

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 571 779**

51 Int. Cl.:

C07D 213/80	(2006.01) A61P 31/20	(2006.01)
C07D 213/82	(2006.01) A61P 35/02	(2006.01)
A61K 31/44	(2006.01) A61P 35/04	(2006.01)
A61P 5/48	(2006.01) C07D 405/04	(2006.01)
A61P 11/06	(2006.01) C07D 405/12	(2006.01)
A61P 17/04	(2006.01) C07D 409/04	(2006.01)
A61P 17/06	(2006.01) C07D 409/14	(2006.01)
A61P 29/00	(2006.01)	
A61P 31/14	(2006.01)	
A61P 31/18	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.12.2003** **E 03767297 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.03.2016** **EP 1569907**

54 Título: **Inhibidores de cinasa a base de nicotinamida**

30 Prioridad:

13.12.2002 AU 2002953330
17.12.2002 AU 2002953385
26.06.2003 US 483400 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.05.2016

73 Titular/es:

YM BIOSCIENCES AUSTRALIA PTY LTD (100.0%)
2ND FLOOR-499 ST. KILDA ROAD
MELBOURNE, VICTORIA 3004, AU

72 Inventor/es:

BURNS, CHRISTOPHER, JOHN y
KLING, MARCEL, ROBERT

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 571 779 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de cinasa a base de nicotinamida

5 Campo de la invención

La presente invención implica compuestos representados por la Fórmula (I) en el presente documento a continuación, composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y su uso en métodos de supresión del crecimiento de cánceres y otras enfermedades proliferativas.

10 Antecedentes de la invención

La proliferación celular normal es un equilibrio bien controlado entre la tasa de progresión del ciclo celular y la muerte celular programada (apoptosis). Este equilibrio se mantiene mediante la transmisión apropiada de las señales extracelulares por la circuitería de transducción de señales intracelulares. En los tumores este equilibrio se altera ya sea por la finalización incontrolada del ciclo celular o por la pérdida de la muerte celular apoptótica normal. En muchos casos esta desregulación se produce por la activación autónoma de la circuitería de transducción de señales intracelulares que controla las vías del ciclo celular y de la apoptosis. Los miembros de la familia de proteína-cinasas son fundamentales para la regulación de estas vías y los compuestos que se dirigen a esas cinasas implicadas en esta regulación son una vía prometedora para la generación de tratamientos para enfermedades hiperproliferativas tales como el cáncer.

Las proteína-cinasas son una familia de enzimas que catalizan la fosforilación de restos específicos en las proteínas. En general, las proteína-cinasas se dividen en varios grupos; las que fosforilan preferentemente restos de serina y/o treonina, las que fosforilan preferentemente restos de tirosina y las que fosforilan tanto restos de tirosina como de Ser/Thr. Las proteína-cinasas son, por tanto, elementos clave en las vías de transducción de señales responsables de la transducción de señales extracelulares, incluyendo la acción de las citocinas sobre sus receptores, a los núcleos, lo que desencadena diversos acontecimientos biológicos. Las muchas funciones de las proteína-cinasas en la fisiología celular normal incluyen el control del ciclo celular y el crecimiento celular, la diferenciación, la apoptosis, la movilidad celular y la mitogénesis.

Se ha implicado a la actividad proteína-cinasa inapropiadamente alta en muchas enfermedades que son resultado de la función celular anormal. Esto podría surgir ya sea directa o indirectamente, por ejemplo, por el fallo de los mecanismos de control apropiados para una cinasa, relacionadas por ejemplo con la mutación, la sobreexpresión o la activación inapropiada de la enzima; o por sobre o subproducción de citocinas o factores de crecimiento que también participan en la transducción de señales corriente arriba o corriente abajo de las cinasas. En todos estos casos, podría esperarse que la inhibición selectiva de la acción de la cinasa tenga un efecto beneficioso. Las enfermedades en las que se ha implicado a la actividad anómala de la cinasa incluyen: diabetes; reestenosis; aterosclerosis; fibrosis del hígado y del riñón; enfermedades oculares; trastornos mielo- y linfoproliferativos; cáncer tal como el cáncer de próstata, el cáncer de colon, el cáncer de mama, el cáncer de cabeza y cuello, la leucemia y el linfoma; y enfermedades autoinmunes tales como la dermatitis atópica, el asma, la artritis reumatoide, la enfermedad de Crohn, la psoriasis, el síndrome de Crouzon, la acondroplasia y la displasia tanatofórica.

Las proteína-cinasas incluyen, por ejemplo, pero no se limitan a, miembros de la familia proteína-tirosina-cinasa (PTK), que a su vez pueden dividirse en las PTK citoplasmáticas (CTK) y las PTK receptoras (RTK). Las PTK citoplasmáticas incluyen la familia SRC (que incluye: BLK; FGR; FYN; HCK; LCK; LYN; SRC; YES y YRK); la Familia BRK (que incluye: BRK; FRK, SAD y SRM); la familia CSK (que incluye: CSK y CTK); la familia BTK (que incluye BTK; ITK; TEC; MKK2 y TXK), la familia de cinasas Janus, (que incluye: JAK1, JAK2, JAK3 y Tyk2), la familia FAK (que incluye, FAK y FYK2); la familia Fes (que incluye FES y FER), la familia ZAP70 (que incluye ZAP70 y SYK); la familia ACK (que incluye ACK1 y ACK2) y la familia Abl (que incluye ABL y ARG). La familia RTK incluye a la familia del Receptor de EGF (que incluye, EGFR, HER2, HER3 y HER4); la familia del Receptor de Insulina (que incluye INS-R y IGF1-R); la familia del Receptor PDGF (que incluye PDGFR α , PDGFR β , CSF1R, KIT, FLK2); la familia del Receptor de VEGF (que incluye; FLT1, FLK1 y FLT4); la familia del Receptor de FGF (que incluye FGFR1, FGFR2, FGFR3 y FGFR4); la familia CCK4 (que incluye CCK4); la familia MET (que incluye MET y RON); la familia TRK (que incluye TRKA, TRKB y TRKC); la familia AXL (incluyendo AXL, MER y SKY); la familia TIE/TEK (que incluye TIE y TIE2/TEK); la familia EPH (que incluye EPHA1, EPHA2, EPHA3, EPHA4, EPHA5, EPHA6, EPHA7, EPHA8, EPHB1, EPHB2, EPHB3, EPHB4, EPHB5, EPHB6); la familia RYK (que incluye RYK); la familia MCK (que incluye MCK y TYR010); la familia ROS (que incluye ROS); la familia RET (que incluye, RET); la familia LTK (que incluye LTK y ALK); la familia ROR (que incluye ROR1 y ROR2); la familia Musk (que incluye Musk); la familia LMR que incluye LMR1, LMR2 y LMR3) y la familia SuRTK106 (que incluye SuRTK106).

De forma similar, las cinasas específicas de serina/treonina (STK) comprenden varias subfamilias distintas, incluyendo; las cinasas reguladas por señales extracelulares, (p42/ERK2 y p44/ERK1); la cinasa c-Jun NH2-terminal (JNK); las proteína-cinasas de unión al elemento sensible a AMPc (CREBK); la cinasa dependiente de AMPc (CAPK); la proteína-cinasa activada por la proteína-cinasa activada por mitógenos (MAPK y relacionadas); la proteína-cinasa activada por estrés p38/SAPK2; la cinasa activada por mitógenos y estrés (MSK); las proteína-

cinastas, PKA, PKC y PKB entre otras. De forma adicional, los genomas de varios organismos patógenos poseen genes que codifican proteína-cinastas. Por ejemplo, parece que el parásito de la malaria *Plasmodium falciparum* y virus tales como el virus VPH y el de la hepatitis llevan genes relacionados con cinastas.

5 En una realización, un compuesto de la invención se usa en el tratamiento de sarcomas, carcinomas y/o leucemias. Los trastornos a modo de ejemplo para los que el método objeto puede usarse solo o como parte de una pauta de tratamiento incluyen: fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiomasarcoma, rabdomiosarcoma, carcinoma de colon, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de glándulas sudoríparas, carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma de vías biliares, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilms, cáncer cervical, tumor testicular, carcinoma pulmonar, carcinoma pulmonar de células pequeñas, carcinoma de vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neurinoma del acústico, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma y retinoblastoma.

En ciertas realizaciones, un compuesto de la invención se usa para tratar trastornos tales como los carcinomas que se forman a partir del tejido de la mama, la próstata, el riñón, la vejiga o el colon.

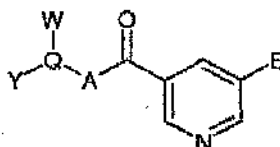
En otras realizaciones, un compuesto de la invención se usa para tratar trastornos hiperplásicos o neoplásicos que surgen en el tejido adiposo, tales como los tumores de células adiposas, por ejemplo, lipomas, fibrolipomas, lipoblastomas, lipomatosis, hibernomas, hemangiomas y/o liposarcomas.

Sumario de la invención

Los presentes inventores han descubierto que un grupo de compuestos a base de un armazón de piridina disustituido son inhibidores del crecimiento y la proliferación de las células cancerosas.

La invención se define por el alcance de las reivindicaciones. Se proporciona divulgación que va más allá del alcance de las reivindicaciones solo por referencia.

En consecuencia, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula general



I

o profármacos, sales, hidratos, solvatos, formas cristalinas o diastereómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

A se selecciona entre O, S, NR₁, donde R₁ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₄;

B es arilo, hetarilo opcionalmente sustituido con 0-3 sustituyentes elegidos independientemente entre halógeno, alquilo C₁₋₄, CF₃, CN, arilo, hetarilo, OH, OCF₃, O-alquilo C₁₋₄, O-alquil C₂₋₅NR₂R₃, Oarilo, Ohetarilo, CC₂R₂, CONR₂R₃, NR₂R₃, alquil C₁₋₄NR₂R₃, NR₄-alquil C₁₋₄NR₂R₃, NR₂COR₃, OC(O)NR₂R₃, NR₄CONR₂R₃, MR₂SO₂R₃; y R₂, R₃ son cada uno independientemente H, alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄ heterociclilo, arilo, hetarilo, alquil C₁₋₄ arilo, alquil C₁₋₄ hetarilo, o pueden estar unidos para formar un anillo de 3-8 miembros opcionalmente sustituido que contiene opcionalmente un átomo seleccionado entre O, S, NR₅; y R₄ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₄; y R₅ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₄;

Q es un enlace o alquilo C₁₋₄;

W se selecciona entre H, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₆; donde el alquilo C₁₋₄ o el alquenilo C₂₋₆ pueden estar opcionalmente sustituidos con alquilo C₁₋₄, OH, O-alquilo C₁₋₄, NR₆C(O)R₇, CONR₆R₇, OR₆, NR₆R₇; y R₆ y R₇ son cada uno independientemente H, alquilo C₁₋₄, alquil cicloalquilo, alquil C₁₋₄ heterociclilo, arilo, hetarilo, o pueden estar unidos para formar un anillo de 3-8 miembros opcionalmente sustituido que contiene opcionalmente un átomo seleccionado entre O, S, NR₈ y R₈ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₄;

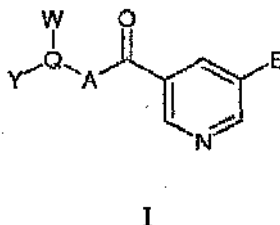
Y es H, arilo o hetarilo opcionalmente sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo C₁₋₄, CF₃, arilo, hetarilo, OH, OCF₃, CN, alquinilo C₂₋₄, O-alquilo C₁₋₄, O-alquil C₂₋₅NR₉R₁₀, Oarilo, Ohetarilo, CO₂R₉, CONR₉R₁₀, NR₉R₁₀, alquil C₁₋₄NR₉R₂₀, NR₁₁-alquil C₁₋₄NR₉R₁₀, NR₉COR₁₀, NR₁₁COMR₉R₁₀, NR₉SO₂R₁₀; y R₉, R₁₀ son cada uno independientemente H, alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄ heterociclilo, arilo, hetarilo, alquil C₁₋₄ arilo, alquil C₁₋₄ hetarilo, o pueden estar unidos para formar un anillo de 3-8 miembros opcionalmente sustituido que contiene opcionalmente un átomo seleccionado entre O, S, NR₁₂; y R₁₁ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₄; y R₁₂ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₄.

En un aspecto, la presente invención proporciona una composición que comprende un vehículo y al menos un compuesto de la invención.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método de tratamiento de una patología asociada a tirosina-cinasas en un sujeto.

Descripción detallada de la invención

Se desvela un compuesto de fórmula general



o profármacos, sales, hidratos, solvatos, formas cristalinas o diastereómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

A se selecciona entre O, S, NR₁, donde R₁ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₄;

B es arilo, hetarilo opcionalmente sustituido con 0-3 sustituyentes elegidos independientemente entre halógeno, alquilo C₁₋₄, CF₃, CN, arilo, hetarilo, OH, OCF₃, O-alquilo C₁₋₄, O-alquil C₂₋₅NR₂R₃, Oarilo, Ohetarilo, CO₂R₂, CONR₂R₃, NR₂R₃, alquil C₁₋₄NR₂R₃, NR₄-alquil C₁₋₄NR₂R₃, NR₂COR₃, OC(O)NR₂R₃, NR₄CONR₂R₃, NR₂SO₂R₃, y R₂, R₃ son cada uno independientemente H, alquilo C₁₋₄, alquil heterociclilo, arilo, hetarilo, alquil C₁₋₄ arilo, alquil C₁₋₄ hetarilo, o pueden estar unidos para formar un anillo de 3-8 miembros opcionalmente sustituido que contiene opcionalmente un átomo seleccionado entre O, S, NR₅; y R₄ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₄; y R₅ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₄;

Q es un enlace o alquilo C₁₋₄;

W se selecciona entre H; alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₆; donde el alquilo C₁₋₄ o el alquenilo C₂₋₆ pueden estar opcionalmente sustituidos con alquilo C₁₋₄, OH, O-alquilo C₁₋₄, NR₆C(O)R₇, CONR₆R₇, OR₆, NR₆R₇; y R₆ y R₇ son cada uno independientemente H, alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄ cicloalquilo, alquil C₁₋₄ heterociclilo, arilo, hetarilo, o pueden estar unidos para formar un anillo de 3-8 miembros opcionalmente sustituido que contiene opcionalmente un átomo seleccionado entre O, S, NR₈ y R₈ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₄;

Y es H, arilo o hetarilo opcionalmente sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo C₁₋₄, CF₃, arilo, hetarilo, OH, OCF₃, CN, alquinilo C₂₋₄, O-alquilo C₁₋₄, O-alquil C₂₋₅NR₉R₁₀, Oarilo, Ohetarilo, CO₂R₉, CONR₉R₁₀, NR₉R₁₀, alquil C₁₋₄NR₉R₂₀, NR₁₁-alquil C₁₋₄NR₉R₁₀, NR₉COR₁₀, NR₁₁CONR₉R₁₀, NR₉SO₂R₁₀; y R₉, R₁₀ son cada uno independientemente H, alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄ heterociclilo, arilo, hetarilo, alquil C₁₋₄ arilo, alquil C₁₋₄ hetarilo, o pueden estar unidos para formar un anillo de 3-8 miembros opcionalmente sustituido que contiene opcionalmente un átomo seleccionado entre O, S, NR₁₂; y R₁₁ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₄; y R₁₂ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₄.

En la descripción anterior se apreciará que:

Alquilo C₁₋₄ significa una cadena alquílica lineal o ramificada sin sustituir u opcionalmente sustituida.

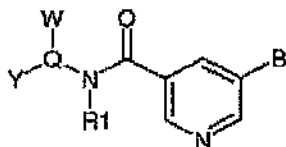
Arilo significa fenilo o naftilo sin sustituir u opcionalmente sustituidos.

Hetarilo significa un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros sin sustituir u opcionalmente sustituido que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre O, N, S. Cicloalquilo significa un anillo saturado de 3-8 miembros.

Heterociclilo significa un anillo saturado de 3-8 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, S, NR13, donde R13 es H, alquilo C₁₋₄, arilo, hetarilo.

Preferentemente, el compuesto se selecciona entre los compuestos de la Tabla 1 y la Tabla 2.

También se desvela un compuesto seleccionado entre compuestos de fórmula general II.



II

o profármacos, sales, hidratos, solvatos, formas cristalinas o diastereómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

R1 se selecciona entre H, alquilo C₁₋₄;

B es arilo, hetarilo opcionalmente sustituido con 0-3 sustituyentes elegidos independientemente entre halógeno, alquilo C₁₋₄, CF₃, CN, arilo, hetarilo, OH, OCF₃, O-alquilo C₁₋₄, O-alquil C₂₋₅NR2R3, Oarilo, Ohetarilo, CO₂R2, CONR2R3, NR2R3, alquil C₁₋₄NR2R3, NR4-alquil C₁₋₄NR2R3, NR2COR3, NR4CONR2R3, NR2SO₂R3, y R2, R3 son cada uno independientemente H, alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄ heterociclilo, arilo, hetarilo, alquil C₁₋₄ arilo, alquil C₁₋₄ hetarilo, o pueden estar unidos para formar un anillo de 3-8 miembros opcionalmente sustituido que contiene opcionalmente un átomo seleccionado entre O, S, NR5; y R4 se selecciona entre H, alquilo C₁₋₄; y R5 se selecciona entre H, alquilo C₁₋₄;

Q es un enlace o alquilo C₁₋₄;

W se selecciona entre H, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₆; donde el alquilo C₁₋₄ o el alqueno C₂₋₆ pueden estar opcionalmente sustituidos con alquilo C₁₋₄, OH, O-alquilo C₁₋₄, NR6R7; y R6 y R7 son cada uno independientemente H, alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄ cicloalquilo, alquil heterociclilo, arilo, hetarilo, o pueden estar unidos para formar un anillo de 3-8 miembros opcionalmente sustituido que contiene opcionalmente un átomo seleccionado entre O, S, NR8 y R8 se selecciona entre H, alquilo C₁₋₄;

Y es H, arilo o hetarilo opcionalmente sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo C₁₋₄, CF₃, arilo, hetarilo, OH, OCF₃, O-alquilo C₁₋₄, O-alquil C₂₋₅NR9R10, Oarilo, Ohetarilo, CO₂R9, CONR9R10, NR9R10, alquil C₁₋₄NR9R20, NR11-alquil C₁₋₄NR9R10, NR9COR10, NR11CONR9R10, NR9SO₂R10; y R9, R10 son cada uno independientemente H, alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄ heterociclilo, arilo, hetarilo, alquil C₁₋₄ arilo, alquil C₁₋₄ hetarilo, o pueden estar unidos para formar un anillo de 3-8 miembros opcionalmente sustituido que contiene opcionalmente un átomo seleccionado entre O, S, NR12; y R11 se selecciona entre H, alquilo C₁₋₄; y R12 se selecciona entre H, alquilo C₁₋₄.

En la descripción anterior se apreciará que:

Alquilo C₁₋₄ significa una cadena alquílica lineal o ramificada sin sustituir u opcionalmente sustituida.

Arilo significa fenilo o naftilo sin sustituir u opcionalmente sustituidos.

Hetarilo significa un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros sin sustituir u opcionalmente sustituido que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre O, N, S.

Cicloalquilo significa un anillo saturado de 3-8 miembros.

Heterociclilo significa un anillo saturado de 3-8 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, S, NR13, donde R13 es H, alquilo C₁₋₄, arilo, hetarilo.

Los compuestos de la presente invención incluyen todos los isómeros conformacionales (por ejemplo, los isómeros cis y trans). Los compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos y, por tanto, pueden existir en diferentes formas enantioméricas y diastereoméricas. La presente invención se refiere al uso de todos los isómeros ópticos y los estereoisómeros de los compuestos de la presente invención, y las mezclas de los mismos, y a todas las composiciones farmacéuticas y los métodos de tratamiento que pueden emplearlos o contenerlos. Los

compuestos de fórmula I también pueden existir como tautómeros. La presente invención se refiere al uso de todos los tautómeros de este tipo y las mezclas de los mismos.

La presente divulgación también abarca composiciones farmacéuticas que contienen profármacos de compuestos de fórmula I. La presente divulgación también abarca métodos de tratamiento o prevención de trastornos que pueden tratarse o prevenirse mediante la inhibición de proteína-cinasas que comprenden administrar profármacos de compuestos de fórmula I. Los compuestos de fórmula I que tienen grupos amino, amido, hidroxilo o ácido carboxílico libres pueden convertirse en profármacos. Los profármacos incluyen los compuestos en los que un resto de aminoácido o una cadena polipeptídica de dos o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) restos de aminoácidos están unidos covalentemente a través de enlaces peptídicos a los grupos amino, hidroxilo y ácido carboxílico libres de los compuestos de fórmula I. Los restos de aminoácidos incluyen los 20 aminoácidos de origen natural indicados habitualmente por símbolos de tres letras y también incluyen, 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina, homocisteína, homoserina, ornitina y sulfona de metionina. Los profármacos también incluyen compuestos en los que carbonatos, carbamatos, amidas y ésteres de alquilo están unidos covalentemente a los sustituyentes de fórmula I anteriores a través de la cadena lateral de carbono de carbonilo del profármaco. Los profármacos también incluyen derivados de fosfato de compuestos de fórmula I (tales como ácidos, sales de ácidos o ésteres) unidos a través de un enlace fósforo-oxígeno a un hidroxilo libre de los compuestos de fórmula I. Los profármacos también incluyen compuestos en los que restos aciloxialquilo o fosfonooxialquilo están unidos covalentemente a compuestos de fórmula I que poseen un grupo hidroxilo libre. Los restos aciloxialquilo o fosfonooxialquilo también pueden estar unidos covalentemente a compuestos de fórmula I que poseen un anillo de piridilo a través de la formación de una sal de N-(aciloxialquil)- o N-(fosfonooxialquil)-piridinio. La presente divulgación también abarca composiciones farmacéuticas que contienen profármacos de compuestos de fórmula I.

En un segundo aspecto, la presente invención proporciona una composición que comprende un vehículo y al menos un compuesto de la invención.

En un tercer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método de tratamiento de una patología asociada a tirosina-cinasas.

En una realización preferida de la presente invención, la patología se selecciona entre el grupo que consiste en Atopia, tal como el Asma Alérgico, la Dermatitis Atópica (Eccema) y la Rinitis Alérgica; Hipersensibilidad Mediada por Células, tal como la Dermatitis Alérgica de Contacto y la Neumonitis por Hipersensibilidad; Enfermedades Reumáticas, tales como el Lupus Eritematoso Sistémico (LES), la Artritis Reumatoide, la Artritis Juvenil, el Síndrome de Sjogren, la Esclerodermia, la Polimiositis, la Espondilitis Anquilosante, la Artritis Psoriásica; otras enfermedades autoinmunes tales como la diabetes de tipo I, los trastornos tiroideos autoinmunes y la enfermedad de Alzheimer; Enfermedades Virales, tales como el Virus de Epstein Barr (VEB), la Hepatitis B, la Hepatitis C, el VIH, el VLTH 1, el Virus de la Varicela-Zóster (VVZ), el Virus del Papiloma Humano (VPH); Cáncer, tal como el fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomioma, rabdomiosarcoma, carcinoma de colon, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de glándulas sudoríparas, carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma de vías biliares, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilms, cáncer cervical, tumor testicular, carcinoma pulmonar, carcinoma pulmonar de células pequeñas, carcinoma de vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neurinoma del acústico, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma y retinoblastoma, y carcinomas que se forman a partir del tejido de la mama, la próstata, el riñón, la vejiga o el colon, y trastornos neoplásicos que surgen en el tejido adiposo, tales como los tumores de células adiposas, por ejemplo, lipomas, fibrolipomas, lipoblastomas, lipomatosis, hibernomas, hemangiomas y/o liposarcomas.

Como se usa en el presente documento, la expresión "patología asociada a tirosina-cinasas" se refiere a los trastornos que son resultado de la actividad tirosina-cinasa anómala y/o que se alivian mediante la inhibición de una o más de estas enzimas.

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden al menos uno de los compuestos de la invención capaces de tratar un trastorno asociado a cinasas en una cantidad eficaz a este efecto, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones de la presente invención pueden contener otros agentes terapéuticos como se describen a continuación y pueden formularse, por ejemplo, mediante el empleo de vehículos o diluyentes sólidos o líquidos convencionales, así como aditivos farmacéuticos de un tipo apropiado para el modo de administración deseado (por ejemplo, excipientes, aglutinantes, conservantes, estabilizantes, sabores, etc.) de acuerdo con técnicas tales como aquellas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica.

Los compuestos de la invención pueden administrarse por cualquier medio adecuado, por ejemplo, por vía oral, tal como en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos o polvos; por vía sublingual; por vía bucal; por vía parenteral, tal

como por inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular o intracisternal, o técnicas de infusión (por ejemplo, como soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas inyectables estériles); por vía nasal tal como por pulverización para inhalación; por vía tópica, tal como en forma de una crema o pomada o por vía rectal tal como en forma de supositorios; en formulaciones de dosificación unitaria que contengan vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables no tóxicos. Los compuestos pueden administrarse, por ejemplo, en una forma adecuada para la liberación inmediata o la liberación prolongada. La liberación inmediata o la liberación prolongada pueden conseguirse mediante el uso de composiciones farmacéuticas adecuadas que comprendan los presentes compuestos, o, en particular en el caso de la liberación prolongada, mediante el uso de dispositivos tales como los implantes subcutáneos o las bombas osmóticas.

Además de los primates, tales como los seres humanos, puede tratarse otros diversos mamíferos de acuerdo con el método de la presente invención. Por ejemplo, pueden tratarse mamíferos incluyendo, pero no limitados a, vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, cobayas, ratas u otras especies bovinas, ovinas, equinas, caninas, felinas, roedoras o murinas. Sin embargo, el método también puede practicarse en otras especies, tales como las especies aviares (por ejemplo, pollos).

Las enfermedades y afecciones asociadas a la inflamación y la infección pueden tratarse usando el método de la presente invención. En una realización preferida, la enfermedad o afección es una en la que las acciones de eosinófilos y/o linfocitos deben inhibirse o promoverse, para modular la respuesta inflamatoria.

Los sujetos tratados en los métodos anteriores, en los que se desea la inhibición del crecimiento celular, son mamíferos, incluyendo, pero no limitados a, vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, cobayas, ratas u otras especies bovinas, ovinas, equinas, caninas, felinas, roedoras o murinas y, preferentemente, un ser humano, hombre o mujer.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de la composición objeto que provoca la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que se esté buscando por el investigador, veterinario, doctor en medicina u otro profesional clínico.

Se pretende que el término "composición", como se usa en el presente documento, abarque un producto que comprenda los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que sea resultado, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Mediante "farmacéuticamente aceptable" se pretende indicar que el vehículo, diluyente o excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para el receptor de los mismos.

Debe entenderse que las expresiones "administración de" y/o "administrar un" compuesto significan proporcionar un compuesto de la invención al individuo que necesite tratamiento.

Las composiciones farmacéuticas para la administración de los compuestos de la presente invención pueden presentarse convenientemente en una forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Todos los métodos incluyen la etapa de asociar el principio activo con el vehículo, que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan asociando uniforme e íntimamente el principio activo con un vehículo líquido o un vehículo sólido finamente dividido, o ambos, y después, si es necesario, conformando el producto en la formulación deseada. En la composición farmacéutica el compuesto activo objeto está incluido en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado sobre el proceso o afección de las enfermedades. Como se usa en el presente documento, se pretende que el término "composición" abarque un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que sea resultado, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

Las composiciones farmacéuticas que contienen el principio activo pueden estar en una forma adecuada para su uso oral, por ejemplo, en forma de comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones que tienen por objeto el uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados entre el grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y de sabor agradable. Los comprimidos contienen el principio activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables atóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes granulantes y disgregantes, por ejemplo, almidón de maíz o ácido alginico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o goma arábiga y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas para retrasar la disgregación y la absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de este modo una acción sostenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También pueden recubrirse para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para la

liberación controlada.

Las formulaciones para su uso oral también pueden presentarse en forma de cápsulas de gelatina dura en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o en forma de cápsulas de gelatina blanda en las que el principio activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes son agentes suspensores, por ejemplo carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfátido de origen natural, por ejemplo lecitina, o productos de la condensación de un óxido de alquileño con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de la condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxietanol, o productos de la condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de sorbitol polioxietileno, o productos de la condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán polietileno. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo *p*-hidroxibenzoato de etilo o de *n*-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina sólida o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes tales como los expuestos anteriormente y agentes aromatizantes para proporcionar una preparación oral de sabor agradable. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante tal como el ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el principio activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente suspensor y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y los agentes suspensores adecuados se ejemplifican mediante los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones aceite-en-agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de cacahuete o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de éstos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas de origen natural, por ejemplo goma arábiga o goma de tragacanto, fosfátidos de origen natural, por ejemplo lecitina de soja y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán polioxietileno y productos de la condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de sorbitán polioxietileno. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y aromatizantes.

Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante y agentes aromatizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión inyectable estéril acuosa u oleaginosa. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida usando aquellos agentes dispersantes o humectantes y agentes suspensores adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable atóxico, por ejemplo en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se emplean convencionalmente aceites no volátiles estériles como un medio disolvente o suspensor. Para este fin puede emplearse cualquier aceite no volátil suave incluyendo los mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido oleico encuentran un uso en la preparación de formulaciones inyectables.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperaturas habituales pero líquido a la temperatura rectal y, por tanto, se funda en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales son la manteca de cacao y los polietilenglicoles.

Para el uso tópico, se emplean cremas, pomadas, jaleas, soluciones o suspensiones, etc., que contienen los compuestos de la presente invención. (Para los fines de la presente solicitud, la aplicación tópica incluirá los enjuagues bucales y las gárgaras).

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en forma de liposomas. Como se sabe en la técnica, los liposomas derivan generalmente de fosfolípidos u otras sustancias lipídicas. Los liposomas están formados por cristales líquidos hidratados mono o multilamelares que se dispersan en un medio acuoso. Puede usarse cualquier lípido atóxico, fisiológicamente aceptable y metabolizable capaz de formar liposomas. Las presentes composiciones en forma de liposomas pueden contener, además de un compuesto de la presente invención, estabilizantes, conservantes, excipientes y similares. Los lípidos preferidos son los fosfolípidos y fosfatidilcolinas, tanto naturales como sintéticos. En la técnica se conocen métodos para formar liposomas.

La composición farmacéutica de la presente invención puede comprender además otros compuestos terapéuticamente activos, como se ha señalado en el presente documento, que se aplican generalmente en el tratamiento de las afecciones patológicas mencionadas anteriormente. La selección de los agentes adecuados para su uso en la terapia de combinación puede realizarse por un experto habitual en la técnica, de acuerdo con los principios farmacéuticos convencionales. La combinación de agentes terapéuticos puede actuar sinérgicamente para efectuar el tratamiento o prevención de los diversos trastornos descritos anteriormente. Usando este enfoque, uno puede ser capaz de conseguir eficacia terapéutica con dosificaciones más bajas de cada agente, reduciendo de este modo la posibilidad de efectos secundarios adversos.

Los ejemplos de otros agentes terapéuticos incluyen los siguientes:

ciclosporinas (por ejemplo, ciclosporina A), CTLA4-Ig, anticuerpos tales como ICAM-3, anti-receptor de la IL-2 (Anti-Tac), anti-CD45RB, anti-CD2, anti-CD3 (OKT-3), anti-CD4, anti-CD80, anti-CD86, agentes que bloquean la interacción entre CD40 y gp39, tales como anticuerpos específicos para CD40 y/o gp39 (es decir, CD154), proteínas de fusión construidas a partir de CD40 y gp39 (CD40lg y CD8gp39), inhibidores, tales como inhibidores de la translocación nuclear, de la función NF-kappa B, tales como desoxiespergualina (DSG), inhibidores de la biosíntesis de colesterol tales como inhibidores de la HMG CoA reductasa (lovastatina y simvastatina), fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como ibuprofeno, aspirina, acetaminofeno e inhibidores de la ciclooxigenasa, tales como rofecoxib, esteroides tales como prednisona o dexametasona, compuestos de oro, agentes antiproliferativos tales como metotrexato, FK506 (tacrolimus, Prograf), micofenolato de mofetilo, agentes antineoplásicos tales como azatioprina, VP-16, etopósido, fludarabina, cisplatino, doxorubicina, adriamicina, amsacrina, camptotecina, citarabina, gemcitabina, vinblastina, vincristina, fluorodesoxiuridina, melfalán y ciclofosfamida, inhibidores de TNF- α tales como tenidap, anticuerpos anti-TNF o receptor de TNF soluble y rapamicina (sirolimus o Rapamune) o derivados de los mismos.

Cuando otros agentes terapéuticos se emplean en combinación con los compuestos de la presente invención, pueden usarse por ejemplo en cantidades como se indican en el *Physician Desk Reference* (PDR) o según se determine de otra manera por un experto habitual en la técnica.

La composición farmacéutica de la presente invención puede comprender además otros compuestos terapéuticamente activos como se ha señalado en el presente documento que sean inhibidores o sustratos de sistemas de salida de fármacos o sistemas de desintoxicación y excretores de fármacos conocidos. Dichos sistemas incluyen la glicoproteína P, la proteína asociada a la resistencia a múltiples fármacos, la proteína de resistencia pulmonar y las isoenzimas alfa, mi, pi, sigma, teta, zeta y kappa de la glutatión S-transferasa. La coadministración de fármacos que se sabe que inhiben o reducen la actividad de estos sistemas puede aumentar la eficacia de los compuestos descritos en la presente invención a través del aumento de la cantidad de agente terapéutico en la célula. Usando este enfoque, uno puede ser capaz de conseguir eficacia terapéutica con dosificaciones más bajas, reduciendo de este modo la posibilidad de efectos secundarios adversos. Los ejemplos de inhibidores o sustratos para estos sistemas incluyen: verapamilo, probenecid, dipiridamol, ácido etacrínico, indometacina, sulfasalazina, butionin sulfoximina, ciclosporina A y tamoxifeno.

En el tratamiento o la prevención de afecciones que requieren la inhibición de tirosina-cinasas, un nivel de dosificación adecuado será, generalmente, de aproximadamente 0,01 a 500 mg por kg de peso corporal del paciente por día que puede administrarse en dosis únicas o múltiples. Preferentemente, el nivel de dosificación será de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 250 mg/kg por día; más preferentemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 mg/kg por día. Un nivel de dosificación adecuado puede ser de aproximadamente 0,01 a 250 mg/kg por día, de aproximadamente 0,05 a 100 mg/kg por día o de aproximadamente 0,1 a 50 mg/kg por día. Dentro de este intervalo la dosificación puede ser de 0,05 a 0,5, de 0,5 a 5 o de 5 a 50 mg/kg por día. Para la administración oral, las composiciones se proporcionan preferentemente en forma de comprimidos que contienen de 1,0 a 1000 miligramos del principio activo, particularmente 1,0, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100,0, 150,0, 200,0, 250,0, 300,0, 400,0, 500,0, 600,0, 750,0, 800,0, 900,0 y 1000,0 miligramos del principio activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente que se trata. Los compuestos se administrarán preferentemente en una pauta de 1 a 4 veces por día, preferentemente una o dos veces por día.

Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis y la frecuencia de dosificación específicos para cualquier paciente particular pueden variarse y dependerán de diversos factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el modo y el tiempo de administración, la velocidad de excreción, la combinación de

fármacos, la gravedad de la afección particular y del hospedador que se somete a la terapia.

A lo largo de la presente memoria descriptiva, la palabra "comprenden" o variaciones tales como "comprende" o "que comprende", se entenderá que implican la inclusión de un elemento, número entero o etapa indicados, o grupo de elementos, números enteros o etapas, pero no la exclusión de cualquier otro elemento, número entero o etapa o grupo de elementos, números enteros o etapas.

Cualquier análisis de documentos, actas, materiales, dispositivos, artículos o similares que se haya incluido en la presente memoria descriptiva es únicamente con el fin de proporcionar un contexto para la presente invención. No debe tomarse como un reconocimiento de que cualquiera o todos estos materiales formen parte de la base de la técnica anterior o fueran de conocimiento general frecuente en el campo relevante para la presente invención como existía en Australia o en otro lugar antes de la fecha de prioridad de cada reivindicación de la presente solicitud.

Para que la naturaleza de la presente invención pueda entenderse más claramente se describirán ahora formas preferidas de la misma por referencia a los siguientes Ejemplos no limitantes.

Ejemplos

MATERIALES Y MÉTODOS:

Síntesis de compuestos

Los compuestos se preparan generalmente en un proceso de 2 etapas a partir de un ácido 5-bromonicotínico protegido.

La primera etapa de la síntesis normalmente implica un acoplamiento cruzado mediado por paladio del ácido 5-bromonicotínico protegido con un compañero de acoplamiento adecuadamente funcionalizado. Los compañeros de acoplamiento normales son ácidos bóricos (acoplamiento de Suzuki: véase, por ejemplo, Miyaura, N. y Suzuki, *Chem. Rev.* 1995, 95 2457) o organoestannanos (acoplamiento de Stille: véase, por ejemplo, Stille, J. K., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1986, 25, 508) (Esquema 1).



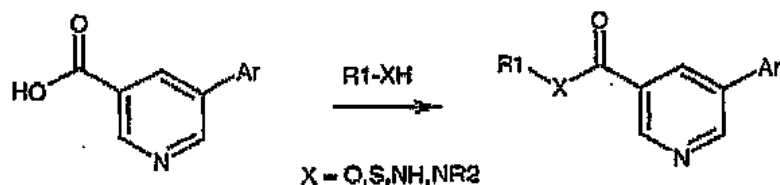
Esquema 1

El acoplamiento de Suzuki es el método de acoplamiento preferido y normalmente se realiza en un disolvente tal como DME, THF, DMF, etanol, propanol, tolueno o 1,4-dioxano en presencia de una base tal como carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de litio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio, fluoruro de potasio o fosfato de potasio. La reacción puede realizarse a temperaturas elevadas y el catalizador de paladio empleado puede seleccionarse entre $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $[\text{PdCl}_2(\text{dppf})]$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{P}(\text{t-Bu})_3$, paladio sobre carbono.

Los métodos para proteger el ácido 5-bromonicotínico son conocidos por los expertos en la materia y pueden incluir la formación de un éster 2-(trimetilsilil)etílico, éster 2-(trimetilsilil)etoximetílico, éster tetrahidrofuranílico o éster *t*-butílico. El éster *t*-butílico es el grupo protector preferido.

El 5-bromonicotinato de *t*-butilo empleado en la primera etapa puede prepararse fácilmente a partir de ácido 5-bromonicotínico comercial usando métodos convencionales bien conocidos por los expertos en la materia. Estos métodos incluyen el acoplamiento del ácido 5-bromonicotínico con *t*-butanol usando reactivos de acoplamiento tales como dicitlohexilcarbodiimida o 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida en un disolvente tal como diclorometano, o el tratamiento del ácido 5-bromonicotínico con di-*t*-butil-dicarbonato en presencia de una base tal como trietilamina en un disolvente tal como tetrahidrofurano.

La segunda etapa de la síntesis es la formación de amida, éster o tioéster mediante el acoplamiento del ácido 5-aryl nicotínico con una amina primaria o secundaria, un alcohol o fenol, o un grupo alquil o aril mercaptano (Esquema 2).

**Esquema II**

Inicialmente, las formas de ésteres protegidos de los derivados de 5-arilnicotinato preparadas como en el Esquema 1 se escinden en los correspondientes ácidos usando métodos bien conocidos por los expertos en la materia.

Los derivados del ácido 5-arilnicotínico normalmente se acoplan con aminas, alcoholes, fenoles, tioles o tiofenoles usando reactivos de acoplamiento tales como diciclohexilcarbodiimida, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, diisopropilcarbodiimida o carbonildiimidazol en disolventes tales como diclorometano y tetrahidrofurano.

Como alternativa, los derivados del ácido 5-arilnicotínico desprotegidos preparados como en el Esquema 1 pueden convertirse en los derivados de cloruro de ácido respectivos usando cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, o en las especies de anhídrido mixto usando, por ejemplo, cloroformiato de *t*-butilo, usando procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia. Los derivados de cloruro de ácido o de anhídrido mixto después pueden hacerse reaccionar con la amina, el alcohol, el fenol, el tior o el tiofenol deseados en presencia de una base tal como trietilamina, diisopropiletilamina o equivalente en fase sólida en un disolvente tal como diclorometano, tetrahidrofurano, dioxano o acetato de etilo a temperatura ambiente o elevada, para generar los derivados de ácido 5-aril nicotínico deseados.

Como una alternativa adicional, los derivados de ácido 5-arilnicotínico desprotegidos preparados como en el Esquema 1 pueden convertirse en los correspondientes intermedios de éster activos, tales como los ésteres succinimidílicos, pentafluorofenílicos o *p*-nitrofenílicos. Esto puede conseguirse mediante el acoplamiento de los derivados del ácido 5-arilnicotínico con *N*-hidroxisuccinimida, pentafluorofenol o *p*-nitrofenol usando reactivos de acoplamiento tales como diciclohexilcarbodiimida, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, diisopropilcarbodiimida o carbonildiimidazol en disolventes tales como diclorometano y tetrahidrofurano. También pueden formarse intermedios de acilo activos directamente mediante la reacción de los derivados del ácido 5-arilnicotínico con reactivos tales como difenilfosforilazida, acetato de pentafluorofenilo, difenilfosfinato de pentafluorofenilo o cloruro cianúrico usando métodos bien conocidos por los expertos en la materia.

Los productos formados a partir de esta secuencia de reacciones pueden derivatizarse adicionalmente usando técnicas bien conocidas por los expertos en la materia.

Ejemplo 1

5-Bromonicotinato de *terc*-butilo

A una mezcla de ácido 5-bromonicotínico (0,30 g, 1,49 mmol) y di-*terc*-butildicarbonato (0,45 g, 2,06 mmol) en THF (15 ml) se le añadió trietilamina (0,25 ml, 1,79 mmol) seguida de 4-(pirrolidino)piridina (30 mg, 0,20 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Después, los productos volátiles se retiraron al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gradiente de sílice, CH₂Cl₂ a MeOH al 3 %/CH₂Cl₂) para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco (0,35 g, 91 %).

r.m.n.-¹H (CDCl₃) δ 1,60 (s, 9H, *t*-butilo), 8,35 (m, 1H, Ar), 8,79 (d, *J* 2,5 Hz, 1H, Ar), 9,06 (d, *J* 1,4 Hz, 1H, Ar).

Ejemplo 2

5-(3,4-Metilendioxi-fenil)nicotinato de *terc*-butilo

En un matraz se colocaron 5-bromonicotinato de *terc*-butilo (1,00 g, 3,87 mmol), paladio al 10 % p/p sobre carbono (210 mg, ~0,2 mmol de Pd), carbonato de potasio (1,10 g, 7,96 mmol), ácido 3,4-metilendioxi-fenil bórico (0,96 g, 5,79 mmol), dimetilformamida (50 ml) y agua (250 ml). El matraz se purgó con nitrógeno y después se calentó, con agitación, a 90 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se diluyó con agua (350 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (4 veces). Los extractos combinados se lavaron con agua, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice (gradiente de CH₂Cl₂ a éter al 50 %/CH₂Cl₂) para proporcionar un sólido de color blanquecino (1,02 g, 88 %).

r.m.n.-¹H (CDCl₃) δ 1,63 (s, 9H, *t*-butilo), 6,04 (s, 2H, CH₂), 6,90 (m, 1H, Ar), 7,08 (m, 2H, Ar), 8,34 (m, 1H, Ar), 8,89 (d, J 1,9 Hz, 1H, Ar), 9,09 (d, J 2,0 Hz, 1H, Ar).

Ejemplo 3

Cloruro de 5-(3,4-metilendioxfenil)nicotinoilo

Una solución de 5-(3,4-metilendioxfenil)nicotinato de *terc*-butilo (0,80 g, 2,67[°]mmol) en ácido trifluoroacético (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El ácido trifluoroacético se retiró al vacío y el residuo se trató dos veces con tolueno seguido de retirada al vacío (para retirar el TFA residual). Después, el residuo de color amarillo/verde se trató con cloruro de tionilo (10 ml) y dimetilformamida (100 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 15 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, después se retiraron los productos volátiles en un aspirador de agua. El residuo se trató dos veces con tolueno seguido de retirada al vacío para dejar un sólido de color amarillo. Al cloruro de ácido en bruto se le añadió 1,4-dioxano (16 ml) para hacer una suspensión 0,167 M, que se usó sin tratamiento adicional en la siguiente etapa.

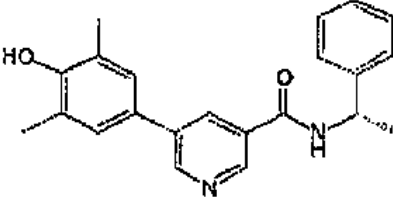
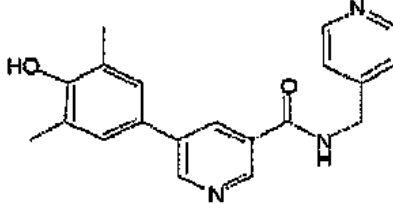
Ejemplo 4

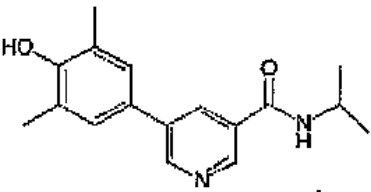
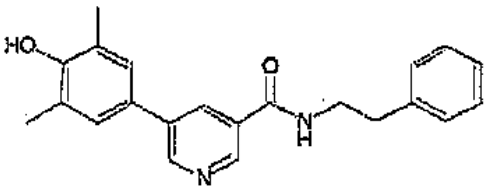
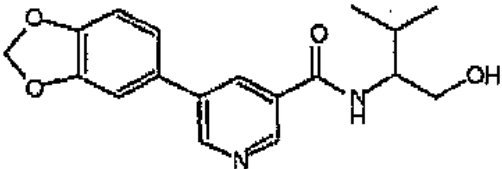
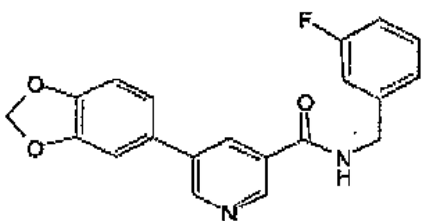
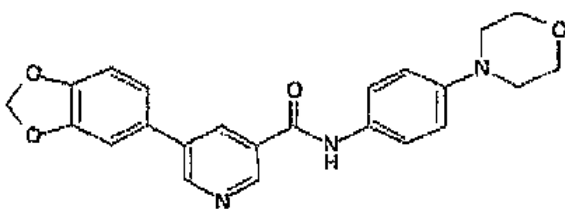
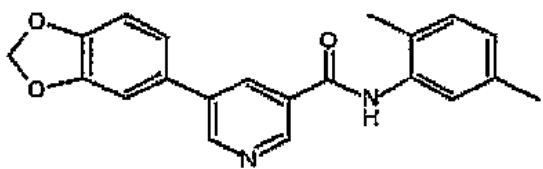
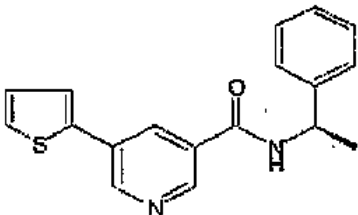
Formación de nicotinamidas en formato de 96 pocillos.

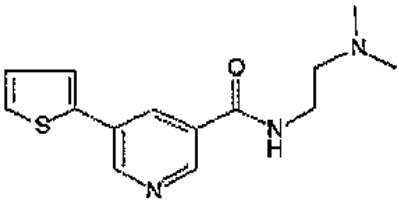
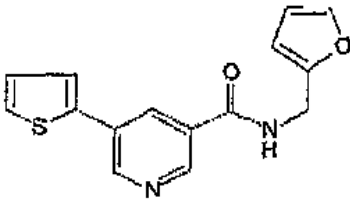
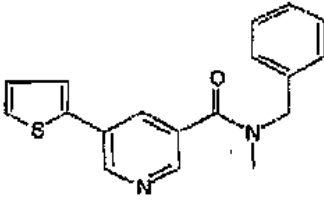
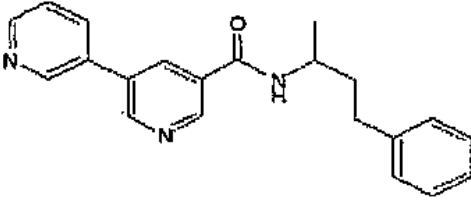
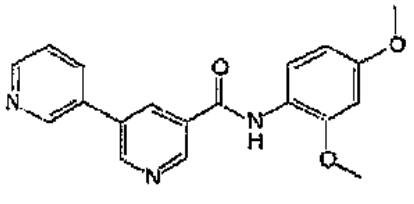
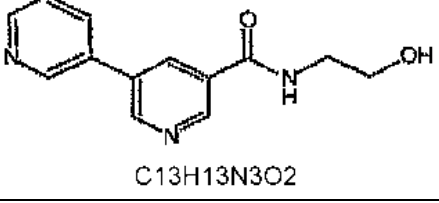
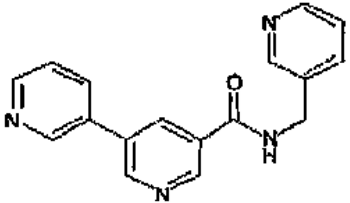
A cada pocillo de una placa de pocillos profundos de 96 pocillos se le añadió resina Amberlyst A-21 (70 mg, 0,33[°]mmol). Después, a cada pocillo se le añadió una solución 0,19 M en 1,4-dioxano de amina (0,30 ml, 57 mol) seguida de una suspensión 0,167 M de cloruro de 5-aryl nicotinoilo (0-48 ml, 800 mol). La placa se cerró herméticamente con una malla Webseal y la placa se sometió a ultrasonidos durante 1 h en un baño de ultrasonidos. Se añadió Amberlite IRA-67 (30 mg, 0,17[°]mmol) a cada pocillo, la placa se volvió a cerrar herméticamente y los ultrasonidos continuaron durante 30 min adicionales. El contenido de la placa de 96 pocillos se transfirió mediante una pipeta a una placa de filtro de 96 pocillos y se filtró en una segunda placa de pocillos profundos de 96 pocillos. Se colocó 1,4-dioxano (0,40 ml) en cada pocillo de la placa de 96 pocillos original (para aclarar). Este se aspiró con la pipeta y después se transfirió a la placa de filtro y se filtró en la segunda placa de 96 pocillos. A la segunda placa de 96 pocillos se le extrajeron todos los productos volátiles en un concentrador de vacío rotatorio Christ y, después, los residuos de cada pocillo se volvieron a disolver en CH₂Cl₂ (0,50 ml). Estas soluciones de CH₂Cl₂ se transfirieron a una segunda placa de filtro cargada con sílice (200 mg/pocillo) y se filtraron en una tercera placa de pocillos profundos de 96 pocillos. Se añadió una solución de metanol al 10 %/CH₂Cl₂ (0,50 ml) a cada pocillo de la segunda placa de filtro y se filtró en la tercera placa de pocillos profundos. El contenido de la tercera placa se analizó mediante CL-EM y, después, se concentró al vacío usando el concentrador de vacío rotatorio Christ.

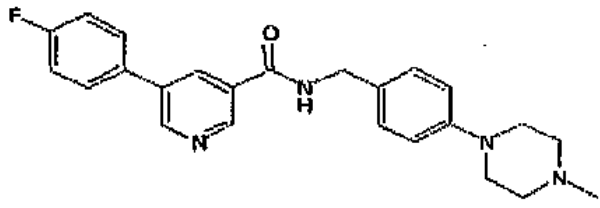
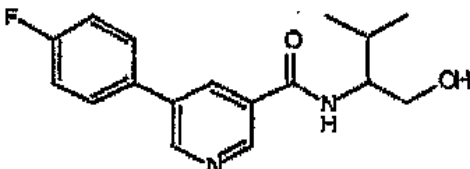
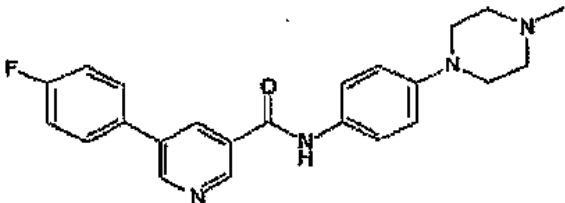
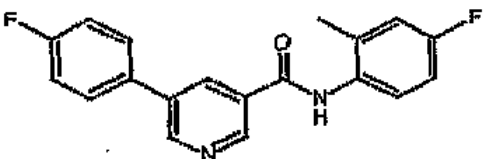
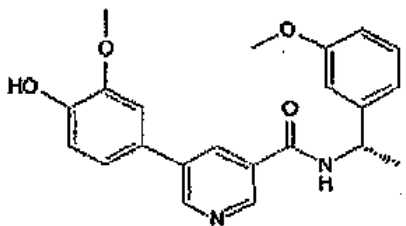
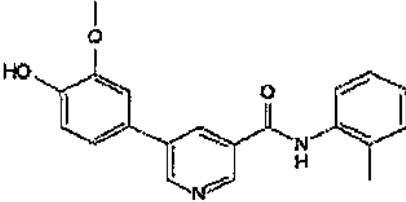
Se muestran ejemplos adicionales de 5-aryl nicotinamidas en la Tabla 1 junto con sus valores de m/z experimentales.

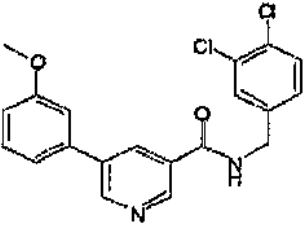
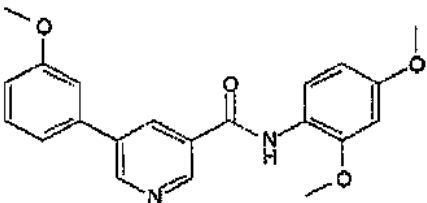
Tabla 1

QUÍMICA	m/z (IE)
 C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₂	346,6
 C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₂	333,6

 <chem>CC(C)NC(=O)c1cc(C)c(C)c(C)c1n</chem> <chem>C17H20N2O2</chem>	284,4
 <chem>CC(C)NC(=O)c1cc(C)c(C)c(C)c1n</chem> <chem>C22H22N2O2</chem>	346,6
 <chem>CC(C)C(O)NC(=O)c1cc(C)c(C)c(C)c1n</chem> <chem>C18H20N2O4</chem>	327,8
 <chem>CC(C)NC(=O)c1cc(C)c(C)c(C)c1n</chem> <chem>C20H15FN2O3</chem>	351,2
 <chem>CC(C)NC(=O)c1cc(C)c(C)c(C)c1n</chem> <chem>C23H21N3O4</chem>	404,2
 <chem>CC(C)NC(=O)c1cc(C)c(C)c(C)c1n</chem> <chem>C21H18N2O3</chem>	347,1
 <chem>CC(C)NC(=O)c1cc(C)c(C)c(C)c1n</chem> <chem>C18H16N2OS</chem>	309,9

 <chem>CN(C)CCNC(=O)c1cc(C2=CC=CS2)ncn1</chem> C₁₄H₁₇N₃OS	274,3
 <chem>C1=CC=C(C=C1)OC1=CC=C1CN(C(=O)c2cc(C3=CC=CS3)ncn2)CC1</chem> C₁₅H₁₂N₂O₂S	286,1
 <chem>CN(Cc1ccccc1)C(=O)c2cc(C3=CC=CS3)ncn2</chem> C₁₈H₁₆N₂OS	310,1
 <chem>CN(Cc1ccccc1)C(=O)c2cc(C3=CC=NC=C3)nc(C4=CC=NC=C4)n2</chem> C₂₁H₂₁N₃O	331,2
 <chem>COC1=CC=C(C=C1)C(=C(OC)C)NC(=O)c2cc(C3=CC=NC=C3)nc(C4=CC=NC=C4)n2</chem> C₁₉H₁₇N₃O₃	335,4
 <chem>OCCNC(=O)c1cc(C2=CC=NC=C2)nc(C3=CC=NC=C3)n1</chem> C₁₃H₁₃N₃O₂	225,2 (M-18)
 <chem>C1=CC=NC=C1CN(C(=O)c2cc(C3=CC=NC=C3)nc(C4=CC=NC=C4)n2)CC1</chem> C₁₇H₁₄N₄O	290,0

 C₂₄H₂₅FN₄O	405,4
 C₁₇H₁₉FN₂O₂	302,0
 C₂₃H₂₃FN₄O	391,4
 C₁₉H₁₄F₂N₂O	325,2
 C₂₂H₂₂N₂O₄	378,4
 C₂₀H₁₈N₂O₃	334,2

 C₂₀H₁₆Cl₂N₂O₂	385,3
 C₂₁H₂₀N₂O₄	366,0

DETECCIÓN

Producción de dominios tirosina-cinasa de JAK

5 Los dominios cinasa de JAK se produjeron de la siguiente manera:

JAK1

10 El dominio cinasa de la JAK1 humana se amplificó a partir de U937ARNm usando la reacción en cadena de la polimerasa con los siguientes cebadores:

XHOI-J1 5'-CCG CTC GAG ACT GAA GTG GAC CCC ACA CAT-3'

15 J1-KPNI 5'-CGG GGT ACC TTA TTT TAA AAG TGC TTC AAA-3'

Los productos de la PCR de la JAK1 se clonaron en el vector de expresión pFastBac HTb (Gibco) a través de los sitios Xho I y Kpn I. Después, el plásmido de la JAK1 se transformó en células DH10Bac competentes (Gibco) y el baculovirus recombinante producido se preparó para la transfección en células de insecto Sf9.

JACK2

El dominio cinasa de la JAK2 humana se amplificó a partir U937ARNm usando la reacción en cadena de la polimerasa con los siguientes cebadores:

25 SALI-jk2 5'-ACG CGT AGA CGG TGC CTT TGA AGA CCG GGA T-3'

jk2-NOTI 5'-ATA GTT TAG CGG CCG CTC AGA ATG AAG GTC ATT T-3'

30 Los productos de la PCR de la JAK2 se clonaron en el vector de expresión pFastBac HTb (Gibco) a través de los sitios Sal I y Not I. Después, el plásmido de la JAK2 se transformó en células DH10Bac competentes (Gibco) y el baculovirus recombinante producido se preparó para la transfección en células de insecto Sf9.

JACK3

35 El dominio cinasa de la JAK3 humana se amplificó a partir U937ARNm usando la reacción en cadena de la polimerasa con los siguientes cebadores:

40 XHOI-J3 5'-CCG CTC GAG TAT GCC TGC CAA GAC CCC ACG-3'

J3-KPNI 5'-CGG GGT ACC CTA TGA AAA GGA CAG GGA GTG-3'

Los productos de la PCR de la JAK3 se clonaron en el vector de expresión pFastBac HTb (Gibco) a través de los sitios Xho I y Kpn I. Después, el plásmido de la JAK3 se transformó en células DH10Bac competentes (Gibco) y el baculovirus recombinante producido se preparó para la transfección en células de insecto Sf9.

TYK2

El dominio cinasa de la TYK2 humana se amplificó a partir de ARNm A549 usando la reacción en cadena de la polimerasa con los siguientes cebadores:

HT2EK 5'-GGA GCA CTC GAG ATG GTA GCA CAC AAC CAG GTG-3'

ITY2.2R 5'-GGA GCA GGA ATT CCG GCG CTG CCG GTC AAA TCT GG-3'

- Los productos de la PCR de la TYK2 se clonaron en pBlueBacHis2A (Invitrogen) a través del sitio EcoRI. El baculovirus de TYK2 recombinante producido se preparó para la transfección en células de insecto Sf9.

Producción de dominios cinasa a gran escala

- Se infectaron preparaciones de baculovirus de cada uno de los miembros de la familia JAK en cinco litros de células High Five (Invitrogen) cultivadas en medio High Five sin suero (Invitrogen) a una densidad celular de aproximadamente $1-2 \times 10^6$ células/ml. Las células se infectaron con el virus a una MDI de 0,8-3,0. Las células se recogieron y se lisaron. Los dominios cinasa de JAK se purificaron mediante cromatografía de afinidad en una columna de afinidad de quelato níquel ProBond (Invitrogen).

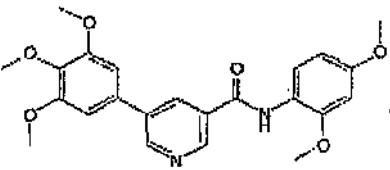
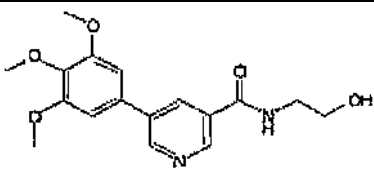
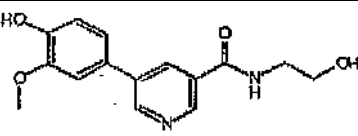
Protocolos de ensayo

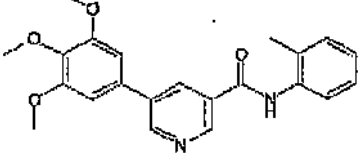
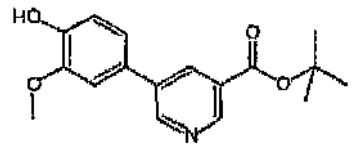
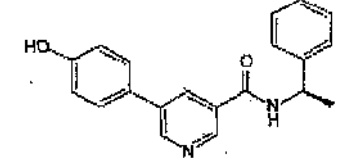
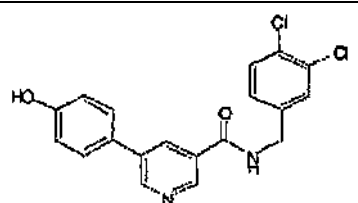
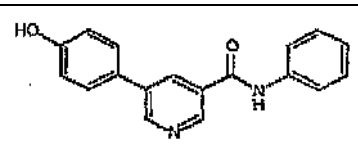
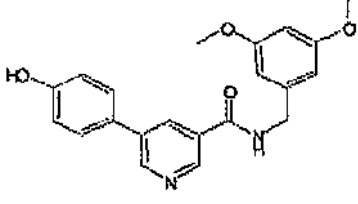
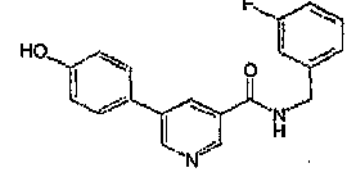
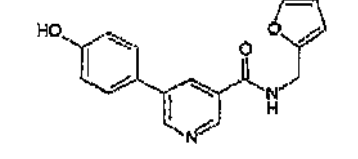
- Se realizaron ensayos de cinasas ya sea en un ensayo ELISA basado en la recogida de 96 pocillos o en OptiPlates de 384 pocillos (Packard) usando un kit de proteína-tirosina-cinasa Alphascreen. En cualquier caso usando aproximadamente 1,5 µg de dominio PTK purificado por afinidad en presencia de HEPES 50 mM, pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, NaCl 150 mM y ATP 10 µM-1 mM. El sustrato biotinilado biotina-EGPWLEEEEEAYGWMDF-NH₂ (concentración final 5 µM) se usó como sustrato. En el ensayo ELISA, la fosforilación de la tirosina se cuantificó después de la transferencia a una placa de ELISA recubierta con avidina usando anticuerpo anti-fosfo-tirosina PY20 unido a peroxidasa. En el ensayo Alphascreen, se añadieron perlas aceptoras de fosfotirosina AlphaScreen seguidas perlas donadoras de estreptavidina en luz tenue. Las placas de ELISA se leyeron en un BMG Fluorostar, las placas AlphaScreen se leyeron en un Packard Fusión Alpha. Se añadieron inhibidores a los ensayos quince minutos antes de la adición de ATP. Los inhibidores se añadieron en DMSO acuoso, con concentraciones de DMSO no superiores al 1 %.

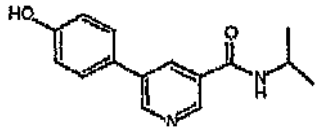
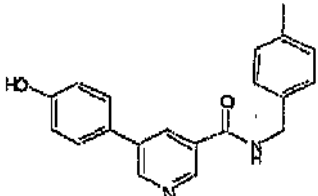
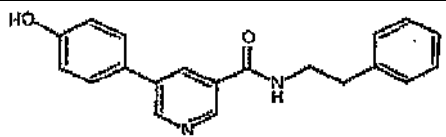
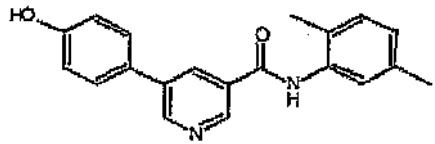
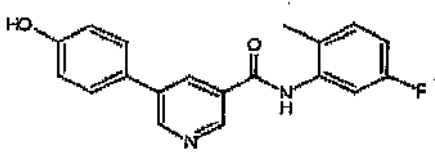
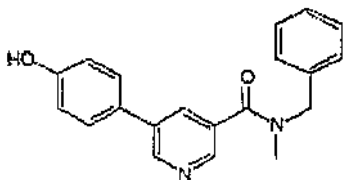
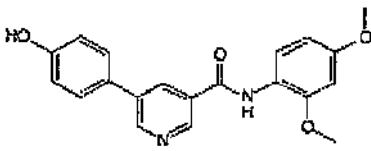
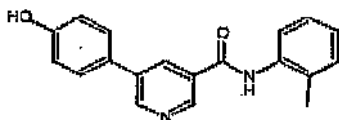
Resultados

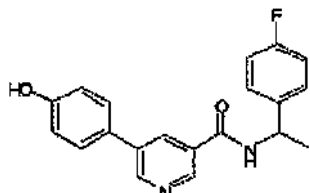
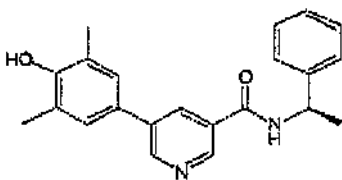
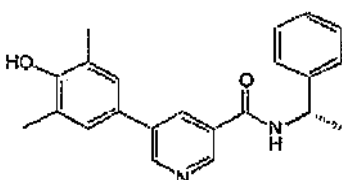
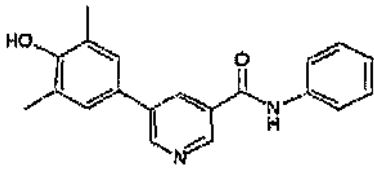
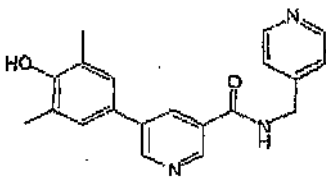
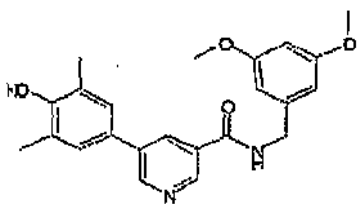
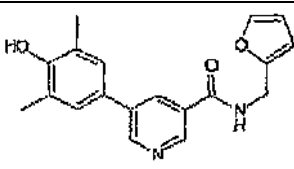
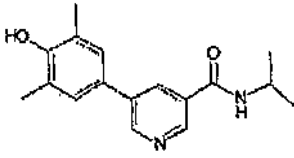
La actividad de una gama de compuestos se muestra en la Tabla 2. Los compuestos que mostraron una capacidad para inhibir el 50 % o más de la actividad enzimática a una concentración de 10 µM (medida en condiciones convencionales, véase Métodos), se designan como "+". Los compuestos no ensayados se indican con "NE"; mientras que los compuestos que no inhiben la actividad enzimática en un 50 % a 10 µM se indican con "-".

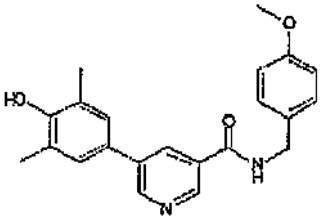
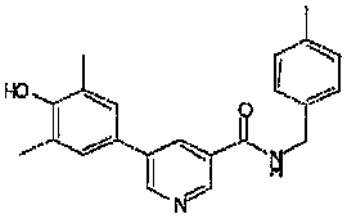
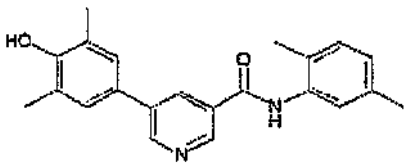
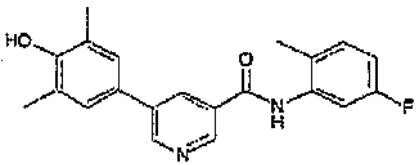
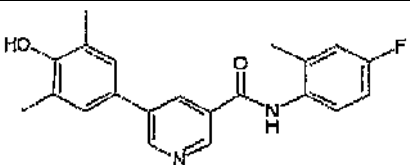
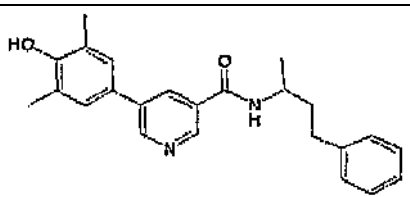
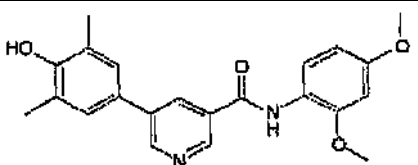
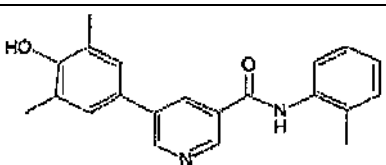
Tabla 2

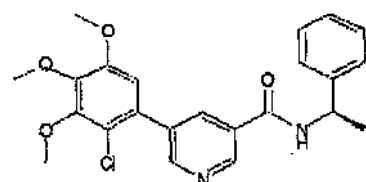
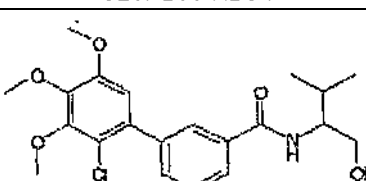
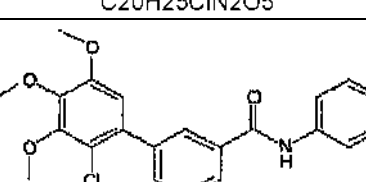
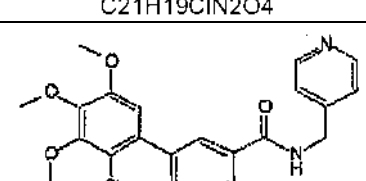
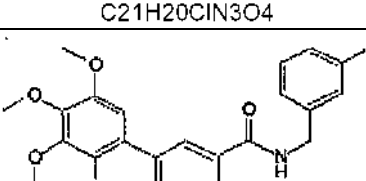
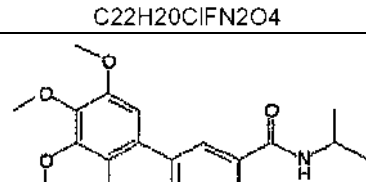
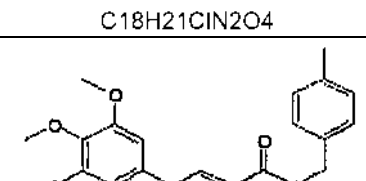
QUÍMICA	Jak2	Jak3	abl	fes	fms	hck	Zap70
 C23H24N2O6	NE	NE	-	-	-	-	-
 C17H20N2O5	NE	NE	-	-	-	-	+
 C15H16N2O4	-	-	-	-	NE	-	-

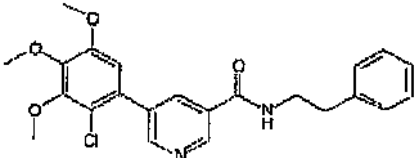
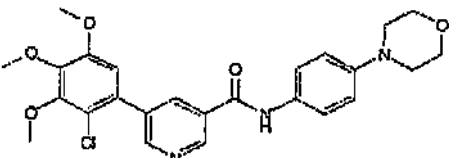
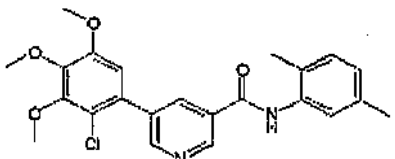
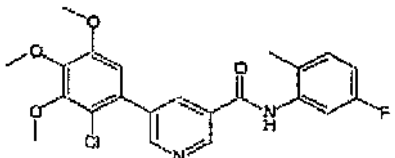
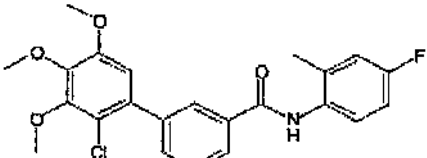
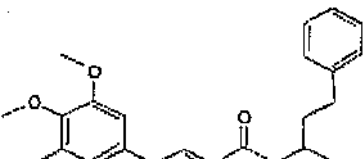
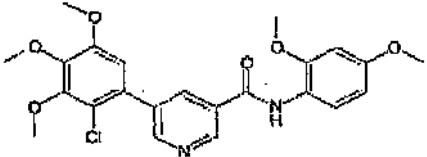
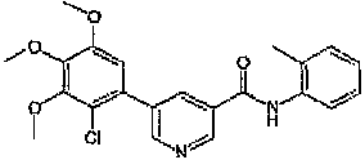
 C22H22N2O4	-	-	+	-	+	+	-
 C17H19NO4	-	-	-	-	+	-	-
 C20H18N2O2	-	NE	-	-	NE	-	-
 C19H14Cl2N2O2	-	-	-	-	NE	-	-
 C18H14H2O2	-	-	-	NE	-	-	-
 C21H20N2O4	-	-	-	-	-	NE	-
 C19H15FN2O2	NE	-	-	-	NE	-	-
 C17H14N2O3	-	-	-	-	+	-	-

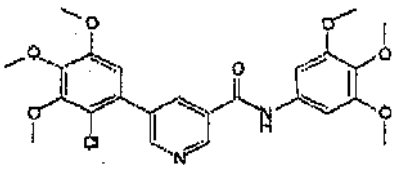
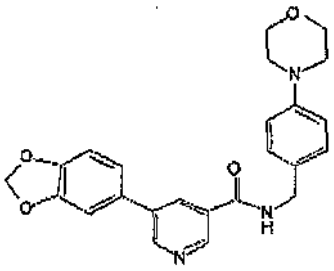
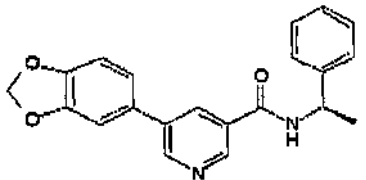
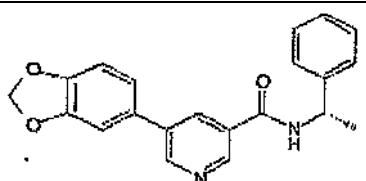
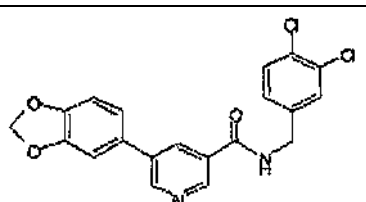
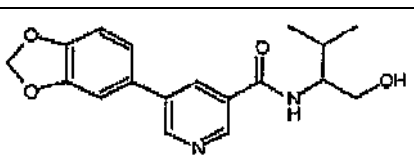
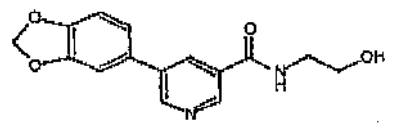
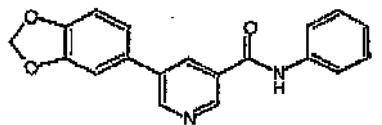
 C15H16N2O2	-	NE	-	-	-	+	-
 C20H18N2O2	-	-	-	-	NE	-	-
 C20H18N2O2	-	-	NE	-	-	-	-
 C20H18N2O2	-	-	-	NE	-	+	-
 C19H15FN2O2	-	-	+	-	-	NE	-
 C20H18N2O2	-	-	NE	-	-	-	-
 C20H18N2O4	-	-	-	NE	NE	-	-
 C19H16N2O2	-	-	NE	-	+	+	-

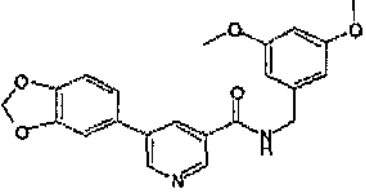
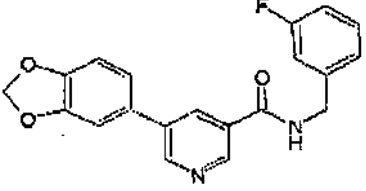
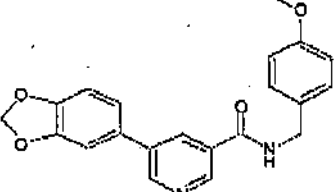
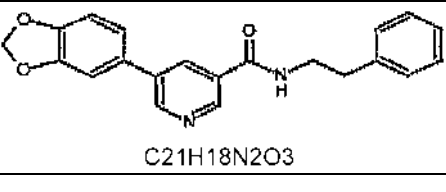
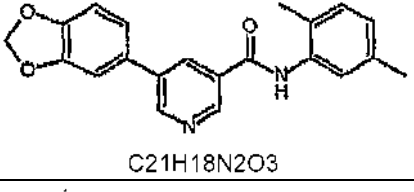
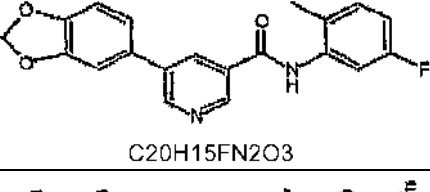
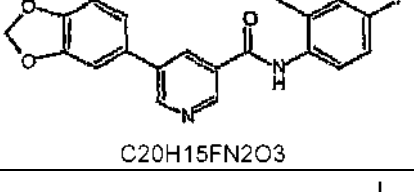
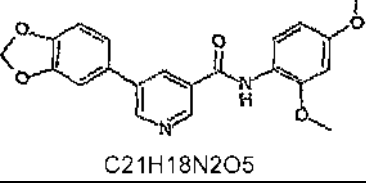
 C20H17FN2O2	-	-	-	-	NE	-	-
 C22H22N2O2	-	NE	-	-	NE	-	-
 C22H22N2O2	-	NE	-	-	-	NE	-
 C20H16N2O2	-	-	-	NE	-	+	-
 C20H19N3O2	-	-	-	-	+	-	-
 C23H24N2O4	-	-	NE	-	+	-	-
 C19H18N2O3	-	-	-	-	-	-	+
 C17H20N2O2	-	-	-	-	-	-	+

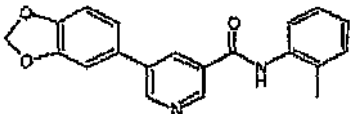
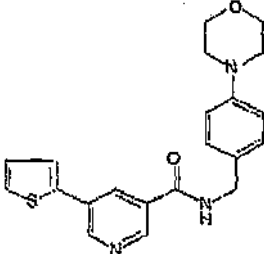
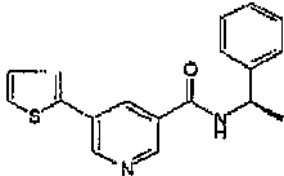
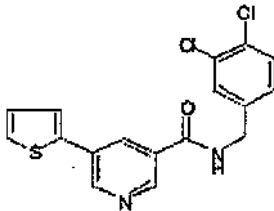
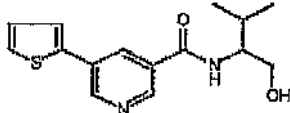
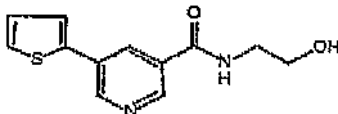
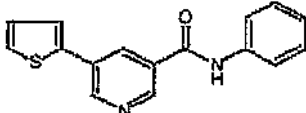
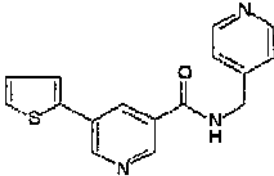
 C22H22N2O3	NE	-	-	-	-	-	-
 C22H22N2O2	-	-	-	-	-	NE	-
 C22H22N2O2	-	-	+	+	+	NE	-
 C21H19FN2O2	-	-	NE	NE	+	+	-
 C21H19FN2O2	-	-	+	-	+	+	NE
 C24H26N2O2	-	-	NE	-	-	-	-
 C22H22N2O4	-	-	-	-	NE	NE	-
 C21H20N2O2	-	-	+	NE	+	+	-

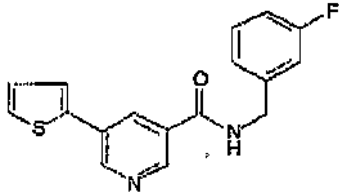
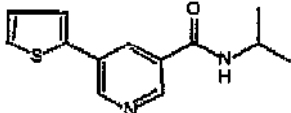
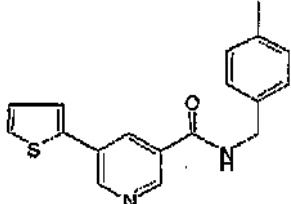
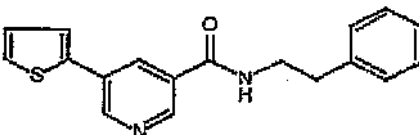
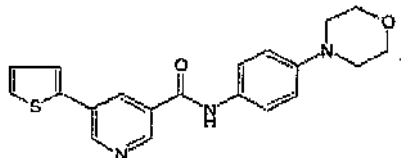
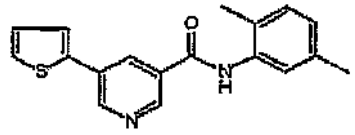
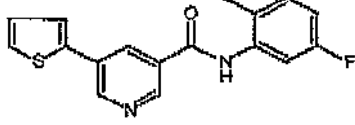
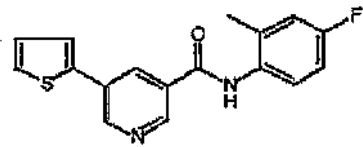
 C23H23ClN2O4	-	-	-	-	-	-	NE
 C20H25ClN2O5	-	-	-	NE	-	NE	-
 C21H19ClN2O4	-	-	-	-	NE	-	-
 C21H20ClN3O4	-	NE	-	-	-	-	-
 C22H20ClFN2O4	-	-	-	-	-	NE	-
 C18H21ClN2O4	-	-	NE	-	-	-	-
 C23H23ClN2O4	-	-	-	-	NE	NE	-

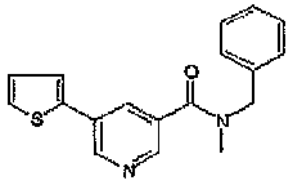
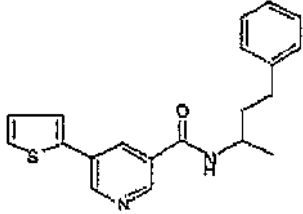
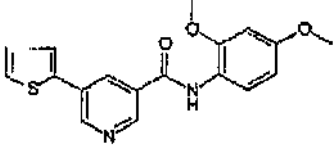
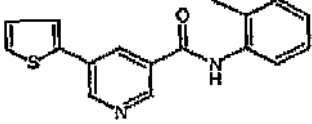
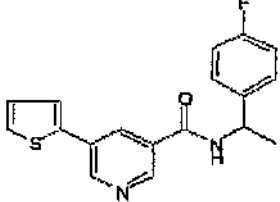
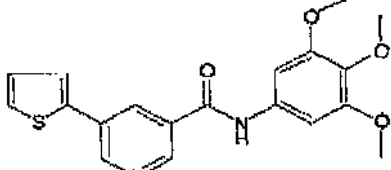
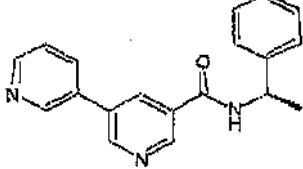
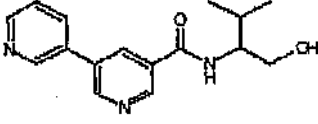
 C23H23ClN2O4	-	-	NE	-	-	-
 C25H26ClN3O5	-	-	-	-	-	NE
 C23H23ClN2O4	-	-	-	-	+	NE
 C22H20ClFN2O4	-	-	-	-	+	-
 C22H20ClFN2O4	-	-	NE	-	+	-
 C25H27ClN2O4	-	-	-	NE	-	-
 C23H23ClN2O6	-	-	-	-	-	NE
 C22H21ClN2O4	-	-	-	-	+	-

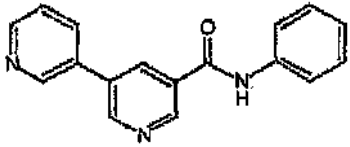
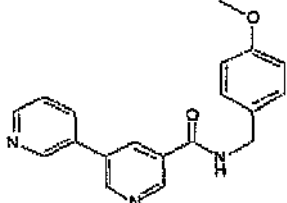
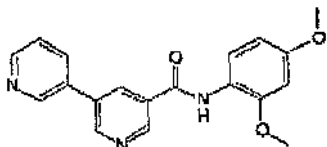
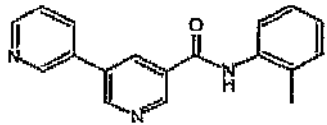
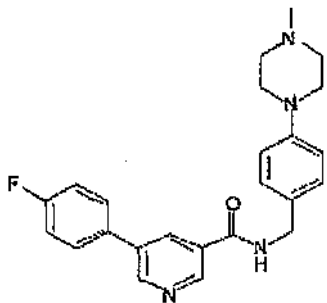
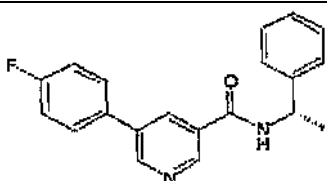
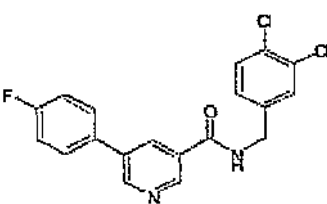
 C ₂₄ H ₂₅ ClN ₂ O ₇	-	-	NE	-	-	-	-
 C ₂₄ H ₂₃ N ₃ O ₄	-	-	-	-	-	-	NE
 C ₂₁ H ₁₈ N ₂ O ₃	-	-	NE	-	-	-	-
 C ₂₁ H ₁₈ N ₂ O ₃	-	-	NE	-	-	-	-
 C ₂₀ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ O ₃	-	-	NE	-	-	NE	-
 C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₄	NE	-	-	-	-	-	-
 C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₄	-	-	-	NE	NE	-	-
 C ₁₉ H ₁₄ N ₂ O ₃	-	-	-	-	-	NE	-

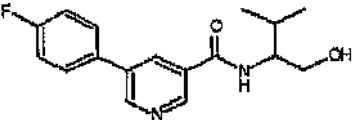
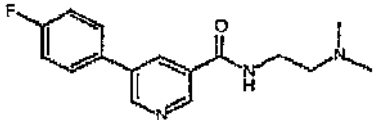
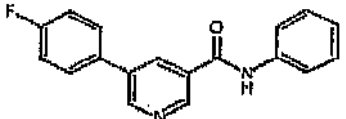
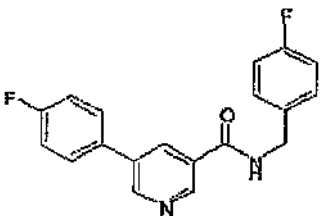
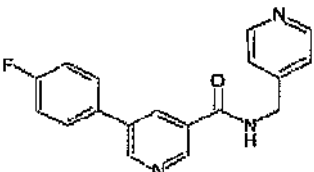
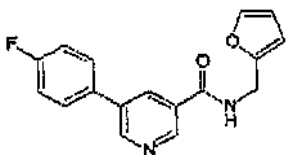
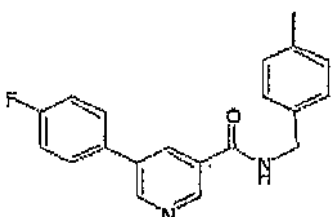
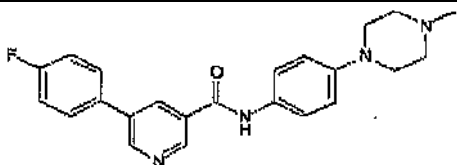
 C22H20N2O5	-	NE	-	-	NE	-	-
 C20H15FN2O3	-	-	-	-	NE	-	-
 C21H18N2O4	-	-	NE	-	-	-	-
 C21H18N2O3	-	-	-	-	NE	-	-
 C21H18N2O3	-	-	-	-	-	NE	-
 C20H15FN2O3	-	-	-	-	-	-	-
 C20H15FN2O3	-	-	-	NE	-	-	-
 C21H18N2O5	-	-	- NE	-	-	-	NE

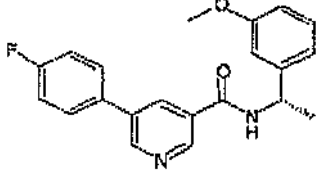
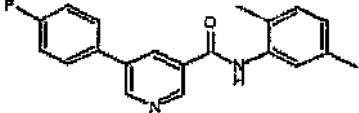
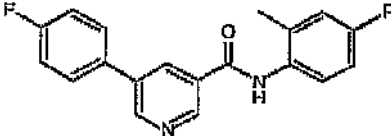
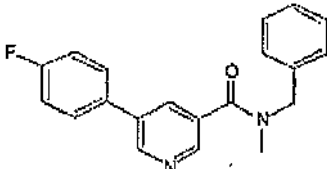
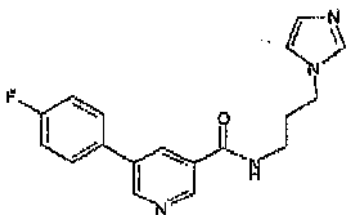
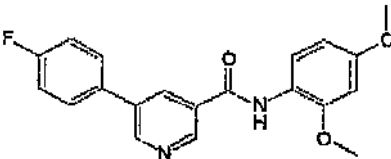
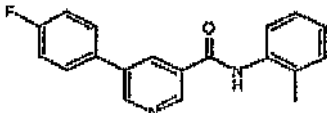
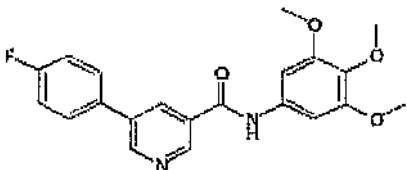
 C20H16N2O3	-	-	-	-	NE	+	-
 C21H21N3O2S	-	NE	-	-	NE	-	-
 C18H16N2OS	-	-	-	-	NE	-	-
 C17H12Cl2N2OS	-	-	NE	-	-	-	-
 C15H18N2O2S	-	-	NE	-	-	-	-
 C12H12N2O2S	-	-	-	-	-	NE	-
 C16H12N2OS	-	-	-	+	-	-	-
 C16H13N3OS	-	-	NE	-	-	-	-

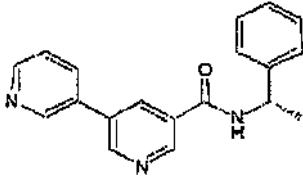
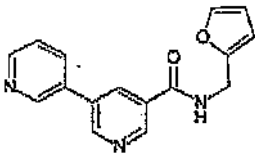
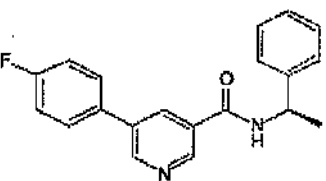
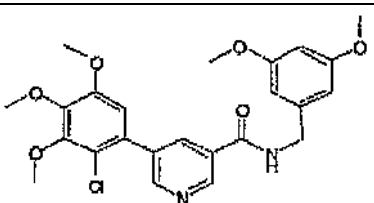
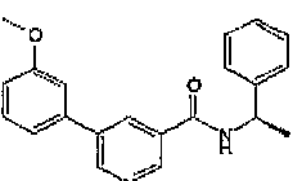
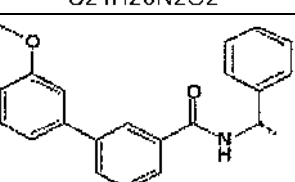
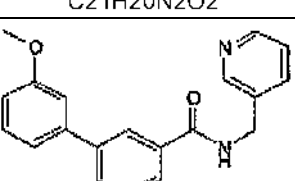
 C17H13FN2OS	-	-	-	+	-	-	NE
 C13H14N2OS	-	-	-	+	+	-	-
 C18H16N2OS	NE	-	-	+	-	-	-
 C18H16N2OS	-	-	-	-	NE	-	-
 C20H19N3O2S	-	-	-	+	-	-	-
 C18H16N2OS	-	-	-	+	-	NE	-
 C17H13FN2OS	-	-	-	-	+	+	-
 C17H13FN2OS	NE	-	-	-	-	NE	-

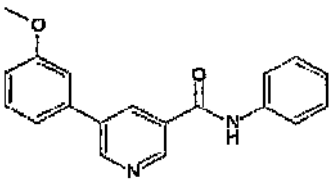
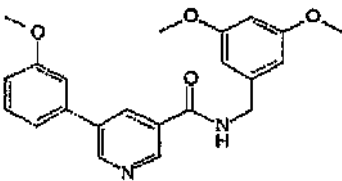
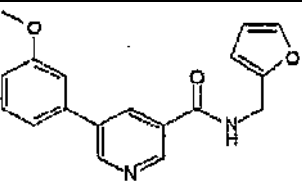
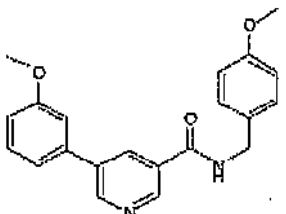
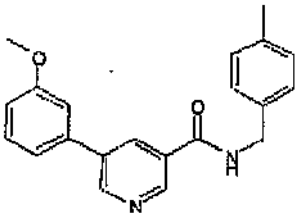
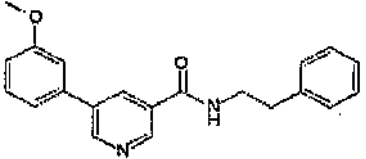
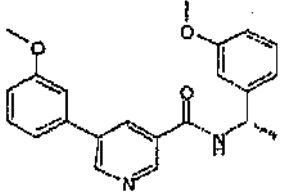
 C18H16N2OS	-	-	-	+	-	-	-
 C20H20N2OS	-	-	-	+	-	-	-
 C18H16N2O3S	-	NE	-	-	-	-	-
 C17H14N2OS	-	-	-	-	NE	+	-
 C18H15FN2OS	-	-	-	+	-	-	-
 C19H18N2O4S	-	NE	-	-	-	-	-
 C19H17N3O	-	-	-	-	-	-	NE
 C16H19N3O2	NE	-	-	-	-	-	-

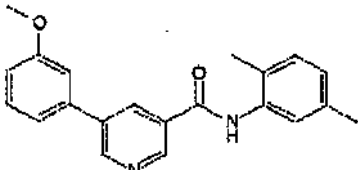
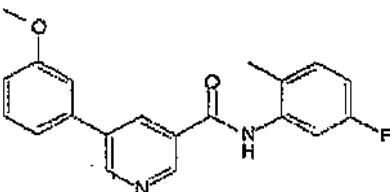
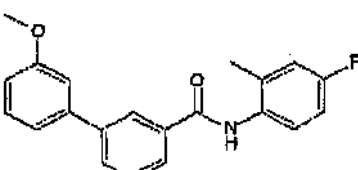
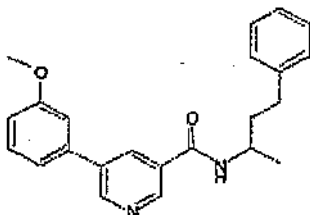
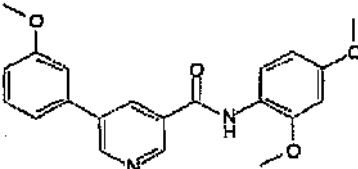
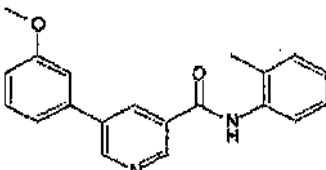
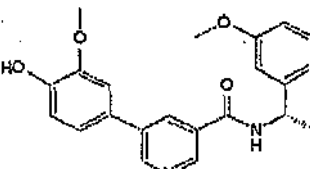
 C17H13N3O	-	-	-	-	-	-	+
 C19H17N3O2	-	-	-	-	NE	-	-
 C19H17N3O3	+	+	-	-	+	-	-
 C18H15N3O	-	-	-	-	-	NE	-
 C24H25FN4O	-	-	NE	-	-	NE	-
 C20H17FN2O	-	-	-	NE	-	-	-
 C19H13Cl2FN2O	-	-	-	-	-	-	NE

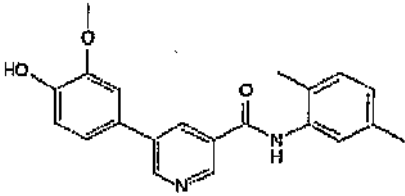
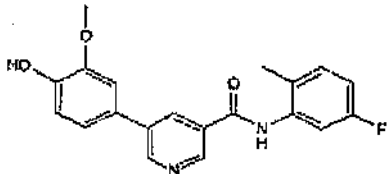
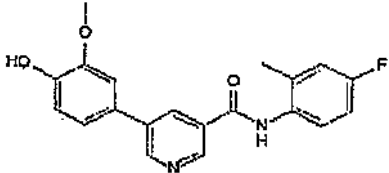
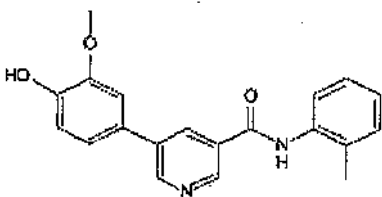
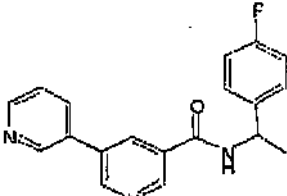
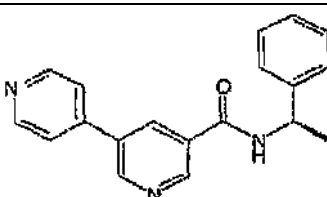
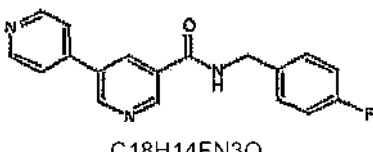
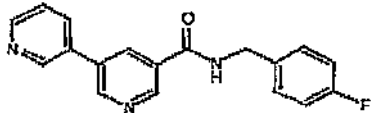
 C17H19FN2O2	-	NE	-	-	-	-	-
 C16H18FN3O	-	-	-	-	-	-	-
 C18H13FN2O	-	-	-	-	-	-	NE
 C19H14F2N2O	+	-	-	-	-	NE	-
 C18H14FN3O	-	-	-	-	-	NE	-
 C17H13FN2O2	-	+	-	NE	-	-	-
 C20H17FN2O	-	NE	-	-	-	-	-
 C23H23FN4O	-	-	-	NE	-	NE	-

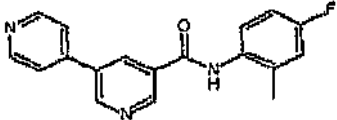
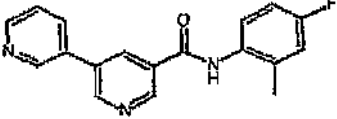
 C21H19FN2O2	-	-	-	-	-	-	+
 C20H17FN2O	-	-	NE	-	-	-	-
 C19H14F2N2O	-	-	-	-	NE	-	-
 C20H17FN2O	-	NE	-	-	-	-	-
 C18H17FN4O	-	-	NE	-	-	NE	-
 C20H17FN2O3	-	-	-	-	-	NE	-
 C16H15FN2O	-	-	-	-	NE	NE	-
 C21H19FN2O4	-	-	-	NE	-	-	-

 C19H17N3O	-	-	NE	-	-	NE	-
 C16H13N3O2	-	-	NE	-	-	- NE	-
 C20H17FN2O	-	-	NE	-	-	NE	-
 C24H25ClN2O6	+	-	-	-	-	-	+
 C21H20N2O2	-	-	-	-	NE	-	-
 C21H20N2O2	-	-	-	-	NE	-	-
 C19H17N3O2	-	-	NE	-	-	-	+

 C19H16N2O2	-	-	-	-	-	-	NE
 C22H22N2O4	-	-	-	-	-	-	+
 C18H16N2O3	-	-	-	-	-	-	+
 C21H20N2O3	-	-	-	-	-	-	+
 C21H20N2O2	-	-	-	-	-	-	+
 C21H20N2O2	-	-	-	-	-	-	+
 C22H22N2O3	-	-	-	-	-	-	+

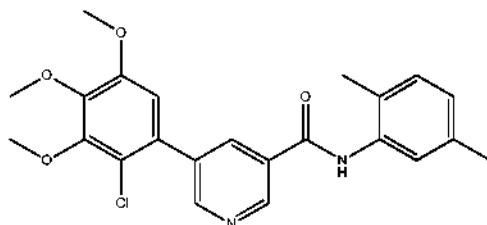
 C21H20N2O2	-	-	-	-	-	+	+
 C20H17FN2O2	-	-	-	-	NE	NE	+
 C20H17FN2O2	-	-	-	-	-	+	NE
 C23H24N2O2	-	NE	-	-	-	-	-
 C21H20N2O4	-	-	-	-	-	-	NE
 C20H18N2O2	-	-	-	-	-	NE	-
 C22H22N2O4	-	-	NE	-	-	-	-

 C21H20N2O3	-	-	+	NE	+	+	-
 C20H17FN2O3	-	-	+	-	+	+	NE
 C20H17FN2O3	-	-	+	-	-	+	-
 C20H18N2O3	-	-	NE	-	-	+	-
 C19H16FN3O	NE	-	-	-	-	-	-
 C19H17N3O	-	-	-	NE	-	-	+
 C18H14FN3O	NE	NE	NE	+	-	-	-
 C18H14FN3O	NE	NE	-	-	-	-	-

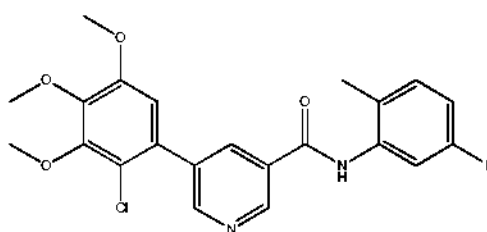
 C18H14FN3O	NE	NE	-	-	-	-	-
 C18H14FN3O	NE	NE	-	-	-	-	-

REIVINDICACIONES

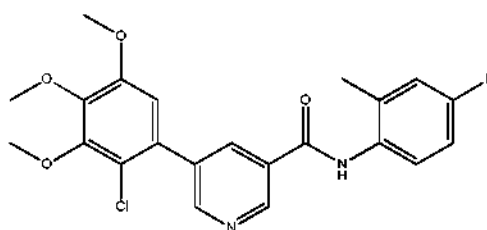
1. Un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:



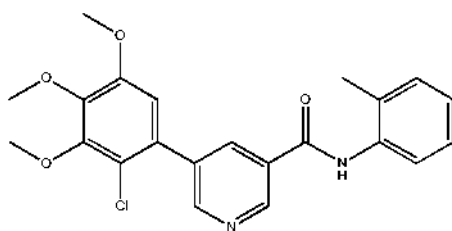
C₂₃H₂₃ClN₂O₄



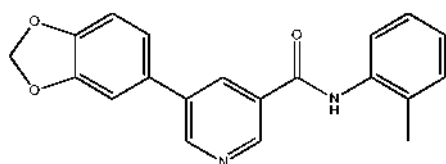
C₂₂H₂₀ClFN₂O₄



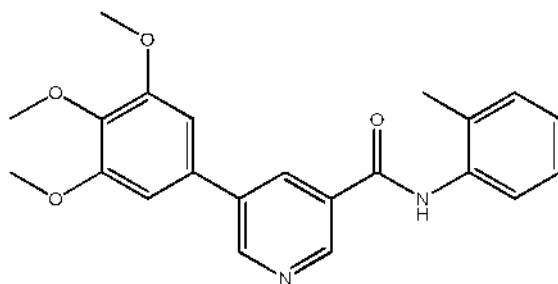
C₂₂H₂₀ClFN₂O₄



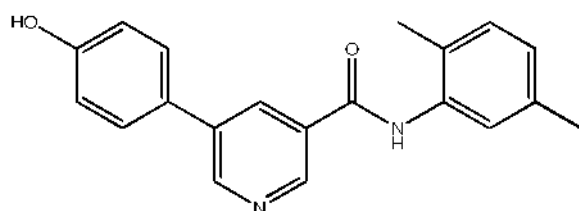
C₂₂H₂₀ClFN₂O₄



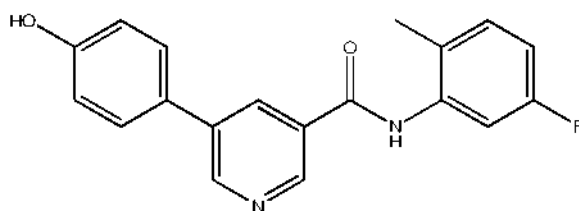
C₂₀H₁₆N₂O₃



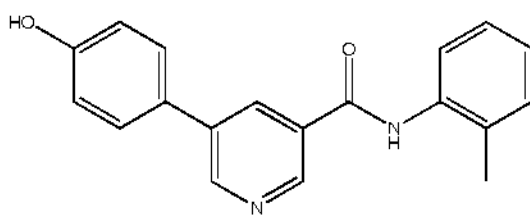
C₂₂H₂₂N₂O₄



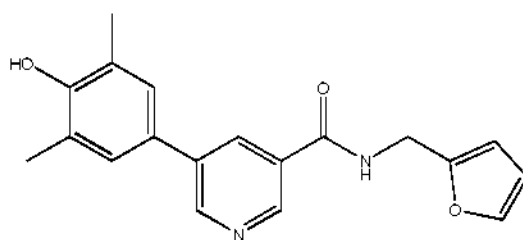
C₂₀H₁₈N₂O₂



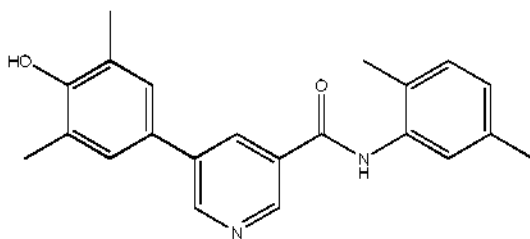
C₁₉H₁₅N₂O₂



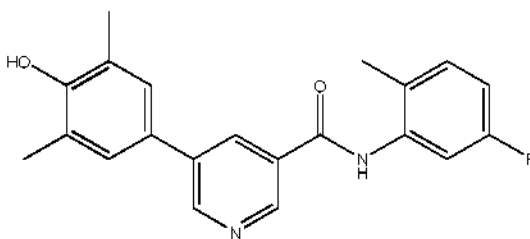
C₁₉H₁₆N₂O₂



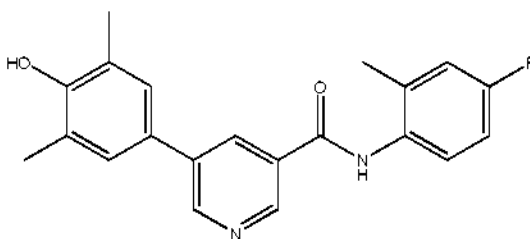
C₁₉H₁₈N₂O₃



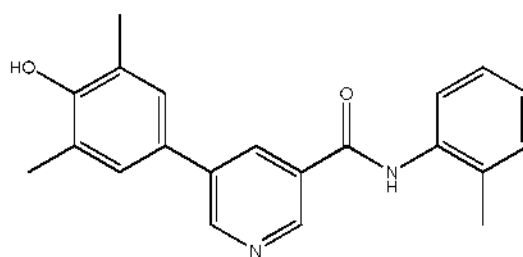
C₂₂H₂₂N₂O₂



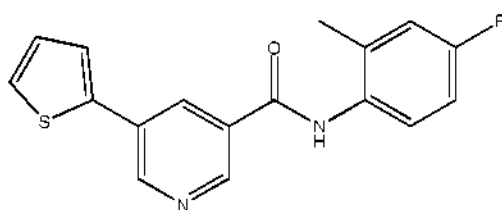
C₂₁H₁₉N₂O₂



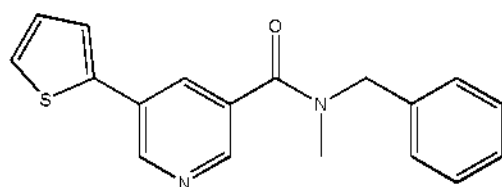
C₂₁H₁₉N₂O₂



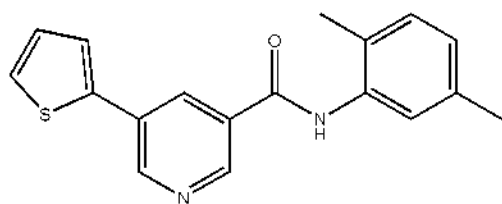
C₂₁H₂₀N₂O₂



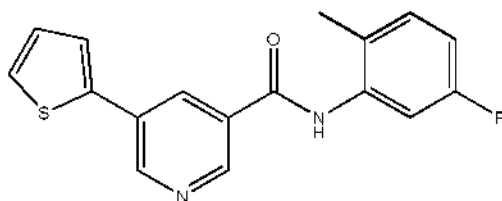
C₁₇H₁₃N₂O₂S



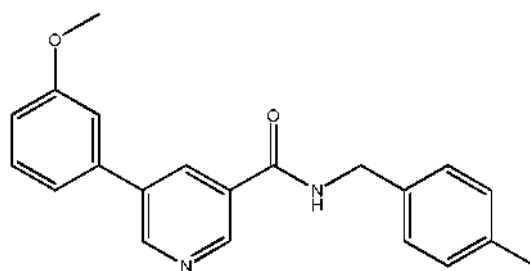
C₁₈H₁₆N₂O₂S



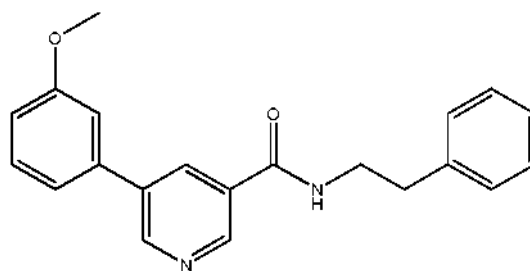
C₁₈H₁₆N₂O₂S



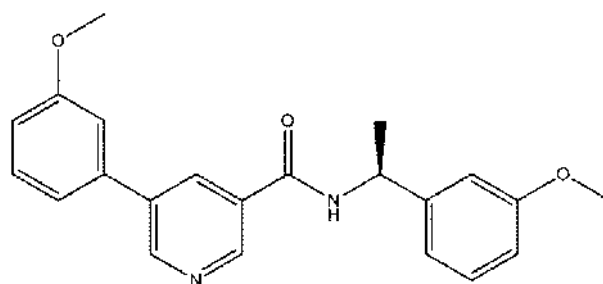
C₁₇H₁₃FN₂O₂S



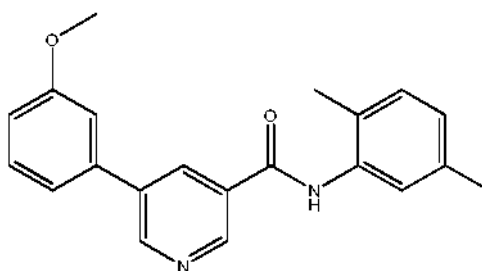
C₂₁H₂₀N₂O₂



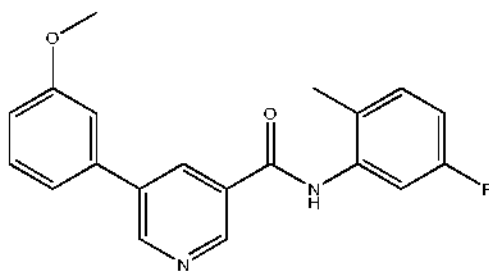
C₂₁H₂₀N₂O₂



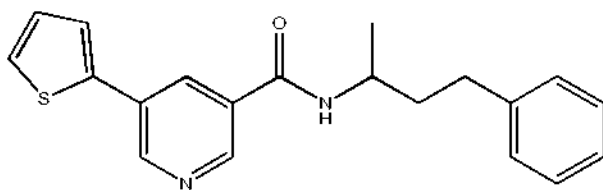
C₂₂H₂₂N₂O₃



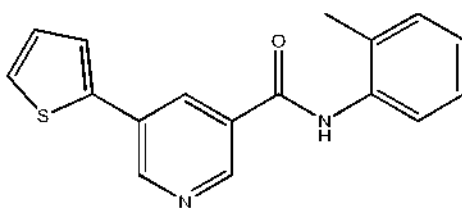
C₂₁H₂₀N₂O₂



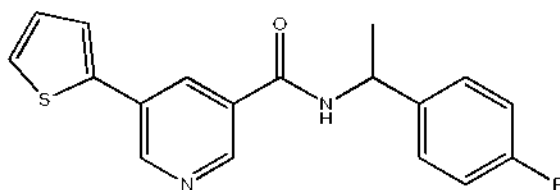
C20H17FN2O2



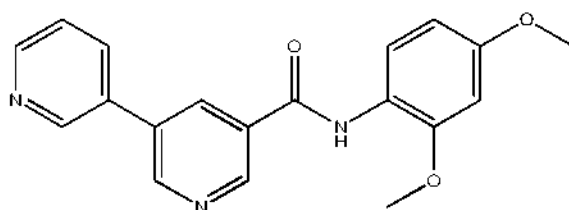
C20H12ON2OS



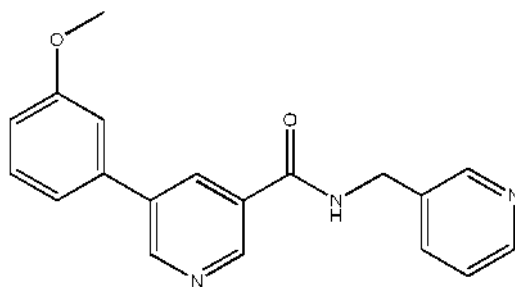
C17H14N2OS



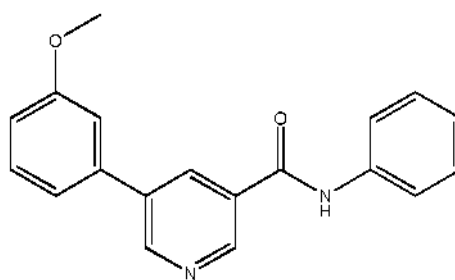
C18H15FN2OS



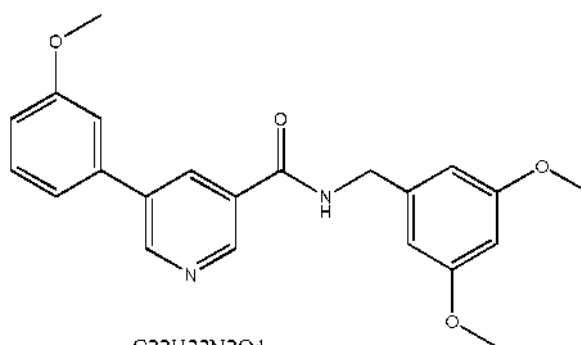
C19H17N3O3



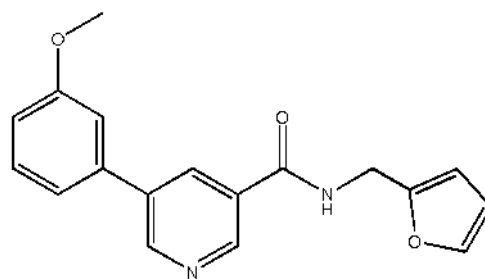
C₁₉H₁₇N₃O₂



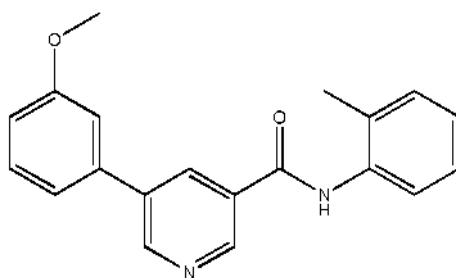
C₁₉H₁₆N₂O₂



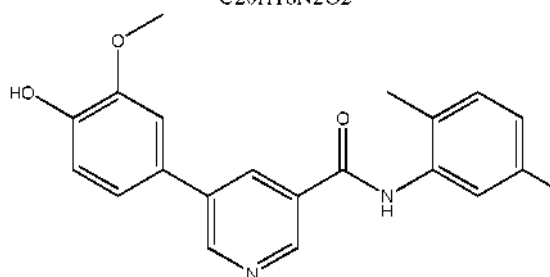
C₂₂H₂₂N₂O₄



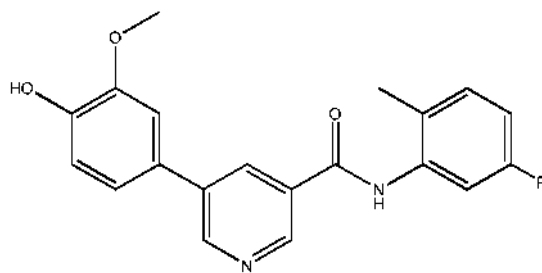
C₁₈H₁₆N₂O₃



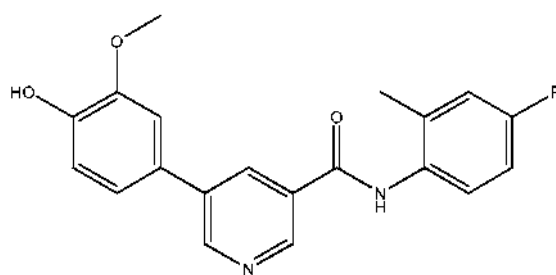
C₂₀H₁₈N₂O₂



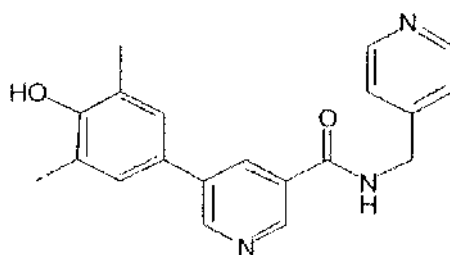
C₂₁H₂₀N₂O₃



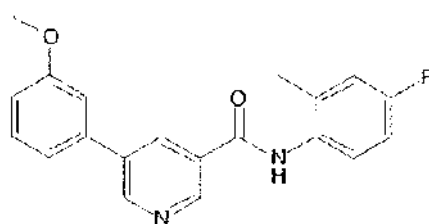
C₂₀H₁₇N₂O₃



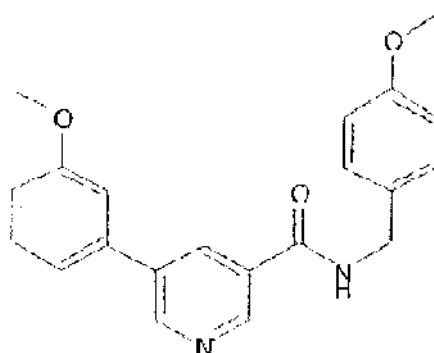
C₂₀H₁₇N₂O₃



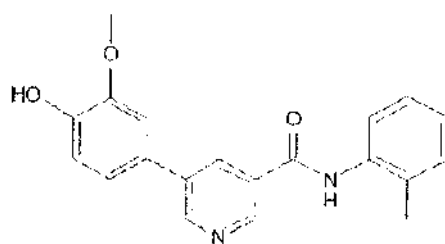
C₂₀H₁₉N₃O₂



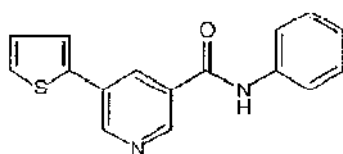
C₂₀H₁₇FN₂O₂



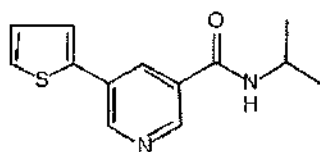
C₂₁H₂₀N₂O₃



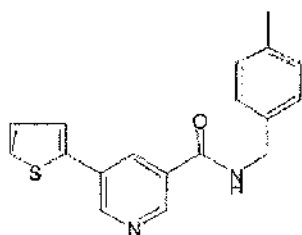
C₂₀H₁₈N₂O₃



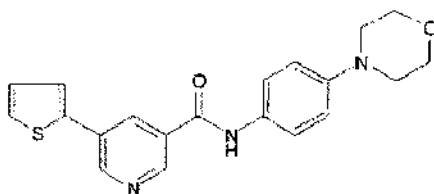
C₁₆H₁₂N₂O₃



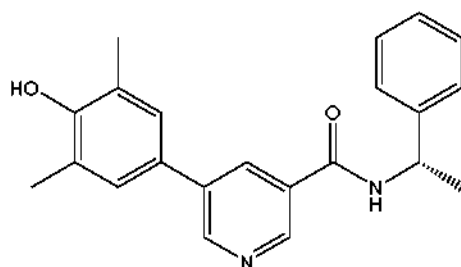
C₁₃H₁₄N₂O₂S



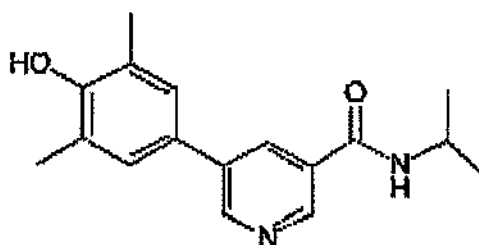
C₁₈H₁₆N₂O₂S



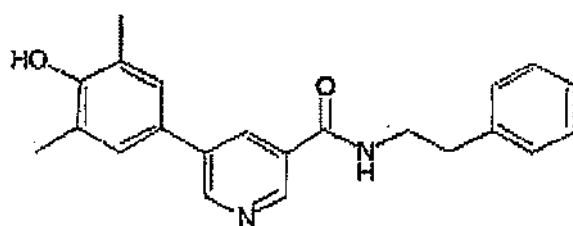
C₂₀H₁₉N₃O₂S



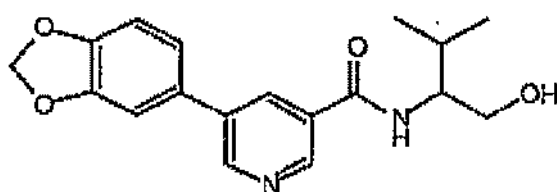
C₂₂H₂₂N₂O₂



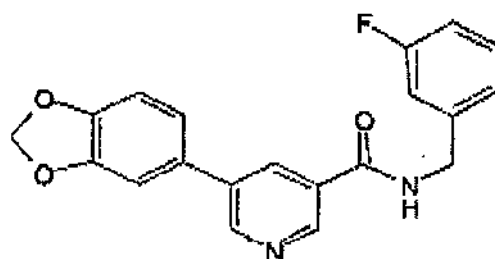
C₁₇H₂₀N₂O₂



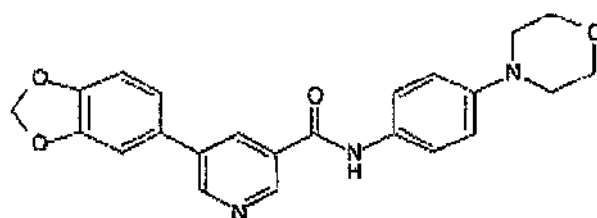
C₂₂H₂₂N₂O₂



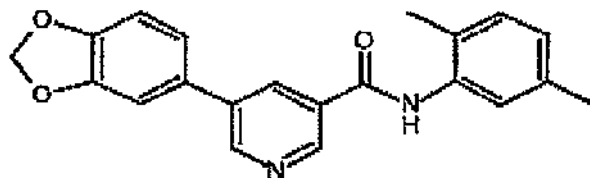
C₁₈H₂₀N₂O₄



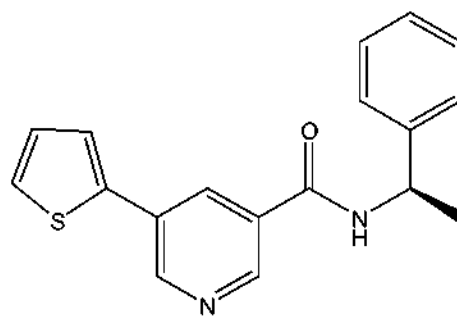
C₂₀H₁₅FN₂O₃



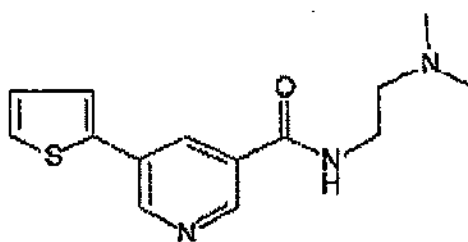
C₂₃H₂₁N₃O₄



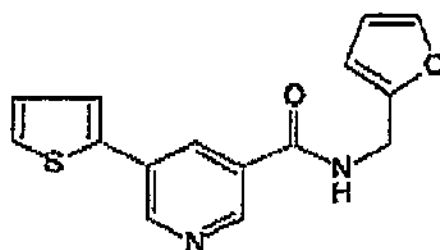
C₂₁H₁₈N₂O₃



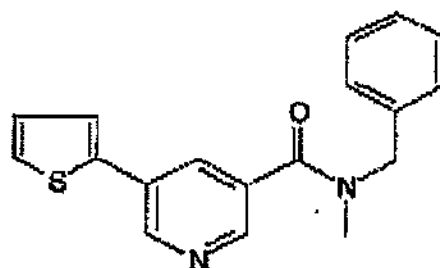
C₁₈H₁₆N₂O₂S



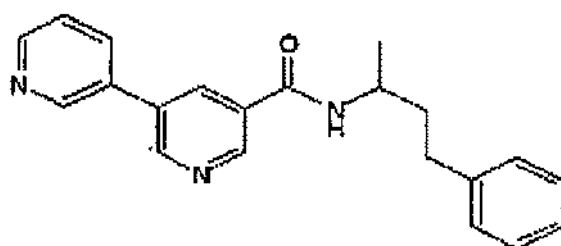
C₁₄H₁₇N₃O₂S



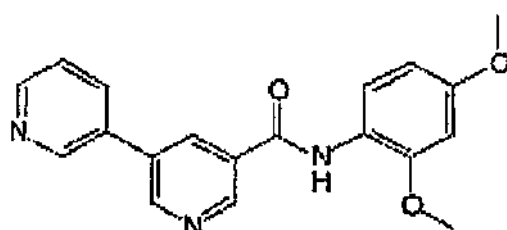
C₁₅H₁₂N₂O₂S



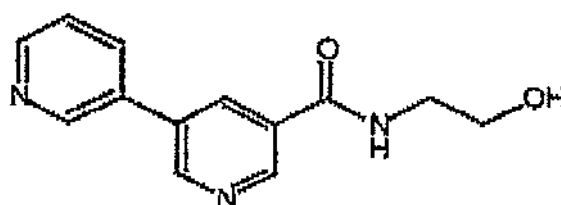
C₁₈H₁₆N₂O₂S



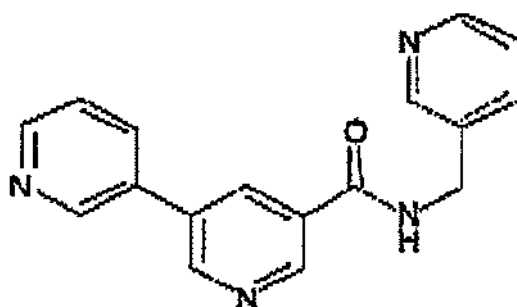
C₂₁H₂₁N₃O



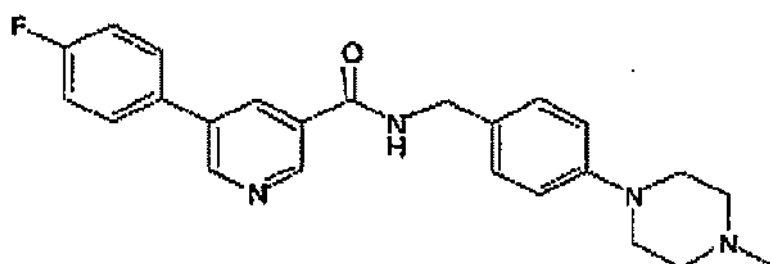
C₁₉H₁₇N₃O₃



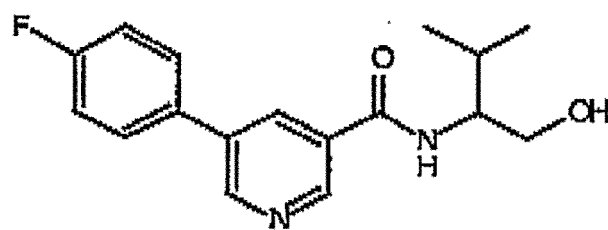
C₁₃H₁₃N₃O₂



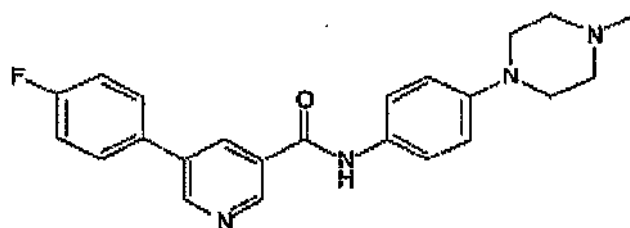
C₁₇H₁₄N₄O



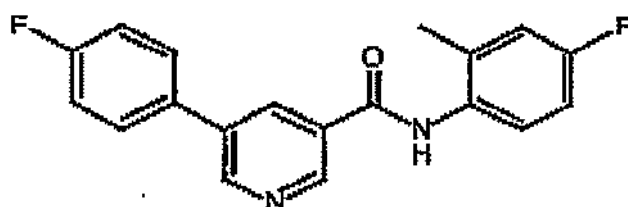
C₂₄H₂₅FN₄O



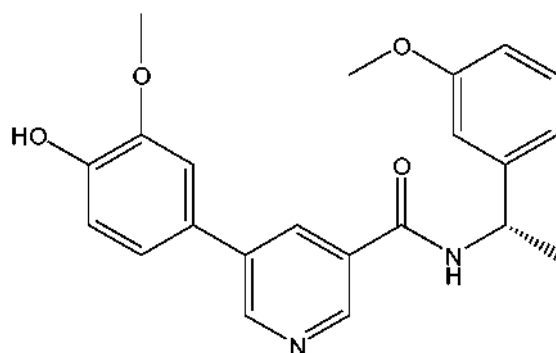
C17H19FN2O2



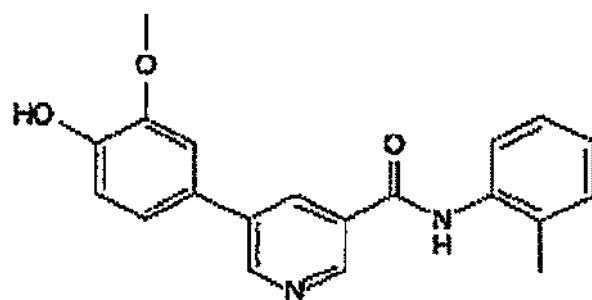
C23H23FN4O



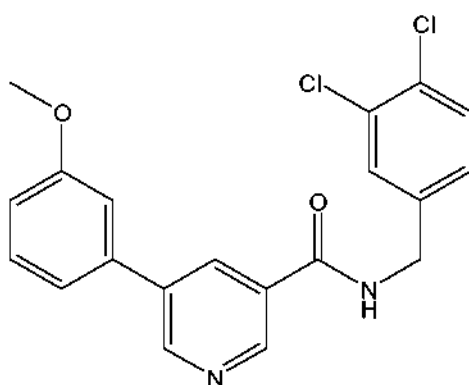
C19H14F2N2O



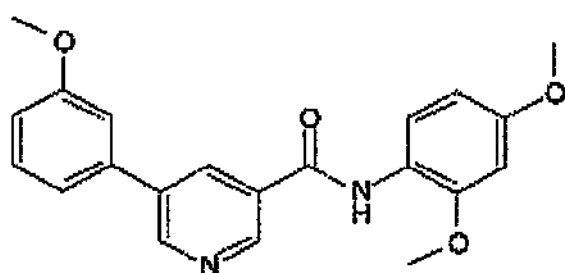
C22H22N2O4



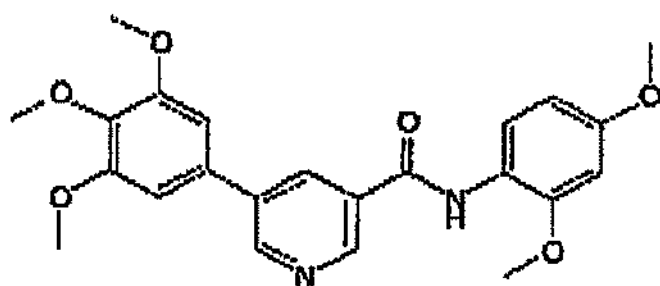
C20H18N2O3



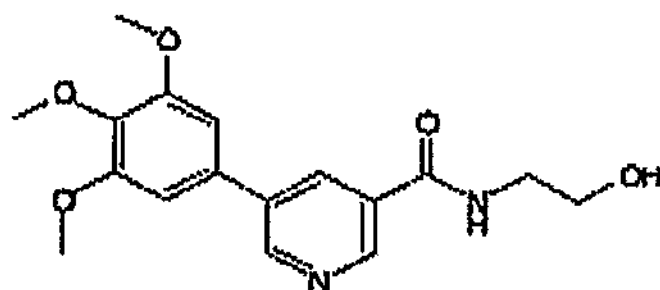
C₂₀H₁₆Cl₂N₂O₂



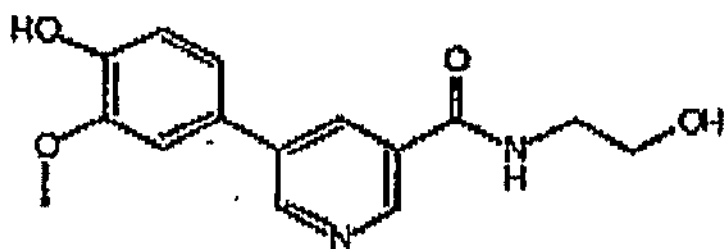
C₂₁H₂₀N₂O₄



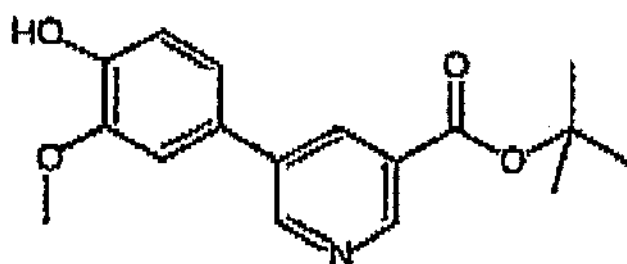
C₂₃H₂₄N₂O₆



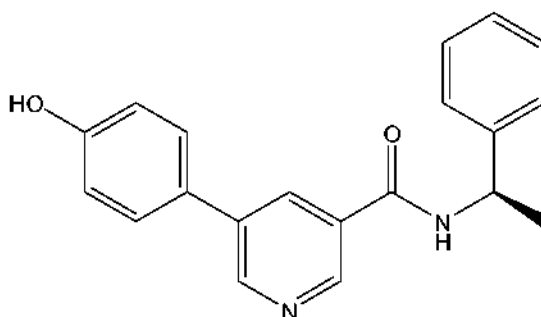
C₁₇H₂₀N₂O₅



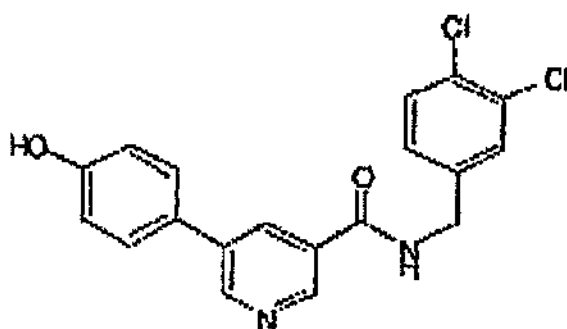
C₁₅H₁₆N₂O₄



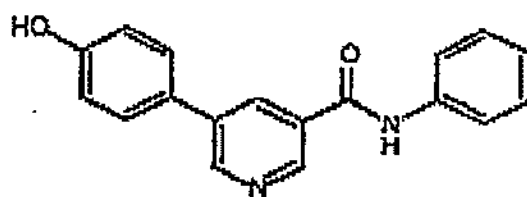
C₁₇H₁₉N₂O₄



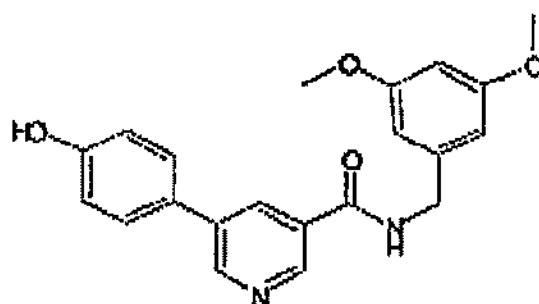
C₂₀H₁₈N₂O₂



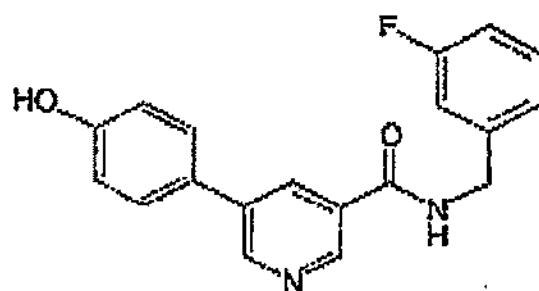
C₁₉H₁₄Cl₂N₂O₂



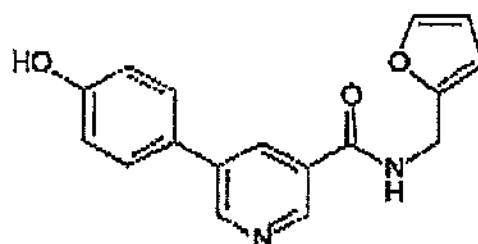
C₁₈H₁₄N₂O₂



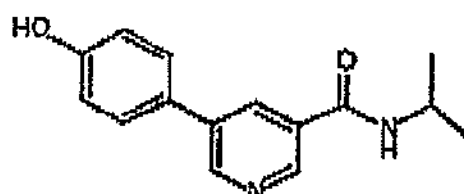
C₂₁H₂₀N₂O₄



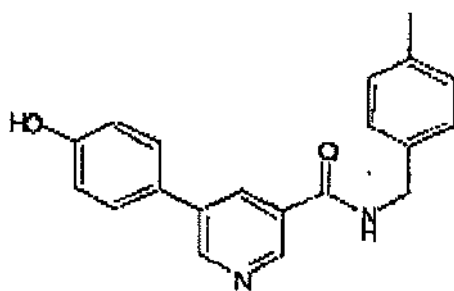
C₁₉H₁₅FN₂O₂



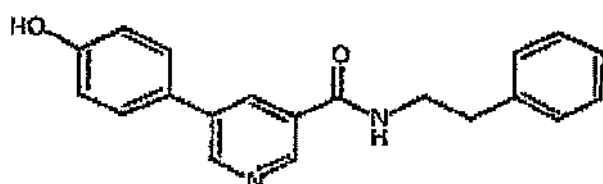
C₁₇H₁₄N₂O₃



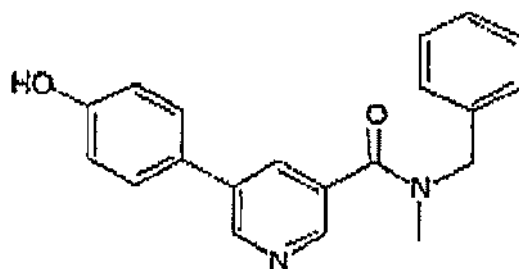
C₁₅H₁₆N₂O₂



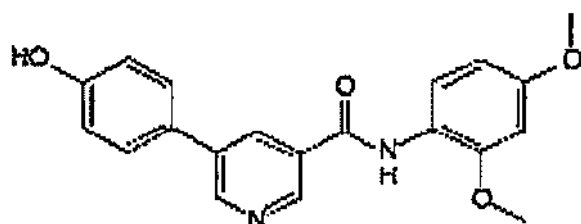
C₂₀H₁₈N₂O₂



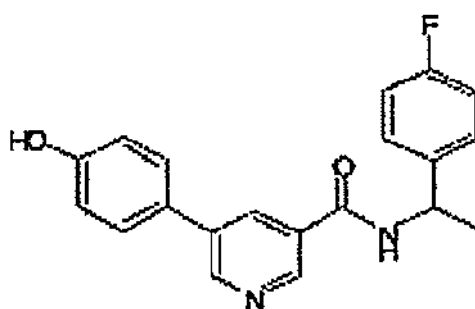
C₂₀H₁₈N₂O₂



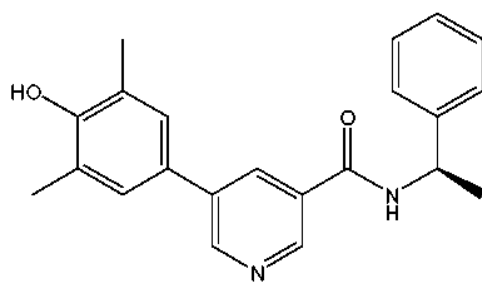
C₂₀H₁₈N₂O₂



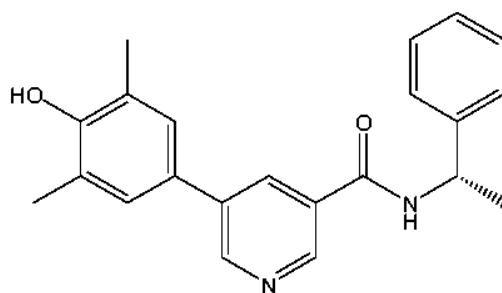
C₂₀H₁₈N₂O₄



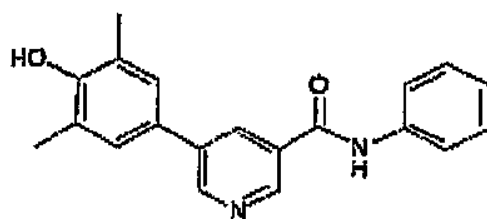
C₂₀H₁₇FN₂O₂



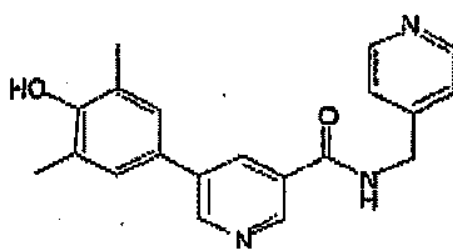
C₂₂H₂₂N₂O₂



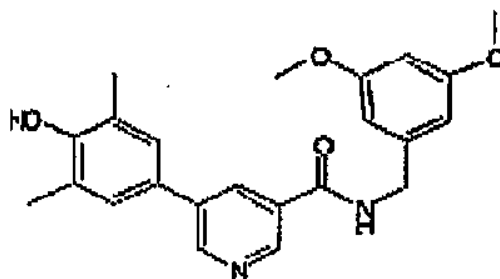
C₂₂H₂₂N₂O₂



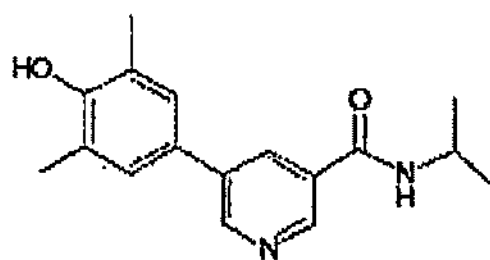
C₂₀H₁₈N₂O₂



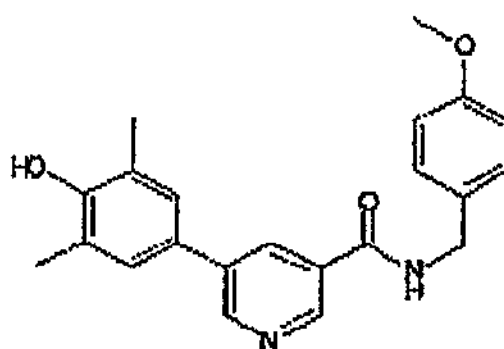
C₂₀H₁₉N₃O₂



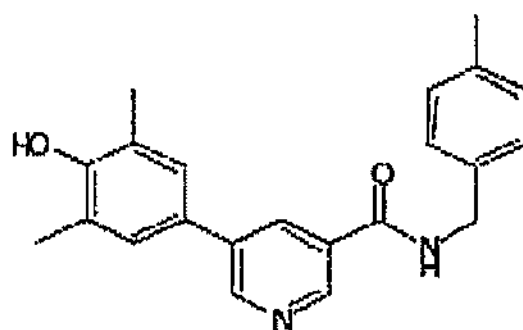
C₂₃H₂₄N₂O₄



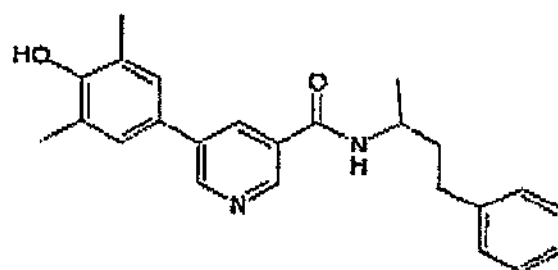
C₁₇H₂₀N₂O₂



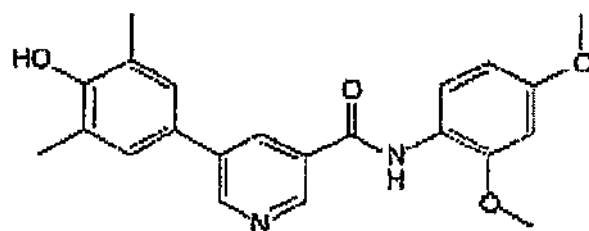
C₂₂H₂₂N₂O₃



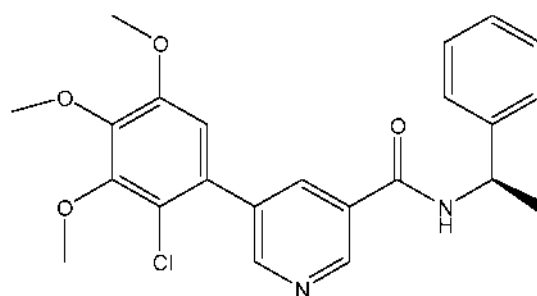
C₂₂H₂₂N₂O₂



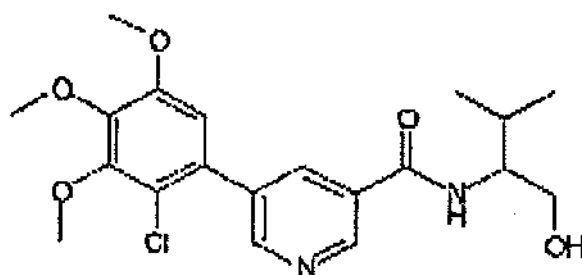
C₂₄H₂₆N₂O₂



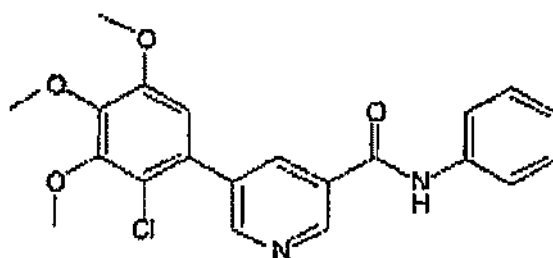
C22H22N2O4



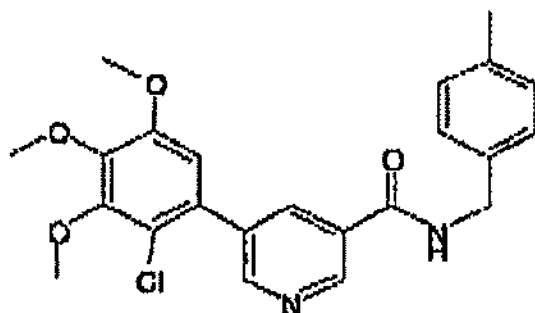
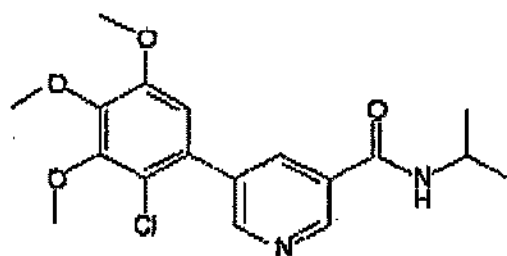
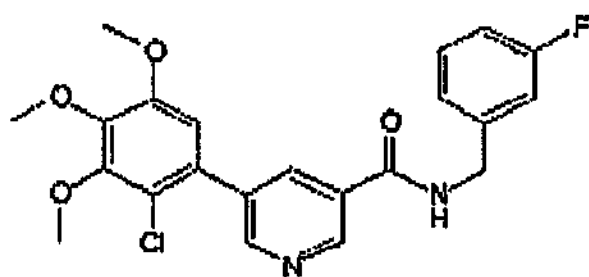
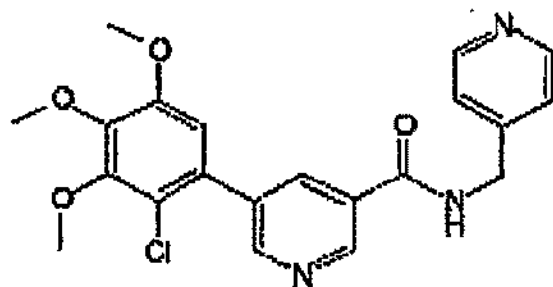
C23H23ClN2O4

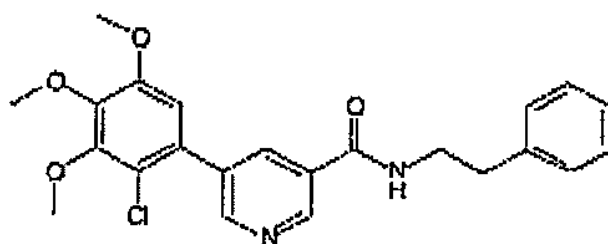


C20H25ClN2O5

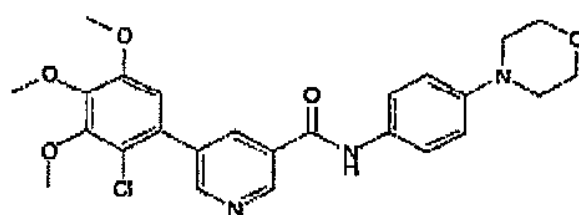


C21H19ClN2O4

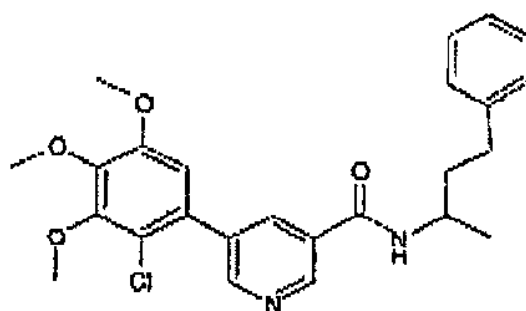




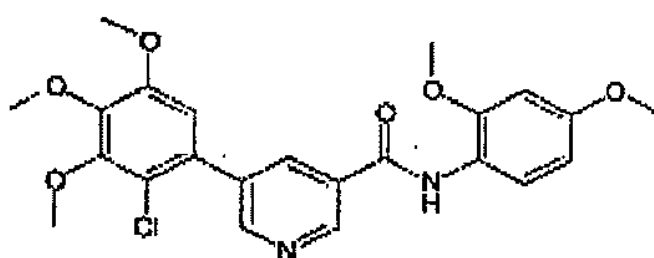
C23H23ClN2O4



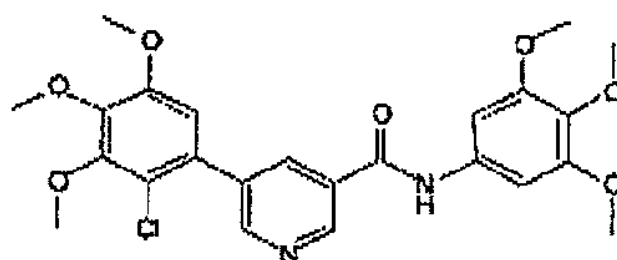
C25H26ClN3O5



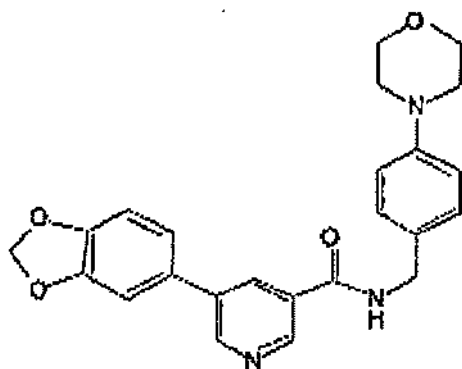
C25H27ClN2O4



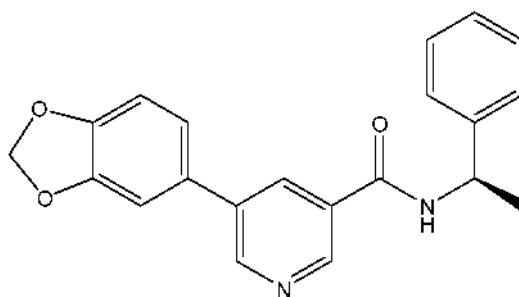
C23H23ClN2O6



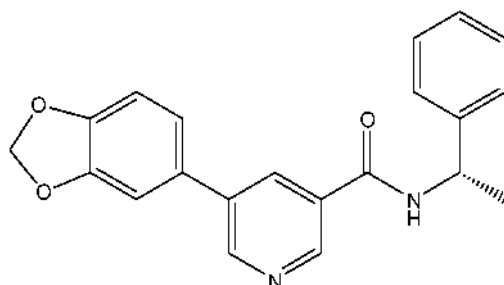
C24H25ClN2O7



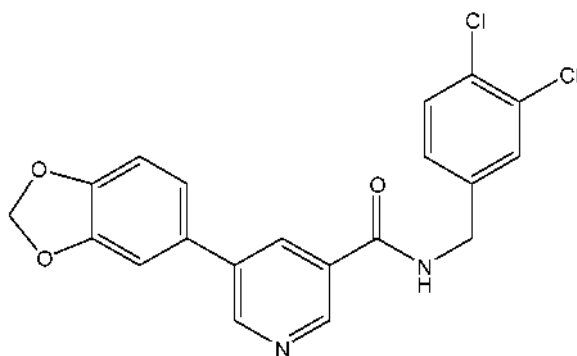
C₂₄H₂₃N₃O₄



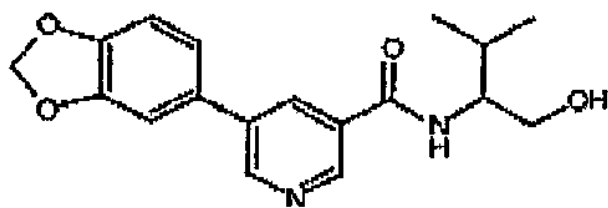
C₂₁H₁₈N₂O₃



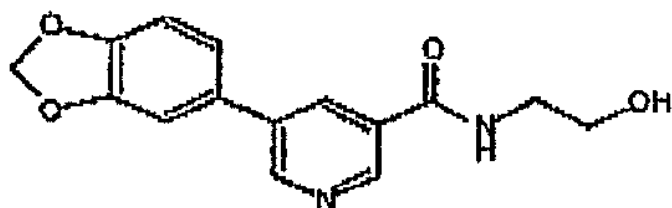
C₂₁H₁₈N₂O₃



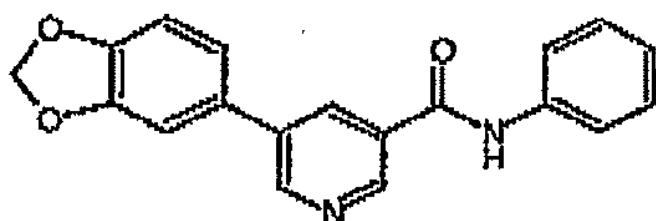
C₂₀H₁₄Cl₂N₂O₃



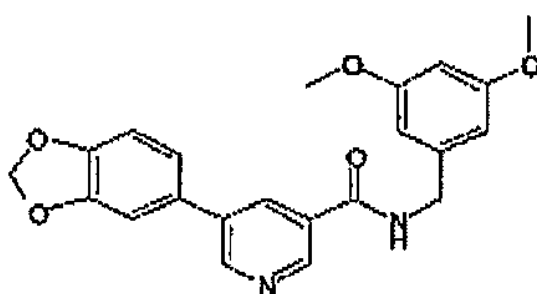
C18H20N2O4



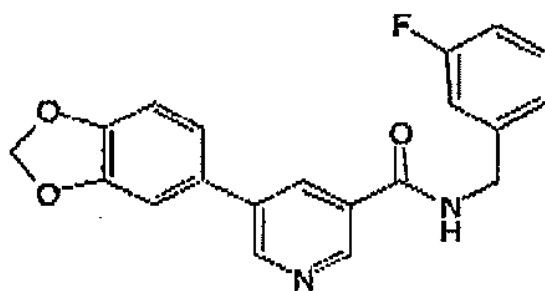
C15H14N2O4



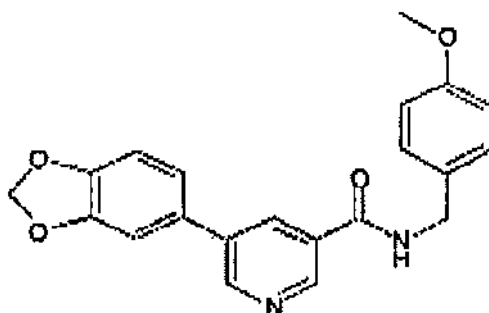
C19H14N2O3



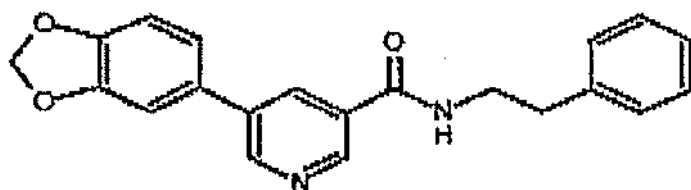
C22H20N2O5



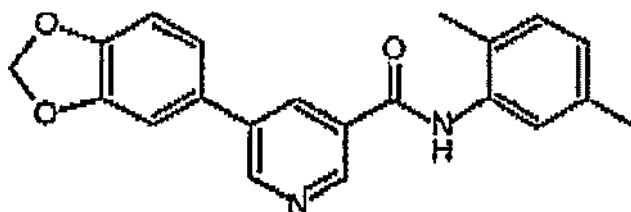
C20H15FN2O3



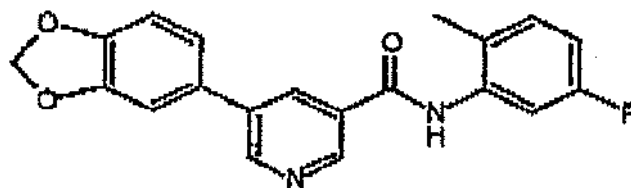
G21H18N2O4



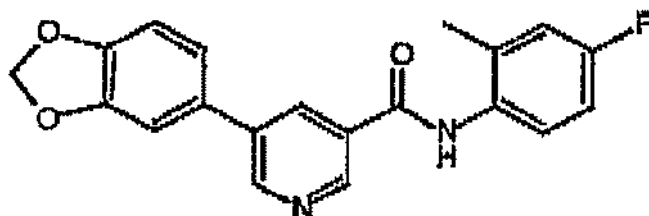
G21H18N2O3



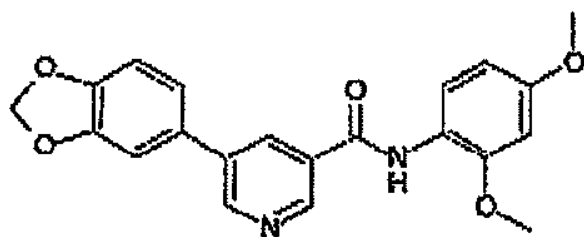
G21H18N2O3



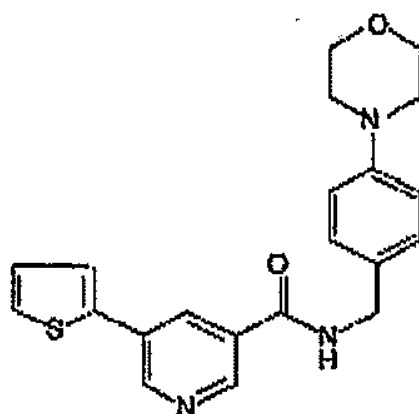
G20H15FN2O3



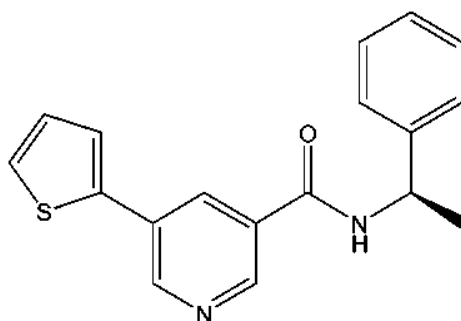
G20H15FN2O3



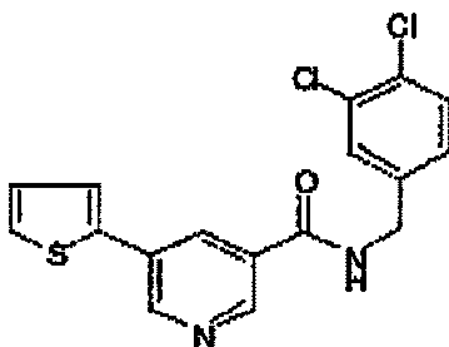
C₂₁H₁₈N₂O₅



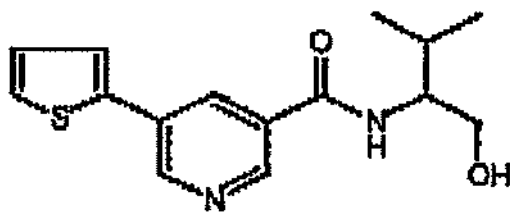
C₂₁H₂₁N₃O₂S



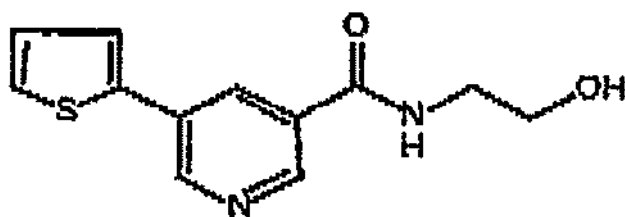
C₁₈H₁₆N₂OS



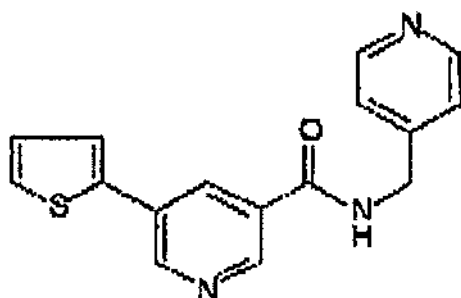
C₁₇H₁₂Cl₃N₂OS



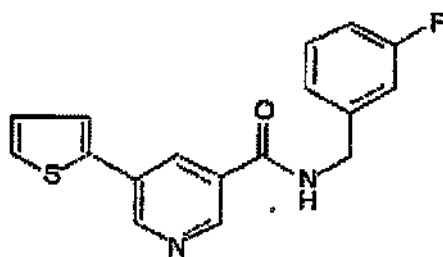
C₁₅H₁₈N₂O₂S



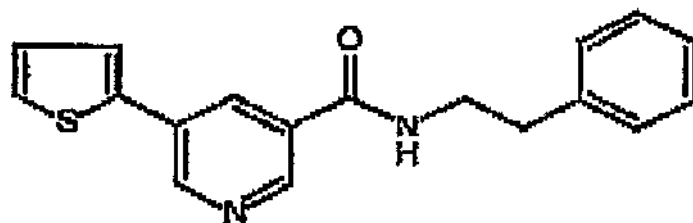
C₁₂H₁₂N₂O₂S



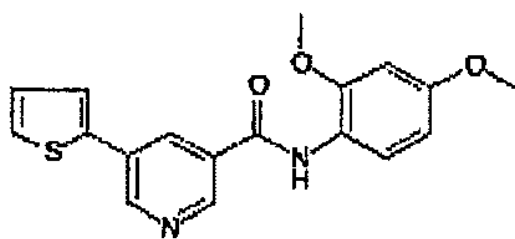
C₁₆H₁₃N₃O₂S



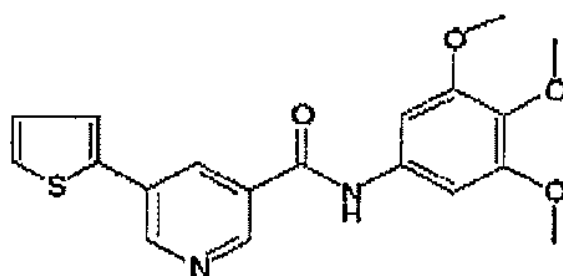
C₁₇H₁₃FN₂O₂S



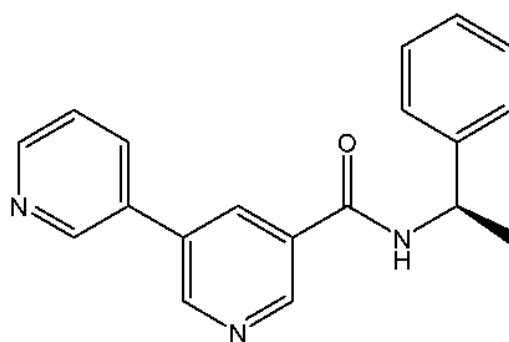
C₁₈H₁₆N₂O₂S



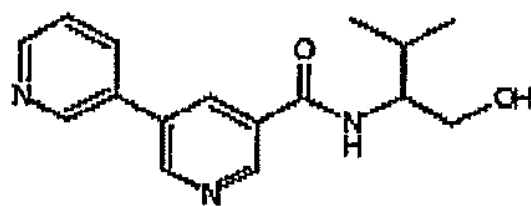
C₁₈H₁₆N₂O₃S



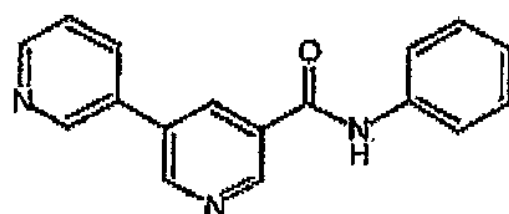
C₁₉H₁₈N₂O₄S



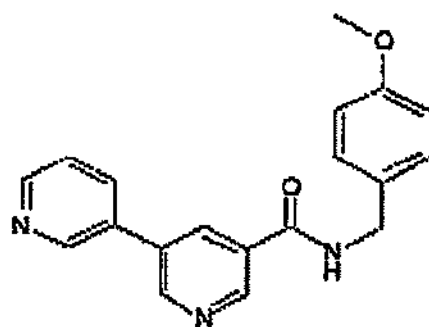
C₁₉H₁₇N₃O



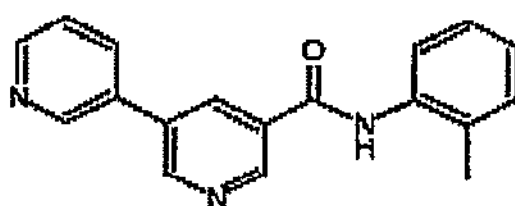
C₁₆H₁₉N₃O₂



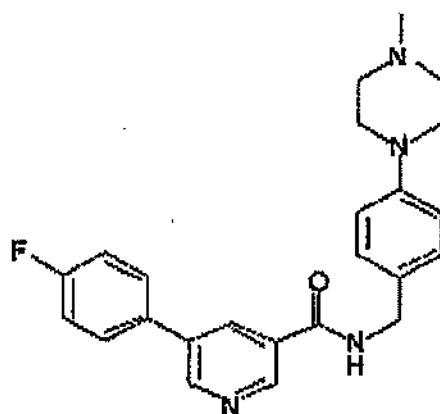
C₁₇H₁₃N₃O



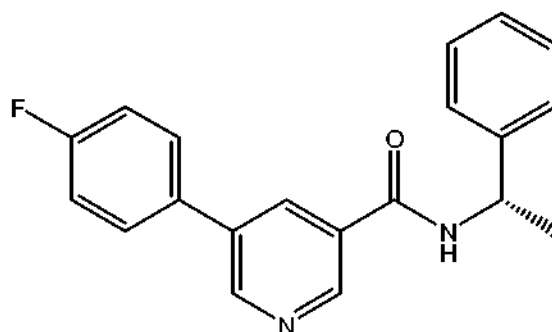
C₁₉H₁₇N₃O₂



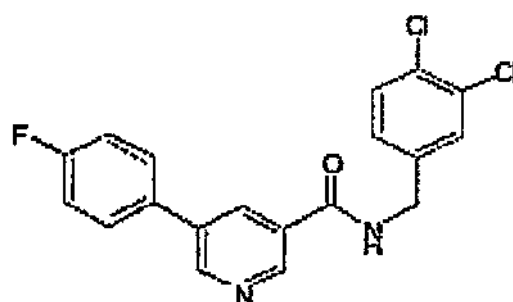
C₁₈H₁₅N₃O



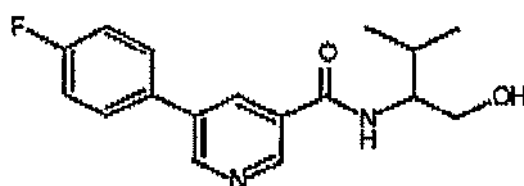
C₂₄H₂₅FN₄O



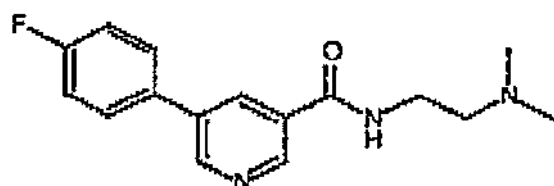
C₂₀H₁₇FN₂O



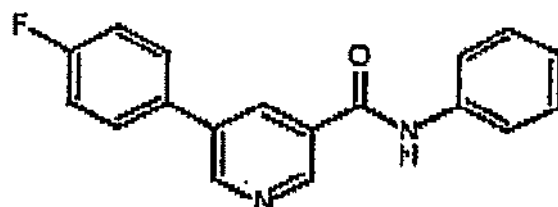
C₁₉H₁₃Cl₂FN₂O



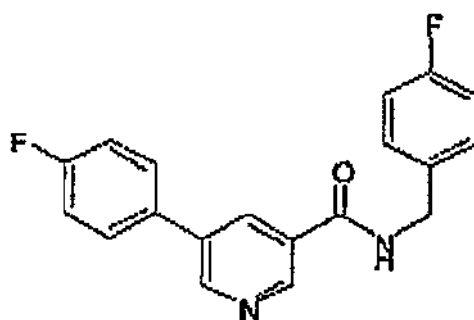
C₁₇H₁₉FN₂O₂



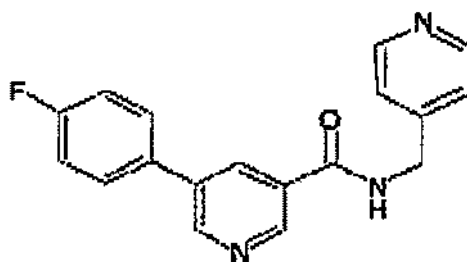
C₁₆H₁₈FN₃O



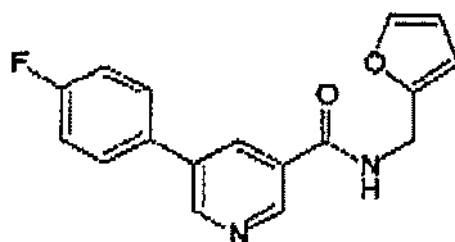
C₁₈H₁₃FN₂O



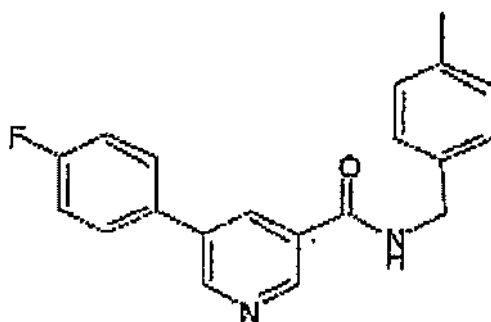
C₁₉H₁₄F₂N₂O



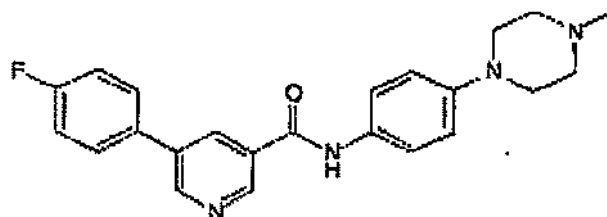
C₁₈H₁₄FN₃O



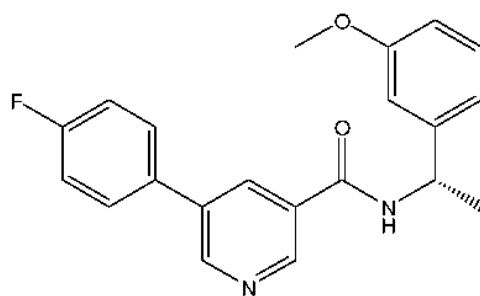
C₁₇H₁₃FN₂O₂



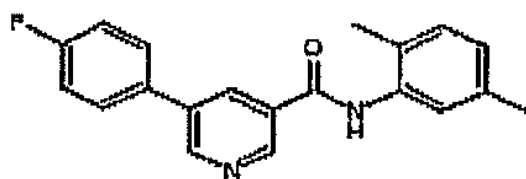
C₂₀H₁₇FN₂O



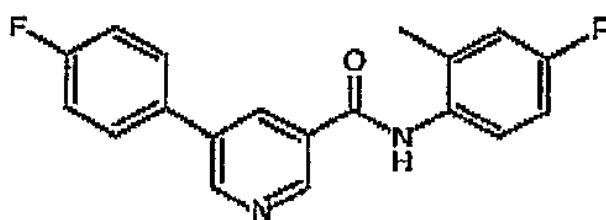
C₂₃H₂₃FN₄O



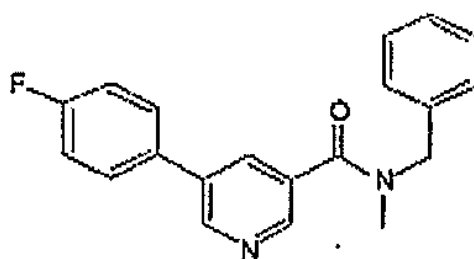
C₂₁H₁₉FN₂O₂



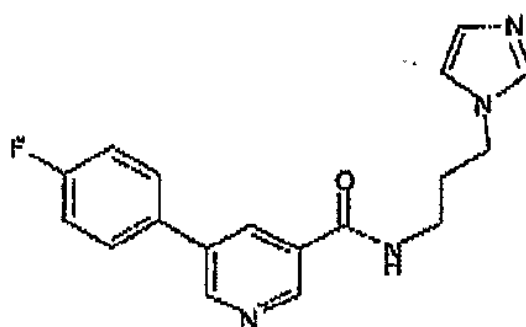
C₂₀H₁₇FN₂O



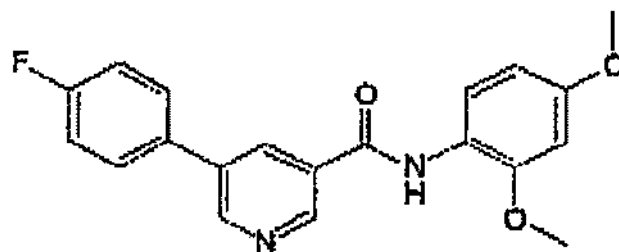
C₁₉H₁₄F₂N₂O



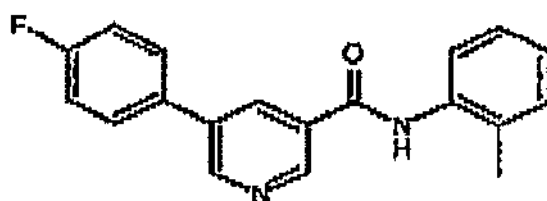
C₂₀H₁₇FN₂O



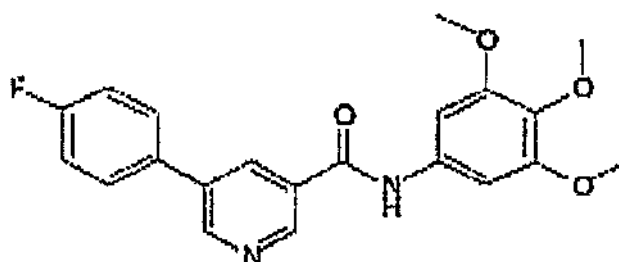
C₁₈H₁₇FN₄O



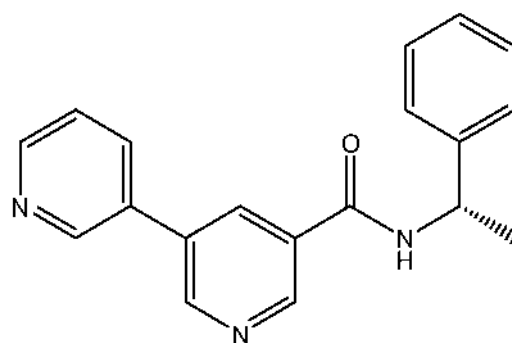
C₂₀H₁₇FN₂O₃



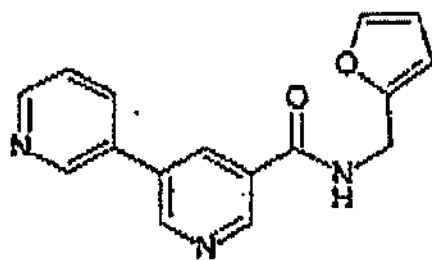
C₁₉H₁₅FN₂O



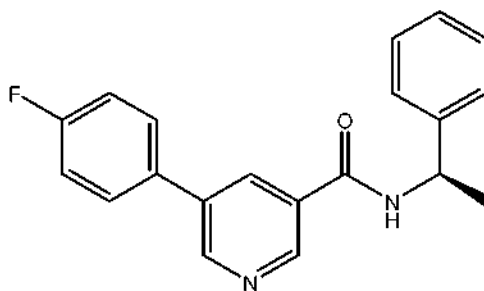
C₂₁H₁₉FN₂O₄



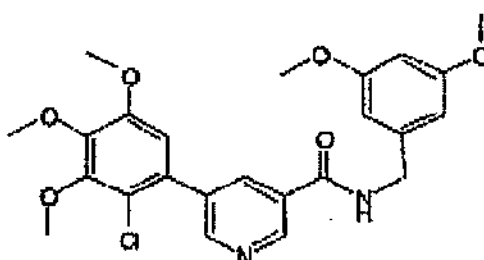
C₁₉H₁₇N₃O



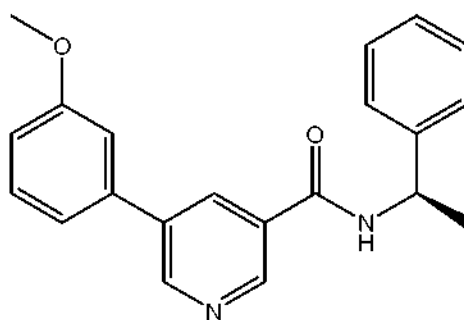
C16H13N3O2



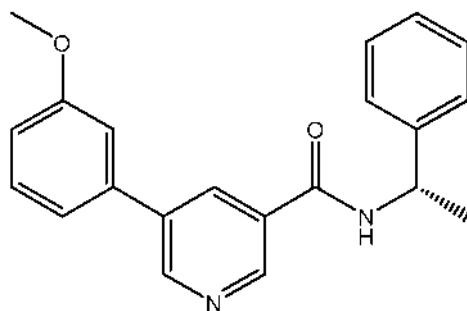
C20H17FN2O



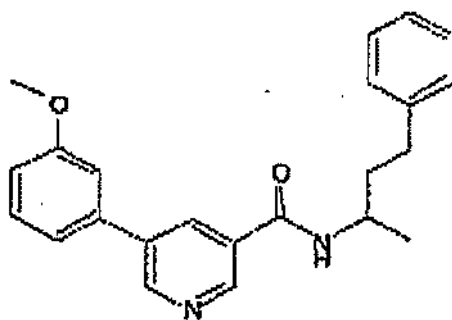
C24H25ClN2O6



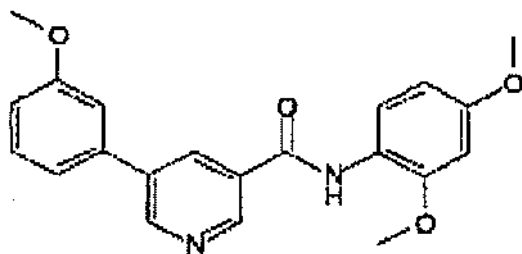
C21H20N2O2



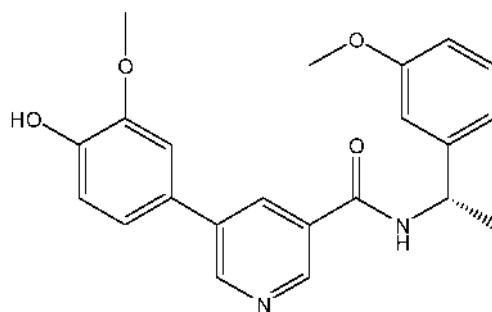
C₂₁H₂₀N₂O₂



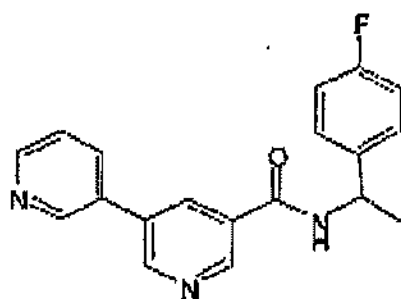
C₂₃H₂₄N₂O₂



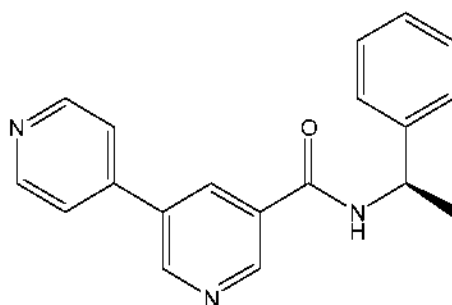
C₂₁H₂₀N₂O₄



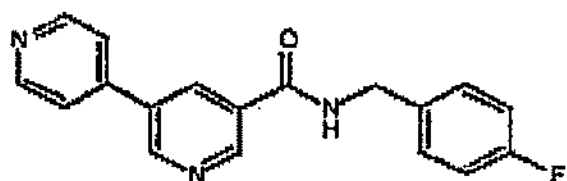
C₂₂H₂₂N₂O₄



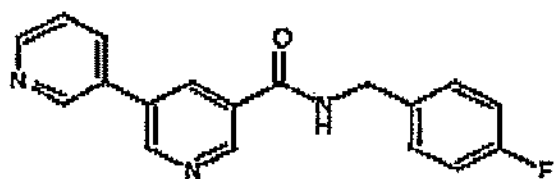
C19H16FN3O



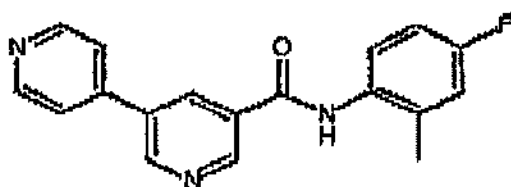
C19H17N3O



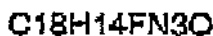
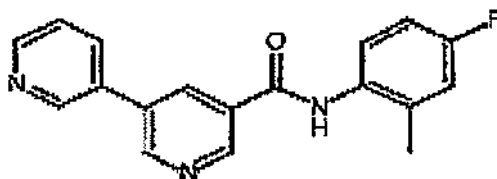
C18H14FN3O



C18H14FN3O



C18H14FN3O



o sales o diastereómeros farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 5 2. Una composición que comprende un vehículo y al menos un compuesto de la reivindicación 1.
3. Un compuesto de la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de una patología asociada a tirosina-cinasas.
4. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que la patología se selecciona entre el grupo
 - 10 que consiste en atopía, tal como el asma alérgico, la dermatitis atópica (eccema) y la rinitis alérgica; hipersensibilidad mediada por células, tal como la dermatitis alérgica de contacto y la neumonitis por hipersensibilidad; enfermedades reumáticas, tales como el Lupus eritematoso sistémico (LES), la artritis reumatoide, la artritis juvenil, el síndrome de Sjogren, la esclerodermia, la polimiositis, la espondilitis anquilosante, la artritis psoriásica; otras enfermedades autoinmunes tales como la diabetes de tipo I, los trastornos tiroideos autoinmunes y la enfermedad de Alzheimer; enfermedades virales, tales como el virus de Epstein Barr (VEB), la hepatitis B, la hepatitis C, el VIH, el VLTH 1, el virus de la varicela-zóster (VVZ), el virus del papiloma humano (VPH); cáncer, tal como el fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiosarcoma, rabdomiosarcoma, carcinoma de colon, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de ovario,
 - 15 cáncer de próstata, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de glándulas sudoríparas, carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma de vías biliares, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilms, cáncer cervical, tumor testicular, carcinoma pulmonar, carcinoma pulmonar de células pequeñas, carcinoma de vejiga, carcinoma
 - 20 epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neurinoma del acústico, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma y retinoblastoma, y carcinomas que se forman a partir del tejido de la mama, la próstata, el riñón, la vejiga o el colon, y trastornos neoplásicos que surgen en el tejido adiposo, tales como los tumores de células adiposas, por ejemplo, lipomas, fibrolipomas, lipoblastomas, lipomatosis, hibernomas, hemangiomas y/o liposarcomas.
 - 25