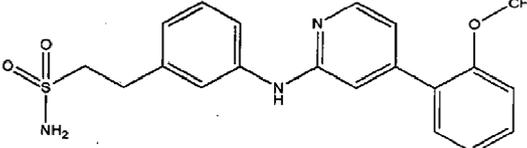
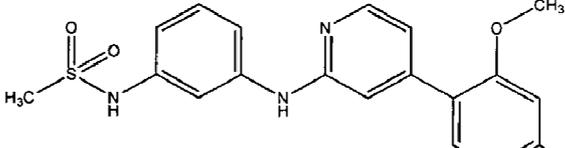
-L-R3 representa -NO₂, -NH₂, -NH (CH₃), -NH (C₂H₅), -NH (C₃H₇), -N (CH₃)₂, -N (C₂H₅)₂, -N (C₃H₇)₂, -SO₂CH₃, -SO₂C₂H₅, -SO₂C₃H₇, -CONH₂, -CONH (CH₃), -CONH (C₂H₅), -CONH (C₃H₇), -CON (CH₃)₂, -CON (C₂H₅)₂, -CON (C₃H₇)₂, -NHCOCH₃, -NHCOC₂H₅, -NHCOC₃H₇, -NHSO₂NH₂, -NHSO₂NH (CH₃), -NHSO₂NH (C₂H₅), -NHSO₂NH (C₃H₇), -NHSO₂N (CH₃)₂, -NHSO₂N (C₂H₅)₂, -NHSO₂N (C₃H₇)₂, -NHSO₂CH₃, -NHSO₂C₂H₅, -NHSO₂C₃H₇, -NHCONH₂, -NHCONH (CH₃), -NHCONH (C₂H₅), -NHCONH (C₃H₇), -NHCON (CH₃)₂, -NH-CON (C₂H₅)₂, -NHCON (C₃H₇)₂, -SO₂NH₂, -SO₂NH (CH₃), -SO₂NH (C₂H₅), -SO₂NH (C₃H₇), -SO₂N (CH₃)₂, -SO₂N (C₂H₅)₂, -SO₂N (C₃H₇)₂, -SO (NH) CH₃, -SO (NH) C₂H₅, -SO (NH) C₃H₇, -CH₂-NO₂, -CH₂-NH₂, -CH₂-NH (CH₃), -CH₂-NH (C₂H₅), -CH₂-NH (C₃H₇), -CH₂-N (CH₃)₂, -CH₂-N (C₂H₅)₂, -CH₂-N (C₃H₇)₂, -CH₂-SO₂CH₃, -CH₂-SO₂C₂H₅, -CH₂-SO₂C₃H₇, -CH₂-CONH₂, -CH₂-CONH (CH₃), -CH₂-CONH (C₂H₅), -CH₂-CONH (C₃H₇), -CH₂-CON (CH₃)₂, -CH₂-CON (C₂H₅)₂, -CH₂-CON (C₃H₇)₂, -CH₂-NHCOCH₃, -CH₂-NHCOC₂H₅, -CH₂-NHCOC₃H₇, -CH₂-NHSO₂NH₂, -CH₂-NHSO₂NH (CH₃), -CH₂-NHSO₂NH (C₂H₅), -CH₂-NHSO₂NH (C₃H₇), -CH₂-NHSO₂N (CH₃)₂, -CH₂-NHSO₂N (C₂H₅)₂, -CH₂-NHSO₂N (C₃H₇)₂, -CH₂-NHSO₂CH₃, -CH₂-NHSO₂C₂H₅, -CH₂-NHSO₂C₃H₇, -CH₂-NHCONH₂, -CH₂-NHCONH (CH₃), -CH₂-NHCONH (C₂H₅), -CH₂-NHCONH (C₃H₇), -CH₂-NHCON (CH₃)₂, -CH₂-NHCON (C₂H₅)₂, -CH₂-NHCON (C₃H₇)₂, -CH₂-SO₂NH₂, -CH₂-SO₂NH (CH₃), -CH₂-SO₂NH (C₂H₅), -CH₂-SO₂NH (C₃H₇), -CH₂-SO₂N (CH₃)₂, -CH₂-SO₂N (C₂H₅)₂, -CH₂-SO₂N (C₃H₇)₂, -CH₂-SO (NH) CH₃, -CH₂-SO (NH) C₂H₅, -CH₂-SO (NH) C₃H₇, -CH₂CH₂-NO₂, -CH₂CH₂-NH₂, -CH₂CH₂-NH (CH₃), -CH₂CH₂-NH (C₂H₅), -CH₂CH₂-NH (C₃H₇), -CH₂CH₂-N (CH₃)₂, -CH₂CH₂-N (C₂H₅)₂, -CH₂CH₂-N (C₃H₇)₂, -CH₂-CH₂-SO₂CH₃, -CH₂-CH₂-SO₂C₂H₅, -CH₂-CH₂-SO₂C₃H₇, -CH₂-CH₂-CONH₂, -CH₂-CH₂-CONH (CH₃), -CH₂-CH₂-CONH (C₂H₅), -CH₂-CH₂-CONH (C₃H₇), -CH₂-CH₂-NHCOCH₃, -CH₂-CH₂-NHSO₂NH (CH₃), -CH₂-CH₂-NHSO₂N (CH₃)₂, -CH₂-CH₂-NHSO₂N (C₂H₅)₂, -CH₂-CH₂-NHSO₂N (C₃H₇)₂, -CH₂-CH₂-NHSO₂C₂H₅, -CH₂-CH₂-NHSO₂C₃H₇, -CH₂-CH₂-NHCONH₂, -CH₂-CH₂-NHCONH (CH₃), -CH₂-CH₂-NHCONH (C₂H₅), -CH₂-CH₂-NHCONH (C₃H₇), -CH₂-CH₂-NHCON (CH₃)₂, -CH₂-CH₂-NHCON (C₂H₅)₂, -CH₂-CH₂-NHCON (C₃H₇)₂, -CH₂-CH₂-SO₂NH₂, -CH₂-CH₂-SO₂NH (CH₃), -CH₂-CH₂-SO₂NH (C₂H₅), -CH₂-CH₂-SO₂NH (C₃H₇), -CH₂-CH₂-SO₂N (CH₃)₂, -CH₂-CH₂-SO₂N (C₂H₅)₂, -CH₂-CH₂-SO₂N (C₃H₇)₂, -CH₂-CH₂-SO (NH) CH₃, -CH₂-CH₂-SO (NH) C₂H₅, -CH₂-CH₂-SO (NH) C₃H₇, y en donde

El residuo -B-Y-R58-R59 es preferentemente -OCH₃, -OC₂H₅, -OC₃H₇ o -OC₄H₉ y más preferiblemente -OCH₃.

R2 es preferiblemente 2-metoxifenilo, 4-fluoro-2-metoxifenilo, o 6-fluoro-2-metoxifenilo.

Preferiblemente, el compuesto según la fórmula general (I) se selecciona del grupo de compuestos representados en la siguiente Tabla 1.

Tabla 1

Número de compuesto	Estructura	Nomenclatura
D1		3-[(4-(2-Metoxifenil)piridina-2-yl)amino]bencenosulfon-amide
F1		4-(2-Metoxifenil)-N-(3-(metilsulfonil)fenil)-piridina-2-amina
G1		[3-((4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)piridina-2-yl)amino)fenil]metanosulfonamida
G2		[3-((4-(2-Metoxifenil)piridina-2-il)amino)fenil]metanosulfonamida
G3		1-[3-((4-(4-Fluoro-2-Metoxifenil)piridina-2-il)amino)fenil]-N,N-dimetilmetanosulfonamida
H1		2-[3-((4-(2-Metoxifenil)piridina-2-il)amino)fenil]etanosulfonamida
J1		N-[3-((4-(4-Fluoro-2-Metoxifenil)piridina-2-il)amino)fenil]metanosulfonamida

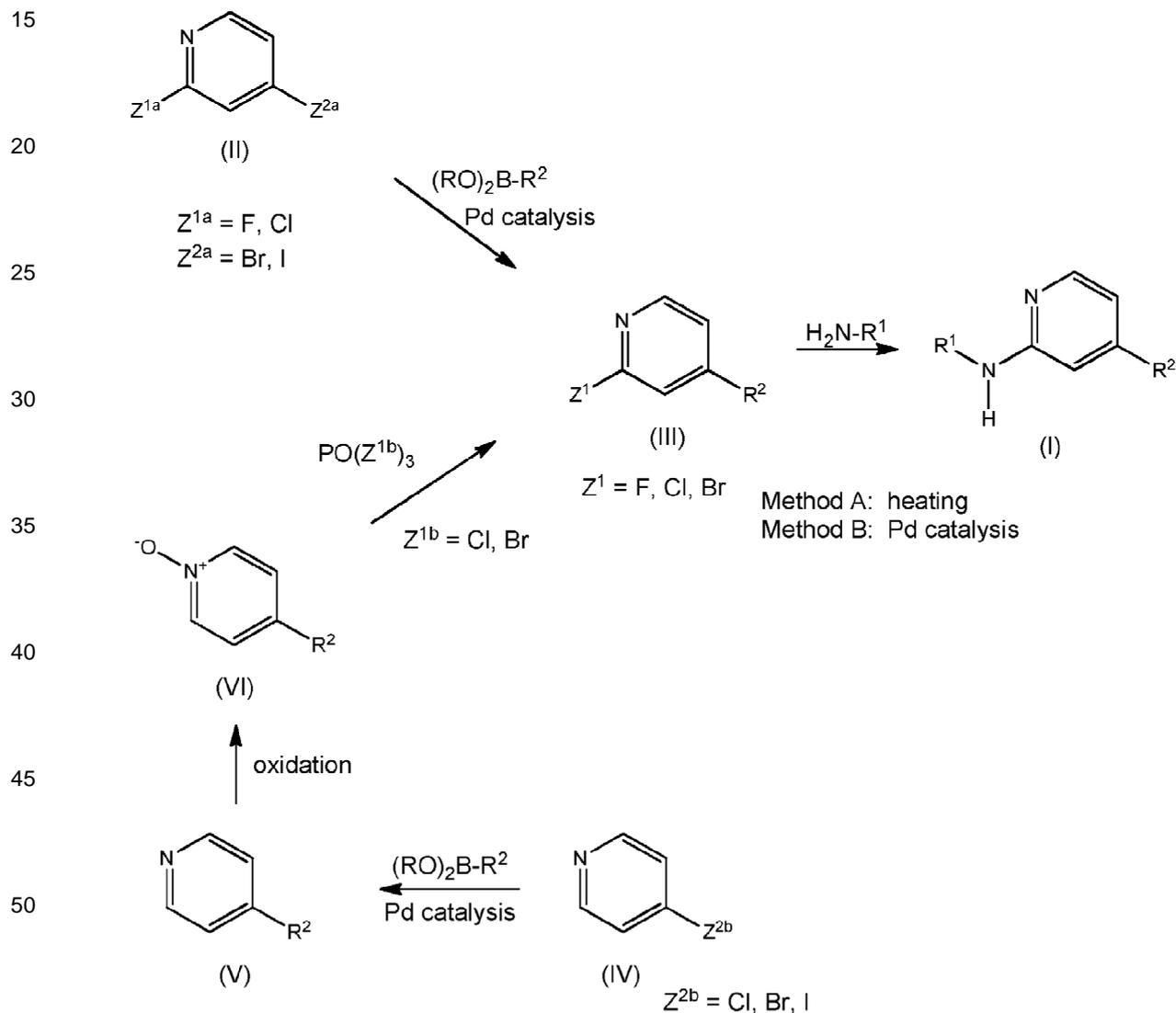
Los compuestos de la presente invención pueden formar sales con ácidos o bases orgánicos o inorgánicos. Ejemplos de ácidos adecuados para tal formación de sal de adición de ácido son ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido salicílico, ácido p-aminosalicílico, ácido málico, ácido fumárico, succínico ácido, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido sulfónico, ácido fosfónico, ácido perclórico, ácido nítrico, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido glucónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido hidroximaleico, ácido pirúvico, ácido fenilacético, ácido benzoico, p-ami - ácido nobenzoic, ácido p-hidroxibenzoico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido nitroso, ácido hidroxietanosulfónico, ácido etilensulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido naphthylsulfonic, ácido sulfanílico, ácido canforsulfónico, ácido china, ácido mandélico, o-methylmandelic ácido, hidrógeno ácido bencenosulfónico, ácido pícrico, ácido adípico, do-tolytartaric ácido, ácido tarrónico, (o, m, p) del ácido toluico, ácido sulfónico naftilamina, ácido trifluoroacético, y otros minerales o ácidos carboxílicos bien conocidos por los expertos en la materia . Las sales se preparan poniendo en contacto la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir una sal de la manera convencional.

En el caso de que los compuestos de la invención tienen grupos ácidos, las sales también se pueden formar con bases inorgánicas u orgánicas. Ejemplos de bases inorgánicas u orgánicas adecuadas son, por ejemplo, NaOH, KOH, NH₄OH, hidróxido de tetraalquilamonio, lisina o arginina y similares. Las sales pueden prepararse de una manera convencional utilizando métodos bien conocidos en la técnica, por ejemplo por tratamiento de una solución del compuesto de la fórmula general (I) con una solución de un ácido, seleccionado del grupo mencionado anteriormente.

Síntesis de los compuestos

La síntesis de las piridinaas disustituidos de la invención de acuerdo con la presente invención se realiza preferiblemente de acuerdo con las secuencias sintéticas generales, que se muestran en los **Esquemas 1 y 2**.

Esquema 1



En una primera etapa se hace reaccionar una 2,4-dihalo-piridinaa (II) con un derivado de ácido bórico (RO)₂B-R₂ para dar intermedios de 2-halo-piridinaa (III). intermedios preferidos (II) son 4-bromo-2-cloro-piridinaa o 2-fluoro-4-yodo-piridinaa. El derivado de ácido borónico puede ser un ácido borónico (R = H) o un éster del ácido borónico, por ejemplo, su éster isopropílico (R = -CH (CH₃)₂), preferiblemente un éster derivado de pinacol en los que las formas intermedias de ácido borónico una 2-arilo-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (R-R = -C(CH₃)₂-C(CH₃)₂-).

La reacción de acoplamiento se cataliza por catalizadores de Pd, por ejemplo por catalizadores de Pd (0) como tetraquis (trifenilfosfina) paladio (0) [Pd (PPh₃)₄], tris (dibencilidenacetona) dipaladio(0) [Pd₂ (dba)₃], o por Pd (II) como catalizadores bis dicloro (trifenilfosfina) paladio (II) [Pd(PPh₃)₂Cl₂], paladio (II) acetato de etilo en presencia de trifenilfosfina o [1,1'-bis (difenilfosfino) ferroceno] paladio dicloruro de [Pd(dppf)Cl₂].

La reacción se lleva a cabo preferiblemente por calentamiento en un disolvente como dioxano, DMF (dimetilformamida), DME (1,2-dimetoxietano), THF (tetrahidrofurano), o isopropanol, más preferiblemente en una mezcla de dicho disolvente con agua o con agua y etanol, y en presencia de una base como bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, o K₃PO₄. Los procedimientos preferidos utilizan Pd (PPh₃)₄ en una mezcla de DME y agua, en presencia de carbonato de potasio, Pd (PPh₃)₂Cl₂ en una mezcla de DME y agua, en presencia de carbonato de potasio, o Pd (dppf) Cl₂ en una mezcla de dioxano y agua en presencia de K₃PO₄. El calentamiento puede llevarse a cabo mediante un horno de microondas.

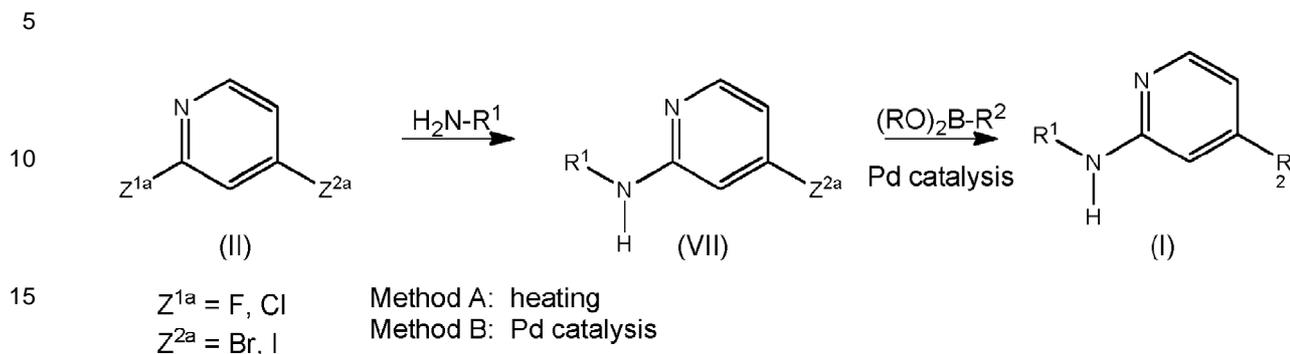
Los compuestos intermedios (III) se pueden preparar también por acoplamiento de derivados de ácido borónico (RO) 2B-R2 con 4-halopiridinaas (IV), preferidas con 4-bromopiridinaa o 4-cloropiridinaa, seguido de N-oxidación de el intermedio resultante 4-arilpiridinaa (V). Varios métodos para oxidar piridinaas a sus correspondientes N-óxidos son conocidos por los expertos en la técnica. Los procedimientos preferidos utilizan el ácido m-cloroperbenzoico (MCPBA) en diclorometano o peróxido de hidrógeno en presencia de metiltrioxorenio (VII) como catalizador. La piridinaa-N-óxido resultante (VI) se calienta con POCl₃ o POBr₃ para dar los compuestos intermedios 2-cloropiridinaa o 2-bromopiridinaa (III), respectivamente.

Piridinaas disustituidas de Fórmula (I) se preparan por reacción de 2-halopiridinaas (III) con una anilina H₂N-R₁, la reacción puede llevarse a cabo sin un catalizador (Método A) o en presencia de un catalizador de metal de transición, preferiblemente en presencia de un catalizador de Pd o catalizador Cu, por ejemplo, CuI, más preferiblemente en presencia de un catalizador de Pd (Método B). Reacciones de Método A se llevan a cabo preferiblemente con 2-fluoropiridinaas (Z₁ = F) o con 2-cloropiridinaas (Z₁ = Cl). Ambos reactivos, la 2-halopiridinaa (III) y la anilina H₂N-R₁ se calientan a temperatura superior a 80 ° C, preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 150 ° C. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente inerte como dioxano, DME, DMF, tolueno, o xileno, opcionalmente en presencia de una base adicional como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidruro de sodio, trietilamina, N, N-diisopropiletilamina, NaOC(CH₃)₃, KOC(CH₃)₃, o KN(Si(CH₃)₃)₂. Preferentemente se lleva a cabo por calentamiento en un horno microondas a una temperatura de aproximadamente 150 ° C, ya sea puro sin disolvente y sin una base adicional o en DMF en presencia de carbonato de cesio.

Las reacciones de acuerdo con el Método B se llevan a cabo preferiblemente con 2-cloropiridinaas (Z₁ = Cl) o con 2-bromopiridinaas (Z₁ = Br). catalizadores de Pd se seleccionan de Pd (0) catalizadores como tetraquis (trifenilfosfina) paladio (0) [Pd (PPh₃)₄], tris (dibencilidenacetona) dipaladio (0) [Pd₂ (dba)₃], o de Pd (II) catalizadores como diclorobis (trifenilfosfina) paladio (II) [Pd (PPh₃)₂Cl₂], cloruro de paladio (II), paladio (II) acetato, o diclorobis (acetonitrilo) paladio (II) [PdCl₂ (CH₃CN)₂], preferiblemente en la presencia de un ligando de fosfina adicional. La reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte como DMF, tolueno, xileno, dioxano o DME y en presencia de una base como hidruro de sodio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, NaOC(CH₃)₃, o KOC(CH₃)₃. Los métodos preferidos que emplean Pd₂ (dba)₃ como una calefacción uso del catalizador en xileno, tolueno, DMF o dioxano en presencia de ligandos como ([1,1'-bifenil]-2-il) dicitlohexilfosfina, 2,8,9 - triisobutil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfabciclo [3.3.3] undecano, dicitlohexil [2'- (dimetilamino) bifenil-2-il] fosfina, o 1,1'-bis (difenilfosfino) ferroceno y una base como NaOC(CH₃)₃; que emplea paladio (II) uso de acetato de calentamiento en tolueno, xileno o DMF en presencia de 2,2'-bis (difenilfosfino) bifenilo o [1,1'-binaftaleno]-2,2'- diil-bis (difenilfosfina) [BINAP] y una base como NaOC(CH₃)₃; que emplean cloruro de paladio (II) uso de calentamiento en tolueno o xileno en presencia de 4,5-bis (difenilfosfino) -9,9-dimetilxanteno [Xantphos] y una base como NaOC(CH₃)₃; que emplean PdCl₂ (CH₃CN)₂ uso de calentamiento en DMF en presencia de un ligando como 4,5-bis (fosfino diphenylphos-) -9,9-dimetilxanteno [Xantphos], [1,1'-binaftaleno]-2,2'- diil-bis (3,5-xililo-fosfina) [(R)-3,5-xililo-BINAP], 2- (dicitlohexilfosfino) -2', 6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil [Ruphos], o 2- (dicitlohexilfosfino) -2', 4', 6'-triisopropyl- 1,1'-bifenilo [Xphos] y una base como NaOC(CH₃)₃. En un método más preferido, la reacción de acoplamiento se lleva a cabo por calentamiento en DMF con PdCl₂ (CH₃CN)₂ y Xantphos en presencia de NaOC(CH₃)₃.

La síntesis de piridinaas de fórmula (I) puede llevarse a cabo en el orden inverso de las etapas de reacción en comparación con el Esquema 1, de tal manera que en una primera etapa a 2,4-dihalopiridinaa (II) se hace reaccionar con una anilina H₂N-R₁ seguido en una segunda etapa por la reacción de la piridinaa intermedio (VII) con un derivado de ácido borónico (RO) 2B-R2. La secuencia puede ser llevada a cabo sin aislamiento del intermedio de piridinaa (VII).

Esquema 2



20 Varios compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar mediante la conversión de sustituyentes que están unidos a los anillos aromáticos R1 y / o R2 en otros sustituyentes utilizando reacciones estándar que son conocidas para el experto en la técnica. Por ejemplo, un grupo nitro se puede reducir a un grupo amino, un grupo amino tal se puede convertir en una sulfonamida por reacción con un cloruro de sulfonilo, en una carboxamida por reacción con un cloruro de carbonilo u otro derivado activado de un ácido carboxílico, a una urea por reacción con un isocianato.

25 Sustituyentes de carbamato pueden escindirse a grupos amino, en particular, los carbamatos de terc-butilo por reacción con ácidos como el ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico. Grupos formilo se pueden convertir en grupos de aminometilo por reacción con aminas primarias en condiciones de una aminación reductora. Bencílica N, N-dialquil- o N-monoalquil-sulfonamidas se pueden preparar por reacción de una correspondiente sulfonamida N-sustituida, preferiblemente de un N, N-dimetil-, un N, N-difenil-, o un N-metil- N-fenil-sulfonamida, con una amina primaria o secundaria, respectivamente.

30 En un aspecto adicional de la presente invención, los nuevos compuestos según la fórmula general (I) se utilizan como agente farmacéuticamente activo.

35 Las composiciones farmacéuticas y combinaciones de fármacos

Otro aspecto de la presente invención se refiere a combinaciones de medicamentos y composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de fórmula general (I) como ingrediente activo junto con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, excipiente y / o diluyente y opcionalmente junto con uno o más de otros agentes anti-tumorales o con uno o más fármacos anti-retrovirales. Tal como se utiliza aquí, el término "combinación de fármacos" se refiere a una combinación de al menos dos agentes farmacéuticamente activos o agentes terapéuticos, con o sin otros ingredientes, portador, diluyentes y / o disolventes. Tal como se utiliza aquí, el término "composición farmacéutica" se refiere a una formulación galénica de al menos un agente farmacéuticamente activo junto con al menos otro ingrediente, vehículo, diluyente y / o disolvente.

45 Los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar como el único agente farmacéutico o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, en el que la combinación de fármacos no causa efectos adversos inaceptables. Esta terapia de combinación incluye la administración de una única formulación de dosificación farmacéutica, que contiene un compuesto de fórmula (I) y uno o más agentes terapéuticos adicionales en forma de una única composición farmacéutica, así como la administración del compuesto de fórmula (I) y cada agente terapéutico adicional en su propia formulación de dosificación farmacéutica separada, es decir, en su propia composición farmacéutica separada. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) y un agente terapéutico se puede administrar al paciente juntos en una sola composición de dosificación oral tal como un comprimido o cápsula, o cada agente puede administrarse en composiciones farmacéuticas separadas.

55 Cuando se utilizan composiciones farmacéuticas separadas, el compuesto de fórmula (I) y uno o más agentes terapéuticos adicionales pueden administrarse esencialmente al mismo tiempo (por ejemplo, simultáneamente) o en forma separada tiempos escalonados (por ejemplo, secuencialmente).

60 En particular, los compuestos de la presente invención se pueden usar en composiciones farmacéuticas fijas o por separado con otros agentes antitumorales tales como agentes alquilantes, antimetabolitos, agentes antitumorales derivados de plantas, terapia hormonal agentes, inhibidores de la topoisomerasa, derivados de camptotecina, inhibidores de quinasa, fármacos, anticuerpos dirigidos, interferones y / o modificadores de la respuesta biológica, compuestos anti-angiogénicos y otros fármacos antitumorales. A este respecto, la siguiente es una lista no limitativa de ejemplos de agentes secundarios que pueden ser utilizados en combinación con los compuestos de la presente invención:

- Los fármacos alquilantes incluyen, pero no se limitan a, mostaza de nitrógeno N-óxido, ciclofosfamida, ifosfamida, tiotepa, ranimustina, nimustina, temozolomida, altretamina, apaziquone, Brostalicina, bendamustina, carmustina, tine estramus-, fotemustina, glufosfamida, mafosfamida, y mitolactol; compuestos de platino-coordinado alquilantes incluyen, pero no se limitan a, cisplatino, carboplatino, eptaplatin, lobaplatino, nedaplatino, oxaliplatino, y satraplatin;
- 5 • Anti-metabolitos incluyen, pero no se limitan a, metotrexato, ribósido de 6-mercaptopurina, mercaptopurina, ouracil 5-fluor- solo o en combinación con leucovorina, tegafur, doxifluridina, carmofur, citarabina, ocfosfato de citarabina, enocitabina, gemcitabina, fludarabina, 5-azacitidina, capecitabina, cladribina, clofarabina, decitabina, eflornitina, etinilcitudina, arabinósido de citosina, hidroxiaurea, melfalán, nelarabina, nolatrexed, ocfosfite, disodio preme- trexed, pentostatina, pelitrexol, raltitrexed, triapina, trimetrexato, vidarabina, vincristina y vinorelbina ;
- 10 • Agentes de terapia hormonal incluyen, pero no se limitan a, el exemestano, luprona, anastrozol, doxercalciferol, fadrozol, formestano, hidroxisteroide deshidrogenasa 11-beta 1, inhibidores de la 17-alfa hidroxilasa / 17,20 inhibidores de liasa, tales como acetato de abiraterona, 5-alfa inhibidores de la reductasa tales como finasterida y epristerida, anti-estrógenos, tales como citrato de tamoxifeno y fulvestrant, trelstar, toremifeno, raloxifeno, lasofoxifeno, letrozol, anti-andrógenos tales como la bicalutamida, flutamida, la mifepristona, nilutamida, casodex, y anti-progesteronas y combinaciones de los mismos ;
- 15 • Sustancias anti-tumorales derivados de plantas incluyen, por ejemplo, los seleccionados entre inhibidores de la mitosis, por ejemplo epotilonas tales como sagopilona, ixabepilona y epotilona B, vinblastina, vinflunina, docetaxel y paclitaxel;
- Agentes inhibidores de topoisomerasa citotóxicos incluyen, pero no se limitan a, aclarubicina, doxorubicina, amonafida, belotecan, camptotecina, 10-hidroxycamptotecina, 9-aminocamptotecina, diflomotecan, irinotecan, topotecan, edotecarin, epimbicin, etopósido, exatecán, gimatecán , lurtotecano, mitoxantrona, pirambicin, pixantrona, rubitecan, sobuzoxan, tafloposide, y combinaciones de los mismos;
- 20 • Inmunológicos incluyen interferones tales como interferón alfa, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón beta, interferón gamma-1 y un interferón gamma-n1, y otros agentes potenciadores inmunes tales como L19-IL2 y otros derivados de IL2, filgrastima, lentinan, sizofilan, TheraCys, ubenimex, aldesleucina, alemtuzumab, BAM-002, dacarbazina, daclizumab, difitox, gemtuzumab, ozogamicina, ibritumomab, imiquimod, lenograstima, lentinan, vacuna contra el melanoma (Corixa), molgramostim, sargramostima, tasonermina, teceleucina, timalasina, tositumomab, vimlizina, epratuzumab, mitumomab, oregovomab, pemtumomab, y Provenge; vacuna contra el melanoma merial;
- 25 • Modificadores de la respuesta biológica son agentes que modifican los mecanismos de defensa de los organismos o respuestas biológicas, tales como la supervivencia, crecimiento o diferenciación de células de tejido para dirigirlos a tener actividad anti-tumor vivo; dichos agentes incluyen, por ejemplo, krestin, lentinan, sizofiran, picibanil, ProMune, y ubenimex;
- 30 • Los compuestos anti-angiogénicos incluyen, pero no se limitan a, acitretina, aflibercept, angiostatina, la aplidina, asentar, axitinib, recentina, bevacizumab, alaninat Brivanib, cilengtida, combretastatina, DAST, endostatina, fenretinida, halofuginona, pazopanib, ranibizumab, rebimastat, removab, revlimid, sorafenib, vatalanib, escualamina, sunitinib, telatinib, talidomida, ucrania, y vitaxina;
- 35 • Los anticuerpos incluyen, pero no se limitan a, trastuzumab, cetuximab, bevacizumab, rituximab, ticilimumab, ipilimumab, lumiliximab, catumaxomab, atacicept, oregovomab, y alemtuzumab;
- 40 • Los inhibidores de VEGF, tales como, por ejemplo, sorafenib, DAST, bevacizumab, sunitinib, Recentin, axitinib, aflibercept, Telatinib, Brivanib alaninato, vatalanib, pazopanib, y ranibizumab; palladia
- Los inhibidores EGFR (HER1) tales como, por ejemplo, el cetuximab, panitumumab, panitumumab, gefitinib, erlotinib, y Zactima;
- 45 • Los inhibidores de HER2, como, por ejemplo, lapatinib, tratuzumab, y pertuzumab;
- Los inhibidores de mTOR, tales como, por ejemplo, temsirolimus, el sirolimus / rapamicina, y everolimus;
- Los inhibidores de c-Met;
- Los inhibidores de PI3K y AKT;
- Los inhibidores de CDK, tales como la roscovitina y flavopiridol;
- 50 • Los Inhibidores de puestos de control de ensamblaje del huso y agentes anti-mitóticos dirigidas, como los inhibidores de PLK, inhibidores de la Aurora (por ejemplo Hesperadin), inhibidores de la kinasa de control, y los inhibidores de KSP;
- Los inhibidores de HDAC, tales como, por ejemplo, panobinostat, vorinostat, MS275, Belinostat, y LBH589;
- Los inhibidores de HSP90 y HSP70;
- Los inhibidores del proteasoma como bortezomib y carfilzomib;
- 55 • Los inhibidores de serina / treonina quinasa incluyendo inhibidores de MEK (tales como por ejemplo RDEA 119) y Raf tales como inhibidores sorafenib;
- Los inhibidores de la transferasa farnesil, tales como, por ejemplo, tipifarnib;
- 60 • Los inhibidores de la tirosina cinasa, incluyendo, por ejemplo, dasatinib, nilotibib, DAST, bosutinib, sorafenib, bevacizumab, sunitinib, AZD2171, axitinib, aflibercept, Telatinib, mesilato de imatinib, alaninato Brivanib, pazopanib, ranibizumab, vatalanib, cetuximab, panitumumab, panitumumab, gefitinib, erlotinib, lapatinib, tratuzumab, pertuzumab, y los inhibidores de c-Kit; ladia paletas, masitinib
- Agonistas del receptor de la vitamina D;
- 65 • Los inhibidores de Bcl-2 de proteínas como obatoclax, sodio oblimersen y gosipol;
- Cluster de antagonistas del receptor de diferenciación 20, tales como, por ejemplo, rituximab;
- Los inhibidores del ribonucleótido de reductasa tales como, por ejemplo, gemcitabina;

- Necrosis tumoral inductor de la apoptosis receptora de ligando 1 agonistas tales como, por ejemplo, mapatumumab;
- Antagonistas del receptor de 5-hidroxitriptamina, tales como, por ejemplo, rEV598, xaliprode, hidrocloreto de palonosetrón, granisetron, Zindol, y AB-1001;
- Los inhibidores de integrina, incluyendo alfa5-beta1 inhibidores de integrina tales como, por ejemplo, E7820, JSM 6425, volociximab, y endostatina;
- Antagonistas de los receptores de andrógenos, incluyendo, por ejemplo, decanoato de nandrolona, fluoximesterona, androide, Prost auxilios, andromustina, bicalutamida, flutamida, apociproterona, apo-flutamida, acetato de clormadinona, androcur, Tabi, acetato de ciproterona, y nilutamida;
- Los inhibidores de la aromatasas, tales como, por ejemplo, anastrozol, letrozol, testolcatona, exemestano, aminoglutetimida, y formstano;
- Los inhibidores de metaloproteinasas de la matriz;
- Otros agentes contra el cáncer, incluyendo, por ejemplo, alitretinoína, ampligen, atrasentan bexaroteno, bortezomib, bosentan, calcitriol, exisulind, fotemustine, ácido ibandronico, miltefosina, mitoxantrona, l-asparaginasa, procarbazona, dacarbazina, hidroxycarbamida, pegaspargasa, pentostatina, tazaroteno, velcade, nitrato de galio, canfosfamida, darinaparsina, y tretinoína.

Los compuestos de la presente invención también se pueden emplear en el tratamiento del cáncer en combinación con terapia de radiación y / o intervención quirúrgica.

Otros aspectos de la presente invención se refieren al uso de los compuestos de fórmula general (I) para la preparación de una composición farmacéutica útil para la profilaxis y / o tratamiento de enfermedades infecciosas que incluyen enfermedades oportunistas, enfermedades inmunológicas, enfermedades autoinmunes, enfermedades cardiovasculares, célula proliferativa disalivia, la inflamación, la disfunción eréctil y accidente cerebrovascular.

Otra realización preferida de la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I) para la preparación de una composición farmacéutica para la profilaxis y / o tratamiento de enfermedades infecciosas, incluidas las enfermedades oportunistas, enfermedades inmunológicas, enfermedades autoinmunes, enfermedades cardiovasculares, enfermedades de proliferación celular, inflamación, disfunción eréctil e infarto.

Las enfermedades infecciosas, incluyendo infecciones oportunistas

En otro aspecto más de la presente invención, los compuestos de acuerdo con la fórmula general (I) son para la preparación de una composición farmacéutica para la profilaxis y / o tratamiento de enfermedades infecciosas, incluidas las enfermedades oportunistas y las infecciones oportunistas. El término enfermedades infecciosas comprenden infecciones causadas por virus, bacterias, priones, hongos, y / o parásitos.

En especial, se tratan las enfermedades infecciosas inducidas por virus, incluyendo las enfermedades oportunistas. En una realización preferida de este aspecto, las enfermedades infecciosas inducidas por virus, incluyendo las enfermedades oportunistas, son causadas por retrovirus endógenos humanos, retrovirus (HERV), hepadnavirus, herpesvirus, flaviviridae, y / o adenovirus. Preferiblemente, los retrovirus se seleccionan de lentivirus o oncoretrovirus, en el que el lentivirus se selecciona preferiblemente del grupo que comprende: el VIH-1, VIH-2, virus de la inmunodeficiencia felina (FIV), virus de inmunodeficiencia bovina (BIV), virus de la inmunodeficiencia siviana (SIV), quimeras de VIH y SIV (VIHS), virus de la artritis caprina encefalitis (CAEV), visna / maedi virus (VMV) o virus de la anemia infecciosa equina (VAIE), preferiblemente del VIH-1 y VIH-2, y la coretrovirus situ es preferiblemente seleccionado de HTLV-I, HTLV-II o virus de la leucemia bovina (BLV), preferiblemente HTLV-I y HTLV-II.

El hepadnavirus se selecciona preferiblemente del VHB, virus de la hepatitis de la ardilla de tierra (GSHV) o marmota HEP atitis virus (WHV), preferiblemente el VHB, el herpesvirus se selecciona del grupo que comprende: virus Herpes simplex I (HSV I), herpes virus simplex II (HSV II), el virus de Epstein-Barr (EBV), virus de la varicela zoster (VZV), citomegalovirus humano (HCMV) o virus del herpes humano 8 (HHV-8), preferiblemente HCMV, y el Flaviviridae se selecciona del HCV, West nilo o la fiebre amarilla.

Se ha de entender, que todos los virus mencionados anteriormente, comprenden también cepas del virus resistentes a fármacos.

Ejemplos de enfermedades infecciosas son el SIDA, la enfermedad hidatídica alveolar (AHD, equinococosis), amebiasis (infección histolítica de entamoeba), la infección por angiostrongiliasis, anisakiasis, ántrax, babesiosis (infección de Babesia), Infección de Balantidium (balantidiasis), infección de Baylisascaris (mapache lombriz intestinal), la esquistosomiasis (esquistosomiasis), infección de hominis Blastocystis (blastomycosis), Boreliosis, botulismo, diarrea de Brainerd, la brucelosis, la EEB (encefalopatía espongiiforme bovina), candidiasis, Capilariasis (infección de capillaria), CFS (síndrome de fatiga crónica), la enfermedad de Chagas (tripanosomiasis americana), varicela (virus de la varicela-zoster), la infección por Chlamydia pneumoniae, cólera, crónica Síndrome de fatiga, la ECJ (enfermedad de Creutzfeldt-Jakob), clonorquiasis (infección de Clonorchis), CLM (Larva migrans cutánea, infección por anquilostomas), coccidioidomycosis, conjuntivitis, virus Coxsackie A16 (a mano, la fiebre aftosa), Cryptococcosis, la infección por Cryptosporidium (criptosporidiosis), mosquito Culex (vector del Virus del Oeste del

Nilo), cutánea larva migrans (CLM), Ciclosporiasis (infección de Cyclospora), cisticercosis (neurocisticercosis), infección por citomegalovirus, dengue / dengue, Infección de Dipylidium (perro y el gato de pulgas de la solitaria), el virus del Ébola Fiebre hemorrágica, equinodermos coccosis (hidatidosis alveolar), encefalitis, infección de Entamoeba coli, Entamoeba dispar infección, infección Entamoeba hartmanii, Entamoeba histolytica Infección (amebiasis), Entamoeba polecki infección, oxiurosa (lombrices intestinales de infección), Infección de enterovirus (no polio), infección de virus de Epstein-Barr, infección por Escherichia coli, transmitidas por los alimentos infección, la fiebre aftosa, hongos dermatitis, gastroenteritis, Enfermedad estreptocócica de Grupo A Enfermedad estreptocócica del grupo B, la enfermedad de Hansen (lepra), Síndrome pulmonar por Hantavirus, infestación de piojos (pediculosis) , la infección por Helicobacter pilori, enfermedad hematológica, infección por el virus Hendra, la hepatitis (VHC, VHB), herpes zóster (culebrilla), infección por VIH, ehrlichiosis humana, virus de la parainfluenza humana, influenza, isosporiasis (Isospora infección), Fiebre de Lassa, Leishmaniasis, las enfermedades transmitidas por mosquitos Kala-azar (Kala-azar, Leishmania infección), lepra, piojos (piojos del cuerpo, piojos, piojos púbicos), la enfermedad de Lyme, la malaria, la fiebre hemorrágica de Marburgo, sarampión, meningitis, infección de complejo avium de Micobacterium (MAC), Naegleria infección, infecciones nosocomiales, no patógeno intestinal amebas infección, la oncocercosis (ceguera de los ríos), opistorciasis (infección de opistorcis), infección de parvovirus, la peste, la PCP (neumonía por Pneumocystis carinii), la poliomieltitis, la fiebre Q, la rabia, el virus sincitial respiratorio (VRS), fiebre reumática, fiebre de Rift Valley, ceguera de los ríos (oncocercosis), infección por rotavirus, infección de gusanos redondos, salmonelosis, salmonella enteritidis, sarna, shigelosis, herpes zóster, la enfermedad del sueño, la viruela, infección estreptocócica, Infección de tenia (infección de taenia), el tétanos, el síndrome de choque tóxico, la tuberculosis, úlceras (enfermedad de úlcera péptica), fiebre del valle, infección de vibrio parahaemolyticus, infección de vibrio vulnificus, viral de la fiebre hemorrágica, verrugas, enfermedades de infecciosas transmitidas, Virus del Nilo Occidental Infección (Encefalitis del Nilo Occidental), la tos ferina, fiebre amarilla.

Enfermedades inmunológicas

Otro aspecto de la presente invención se refiere a al menos un compuesto de la fórmula general (I) y / o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para su uso en entonces la profilaxis y / o tratamiento de enfermedades inmunológicas, enfermedades neuroinmunológicas, y enfermedades autoinmunes. enfermedades inmunológicas son, por ejemplo, asma y diabetes, reumática y enfermedades autoinmunes, el SIDA, el rechazo de órganos y tejidos trasplantados (véase más adelante), rinitis, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, osteoporosis, colitis ulcerosa, sinusitis, lupus eritematoso sistémico, infecciones recurrentes, dermatitis atópica / eczema y alergias ocupacionales, alergias alimentarias, alergias a medicamentos, reacciones anafilácticas graves, anafilaxia, y otras manifestaciones de la enfermedad alérgica, así como los problemas comunes tales como inmunodeficiencias primarias, incluyendo los estados de deficiencia de anticuerpos, de células inmunodeficiencias mediadas (por ejemplo, inmunodeficiencia severa combinada, síndrome de DiGeorge, síndrome de hiper-IgE, síndrome de Wiskott-Aldrich, ataxia-telangiectasia), cánceres mediados inmunes, y los defectos de glóbulos blancos.

En las enfermedades autoinmunes, como el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide (AR), la esclerosis múltiple (EM), inmunomediada o diabetes mellitus tipo 1, inmune mediada por glomerulonefritis, escleroderma, anemia perniciosa, la alopecia, el pérfigo, el pérfigo vulgar, miastenia gravis, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, psoriasis, enfermedades autoinmunes de la tiroides, y la enfermedad de Hashimoto, la dermatomiositis, síndrome goodpasture, miastenia gravis pseudoparalytica, sympatica oftalmía, uveítis phakogene, crónica de la hepatitis agresiva, cirrosis biliar primaria, anemi autoimnehemolítico, enfermedades Werlof, células específicas atacan descontroladamente tejidos y órganos propios del cuerpo (autoinmunidad), la producción de reacciones inflamatorias y otros síntomas y enfermedades graves.

Tiroiditis de Hashimoto es una de las enfermedades autoinmunes más comunes. "Enfermedad autoinmune" se refiere a una categoría de más de 80 enfermedades crónicas, cada una de naturaleza muy diferente, que pueden afectar desde las glándulas endocrinas (como el tiroide) hasta órganos como los riñones, así como el sistema digestivo.

Hay muchas enfermedades autoinmunes diferentes, y cada uno de ellos puede afectar al cuerpo de diferentes maneras. Por ejemplo, la reacción autoinmune está dirigida contra el cerebro en la esclerosis múltiple y el intestino en la enfermedad de Crohn. En otras enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico (lupus), los tejidos y los órganos afectados pueden variar entre personas con la misma enfermedad. Una persona con lupus podría tener la piel y las articulaciones afectadas, mientras que otro podría tener la piel, los riñones y los pulmones afectados. En última instancia, el daño a ciertos tejidos por el sistema inmune podría ser permanentes, como con la destrucción de las células productoras de insulina del páncreas en el diabetes mellitus de tipo 1.

Enfermedades cardiovasculares

Los compuestos de la invención también son útiles para la profilaxis y / o tratamiento de enfermedades cardiovasculares tales como la hipertrofia cardíaca, cardiopatía congénita adulto, aneurisma, angina estable, angina inestable, angina de pecho, edema angioneurótica, estenosis de la válvula aórtica, aneurisma aórtico, arritmia, displasia arritmogénica del ventrículo derecho, riosclerosis arteriovenosa, malformaciones arteriovenosas, la fibrilación auricular, síndrome de Behçet, bradicardia, taponamiento cardiaco, cardiomegali, cardiomiopatía

congestiva, cardiomiopatía hipertrófica, cardiomiopatía restrictiva, la prevención de las enfermedades cardiovasculares, la estenosis carotídea, hemorragia cerebral, síndrome de Churg-Strauss, la diabetes, la anomalía de Ebstein, complejo de Eisenmenger, embolismo de colesterol, endocarditis bacteriana, displasia fibromuscular, defectos congénitos del corazón, enfermedades del corazón, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedades de las válvulas del corazón, ataque al corazón, hematoma epidural, hematoma, enfermedad -Strauss subdural Hippel-Lindau , hiperemia, la hipertensión, la hipertensión pulmonar, el crecimiento hipertrófico, hipertrofia ventricular izquierda, hipertrofia ventricular derecha, síndrome del corazón izquierdo hipoplásico, hipotensión, claudicación intermitente, enfermedad isquémica del corazón, síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber, síndrome lateral medular, síndrome largo de válvula de prolapso QT, la enfermedad de Moyamoya, síndrome mucocutáneo de ganglios linfáticos, el infarto de miocardio, isquemia de miocardio, miocarditis, pericarditis, enfermedades vasculares periféricas, flebitis, poliarteritis nodosa, la atresia pulmonar, enfermedad de Raynaud, la reestenosis, síndrome de Sneddon, estenosis, síndrome de vena cava superior, síndrome X , taquicardia, arteritis de Takayasu, telangiectasia hemorrágica hereditaria, telangiectasias, arteritis de la temporal, tetralogía de Fallot, esta afección y trombosis, tromboembolia, atresia tricúspide, varices, enfermedades vasculares, vasculitis, vasoespasmo, fibrilación ventricular, síndrome de Williams, enfermedades periféricas vasculares, varices y úlceras en las piernas, trombosis venosa profunda, el síndrome de Wolff-Parkinson-White.

Se prefiere hipertrofia cardíaca, cardiopatía congénita adulta, aneurismas, angina, angina de pecho, arritmias, la prevención de la enfermedad cardiovascular, cardiomiopatías, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, hipertensión pulmonar, crecimiento hipertrófico, reestenosis, estenosis, trombosis y arteriosclerosis.

Enfermedad proliferativa

En otra realización más preferida, la enfermedad proliferativa celular es cáncer.

Los trastornos de proliferación y los cánceres se seleccionan preferiblemente del grupo que comprende o que consiste en adenocarcinoma, melanoma corioideo, leucemia aguda, neurinoma acústico, el carcinoma ampular, carcinoma anal, astrocitoma, carcinoma de células basales, cáncer de páncreas, tumores desmoides, cáncer de vejiga, carcinoma bronquial, cáncer de mama, linfoma de Burkitt, cáncer corpus, CUP-síndrome (carcinoma de primario desconocido), cáncer colorrectal, cáncer de intestino delgado, los pequeños tumores intestinales, cáncer de ovario, carcinoma endometrial,ependimoma, tipos de cáncer epitelial, tumores de Ewing, tumores gastrointestinales, cáncer gástrico, cáncer de vesícula biliar, carcinomas de vesícula biliar, cáncer de útero, cáncer de cuello de útero, el cuello uterino, los glioblastomas, tumores ginecológicos, oído, tumores en la nariz y de la garganta, neoplasias hematológicas, leucemia de células peludas, cáncer de la uretra, cáncer de piel, cáncer de testículo piel, tumores cerebrales (gliomas), metástasis cerebrales, cáncer testicular, tumor de hipófisis, carcinoides , el sarcoma de Kaposi, cáncer de laringe, tumores de células germinales, cáncer de huesos, cáncer colorrectal, tumores de cabeza y cuello (tumores del oído, la nariz y la zona de la garganta), carcinoma de colon, craneofaringioma, el cáncer oral (cáncer en el área de la boca y en los labios) , cáncer del sistema nervioso central, cáncer de hígado, metástasis de hígado, leucemia, tumor del párpado, cáncer de pulmón, cáncer de ganglios linfáticos (linfomas / Hodgkin o no Hodgkin), linfomas, cáncer de estómago, melanoma maligno, neoplasia maligna, el tracto gastrointestinal tumores malignos, carcinoma de mama, cáncer de recto, meduloblastomas, el melanoma, meningiomas, enfermedad de Hodgkin, micosis fungoide, cáncer nasal, neurinoma, neuroblastoma, cáncer de riñón, carcinomas de células renales, los linfomas, oligodendroglioma, carcinoma de esófago, carcinomas osteolíticas no Hodgkin y carcinomas osteoplásticas, osteosarcomas, carcinoma ovárica, el carcinoma de páncreas, cáncer de pene, plasmocitoma, cáncer de próstata, cáncer de faringe, cáncer de recto, retinoblastoma, cáncer vaginal, carcinoma de tiroides, enfermedad Schneeberger, cáncer de esófago, spinaliomas, linfoma de células T (micosis fungoide), timoma, tubo carcinoma, tumores oculares, cáncer de la uretra, tumores urológicos, carcinoma urotelial, cáncer de vulva, el aspecto de verrugas, tumores de tejidos blandos, sarcoma de tejidos blandos, tumor de Wilm, carcinoma cervical, cáncer de lengua, carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular invasivo, carcinoma ductal in situ, el carcinoma lobular in situ, carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma de pulmón no microcítico, adenoma bronquial, blastoma pleuropulmonar, mesotelioma, el cerebro glioma del tronco, glioma hipotalámico, astrocitoma cerebeloso, astrocitoma cerebral, tumores neuroectodérmicos, tumores pineales, sarcoma del útero, cánceres de la glándula salival, adenocarcinomas de las glándulas anales, tumores de mastocitos, tumores de la pelvis, tumores de uréter, cánceres renales papilares hereditarios, cánceres renales papilares esporádicos, el melanoma intraocular, el carcinoma hepatocelular (de células hepáticas con o sin variante fibrolamelar), colangiocarcinoma (carcinoma intrahepática de vía biliar), colangiocarcinoma hepatocelular mezclado, carcinoma de células escamosas, melanoma maligno, cáncer de piel de células de Merkel, el cáncer de piel no melanoma, el cáncer de piel hofaringeal, cáncer nasofaringeo, cáncer orofaringeo, cáncer de la cavidad oral, cáncer de células escamosas, melanoma oral, linfoma relacionado con SIDA, linfoma cutáneo de células T, linfoma del sistema nervioso central, histiocitoma fibroso maligno, linfosarcoma, rabdomiosarcoma, histiocitosis maligna, fibrosarcoma, hemangiosarcoma, hemangiopericitoma, leiomiomasarcoma, carcinoma de mamario canino, y carcinoma de mama felino.

Se prefieren los siguientes tipos de cáncer: leucemias que incluye pero no se limite a la leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia de mieloides aguda, leucemia de linaje mixto, cáncer de vejiga, cáncer de mama, carcinoma de mama, cáncer del sistema nervioso central, carcinoma de colon, cáncer gástrico, cáncer de pulmón, cáncer de riñón, melanoma, cabeza y cuello, tumores (tumores del oído, la nariz

y la zona de la garganta), cáncer de ovario, carcinoma ovárica, el cáncer de cuello de útero, cuello del útero, carcinoma de cuello uterino, glioblastomas, el cáncer de páncreas , carcinoma de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de estómago, cáncer de piel, cáncer de testículo de piel, linfoma de Hodgkin, cáncer de hígado, metástasis hepáticas y carcinomas de células renales.

5

Inflamación

En otra realización más preferida, dicha inflamación está mediada preferentemente por las citocinas TNF-a, IL-1 β , GM-CSF, IL-6 y / o IL-8.

10

Como se describió anteriormente, los compuestos según la fórmula general (I) son agentes farmacéuticamente activos para la profilaxis y / o tratamiento de enfermedades inflamatorias. Por lo tanto, estos compuestos se usan para la fabricación de una formulación farmacéutica para la profilaxis y / o tratamiento de inflamaciones y enfermedades inflamatorias en mamíferos, incluyendo seres humanos.

15

Las enfermedades inflamatorias pueden emanar de condiciones inflamatorias infecciosas y no infecciosas que pueden resultar de la infección por un organismo invasor o causas irritativas, traumáticas, metabólicas, alérgicas, autoinmunes, o idiopáticas como se muestra en la siguiente lista.

I. Infecciones agudas

20

- A. Virales
- B. Bacterianas

II. Las causas no infecciosas

25

III. Las enfermedades crónicas (granulomatosa)

- A. Bacterianas
- B. Espiroquetas
- C. Micóticas (hongos)
- D. Idiopáticas

30

IV. Alérgicas, inmunes y los trastornos idiopáticos

- A. Reacciones de hipersensibilidad
- B. Trastornos inmunes y idiopáticos

35

V. Condiciones inflamatorias varias

- A. Infecciones parasitarias
- B. Causas de inhalación:

40

- Lesión aguda (térmica)
- Contaminación y alergia inhalante
- Carcinógenos

45

- C. Lesión por radiación: - La radionecrosis

Por lo tanto, los compuestos descritos en el presente documento se pueden usar para la profilaxis y / o el tratamiento de inflamaciones causadas por la invasión de organismos tales como virus, bacterias, priones y parásitos, así como para la profilaxis y / o tratamiento de las inflamaciones causadas por razones irritativas, traumáticas, metabólicas, alérgicas, autoinmunes, o idiopáticas.

50

Por consiguiente, los compuestos descritos son útiles para la profilaxis y / o tratamiento de enfermedades inflamatorias que son iniciadas o causadas por virus, parásitos y bacterias que están conectados a o implicados en inflamaciones.

55

Las siguientes bacterias son conocidas por causar enfermedades inflamatorias: pulmonis micoplasma (causas, por ejemplo, enfermedades pulmonares crónicas (CLD), enfermedad respiratoria crónica murina), Ureaplasma urealyticum (provoca neumonía en los recién nacidos), Mycoplasma pneumoniae y Chlamydia pneumoniae (causar asma crónica) , C. pneumoniae (causa de la aterosclerosis, faringitis a la neumonía con empiema, enfermedad coronaria humana), Helicobacter pylori (enfermedad coronaria humana, úlceras de estómago). Es conocido que los siguientes virus causan enfermedades inflamatorias: virus del herpes, especialmente el citomegalovirus (causa enfermedad coronaria humana).

60

Los compuestos descritos en el presente documento son útiles para la profilaxis y / o tratamiento de enfermedades inflamatorias causadas y / o inducidas y / o puestas en marcha y / o mejorados por las bacterias o los virus

65

mencionados anteriormente.

Además, los compuestos de fórmula (I) son útiles para la profilaxis y / o tratamiento de enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central (SNC), enfermedades reumáticas inflamatorias, enfermedades inflamatorias de los vasos sanguíneos, enfermedades inflamatorias del oído medio , enfermedades intestinales inflamatorias, enfermedades inflamatorias de la piel, uveítis de enfermedad inflamatoria, enfermedades inflamatorias de la laringe.

Ejemplos de enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central (SNC) son los trastornos de algas, prototecosis, trastornos bacterianos, abscesos, meningitis bacteriana, trastornos inflamatorios idiopáticos, meningoencefalitis eosinofílica, polioencefalomielitis felina, meningoencefalomielitis granulomatosa, meningitis, meningitisarteritis sensible a esteroides, meningitis varios / meningoencefalitis, meningoencefalitis en galgos, encefalitis necrotizante, meningoencefalomielitis piogranulomatosa, enfermedad del perro agitador, enfermedades micóticas del sistema nervioso central, la encefalomielitis parasitaria, enfermedades inducidas por proteínas priónicas, encefalopatía esponjiforme felina, protozoos encefalitis-encefalomielitis, la toxoplasmosis, la neosporosis, sarcocistosis, encefalitozoonosis, tripanosomiasis, acanthamebiasis, babesiosis, leishmaniasis, trastornos por rickettsias, montaña rocosa de fiebre manchada, ehrlichiosis canina, intoxicación por salmón, trastornos virales, enfermedad de Aujeszky, enfermedad de Borna, encefalomielitis canina de virus del herpes, encefalomielitis canina moquilla, encefalomielitis canina de moquillo en animales inmaduros, encefalomielitis crónica recidivante, encefalitis postvacunal de moquillo canino, virus de la inmunodeficiencia felina, peritonitis infecciosa felina, virus de la leucemia felina, hepatitis canina infecciosa, virus de la encefalitis de La Crosse, encefalitis de parvovirus, rabia, la rabia post-vacunal.

Ejemplos de enfermedades reumáticas inflamatorias son artritis reumatoide, esclerodermia, lupus, polimiositis, dermatomiositis matomyositis, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, síndrome de Reiter, artritis reumatoide juvenil, bursitis, tendinitis (tendinitis), y Fibromiositis.

Ejemplos de enfermedades inflamatorias de los vasos sanguíneos son vasculitis, autoanticuerpos en vasculitis, poliangeitis microscópica, la arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu, vasculitis del sistema nervioso central, tromboangeítis obliterante (enfermedad de Buerger), vasculitis secundaria a infecciones bacterianas, fúngicas y parasitarias infección, vasculitis y artritis reumatoide, vasculitis en el lupus eritematoso sistémico, vasculitis en las miopatías inflamatorias idiopáticas, policondritis recidivante, vasculitis sistémica en la sarcoidosis, vasculitis y los tumores malignos, y vasculitis inducida por medicamentos.

Ejemplos de enfermedades inflamatorias del oído medio son otitis media aguda supurativa, Miringitis bullosa, Miringitis granular, y la otitis media supurativa crónica, que puede manifestarse como enfermedad de las mucosas, colesteatoma, o ambos.

Ejemplos de enfermedades inflamatorias del intestino son la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn.

Ejemplos de enfermedades inflamatorias de la piel son dermatosis inflamatorias agudas, urticaria (ronchas), dermatitis espongiótica, dermatitis de contacto alérgico, dermatitis de contacto irritante, dermatitis atópica, eritema multiforme (EM menor), síndrome de Stevens-Johnson (SJS, EM importante), necrólisis epidérmica tóxica (NET), dermatosis inflamatorias crónicas, psoriasis, liquen plano, lupus eritematoso discoide, y el acné vulgar.

La uveítis son inflamaciones localizadas en y / o sobre el ojo y pueden estar asociados con la inflamación en otras partes del cuerpo. En la mayoría de los casos, los pacientes con uveítis como parte de una enfermedad en otras partes del cuerpo son conscientes de la enfermedad. La mayoría de los pacientes con uveítis no tienen una enfermedad sistémica asociada aparente. Las causas de la uveítis pueden ser causas infecciosas, síndromes mascarados, algunas enfermedades autoinmunes, y / o síndromes confinados primordialmente a la vista.

Los siguientes virus están asociados con inflamaciones: virus de la inmunodeficiencia humana-1, virus del herpes simple, virus del herpes zoster y citomegalovirus.

Inflamaciones bacterianas o espiroquetas causadas, inducidas, iniciadas y / o incrementas son la tuberculosis, la lepra, propionobacterium, sífilis, enfermedad de Whipple, la leptospirosis, la brucelosis y la enfermedad de Lyme.

Inflamaciones parásitas (protozoarias o helminticas) causas, inducidas, iniciadas y / o mejoradas son toxoplasmosis, acanthameba, toxocarías, cisticercosis y oncocercosis.

Ejemplos de enfermedades inflamatorias causadas, inducidas, iniciadas y / o mejoradas por hongos son histoplasmosis, coccidioidomicosis, candidiasis, aspergilosis, esporotricosis, blastomicosis y criptococosis. Síndromes máscaradas son, por ejemplo, leucemia, linfoma, retinitis pigmentosa, y retinoblastoma.

Enfermedades inmunes sospechosas pueden ser seleccionadas del grupo que comprende la espondilitis anquilosante, enfermedad de Behcet, enfermedad de Crohn, reacción a fármacos o hipersensibilidad, nefritis intersticial, artritis reumatoide juvenil, enfermedad de Kawasaki, esclerosis múltiple, artritis psoriásica, síndrome de

Reiter, la policondritis recidivante, sarcoidosis, síndrome de Sjogren, lupus eritematoso sistémico, la colitis ulcerosa, vasculitis, vitiligo, síndrome de Vogt Koyanagi Harada.

5 Los síndromes confinados principalmente al ojo son, por ejemplo, epiteliopatía aguda multifocal placoides pigmentaria, necrosis retiniana aguda, coroidopatía de perdigones, ciclitis heterocrómica de Fuch, crisis glaucomatociclítica, uveítis inducida por el cristalino, coroiditis multifocal, pars planitis, coroiditis serpigínea, oftalmía simpática y trauma.

10 Ejemplos de enfermedades inflamatorias de la laringe son gastroesofágico (laringofaríngeo) enfermedad de reflujo, laringitis pediátrica, infecciones agudas de laringe de los adultos, enfermedades crónicas (granulomatosas), trastornos alérgicos, inmunes, y ideográfico y condiciones inflamatorias diversos.

15 Laringitis pediátrica se conoce como infección aguda (viral o bacteriana), tales como la laringotraqueítis (crup), supraglotitis (epiglotitis), la difteria y causas no infecciosas son, por ejemplo crup espasmódico y laringitis traumática.

Las infecciones agudas de la laringe de adultos son, por ejemplo, laringitis viral, infección del tracto respiratorio superior común, laringotracheitis, herpes simple, laringitis bacteriana, supraglotitis, absceso de la laringe, y la gonorrea.

20 Enfermedades crónicas (granulomatosas) se pueden seleccionar del grupo que comprende las enfermedades bacterianas, la tuberculosis, la lepra, escleroma, actinomicosis, la tularemia, el muermo, enfermedades de la espiroqueta (sífilis), enfermedades micóticas (hongos), candidiasis, blastomicosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis, aspergilosis, enfermedades idiopáticas, sarcoidosis y granulomatosis de Wegener.

25 Trastornos alérgicos, inmunes y idiopáticos son, por ejemplo, reacciones de hipersensibilidad, angioedema, síndrome de Stevens-Johnson, trastornos inmunes e idiopáticos, infecciones de los pacientes inmunocomprometidos, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, penfigoide cicatricial, policondritis recidivante, síndrome de Sjogren y la amiloidosis.

30 Varios estados inflamatorios son, por ejemplo, infecciones parasitarias, la triquinosis, la leishmaniasis, la esquistosomiasis, laryngeus Syngamus, laringitis de inhalación, lesión aguda (térmica), la contaminación y la alergia por inhalación, carcinógenos, lesión por radiación, laringitis de radiación, Radionecrosis, abuso vocal, la hemorragia de las cuerdas vocales, disfonías de tensión muscular, y la úlcera de contacto y granuloma.

35 **Derrame**

Los compuestos de la invención de acuerdo con la fórmula general (I) así como las sales farmacéuticamente aceptables del mismo también son útiles para el tratamiento de derrames.

40 En otro aspecto de la presente invención, los compuestos de acuerdo con la fórmula general (I) así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se utilizan como inhibidor de una quinasa de proteína, preferiblemente como un inhibidor de una quinasa de proteína celular.

45 En una realización preferida de este aspecto dicha quinasa de proteína celular consiste de las proteínas quinasas dependientes de ciclina (CDKs).

50 La quinasa de proteína dependiente de ciclina se puede seleccionar de entre el grupo que comprende: CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9, CDK10, CDK11, CrkRS (Crk7, relacionado CDC2-quinasa de proteína 7), CDKL1 (dependiente de ciclina quinasa 1); KKIALLRE, CDKL2 (dependiente de ciclina quinasa 2), KKIAMRE, CDKL3 (dependiente de ciclina quinasa 3), NKIAMRE, CDKL4, similar a dependientes de ciclina quinasa 1, CDC2L1 (ciclo de división celular 2-similar a 1) , PITSLRE B, (ciclo de división celular 2-similar a 1) CDC2L1, PITSLRE A, CDC2L5 (ciclo de división celular 2-similar a 5), PCTK1 (PCTAIRE quinasa de proteína 1), PCTK2 (PCTAIRE quinasa de proteína 2), PCTK3 (quinasa de proteína PCTAIRE 3) o PFTK1 (PFTAIRE quinasa de proteína 1).

55 En una realización preferida adicional, dicha ciclina dependiente de la quinasa de proteína es CDK9. Por lo tanto, los compuestos de acuerdo con la fórmula general (I) así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se utilizan como inhibidor para CDK9.

60 Sorprendentemente resultó que los compuestos según la fórmula general (I) así como sus sales farmacéuticamente aceptables inhiben selectivamente CDK9 en comparación con otras proteínas quinasas y en comparación con otras proteínas quinasas dependientes de ciclina. Por lo tanto, los compuestos de acuerdo con la fórmula general (I) así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se utilizan como inhibidores selectivos de CDK9.

65 Como se usa en este documento, una quinasa "inhibidor" se refiere a cualquier compuesto capaz de regulación negativa, disminuyendo, suprimiendo o regulando la cantidad y / o la actividad de una quinasa. La inhibición de estas quinasas se puede lograr por cualquiera de una variedad de mecanismos conocidos en la técnica, incluyendo, pero

no limitado a la unión directamente al polipéptido de quinasa, la desnaturalización o de otra manera inactivar la quinasa, o la inhibición de la expresión del gen (por ejemplo, la transcripción a ARNm, la traducción de un polipéptido naciente, y / o modificaciones de polipéptidos finales a una proteína madura), que codifica la quinasa. En general, inhibidores de la quinasa pueden ser proteínas, polipéptidos, ácidos nucleicos, moléculas pequeñas, u otros restos químicos.

Tal como se utiliza aquí, el término "inhibir" o "inhibición" se refiere a la capacidad de un compuesto para regular a la baja, disminuir, reducir, suprimir, inactivar o inhibir al menos parcialmente la actividad de una enzima, o la expresión de una enzima o la proteína y / o la replicación del virus.

Los compuestos que se muestran explícitamente en la Tabla 1 para ser utilizado dentro de las indicaciones descritas en la presente. Otro aspecto de la presente invención es que al menos un compuesto según la fórmula general (I) usado como un agente farmacéuticamente activo se puede administrar en combinación con otros compuestos terapéuticos.

Para la indicación del VIH Los compuestos según la fórmula general (I), preferiblemente los comprendidos en el rango de actividad "a" para CDK9 como se muestra en la Tabla 5, se pueden administrar en combinación con fármacos anti-retrovirales, seleccionados de los siguientes cinco clases:

- 1) Inhibidores de la transcriptasa de nucleósidos inversos (NRTIs),
- 2) Inhibidores de la transcriptasa inversa de no nucleósidos (NNRTIs),
- 3) Inhibidores de la proteasa (IP),
- 4) Inhibidores de fusión o
- 5) Estímulos inmunes.

Por tanto, otro aspecto de la presente invención se refiere a combinaciones de fármacos que comprenden al menos un compuesto de la invención según la fórmula general (I) y / o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos junto con al menos un fármaco anti-retroviral, especialmente al menos uno de los fármacos mencionados anteriormente.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención comprenden al menos un compuesto de acuerdo con la presente invención como un ingrediente activo junto con al menos un portador farmacéuticamente aceptables (es decir no tóxico), excipiente y / o diluyente. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden preparar en un vehículo convencional sólido o líquido o diluyente y un adyuvante convencional fabricado farmacéuticamente a nivel de dosificación adecuado de una manera conocida. Las preparaciones preferidas están adaptadas para la aplicación oral. Estas formas de administración incluyen, por ejemplo, píldoras, comprimidos, comprimidos con película, comprimidos recubiertos, cápsulas, polvos y depósitos.

Además, la presente invención también incluye preparaciones farmacéuticas para la aplicación parenteral, incluyendo la dérmica, intradérmica, intragástrica, intracutáneo, intravascular, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intranasal, intravaginal, intrabucal, percutan, rectal, subcutánea, sublingual, tópica o aplicación transdérmica, las cuales además de vehículos típicos y / o diluyentes contienen al menos un compuesto de acuerdo con la presente invención y / o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención contienen al menos un compuesto de acuerdo con la presente invención y / o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo administrándose normalmente junto con materiales portadores adecuados seleccionados con respecto a la forma deseada de administración, es decir, para la administración oral en forma de comprimidos, cápsulas (ya sea llenado sólido, semisólido o llenado líquido), polvos para la constitución, geles, elixires, gránulos dispersables, jarabes, suspensiones, y similares, y consistentes con las prácticas farmacéuticas convencionales. Por ejemplo, para administración oral en forma de comprimidos o cápsulas, el componente de fármaco activo puede combinarse con cualquier vehículo farmacéuticamente aceptable no tóxico oral, preferiblemente con un vehículo inerte como lactosa, almidón, sacarosa, celulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, talco, manitol, alcohol etílico (cápsulas rellenas de líquido) y similares. Por otra parte, aglutinantes adecuados, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes también se pueden incorporar en la tableta o cápsula. Los polvos y comprimidos pueden contener aproximadamente 5 a aproximadamente 95% peso del derivado disustituido pyrimidine 4,6- acuerdo con la fórmula general (I) o análogos de los mismos compuestos o la respectiva sal farmacéuticamente activo como ingrediente activo.

Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol y ceras. Entre los lubricantes adecuados se pueden mencionar el ácido bórico, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, y similares. Los disgregantes adecuados incluyen almidón, metilcelulosa, goma guar, y similares. Edulcorantes y saborizantes, así como conservantes pueden ser también incluido, en su caso. Los desintegrantes, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, etc. se discuten en más detalle a continuación.

Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden formular en forma de liberación sostenida para proporcionar la liberación de velocidad controlada de uno cualquiera o más de los componentes o ingredientes activos para optimizar el efecto (s) terapéutico, por ejemplo, actividad antihistamínica y similares. Formas de dosificación adecuadas para la liberación sostenida incluyen comprimidos que tienen capas de tasas que varían de disgregación o matrices poliméricas de liberación controlada impregnadas con los componentes activos y conformadas en forma de comprimidos o cápsulas que contienen tales matrices poliméricas porosas impregnadas o encapsuladas.

Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Como un ejemplo, puede haber soluciones acuosas o de agua / propilenglicol para inyecciones parenterales o adición de edulcorantes y opacificantes para soluciones orales, suspensiones y emulsiones. Las preparaciones en forma líquida también pueden incluir soluciones para administración intranasal.

Las preparaciones en aerosol adecuadas para la inhalación pueden incluir soluciones y sólidos en forma de polvo, que pueden estar presentes en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable tal como un gas inerte comprimido, por ejemplo, nitrógeno.

Para preparar supositorios, una cera de bajo punto de fusión, como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos como manteca de cacao se funde primero, y el ingrediente activo se dispersa homogéneamente en ella a continuación, por ejemplo, por agitación. La mezcla fundida homogénea se vierte entonces en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar, y de ese modo se solidifica.

También se incluyen preparaciones en forma sólida, que están destinadas a ser convertidas, poco antes del uso, en preparaciones en forma líquida para administración oral o parenteral. Tales formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones, y emulsiones.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención también se pueden administrar por vía transdérmica. Las composiciones transdérmicas pueden tener la forma de una crema, una loción, un aerosol y / o una emulsión y pueden incluirse en un parche transdérmico del tipo matriz o depósito como es conocido en la técnica para este propósito.

El término cápsula como se expone en el presente documento se refiere a un contenedor específico o recinto hecho, por ejemplo, de metilcelulosa, alcoholes de polivinilo, o gelatinas desnaturalizadas o almidón para mantener o contener composiciones que comprenden el ingrediente activo (s). Cápsulas con conchas duras se hacen típicamente de mezclado de gelatinas de resistencia relativamente alta de gel de huesos y piel de cerdo. La propia cápsula puede contener pequeñas cantidades de colorantes, agentes opacificantes, plastificantes y / o conservantes.

En virtud de la tableta una forma de dosificación sólida comprimida o moldeada que se entiende que comprende los ingredientes activos con diluyentes adecuados. El comprimido puede prepararse por compresión de mezclas o granulaciones obtenidas por granulación húmeda, granulación seca o por compactación, métodos bien conocidos para una persona de experiencia ordinaria en la técnica.

Geles orales se refieren a los ingredientes activos dispersos o solubilizados en una matriz semisólida hidrófila.

Los polvos para constitución se refiere a mezclas de polvos que contienen los ingredientes activos y diluyentes adecuados que, por ejemplo, pueden ser suspendidos en agua o en jugo.

Los diluyentes adecuados son sustancias que generalmente conforman la porción principal de la composición o forma de dosificación. Los diluyentes adecuados incluyen azúcares tales como lactosa, sacarosa, manitol y sorbitol, almidones derivados de trigo, maíz, arroz y papa, y celulosas tales como celulosa microcristalina. La cantidad de diluyente en la composición puede variar de aproximadamente 5 a aproximadamente 95% en peso de la composición total, preferiblemente de aproximadamente 25 a aproximadamente 75% en peso, y más preferiblemente de aproximadamente 30 a aproximadamente 60% en peso.

El término desintegrantes se refiere a materiales añadidos a la composición para apoyar la desintegración y liberación de los ingredientes farmacéuticamente activos de un medicamento. Los disgregantes adecuados incluyen almidones, "solubles en agua fría" almidones modificados tales como carboximetil almidón sódico, gomas naturales y sintéticas tales como algarroba, karaya, guar, tragacanto y agar, derivados de celulosa tales como metilcelulosa y carboximetilcelulosa de sodio, celulosas microcristalinas, y celulosas microcristalinas de enlace cruzado tales como croscarmelosa de sodio, alginatos tales como ácido alginico y alginato de sodio, arcillas tales como bentonitas, y mezclas efervescentes. La cantidad de disgregante en la composición puede variar de aproximadamente 2 a aproximadamente 20% en peso de la composición, más preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10% en peso.

Los aglutinantes son sustancias que unen o "pegan" partículas de polvo y los hacen cohesivos formando gránulos,

- 5 sirviendo de este modo como el "adhesivo" en la formulación. Los aglutinantes añaden fuerza cohesiva ya disponible en el diluyente o agente de carga. Los aglutinantes adecuados incluyen azúcares tales como sacarosa, almidones derivados del arroz maíz trigo y patata, gomas naturales tales como acacia, gelatina y tragacanto, derivados de algas marinas tales como ácido alginico, alginato de sodio y alginato de calcio y amonio, materiales de celulosa tales como metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, y compuestos inorgánicos tales como silicato de aluminio de magnesio. La cantidad de aglutinante en la composición puede variar de aproximadamente 2 a aproximadamente 20% en peso de la composición, preferiblemente de aproximadamente 3 a aproximadamente 10% en peso, y más preferiblemente de aproximadamente 3 a aproximadamente 6% en peso.
- 10 Los lubricantes se refieren a una clase de sustancias que se añaden a la forma de dosificación para permitir que los gránulos de tabletas etc. después de ser comprimido para liberar del molde o troquel reduciendo la fricción o desgaste. Los lubricantes adecuados incluyen estearatos metálicos tales como estearato de magnesio, estearato de calcio o estearato de potasio, ácido esteárico, ceras de alto punto de fusión, y otros lubricantes solubles en agua tales como cloruro de sodio, benzoato de sodio, acetato de sodio, oleato de sodio, polietilenglicoles y D , L-leucina.
- 15 Los lubricantes se añaden habitualmente en el último paso antes de la compresión, ya que deben estar presentes en la superficie de los gránulos. La cantidad de lubricante en la composición puede variar de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 5% en peso de la composición, preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2% en peso, y más preferiblemente de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 1,5% en peso de la composición.
- 20 Los deslizantes son materiales que evitan la aglomeración de los componentes de la composición farmacéutica y mejoran las características de flujo del granulado de manera que el flujo es suave y uniforme. Los deslizantes adecuados incluyen dióxido de silicio y talco. La cantidad de deslizante en la composición puede variar de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5% en peso de la composición final, preferentemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2% en peso.
- 25 Los agentes colorantes son excipientes que proporcionan coloración a la composición o la forma de dosificación. Tales excipientes pueden incluir colorantes de calidad alimentaria adsorbidos sobre un adsorbente adecuado tal como arcilla u óxido de aluminio. La cantidad del agente colorante puede variar de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5% en peso de la composición, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1% en peso.
- 30

Ejemplos

Preparación de los compuestos:

Las abreviaturas usadas en la descripción de la química y en los ejemplos que siguen son:

- 35 ACN (acetonitrilo); CDCl₃ (cloroformo deuterado); cHex (ciclohexano); DCM (diclorometano); DIPEA (di-iso-propiletilamina); DME (1,2-dimetoxietano); DMF (dimetilformamida); DMSO (dimetil sulfóxido); eq (equivalentes); ES (electropulverización); EtOAc (acetato de etilo); EtOH (etanol); MeOH (metanol); MS (espectrometría de masas); RMN (resonancia magnética nuclear); Pd (dppf) Cl₂ ([1,1'-bis (difenilfosfina) ferroceno] paladio (II) dicloro complejo con diclorometano); Pd (PPh₃)₂ Cl₂ (diclorobis (trifenilfosfina) paladio (II)); iPrOH (iso-propanol); RT (temperatura ambiente); sat. aq. (Acuoso saturado); SiO₂ (gel de sílice); TFA (ácido trifluoroacético); THF (tetrahidrofurano).
- 40

Ejemplos de preparación

Los intermedios

Intermedio 1: 2-cloro-4- (2-metoxifenil) piridinaa (A1)

- 50 Método A: A una solución de 4-bromo-2-cloro-piridinaa (1,0 g, 5,2 mmol) en DME / agua 10: 1 (15 ml) se añadió (2-metoxifenil) ácido borónico (0,79 g, 5,2 mmol) , Pd (PPh₃)₂ Cl₂ (240 mg, 0,34 mmol), y K₂CO₃ (1,8 g, 13,0 mmol). La mezcla se calentó con reflujo durante 6 horas. Se diluyó con DCM, se lava tres veces con agua, se secó sobre MgSO₄, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash (gel de sílice, DCM / MeOH 100: 0 a 90:10) para dar el compuesto del título A1 (0,6 g, 52%). MS (ES) C₁₂H₁₀CINO requiere: 219, encontrado: 220 (M + H) +.
- 55

- Método B: A una solución de 4-bromo-2-cloro-piridinaa (1,5 g, 7,8 mmol) en DME / agua / EtOH 5: 1: 1 (20 ml) se añadió (2-metoxifenil) ácido borónico (1,49 g , 9,8 mmol), Pd (PPh₃)₂ Cl₂ (112 mg, 0,16 mmol), y Na₂CO₃ (1,65 g, 15,6 mmol). La mezcla se calentó a 125 ° C durante 90 minutos en un horno de microondas. Se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía flash (gel de sílice, cHex / EtOAc 100: 0 a 80:20) para dar el compuesto del título A1 (1,07 g, 62%). MS (ES) C₁₂H₁₀CINO requiere: 219, encontrado: 220 (M + H) +.
- 60

Intermedio 2: 2-Cloro-4- (4-fluoro-2-metoxifenil) piridinaa (A2)

- 65 Una mezcla de 4-bromo-2-cloropiridinaa (1,92 g, 10 mmol), (4-fluoro-2-metoxifenil) borónico (1,70 g, 10 mmol) y

K3PO4 (4,24 g, 20 mmol) en dioxano / agua 10: 1 (20 ml) se desgasificó con una corriente de nitrógeno durante 10 min. Después de la adición de Pd Cl2 (dppf) (816 mg, 1 mmol) la mezcla de reacción se calentó a 145 ° C durante 90 minutos en un horno de microondas. Se diluyó con EtOAc y se lavó dos veces con solución sat. aq. solución de NaHCO3 y una vez con salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO4 y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (cHex / EtOAc 100: 0 a 60:40) para dar el producto deseado A2 como un sólido blanco (1,07 g, 45%). 1H RMN (400 MHz, d6-DMSO, 300K) δ 3,81 (s, 3H), 6,87 (dt, J = 8,5 Hz, J = 3,5 Hz, 1 H), 7,05 (dd, J = 11,4 Hz, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,44 (dd, J = 8,5 Hz, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,48 (dd, J = 5,3 Hz, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,55 (m, 1 H), 8,38 (d, J = 5,3 Hz, 1 H). MS (ES) C12H9ClFNO requiere: 237, encontrado: 238 (M + H) +.

Intermedio 3: 2-fluoro-4- (2-metoxifenil) piridinaa (A3)

A una solución de 2-fluoro-4-yodo-piridinaa (0,5 g, 2,24 mmol) y ácido borónico (2-metoxifenil) (0,34 g, 2,24 mmol) en DME / agua 2: 1 (15 ml) se añadió Pd (PPh3) 2Cl2 (20 mg, 0,028 mmol) y K2CO3 (20 mg, 0,15 mmol). La mezcla se calentó a 80 ° C durante 6 horas. Se diluyó con DCM, se lavó con agua, se secó sobre MgSO4, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash (gel de sílice, DCM / MeOH 100: 0 a 90:10) para dar el compuesto del título A3 (0,25 g, 55%). MS (ES) C12H10FNO requiere: 203, encontrado: 204 (M + H) +.

Intermedio 4: 4 - ((4-Yodopiridinaa-2-il) amino) bencenosulfonamida (A4)

Una mezcla de 2-fluoro-4-yodopiridinaa (1,0 g, 4,48 mmol) y 4-aminobencenosulfonamida (772 mg, 4,48 mmol) se calentó con un baño de aceite durante 3 horas a 150 ° C. El compuesto del título se obtuvo de A4 del residuo por HPLC preparativa (agua / ACN gradiente). Rendimiento: 135 mg (8%). MS (ES) C11H10IN3O2S requiere: 375, encontrado: 376 (M + H) +.

Intermedio 5: 4-yodo-N- (3-nitrofenil) piridinaa-2-amina (A5)

Una mezcla de 2-fluoro-4-yodopiridinaa (500 mg, 2,24 mmol), 3-nitroanilina (620 mg, 4,49 mmol), y CS2CO3 (1,460 mg, 4,48 mmol) en DMF seca (12,5 ml) se calentó durante 1 hora a 130 ° C en un horno de microondas. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó dos veces con salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO4 y se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (DCM / MeOH 100: 0 a 95: 5) para dar el producto deseado A5 como un sólido blanco (122 mg, dieciséis%). 1H RMN (400 MHz, d6-DMSO, 300K) δ 7,21 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 7,52 (t, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,71 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,93 (m, 2H), 8,74 (t, J = 2,1 Hz, 1 H), 9,62 (s, 1H). MS (ES) C11H8IN3O2 requiere: 341, encontrado: 342 (M + H) +.

Intermedio 6: 2- (3-aminofenil) etanosulfonamida (A6)

[0115] El compuesto A6 se ha obtenido por reducción de 2- (3-nitrofenil) -etanosulfonamida de acuerdo con el procedimiento descrito en WO2009 / 076140, y el compuesto nitro a partir de 2- etanol (3-nitrofenil) de acuerdo con J.Med. Chem. 45 (2002), 567-583.

Compuestos de ejemplo

Ejemplo 1: 4- (2-metoxifenil) -N-fenilpiridinaa-2-amina (B1)

Una mezcla de A3 (80 mg, 0,39 mmol) y anilina (102 mg, 1,1 mmol) se calentó durante 20 minutos a 150 ° C en un horno de microondas. El compuesto del título se obtuvo de B1 del residuo por HPLC preparativa (agua / gradiente de ACN) como un sólido amorfo (20 mg, 19%). MS (ES) C18H16N2O requiere: 276, encontrado: 277 (M + H) +.

Ejemplo 2: 4- (2-metoxifenil) -N- (3-nitrofenil) piridinaa-2-amina (C1)

Una mezcla de A1 (200 mg, 0,91 mmol) y 3-nitroanilina (126 mg, 0,91 mmol) se calentó con un baño de aceite durante 2 horas a 150 ° C. Después de la adición de agua y MeOH el precipitado del compuesto del título C1 se recogió por filtración, se lavó con MeOH, y se secó a vacío. Rendimiento: 10 mg (3,4%). MS (ES) C18H15N3O3 requiere: 321, encontrado: 322 (M + H) +.

Ejemplo 3: 4- (4-fluoro-2-metoxifenil) -N- (3-nitrofenil) piridinaa-2-amina (C2)

El compuesto del título C2 se preparó a partir A5 (122 mg, 0,36 mmol) y ácido (4-fluoro-2-metoxifenil) borónico (112 mg, 0,66 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para el intermedio A2. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (cHex / EtOAc 100: 0 a 50:50) para producir el C2 producto deseado como un sólido naranja (98 mg, 80%). MS (ES) C18H14FN3O3 requiere: 339, encontrado: 340 (M + H) +.

Ejemplo 4: 3 - [(4- (2-metoxifenil) piridina-2-il) amino] bencenosulfonamida (D1)

Una mezcla de A1 (230 mg, 1,05 mmol) y 3-aminobencenosulfonamida (180 mg, 1,05 mmol) se calentó con un baño

de aceite durante 3 horas a 150 ° C. Después de la adición de agua y MeOH el precipitado del compuesto del título D1 se recogió por filtración, se lavó con MeOH, y se secó a vacío. Rendimiento: 147,6 mg (40%); sólido amorfo incoloro. 1H RMN (400 MHz, d6-DMSO, 300K) delta 3,81 (s, 3H), 7.3 a 7.10 (m, 2H), 7.14 hasta 7.19 (m, 2H), 7,32-7,37 (m, 2H), 7,37-7,42 (m, 1 H), 7,42-7,49 (m, 2H), 7,49-7,58 (m, 1 H), 7,82 (d ancho, J = 7,6 Hz, 1H), 8,06 (s ancho, 1 H), 8,15 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 9,96 (s ancho, 1 H). MS (ES) C18H17N3O3S requiere: 355, encontrado: 356 (M + H) +.

Ejemplo 5: N- (terc-butil) -3 - [(4- (4-fluoro-2-metoxifenil) piridina-2-il) amino] bencenosulfonamida (D2)

Una mezcla de 2-fluoro-4-yodopiridinaa (100 mg, 0,45 mmol), 3-amino-N- (terc-butil) bencenosulfonamida (153 mg, 0,67 mmol), y Cs2CO3 (291 mg, 0,89 mmol) en DMF seco (3 ml) se calentó a 150 ° C durante 1,5 h en un horno de microondas. Después de la adición de ácido (4-fluoro-2-metoxifenil) borónico (152 mg, 0,89 mmol), la mezcla se desgasificó con una corriente de nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió Pd (dppf) Cl2 (73 mg, 0,09 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 140 ° C durante 90 minutos en un horno de microondas. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó dos veces con solución sat. aq. Solución de NaHCO3 y una vez con salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO4 y se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por HPLC preparativa (agua / ACN 95: 5 a 0: 100) para producir el producto deseado D2 como un sólido amarillo (9 mg, 5%) . 1H RMN (400 MHz, d6-DMSO, 300K) delta 1,12 (s, 9H), 3,82 (s, 3H), 6,89 (m, 2H), 6,97 (s, 1 H), 7,06 (dd, J = 11,5 Hz, J = 2,4 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 8,18 (d , J = 5,4 Hz, 1 H), 8,24 (m, 1 H), 9,39 (s, 1 H). MS (ES) C22H24FN3O3S requiere: 429, encontrado: 430 (M + H) +.

Ejemplo 6: 4 - [(4- (2-metoxifenil) piridina-2-il) amino] bencenosulfonamida (E1)

Método A: Una mezcla de A1 (230 mg, 1,05 mmol) y 4-aminobencenosulfonamida (180 mg, 1,05 mmol) se calentó con un baño de aceite durante 1 hora a 150 ° C. La E1 compuesto del título se obtuvo a partir del residuo por HPLC preparativa (agua (0,1% de TFA) / MeOH (0,1% TFA) gradiente) como un sólido amorfo incoloro (82,5 mg, 22%). MS (ES) C18H17N3O3S requiere: 355, encontrado: 356 (M + H) +.

Método B: A una solución de A4 (135 g, 0,36 mmol) en DME / agua 9: se añadió 1 (10 ml) (2-metoxifenil) ácido borónico (55 mg, 0,36 mmol), Pd (PPh3) 2Cl2 (10 mg, 0,014 mmol), y K2CO3 (100 mg, 0,72 mmol). La mezcla se calentó a 80 ° C durante 45 minutos en un horno de microondas. Se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por HPLC preparativa (agua (0,1% de TFA) / MeOH (TFA) gradiente de 0,1%) para dar el compuesto del título E1 (38,7 g, 30%). 1H RMN (400 MHz, d6-DMSO, 300K) delta 3,80 (s, 3H), 6,95 (dd, J = 5,3 Hz, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,3 a 7,8 (m, 2H), 7,10 (s ancho, 2H), 7,15 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,35 (dd, J = 7,6 Hz, J = 1,7 Hz, 1 H), 7,38-7,43 (m, 1 H), 7,69 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,22 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 9,48 (s, 1 H). MS (ES) C18H17N3O3S requiere: 355, encontrado: 356 (M + H) +.

Ejemplo 7: 4- (2-metoxifenil) -N- (3- (metilsulfonil) fenil) piridina-2-amina (F1)

F1 se preparó a partir A1 (281 mg, 1,28 mmol) y 3- clorhidrato de (metilsulfonil) anilina (267 mg, 1,28 mmol) siguiendo el procedimiento reportado para C1. Rendimiento: 210 mg (46%). 1H RMN (400 MHz, d6-DMSO, 300K) delta 3,18 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 7.2 hasta 7.8 (m, 2H), 7.12 a 7.18 (m, 2H), 7,35-7,45 (m, 2H), 7,50-7,53 (m, 1H), 7,53-7,62 (m, 1H), 7,92 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8.12 hasta 8.19 (m, 2H), 10,05 (bs, 1H). MS (ES) C19H18N2O3S requiere: 354, encontrado: 355 (M + H) +.

Ejemplo 8: [3 - ((4- (4-fluoro-2-metoxifenil) piridina-2-il) amino) fenil] metanosulfonamida (G1)

Intermedio A2 (119 mg, 0,5 mmol), (3-aminofenil) metanosulfonamida (112 mg, 0,6 mmol), Naoc (CH3) 3 (67 mg, 0,7 mmol), PdCl2 (CH3CN) 2 (6,5 mg, 0,025 mmol, 5% mol), y (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diilo) bis (difenilfosfina) [*Xantphos*] (23 mg, 0,04 mmol, 8% en moles) se disolvieron en DMF seca (4 ml) y se purgó durante 10 minutos con nitrógeno. Después de calentarse a 110 ° C durante 18 horas, se filtró la mezcla de reacción y el residuo se lavó con tolueno. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna automatizada (CIUO, gradiente de MeOH / DCM). Las fracciones recogidas que contenían el compuesto del título se purificaron adicionalmente por HPLC preparativa para producir 24 mg (12%) de G1 en forma de sólido de color blanquecino. 1H RMN (300 MHz, d6-DMSO, 298K) delta 3,84 (s, 3H), 4,22 (s, 2H), 6,81-6,94 (m, 5H), 6,98 (s, 1 H), 7,07 (dd, J = 11,7 Hz, J = 4,2 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 6,9 Hz, J = 6,0 Hz, 1 H), 7,56-7,61 (m, 1 H), 7,79 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 8,16 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 9,12 (s, 1 H). MS (ES) C19H18FN3O3S requiere: 387, encontrado: 388 (M + H) +.

Ejemplo 9: [3 - ((4- (2-metoxifenil) piridina-2-il) amino) fenil] metanosulfonamida (G2)

G2 se preparó a partir metanosulfonamida (3-aminofenil) (85 mg, 0,46 mmol) y A1 (100 mg, 0,46 mmol) siguiendo el procedimiento reportado para G1 por calentamiento en DMF durante 3 horas, y se obtuvo como un incoloro sólido amorfo (3,1 mg, 2%). 1H RMN (400 MHz, d6-DMSO, 300K) delta 3,79 (s, 3H), 4,15 (s, 2H), 6,73 (s ancho, 2H), 6,84 (dd, J = 5,3 Hz, J = 1,5 Hz, 1 H) , 6,96-6,98 (m, 1 H), 7,04 (dt, J = 1,0 Hz, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,13 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,21 a 7,25 (m, 2H) , 7,33 (dd, J = 7,6 Hz, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,36-7,42 (m, 1 H), 7,64-7,68 (m, 2H), 8,14 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 9,08 (s, 1H). MS (ES) C19H19N3O3S requiere: 369, encontrado: 370 (M + H) +.

Ejemplo 10: 1- [3 - ((4- (4-fluoro-2-metoxifenil) piridina-2-il) amino) fenil] -N, N-dimetilmetanosulfonamida (G3)

5 El G3 compuesto del título se preparó a partir de 1- -N (3-aminofenil), N-dimetilmetanosulfonamida (400 mg, 1,87 mmol) y A2 intermedio (532 mg, 2,24 mmol) siguiendo el procedimiento reportado en G1 mediante el calentamiento de la reacción mezcla durante 2 horas a 140 ° C en un horno de microondas. El G3 producto deseado se obtuvo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (cHex / EtOAc 80:20 a 20:80) como un sólido blanco (274 mg, 35%).
 10 1H RMN (400 MHz, d6-DMSO, 300K) δ 2,71 (s, 6H), 3,81 (s, 3H), 4,34 (s, 2H), 6,82 (dd, J = 5,3 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 6,88 (dt, J = 8,3 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,95 (s, 1 H), 7,05 (dd, J = 11,4 Hz, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,25 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,38 (dd, J = 8,3 Hz, J = 7,0 Hz, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 8,14 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 9,11 (s, 1H). MS (ES) C21H22FN3O3S requiere: 415, encontrado: 416 (M + H) +.

Ejemplo 11: 2- [3 - ((4- (2-metoxifenil) piridina-2-il) amino) fenil] -etanpsulfonamida (H1)

15 H1 se preparó a partir A6 (92 mg, 0,46 mmol) y A1 (100 mg, 0,46 mmol) siguiendo el procedimiento reportado en G1 y se obtuvo como un sólido amarillo pálido amorfo (4 mg, 2%). 1H RMN (400 MHz, d6-DMSO, 300K) δ 2,95-3,03 (m, 2H), 3,21 hasta 3,29 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 6,87 (s ancho, 2H), 6,93-7,01 (m, 2H), 7,07 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,10 a 7,14 (m, 1H), 7,16 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,29 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,36-7,47 (m, 4H), 8,07 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 9,67 (s ancho, 1H). MS (ES) C20H21N3O3S requiere: 383, encontrado: 384 (M + H) +.

Ejemplo 12: N1- (4- (4-fluoro-2-metoxifenil) piridina-2-il) benceno-1,3-diamina (I1)

25 A una solución de C2 (98 mg, 0,29 mmol) en THF / MeOH 1:1 (20 ml) se añadió Pd / C (10% w / w, 46 mg). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente durante 15 horas. La suspensión se filtró a través de un lecho de Celite® y el disolvente se eliminó a vacío para dejar el producto I1 deseado como un sólido marrón (89 mg, 99%). MS (ES) C18H16FN3O requiere: 309, encontrado: 310 (M + H) +.

Ejemplo 13: N- [3 - ((4- (4-fluoro-2-metoxifenil) piridina-2-il) amino) fenil] metanosulfonamida (J1)

30 Cloruro de metanosulfonylo se añadió a una solución de I1 (44 mg, 0,14 mmol) en piridinaa seca (1 ml) (24 mg, 0,21 mmol). Después se añadieron 2 h de agitación a RT MeOH (0,1 ml) y los disolventes se eliminaron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (EtOAc / MeOH 100: 0 a 90:10) para producir el J1 producto deseado como un sólido de color beige (36 mg, 66%). 1 H RMN (400 MHz, d6-DMSO, 300K) δ 3,01 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 6,91 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 6,97 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 7,08 (m, 2H), 7,20-7,37 (m, 4H), 7,47 (t, J = 7,0 Hz, 1 H), 8,04 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 9,86 (s, 1 H), 10,23 (s a, 1 H). MS (ES) C19H18FN3O3S requiere: 387, encontrado: 388 (M + H) +.

Ejemplo 14: N- [3 - ((4- (4-fluoro-2-metoxifenil) piridina-2-il) amino) fenil] acetamida (J2)

40 El compuesto del título J2 se preparó a partir I1 (44 mg, 0,14 mmol) y cloruro de acetilo (17 mg, 0,22 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para J1 y se obtuvo como un sólido amarillo (25 mg, 51%). 1H RMN (400 MHz, d6-DMSO, 300K) δ 2,03 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 6,90 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,01 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 7,08 (d, J = 11,1 Hz, 1 H), 7,16 a 7,30 (m, 5H), 7,46 (t, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 8,05 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 10,06 (s, 1 H). MS (ES) C20H18FN3O2 requiere: 351, encontrado: 352 (M + H) +.

Ejemplo 15: 1- [3 - ((4- (4-fluoro-2-metoxifenil) piridina-2-il) amino) fenil] -N-propilmetanosulfonamida (K1)

50 Una mezcla de G3 (60 mg, 0,14 mmol), Cs2CO3 (94 mg, 0,29 mmol) y propilamina (0,2 ml, 2,43 mmol) en dioxano / agua 10: 1 (3,3 ml) se calentó en un horno microondas durante 8 horas a 180 ° C. La mezcla se purificó por HPLC preparativa (agua / ACN 60:40 a 40:60) para producir el producto K1 deseado como un sólido blanco (20 mg, 33%).
 55 1H RMN (400 MHz, d6-DMSO, 300K) δ 0,81 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,41 (sext, J = 7,3 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,22 (s, 2H), 6,83 (dd, J = 5,3 Hz, J = 1,4 Hz, 1 H), 6,87 (m, 3H), 6,96 (s, 1 H), 7,04 (dd, J = 11,5 Hz, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,23 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,37 (dd, J = 8,5 Hz, J = 6,9 Hz, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,73 (dd, J = 7,8 Hz, J = 1,4 Hz, 1 H), 8,13 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 9,09 (s, 1H). MS (ES) C22H24FN3O3S requiere: 429, encontrado: 430 (M + H) +.

Materiales y métodos:**1. Medición de las afinidades de unión a las CDK**

60 Este protocolo se describe cómo se llevó a cabo el Ensayo de Unión de Quinasa Eu LanthaScreen para determinar las constantes de disociación (Kd) de los compuestos de fórmula general (I) y de los complejos CDK / ciclina. El principio detrás de este ensayo se basa en la unión y el desplazamiento de un trazador marcado Alexa Fluor 647, que se une al sitio activo de las quinasa. La unión del trazador a la quinasa se detecta usando un anticuerpo marcado con Eu. La unión simultánea tanto del trazador como del anticuerpo a la quinasa da lugar a una señal de FRET. La unión de un inhibidor de la quinasa compite por la unión con el trazador, lo que resulta en una pérdida de FRET.

Tabla 2: Reactivos, concentraciones de solución y concentraciones de ensayo finales

Quinasa	Proveedor	Quinasa-conc. [nM]	Trazador	Proveedor	Trazador-conc. [nM]	Anticuerpo	Proveedor	Anticuerpo-conc.
CDK2/Ciclina A (135 kDa)	Proquiasa	5	236	Invitrogen	20	Eu-Anti-GST	Cisbio	1:750
CDK7/Ciclina H/MAT1 (126kDa)	Carna Biociencias	5	236	Invitrogen	60	Eu-Anti-His	Invitrogen	2nM
CDK8/Ciclina C (97 kDa)	Invitrogen	5	236	Invitrogen	20	Eu-Anti-His	Invitrogen	2nM
CDK9/Ciclina T1 (132 kDa)	Invitrogen	5	236	Invitrogen	30	Eu-Anti-His	Cisbio	1:250
CDK9/Ciclina K (92 kDa)	Invitrogen	10	236	Invitrogen	35	Eu-Anti-His	Invitrogen	4nM

Los compuestos de fórmula general (I) resumidos en la Tabla 1 se diluyeron a partir de una solución madre DMSO 10 mM 1:10 en un volumen total de 15 µl de DMSO. Este compuesto prediluido fue entonces diluido en serie 1:3 en 8 pasos en DMSO y se centrifuga brevemente abajo. Cada solución de compuesto se diluyó ahora 1:33.33 en tampón de quinasa (HEPES: 20 mM, pH: 8,0; MgCl₂: 10 mM; DTT: 1 mM; Brij-35: 0,01%), se mezcla a fondo y se centrifugaron. Para cada muestra, 5 ml del compuesto diluido se mezclaron con 5 solución de trabajo de marcador ml (por ejemplo, 60 nM de trazador 236 en tampón de quinasa de CDK2 / ciclina A) y 5 ml de solución de CDK / ciclina / Anti-GST-AB de trabajo (por ejemplo, 15 nM CDK2 / ciclina a, dilución 1: 250 de anti-GST-AB en tampón de quinasa) en un pozo de un pequeño volumen placa de 384 pocillos (Coming Incorporated, Coming, Nueva York, EE.UU., nº de pedido 3673).. La concentración de trazador se ajustó a su constante de disociación (K_d) para la CDK / ciclina, que era 30 nM para CDK2 / ciclina A, CDK7 / ciclina H y CDK9 / ciclina T1, 20 nM para CDK8 / ciclina C, y 35 nM para CDK9 / ciclina K. para los controles negativos, en cada pocillo 5 solución de trabajo (3% de DMSO diluido en tampón de quinasa) se mezcló con 5 ml de anti-GST-AB ml de DMSO de trabajo (por ejemplo, dilución 1: 250 de Anti- GST-AB en tampón de quinasa de solución de trabajo de CDK2 / ciclina a) y 5 ml de trazador (por ejemplo, 60 nM trazador 236 en tampón de quinasa de CDK2 / ciclina a). Para los controles positivos, en cada pocillo 5 ml de DMSO solución de trabajo se mezcló con 5 ml de solución de CDK / ciclina / Anti-GST-AB de trabajo (3% de DMSO diluido en tampón de quinasa): (por ejemplo, 15 nM CDK2 / ciclina A, 1 : 250 dilución de anti-GST-AB en tampón de quinasa) y 5 ml de solución de trabajo de Tracer (por ejemplo, 60 nM de Tracer 236 en tampón de quinasa de CDK2 / ciclina a). Los controles positivos y negativos se calculan a partir de por lo menos 8 diferentes pocillos de muestra. Las placas de 384 pocillos se mezclaron en un mezclador de placa Teleshaker (Beckman Coulter, Brea, CA, EE.UU.) a 2000 rpm durante 40 segundos, y se incubaron durante 1 h a temperatura ambiente antes de leer. La señal de FRET se midió a 340 nm de excitación, 665 nm y 615 nm de emisión (por el trazador de quinasa y LanthaScreen Eu-AB, respectivamente) con un Envision espectro- fotómetro (Perkin Elmer, Waltham, MA, EE.UU.) con un retraso de 50 µs y 300 µs tiempo de integración. valores de K_d se determinaron a partir de las curvas de dosis-respuesta sigmoidal con el software Quattro de flujo de trabajo (Quattro GmbH, Munich, Alemania). Los resultados se presentan en la Tabla 4.

2. Medición de la concentración inhibitoria media máxima para las CDK

Este protocolo describe cómo se llevó a cabo el ensayo Lance Ultra KinaSelect para determinar la concentración inhibitoria media máxima (IC₅₀) de los compuestos de fórmula general (I) y de los complejos CDK / ciclina. El principio detrás de este ensayo enzimático se basa en la fosforilación de la ULight-péptido Substrat. Se detecta mediante el uso de un anticuerpo de péptido anti-fosfo marcado con Eu específico. La unión del anticuerpo anti-péptido fosfo marcado con Eu al fosforilado ULight péptido marcado da lugar a una señal de FRET. La unión de un inhibidor de quinasa impide la fosforilación de la ULight-MBP Substrat, lo que resulta en una pérdida de FRET.

Tabla 3: Reactivos, concentraciones de solución y concentraciones de ensayo finales

Quinasa	Proveedor	Quinasa-conc. [nM]	ATP-conc. [μ M]	Substrato	Proveedor	Substrato-conc. [nM]	Anticuerpo	Proveedor	Anticuerpo-conc. [nM]
CDK1/CiclinaB1 (91 kDa)	Carna	2	20	Ulight MBP	Perkin Elmer	50	Eu-anti-P-MBP	Perkin Elmer	0,25
CDK2/CiclinaA (135 kDa)	Proquina sa	5	3	Ulight MBP	Perkin Elmer	50	Eu-anti-P-MBP	Perkin Elmer	0,25
CDK4/CiclinaD1 (123 kDa)	Invitrogen	10	90	Ulight MBP	Perkin Elmer	50	Eu-anti-P-MBP	Perkin Elmer	0,25
CDK6/CiclinaD3 (123 kDa)	Carna	5	55	Ulight MBP	Perkin Elmer	50	Eu-anti-P-MBP	Perkin Elmer	0,025
CDK7/CiclinaMA T1 (126 kDa)	Invitrogen	10	25	Ulight MBP	Perkin Elmer	50	Eu-anti-P-MBP	Perkin Elmer	0,25
CDK9/CiclinaT1 (132 kDa)	Invitrogen	10	25	Ulight MBP	Perkin Elmer	50	Eu-anti-P-MBP	Perkin Elmer	0,25
CDK9/CiclinaK (92 kDa)	Invitrogen	10	125	Ulight MBP	Perkin Elmer	50	Eu-anti-P-MBP	Perkin Elmer	0,25

Los compuestos de fórmula general (I) resumidas en la Tabla 5 se diluyeron a partir de una solución madre DMSO 10 mM 1:10 en un volumen total de 15 ml de DMSO. Este compuesto prediluido fue entonces diluido en serie 1: 3 en 8 pasos en DMSO y se centrifuga brevemente abajo. Cada solución de compuesto se diluyó 1:20 en tampón enzimático (HEPES: 50 mM, pH: 7,5; MgCl₂ 10 mM; EGTA: 1 mM; TDT: 2 mM; Tween-20: 0,01%), se mezcla a fondo y se volvió hacia abajo. Para cada muestra, 2 μ l del compuesto diluido se mezclaron con 6 μ l de solución de CDK / ciclina / solución Sustrato y solución 2 μ L ATP en un pozo de un pequeño volumen de placa de 384 pocillos (Coming Incorporated, Coming, Nueva York, EE.UU. N° de pedido 3673). El CDK / ciclina se diluyó hasta la concentración apropiada (ver Tabla 3) y la concentración de ATP se ajustó a la concentración IC₅₀ para la CDK / ciclina, que era 3 μ M de CDK2 / ciclina A, 20 μ M de CDK1 / ciclina B1, 25 μ M para CDK7 / ciclina H y CDK9 / ciclina T1, 55 μ M de CDK6 / ciclina D3, 90 μ M de CDK4 / ciclina D1 y 125 μ M de CDK9 / ciclina K. para los controles negativos, en cada pocillo 2 μ L de solución de DMSO (1 % concentración final de ensayo de DMSO) se mezcló con 6 μ L de solución de sustrato (50 nM ULight MBP concentración final de ensayo) y solución de 2 μ L de ATP (concentración final apropiada véase la Tabla 3). Para los controles positivos, en cada pocillo 2 μ L de solución de DMSO (1% de concentración final de ensayo DMSO) se mezcló con 6 μ L de CDK / ciclina / Substrat (concentración final apropiada véase la Tabla 3) y una solución de 2 μ l de Tracer ATP (concentración final apropiada véase el cuadro 3). Los controles positivos y negativos se calculan a partir de por lo menos 8 diferentes pocillos de muestra. Las placas de 384 pocillos se mezclaron en un mezclador de placa Teleshaker (Beckman Coulter, Brea, CA, EE.UU.) a 2000 rpm durante 40 segundos, y se incubaron durante 1 h a temperatura ambiente. Antes de leer, 10 μ l del tampón de detección (Lanza reconocimiento de tampón 1X; EDTA: 20 nM; Eu-anti-P-MBP: véase la Tabla 3) se añadió. La señal de FRET se midió a 340 nm de excitación, 665 nm y 615 nm de emisión (por el trazador quinasa y LanthaScreen Eu-AB, respectivamente) con un espectrofotómetro Envision (Perkin Elmer, Waltham, MA, EE.UU.) con 50 ms de retraso y 300 ms tiempo de integración. Los valores de IC₅₀ se determinaron a partir de las curvas de dosis-respuesta sigmoidal con el software Quattro de flujo de trabajo (Quattro GmbH, Munich, Alemania). Los resultados se presentan en la Tabla 5.

3. Ensayos celulares

3.1 RNA-polimerasa II Ser2 Ensayo de Fosforilación Celular:

Células HCT-116 (DSMZ, Braunschweig, Alemania) se mantuvieron en medio de cultivo celular de Mc Coy + glutamina (PAN Biotech GmbH, Aidenbach, Alemania) suplementado con 10% de suero de ternera fetal (PAA Laboratories GmbH, Pasching, Austria) y crecido a 37 ° C, 5% de CO₂. Para el ensayo de fosforilación celular, las células fueron sembradas con 2x10⁵ células / pocillo / 1 ml en placas de 24 pocillos (Greiner Bio - One, Frickenhausen, Alemania; catálogo # 662160). Los compuestos de fórmula general (I) se resumen en la Tabla 6 se diluyeron a partir de una solución DMSO 10 mM stock 1:10 en un volumen total de 15 μ L de DMSO. Después de la incubación durante la noche a 37 ° C / 5% de CO₂, se añadió 1,5 μ L de un compuesto diluido en DMSO a cada pocillo de muestra. Los pocillos con células y 0,15% de DMSO en medio de cultivo se utilizaron como controles positivos, pozos sin células y 0,15% de DMSO en medio de cultivo se usaron como controles negativos. Las células se incubaron con los compuestos durante 72 h a 37 ° C / 5% de CO₂. Antes de la lisis, las células se lavaron con

solución salina tamponada con fosfato. Fosforilación de ARN polimerasa II y Ser2 de tubulina niveles para la normalización se analizaron después con la tecnología Multi-Array (Meso Escala Descubrimiento, Gaithersburg, Maryland, EE.UU.), una combinación de anticuerpo acoplado de detección de electroquimioluminiscencia y redes estampados. Las instrucciones del fabricante fueron seguidas y todas las soluciones fueron adquiridas de Meso Escala Discovery. En resumen, las células fueron lisadas por 30 min de incubación en tampón de lisis CLB1 (Zeptosens, Witterswil, Suiza; 60 µL por pocillo), y los sobrenadantes fueron aprobados por centrifugación. Para el análisis de la ARN polimerasa II Ser2-fosforilación, los lisados se diluyeron 1:50 con Meso Escala de tampón de lisis suplementado con fosfatasa y inhibidores de la proteasa, y 25 µL de cada muestra se pipetearon en un pocillo de una MSD Multi-Array 96-Well Placa Sector® Imager High Band Plate (Meso Scale Discovery; catálogo # L15XB-3 / L11XB-3), y se incubaron durante 2 h a temperatura ambiente. 150 ml Meso Scale Tris Wash Buffer suplementado con 3% w / v Meso Scale Blocker A se añadieron por pocillo, a continuación, las placas se sellaron y se incubaron 1 h con agitación vigorosa. Las placas se lavaron con tampón de lavado 1x Tris (10x Meso Scale Tris Wash Buffer diluido 1:10 en agua destilada), se añadieron 25 µl de solución de anticuerpo (anticuerpo CTD7 3E10 del Helmholtz Zentrum Múnich, Alemania, diluido 1: 100 en Meso Scale Tris Wash Buffer suplementado con 1% w / v Meso Scale Blocker), y las placas se lavaron tres veces en 1 x Tris Wash Buffer. 25 µL de MSD® SULFO-TAG™ cabra - anti - rata - anticuerpo (Meso Scale Discovery, catálogo #R32AH-, diluido 1:125 en Tris Wash Buffer con un 1% (w / v) bloqueador A) se añadieron por pocillo, placas se sellaron y se incubaron con agitación vigorosa durante 1 h a temperatura ambiente. Por último, las placas se lavaron tres veces con tampón de lavado Tris, se añadieron 150 ml 2x leer el búfer (Meso Escala Descubrimiento) por pocillo y las placas se analizaron inmediatamente en un Imager Sector de Meso Escala Discovery. Para la determinación de los niveles de proteína tubulina, las muestras se analizaron con el protocolo para la ARN polimerasa II Ser2-fosforilación, con un anticuerpo anti-tubulina (conejo; BIODESIGN Internacional, nº de catálogo T59840R, diluido 1: 100) y un MSD® SULFO-TAG™ cabra - anti - rata - Anticuerpo (Meso Scale Discovery, catálogo # R32AH-1, diluido 1: 125). fosforilación RNA polimerasa II Ser2 se normalizó con los niveles de proteína tubulina, y los valores de IC50 se calcularon con el software XLFit (IDBS, Guildford, Reino Unido) de la serie de dilución de 2 veces que comprende 6 concentraciones por duplicado. Los resultados se presentan en la Tabla 6.

Ensayo Reportero 3.2 NF-kappaB

Las células se mantuvieron en medio de cultivo celular RPMI + glutamina (PAN Biotech GmbH, Aidenbach, Alemania) suplementado con 10% de suero de ternera fetal (PAA Laboratories GmbH, Pasching, Austria) y se cultivaron a 37 ° C, 5% CO2. Las células HEK293 cultivadas a 50% de confluencia fueron transfectadas con la línea celular Amaxa® Nucleofector® Kit V (Lonza, Basilea, Suiza, catálogo # VCA-1003). Las transfecciones se realizaron según el protocolo optimizado por el fabricante para la transfección de células HEK293. En resumen, 2x10⁵ células se transfectaron con 5 µg de ADN plásmido muy purificado. Las células fueron transfectadas con un NF-kappa B reportero plásmido (pNFkBLuc), pTALuc para el control de, o pMAXGFP para el control de la transfección. Después de la transfección, se tomaron las células en 500 µl de RPMI1640 medio de cultivo celular, se incubaron durante 1 h a 37 ° C, y se añadieron 4,5 ml de DMEM sin rojo de fenol por transfección. Las células transfectadas se sembraron en placas de 96 pocillos (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania, Catalog # 655098) con 100 µl de suspensión de células por pocillo y se incubaron durante 48 h. A cada pocillo se añadió 100 µl de DMEM con 2x compuesto concentrado diluido a partir de 10 mM soluciones de DMSO, o 100 µl de DMEM con 0,4% de DMSO para los pocillos de control. Los compuestos de la fórmula general (I) resumidos en la Tabla 6 se utilizaron en este ensayo. Las células se estimularon con 20 ng / ml alfa TNF, y las placas se incubaron durante 5 h a 37 ° C / 5% de CO2. sobrenadantes de cultivo de células se retira para dejar 100 µl de medio por pocillo, seguido de adición de 100 µl Bright Glo reactivo de ensayo de luciferasa (Promega, Madison, WI, EE.UU., nº de catálogo E2620), y agitándose durante 5 minutos en la oscuridad. La luminiscencia se mide con un fotospectrómetro Victor (Perkin Elmer, Waltham, MA, EE.UU.). Los valores de CI50 se calcularon con el software Excel Fit (IDBS, Guildford, Reino Unido) de la serie de dilución de 2 veces que comprende al menos 10 concentraciones por duplicado. Los resultados se presentan en la Tabla 6.

3.3 Ensayo de liberación de TNF alfa

Células recién aisladas mononucleares de sangre periférica (PBMCs) se sembraron en placas de cultivo celular de 96 pocillos con 200.000 células en 100 medio de cultivo ml celular (DMEM medio de cultivo celular + glutamina de PAN Biotech GmbH, Aidenbach, Alemania) suplementado con 10% suero fetal de ternera (PAA Laboratories GmbH, Pasching, Austria) por pocillo y se incubaron durante la noche a 37 ° C, 5% CO2. A cada pocillo, se añadió cada 100 ml de medio de cultivo celular con los compuestos de prueba 2x concentradas diluidas a partir de 10 soluciones de DMSO mM, o 100 µl de DMEM con 0,4% de DMSO para los pocillos de control. Los compuestos de fórmula general (I) resumidos en la Tabla 6 se utilizaron en este ensayo. Después de incubación durante 1 h a 37 ° C, 5% de CO2, las células se estimularon con 1 mg / ml LPS (lipopolisacáridos, Sigma, nº de catálogo L4391-1MG; solución 1 mg / ml de stock), o se deja sin tratar para los controles negativos, y las placas se incubaron durante 6 h a 37 ° C / 5% de CO2. Las placas de cultivo de células se centrifugaron a 2000 rpm durante 5 minutos, y los sobrenadantes se transfirieron a placas frescas de polipropileno de 96 pocillos. 25 ml de los sobrenadantes se transfirieron a 96 pocillos de placas de la cultura kit alfa-tejido humano (Meso Scale Discovery, Gaithersburg, Maryland, EE.UU.), y las instrucciones del fabricante fueron seguidas para el análisis de los niveles de TNF alfa. Quimioluminiscencia se midió en la Mesoscale Sector Imager, y los valores de IC50 se calcularon con el software Excel Fit (IDBS, Guildford,

Reino Unido) de la serie de dilución de 2 veces que comprende al menos 6 concentraciones por duplicado. Los resultados se presentan en la Tabla 6.

3.4 Ensayos de viabilidad celular

5
10
15
20
25

Células Hela o MDAMB468 se mantuvieron en RPMI 1640 o medio de cultivo de células McCoy 5A + glutamina (PAN Biotech GmbH, Aidenbach, Alemania; orden no P04-22100; P04-05500) suplementado con suero de ternera fetal 10% "oro" (PAA Laboratories GmbH, Pasching, Austria; N° de pedido A15-151.) y se dejó crecer a 37 ° C, 5% de CO₂. Para el ensayo de viabilidad celular, las células se sembraron con una densidad de 400 (células Hela, DSMZ Braunschweig Ref. ACC57) o 800 (MDAMB468 células, ATCC N° de pedido. HTB-132) por pocillo en 25 µl en placas de 384 pocillos (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania; n° de pedido 781080).. Después de la incubación durante la noche a 37 ° C / 5% de CO₂, se añadieron 25nL o compuesto 75nL a cada pocillo de muestra mediante el uso de BIOMEK FXP Laboratory Automation Workstation (Beckman Coulter, EE.UU.). Los pocillos con células y 0,1% o 0,3% de DMSO en medio de cultivo se utilizaron como controles positivos, los pocillos con las células y estaurosporina 10 mM en medio de cultivo se usaron como controles negativos. Las células se incubaron con los compuestos durante 72 h a 37 ° C / 5% de CO₂. Para la medición de la viabilidad celular 25 ml de la célula reactiva Titer Glo (Promega, Madison, EE.UU., n° de pedido G7573.), 1: 2 diluido con medio de cultivo celular, se añadió a cada pocillo. Los 384well-placas se colocaron durante 2 min en un agitador de microplacas orbital y se incubaron durante otros 10 min a temperatura ambiente para estabilizar la señal de luminiscencia. La luminiscencia se midió mediante lector de placas Envision (Perkin Elmer, EE.UU.). Los valores de CI50 se calcularon con el software Excel Fit (IDBS, Guildford, Reino Unido) de la serie de dilución de 3 veces que comprende al menos 8 concentraciones por duplicado. Los resultados se presentan en la Tabla 6.

Resultados:

1. La medición de las afinidades de unión a las CDK

30
35

Los constantes de disociación K_d de los compuestos de acuerdo con la presente invención para la unión a CDK9, CDK7 y CDK2, respectivamente, se resumen en la Tabla 4. Comparación de las constantes de unión de un compuesto especial de fórmula (I) para un número de diferentes CDK muestra que la unión de un compuesto a CKD9 es siempre más fuerte que la unión a otros CDK. Por lo tanto, un compuesto de fórmula (I) se une o interacciona de modo específico con CKD9 y al menos selectivamente con CDK9.

40

Tabla 4: Afinidad por CDK9, CDK7, y CDK2 de compuestos de acuerdo con la presente invención
Rango de actividad "a" significa, que los compuestos tienen (constante de disociación) una K_d <100 nM, rango de actividad "b" significa, que los compuestos tienen una K_d de entre 100 y 1000 nM, rango de actividad "c" significa que los compuestos tienen una K_d entre 1000 y 10000 nM, rango de actividad "d" significa que los compuestos tienen una K_d> 10000 nM; "n.t." significa que los compuestos no se han probado en este ensayo.

Tabla 4:

45

50

55

60

65

①	Nomenclatura	②	③	④	⑤
B1	4- (2-metoxifenil) -N-fenilpiridina-2-amina	c	n.t.	n.t.	n.t.
C1	4- (2-metoxifenil) -N- (3-nitrofenil) piridina-2-amina	b	b	n.t.	n.t.
D1	3 - [(4- (2-metoxifenil) piridina-2-il) amino] bencenosulfonamida	a	a	d	a
D2	N- (terc-butil) -3 - [(4- (4-fluoro-2-metoxifenil) piridina-2-il) amino] bencenosulfonamida	c	n.t.	d	n.t.
E1	4 - [(4- (2-metoxifenil) piridina-2-il) amino] bencenosulfonamida	b	a	d	a
F1	4- (2-metoxifenil) -N- (3- (metilsulfonil) fenil) piridina-2-amina	a	a	n.t.	b
G1	[3 - ((4- (4-fluoro-2-metoxifenil) piridina-2-il) amino) fenil] metanosulfonamida	a	a	d	b
G2	[3 - ((4- (2-metoxifenil) piridina-2-il) amino) fenil] metanosulfonamida	a	n.t.	d	a
G3	1- [3 - ((4- (4-fluoro-2-metoxifenil) piridina-2-il) amino) fenil] -N, N- dimetilmetanosulfonamida	a	n.t.	d	b
H1	2- [3 - ((4- (2-metoxifenil) piridina-2-il) amino) fenil] etanosulfonamida	a	n.t.	d	b
J1	N- [3 - ((4- (4-fluoro-2-metoxifenil) piridina-2-il) amino) fenil] metanosulfonamida	a	n.t.	c	a
J2	N- [3 - ((4- (4-fluoro-2-metoxifenil) piridina-2-il) amino) fenil] acetamida	a	n.t.	d	b
K1	1-[3 - ((4- (4-fluoro-2-metoxifenil) piridina-2-il) amino) fenil] -N- propilmetanosulfonamida	a	n.t.	d	b

- ① : Número de compuesto
 ② : CDK9 / Ciclina T1 (rango de actividad)
 ③ : CDK9 / Ciclina K (rango de actividad)
 ④ : CDK7 (rango de actividad)
 ⑤ : CDK2 (rango de actividad)

2. Medición de la concentración inhibitoria media máxima para las CDK en ensayos enzimáticos

Las actividades inhibitoras de los compuestos de acuerdo con la presente invención se muestran en la Tabla 5 como media máxima constante de inhibición (IC50) Los valores para la inhibición de CDK9, CDK1, CDK2, CDK4, CDK6 y CDK7, respectivamente.

Tabla 5: Inhibición de CDK9, CDK1, CDK2, CDK4, CDK6, CDK7 y de compuestos de acuerdo con la presente invención.

Rango de actividad "a" significa, que los compuestos tienen una IC50 (concentración inhibitoria al 50% del efecto máximo) <100 nM, rango de actividad "b" significa, que los compuestos tienen una IC50 entre 100 y 1000 nM, rango de actividad "c" significa que los compuestos tienen una IC50 entre 1000 y 10000 nM, rango de actividad "d" significa que los compuestos tienen una IC50 > 10000 nM; "n.t." significa que los compuestos no se han probado en este ensayo.

①	Nomenclatura	②	③	④	⑤	⑥	⑦
B1	4- (2-metoxifenil) -N-fenilpiridina-2-amina	c	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
C1	4- (2-metoxifenil) -N- (3-nitrofenil) piridina-2-amina	c	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
D1	3 - [(4- (2-metoxifenil) piridina-2-il) amino] bencenosulfonamida	a	c	b	d	d	d
E1	4 - [(4- (2-metoxifenil) piridina-2-il) amino] bencenosulfonamida	b	n.t.	a	n.t.	n.t.	d
F1	4- (2-metoxifenil) -N- (3- (metilsulfonil) fenil) piridina-2-amina	a	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
G1	[3 - ((4- (4-fluoro-2-metoxifenil) piridina-2-il) amino) fenil] metanosulfonamida	a	c	c	c	d	d
G2	[3 - ((4- (2-metoxifenil) piridina-2-il) amino) fenil] metanosulfonamida	a	n.t.	b	n.t.	n.t.	d
G3	1- [3 - ((4- (4-fluoro-2-metoxifenil) piridina-2-il) amino) fenil] -N, N- dimetilmetanosulfonamida	a	n.t.	c	n.t.	n.t.	d
H1	2- [3 - ((4- (2-metoxifenil) piridina-2-il) amino) fenil] etanosulfonamida	a	n.t.	c	n.t.	n.t.	d
J1	N- [3 - ((4- (4-fluoro-2-metoxifenil) piridina-2-il) amino) fenil] metanosulfonamida	a	n.t.	b	n.t.	n.t.	d
J2	N- [3 - ((4- (4-fluoro-2-metoxifenil) piridina-2-il) amino) fenil] acetamida	a	n.t.	b	n.t.	n.t.	d
K1	1-[3 - ((4- (4-fluoro-2-metoxifenil) piridina-2-il) amino) fenil] -N- propilmetanosulfonamida	b	n.t.	c	n.t.	n.t.	d

- ① : Número de compuesto
 ② : CDK9 ensayo LANCE (rango de actividad)
 ③ : CDK1 ensayo LANCE (rango de actividad)
 ④ : CDK2 ensayo LANCE (rango de actividad)
 ⑤ : CDK4 ensayo LANCE (rango de actividad)
 ⑥ : CDK6 ensayo LANCE (rango de actividad)
 ⑦ : CDK7 ensayo LANCE (rango de actividad)

3. Ensayos celulares

La actividad celular de los compuestos según la presente invención se muestran en la Tabla 6 como valores de media-máxima constante de inhibición (IC50) sobre la liberación de TNF alfa inducida por LPS en PBMC, NF-kappaB activación del gen indicador, la actividad CDK9 celular (ARN polimerasa II fosforilación Ser2), y la viabilidad celular en células Hela o MDAMB468, respectivamente.

Tabla 6: Inhibición de la liberación de TNF alfa inducida por LPS en PBMC, NF-kappaB activación reportera de genes, la actividad CDK9 celular (RNA polimerasa II fosforilación Ser2), y la viabilidad celular en células Hela- o MDAMB468 por los compuestos de acuerdo con la presente invención.

El rango de actividad "a" significa, que los compuestos tienen una IC50 <100 nM, rango de actividad "b" significa, que los compuestos tienen una IC50 entre 100 y 1000 nM, rango de actividad "c" significa que los compuestos no tienen una IC50 entre 1000 y 10000 nM, rango de actividad "d" significa que los compuestos tienen una IC50 > 10000 nM; "n.t." significa que los compuestos no se han probado en este ensayo.

	①	Nomenclatura	②	③	④	⑤	⑥
5	B1	4- (2-metoxifenil) -N-fenilpiridina-2-amina	d	d	n.t.	n.t.	d
	C1	4- (2-metoxifenil) -N- (3-nitrofenil) piridina-2-amina	c	c	n.t.	n.t.	d
10	D1	3 - [(4- (2-metoxifenil) piridina-2-il) amino] bencenosulfonamida	b	b	c	b	b
	E1	4 - [(4- (2-metoxifenil) piridina-2-il) amino] bencenosulfonamida	c	c	n.t.	d	c
15	F1	4- (2-metoxifenil) -N- (3- (metilsulfonyl) fenil) piridina-2-amina	c	c	n.t.	c	c
20	G1	[3 - ((4- (4-fluoro-2-metoxifenil) piridina-2-il) amino) fenil] metanosulfonamida	b	b	b	c	c
	G3	1- [3 - ((4- (4-fluoro-2-metoxifenil) piridina-2-il) amino) fenil] -N, N- dimetilmetanosulfonamida	n.t.	n.t.	n.t.	d	c
25	J1	N- [3 - ((4- (4-fluoro-2-metoxifenil) piridina-2-il) amino) fenil] metanosulfonamida	n.t.	n.t.	n.t.	c	c
	J2	N- [3 - ((4- (4-fluoro-2-metoxifenil) piridina-2-il) amino) fenil] acetamida	n.t.	n.t.	n.t.	d	c
30	K1	[3 - ((4- (4-fluoro-2-metoxifenil) piridina-2-il) amino) fenil] -N- propilmetanosulfonamida	n.t.	n.t.	n.t.	d	d

35

① : Número de compuesto

② : Liberación de TNF alfa (rango de actividad)

③ : Activación de NF-kappaB (rango de actividad)

40 ④ : Polimerasa ARN II Ser2 fosforilación (rango de actividad)

⑤ : Viabilidad celular - Células Hela (rango de actividad)

⑥ : Viabilidad celular - células MDAMB468 (rango de actividad)

45

50

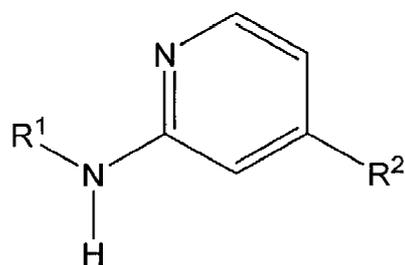
55

60

65

Reivindicaciones

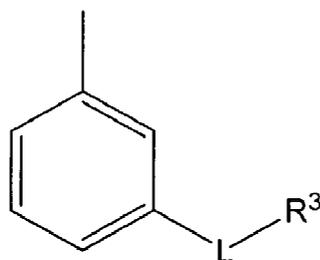
1. Los compuestos de fórmula general (I),



Formula (I)

donde

R1 representa

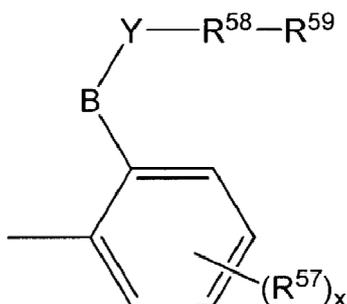


donde

L es un enlace, -CH2-, -CH2CH2-;

R3 es -SO2NH2, -SO2NH (CH3), -SO2N (CH3) 2, -NHSO2CH3, -SO2CH3, -SO (NH) CH3;

R2 es



donde el grupo -B-Y-R58-R59 es -OCH3, -OCH2CH3, -OCH2CH2CH3, -OCH2CH2CH2CH3, -OCH (CH3) 2, -OPh, -OCH2Ph, -OCH2 (4-piridilo);

R57 es -H, -F, o -Cl;

x es 0, 1, o 2.

2. Compuesto según la reclamación 1, donde el compuesto se selecciona del grupo de compuestos que comprende:

3 - [(4- (2-metoxifenil) piridina-2-il) amino] bencenosulfonamida, 4- (2-metoxifenil) -N- (3- (metilsulfonyl) fenil) piridina-2-amina, [3 - ((4- (4-fluoro-2-metoxifenil) piridina-2-il) amino) fenil] metanosulfonamida, [3 - ((4- (2-metoxifenil) piridina-2-il) amino) fenil] metanosulfonamida, 2- [3 - ((4- (2-metoxifenil) piridina-2-il) amino) fenil] etanosulfonamida, 1- [3 - ((4- (4-fluoro-2-metoxifenil) piridina-2-il) amino) fenil] -N, N-dimetilmetanosulfonamida, y N- [3 - ((4- (4-fluoro-2-metoxifenil) piridina-2-il) amino) fenil] metano-sulfonamida.

3. Compuesto según la reclamación 1 o 2 para uso como agente farmacéuticamente activo.

4. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reclamaciones 1 a 3 para uso en la profilaxis y / o tratamiento de enfermedades infecciosas, incluidas las enfermedades oportunistas, enfermedades inmunológicas, enfermedades autoinmunes, enfermedades cardiovasculares, enfermedades de proliferación celular, la inflamación, la disfunción eréctil celular y accidente cerebrovascular.

5. Compuesto para uso según la reclamación 4, en la que la enfermedad proliferativa se selecciona del grupo que comprende o que consiste en:

adenocarcinoma, melanoma coroideo, leucemia aguda, neurinoma acústico, el carcinoma ampular, carcinoma anal, astrocitoma, carcinoma de células basales, cáncer de páncreas, tumores desmoides, cáncer de vejiga, carcinoma bronquial, cáncer de mama, linfoma de Burkitt, cáncer corpus, de copa síndrome (carcinoma de origen primario desconocido), cáncer colorrectal, cáncer de intestino delgado, los pequeños tumores intestinales, cáncer de ovario, carcinoma endometrial, ependimoma, tipos de cáncer epitelial, tumores de Ewing, tumores gastrointestinales, cáncer gástrico, cáncer de vesícula biliar, carcinomas de vesícula biliar, útero el cáncer, el cáncer de cuello de útero, el cuello uterino, los glioblastomas, tumores ginecológicos, oído, tumores en la nariz y de la garganta, neoplasias hematológicas, leucemia de células peludas, cáncer de la uretra, cáncer de piel, cáncer de testículo piel, tumores cerebrales (gliomas), metástasis cerebrales, cáncer testicular, tumor de hipófisis, carcinoides, sarcoma de Kaposi, cáncer de laringe, tumores de células germinales, cáncer de huesos, cáncer colorrectal, tumores de cabeza y cuello (tumores del oído, la nariz y la zona de la garganta), carcinoma de colon, craneofaringioma, el cáncer oral (cáncer en el área de la boca y en labios), cáncer del sistema nervioso central, cáncer de hígado, metástasis de hígado, leucemia, tumor del párpado, cáncer de pulmón, cáncer de ganglios linfáticos (linfomas de Hodgkin / de no Hodgkin), linfomas, cáncer de estómago, melanoma maligno, neoplasia maligna, tumores malignos gastrointestinales vías, carcinoma de mama, cáncer de recto, loblastomas medul-, melanoma, meningiomas, enfermedad de Hodgkin, micosis fungoide, cáncer nasal, neurinoma, neuroblastoma, cáncer de riñón, carcinomas de células renales, linfomas no Hodgkin, oligodendroglioma, carcinoma de esófago, carcinomas osteolíticas y carcinomas osteoplástico, osteosarcomas, carcinoma ovárica, carcinoma de páncreas, cáncer de pene, plasmocitoma, cáncer de próstata, cáncer de faringe, carcinoma rectal, retinoblastoma, cáncer vaginal, carcinoma de tiroides, enfermedad Schneeberger, cáncer de esófago, spinalioma, linfoma de células T (micosis fungoide) , timoma, carcinoma de trompa, tumores oculares, cáncer de la uretra, los tumores urológicos, noma urotelial carcinógena, cáncer de vulva, el aspecto de verrugas, tumores de partes blandas, sarcoma de tejidos blandos, tumor de Wilms, carcinoma de cuello uterino, cáncer de lengua, carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular invasivo , el carcinoma ductal in situ, carcinoma lobular in situ, carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma de pulmón no microcítico, adenoma bronquial, blastoma pleuropulmonar, mesotelioma, glioma del tronco cerebral, el glioma hipotalámico, astrocitoma cerebeloso y cerebral astrocyto- ma, tumores neuroectodérmicos, tumores pineales, sarcoma del útero, cáncer de las glándulas salivales, las glándulas anales adenocarcinomas, tumores de mastocitos, tumores de la pelvis, tumores de uréter, cánceres hereditarios papilares renales, cánceres renales papilares esporádicos, el melanoma intraocular, carcinoma hepatocelular (carcinomas de células hepáticas con o sin variante fibrolamelar), colangiocarcinoma (carcinoma de conducto biliar intrahepático), colangitis o carcinoma hepatocelular mixto, carcinoma de células escamosas, melanoma maligno, cáncer de piel de células de Merkel, cáncer de piel de linfoma no melanoma, cáncer de hipofaringe, cáncer de la nasofaringe, cáncer de orofaringe, cáncer de la cavidad oral, cáncer de células escamosas, melanoma oral, rlinfoma elacionada con el SIDA, linfoma cutáneo de células T, linfoma del sistema nervioso central, histiocitoma fibroso maligno, linfosarcoma, rbadomiosarcoma, histiocitosis maligna, fibrosarcoma, hemangiosarcoma, hemangiopericitoma, leiomiosarcoma., carcinoma mamario canino y felino carcinoma mamario.

6. Composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto según la reclamación 1 o 2 como ingrediente activo, junto con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, excipiente y / o diluyente.

7. Composición farmacéutica según la reclamación 6 que comprende además uno o más agentes anti-tumorales.