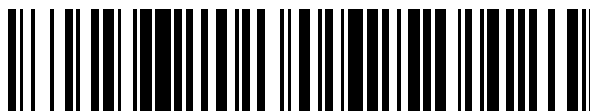


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 578 254**

51 Int. Cl.:

**C07D 403/04** (2006.01)  
**C07D 403/14** (2006.01)  
**C07D 413/14** (2006.01)  
**C07D 471/04** (2006.01)  
**A61K 31/497** (2006.01)  
**A61P 31/12** (2006.01)  
**A61P 37/00** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.12.2004 E 04801112 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.03.2016 EP 1689739**

54 Título: **Inhibidores de cinasas basados en azol**

30 Prioridad:

**03.12.2003 AU 2003906686**  
**20.04.2004 AU 2004902060**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**22.07.2016**

73 Titular/es:

**YM BIOSCIENCES AUSTRALIA PTY LTD (100.0%)**  
**2nd Floor- 499 St. Kilda Road**  
**Melbourne VIC 3004, AU**

72 Inventor/es:

**BURNS, CHRISTOPHER JOHN;**  
**WILKS, ANDREW FREDERICK y**  
**BU, XIANYONG**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

ES 2 578 254 T3

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

**Inhibidores de cinasas basados en azol****DESCRIPCIÓN****5 CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere al campo de inhibidores de proteínas tirosina cinasa.

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

10

Las proteínas cinasas son una familia de enzimas que catalizan la fosforilación de residuos específicos en proteínas. En general, las proteínas cinasas se clasifican en varios grupos; aquellos que preferencialmente fosforilan residuos de serina y/o treonina, aquellos que preferencialmente fosforilan residuos de tirosina, y aquellos que fosforilan tanto residuos de tirosina como de Ser/Thr. Las proteínas cinasas son, por tanto, elementos clave en las vías de transducción de señales responsables de transducir señales extracelulares, que incluyen la acción de citocinas sobre sus receptores, a los núcleos, desencadenando diversos eventos biológicos. Las muchas funciones de las proteínas cinasas en la fisiología de la célula normal incluyen control del ciclo celular y crecimiento celular, diferenciación, apoptosis, movilidad celular y mitogénesis.

15

20

25

30

35

Las proteínas cinasas incluyen, por ejemplo, pero no se limitan a, miembros de la familia de proteínas tirosina cinasas (PTK), que a su vez pueden dividirse en las PTK citoplásmicas y las PTK de receptor (RTK). Las PTK citoplásmicas incluyen la familia de 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 las cinasas Janus (que incluye: JAK1, JAK2, JAK3 y Tyk2), la familia FAK (que incluye FAK y PYK2); 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 la familia de receptores de EGF (que incluye EGFR, HER2, HER3 y HER4); la familia de receptores de insulina (que incluye INS-R y IGF1-R); la familia de receptores de PDGF (que incluye PDGFR $\alpha$ , PDGFR $\beta$ , CSF1R, KIT, FLK2); la familia de receptores de VEGF (que incluye FLT1, FLK1 y FLT4); la familia de receptores de FGF (que incluye FGFR1, FGFR2, FGFR3 y FGFR4); la familia de receptores de CCK4 (que incluye CCK4); la familia MET (que incluye MET y RON); la familia TRK (que incluye TRKA, TRKB y TRKC); la familia AXL (que incluye 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 TYRO10); 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 NMR1, LMR2 y LMR3); y la familia SuRTK106 (que incluye SuRTK106).

40

Similarmente, las cinasas específicas de serina / treonina comprenden varias sub-familias distintas, que incluyen: las cinasas reguladas por la señal extracelular (p42/ERK2 y p44/ERK1); cinasa c-Jun del extremo NH2 (JNK); proteínas cinasas de unión al elemento sensibles a cAMP (CREBK); cinasa dependiente de cAMP (CAPK); proteína cinasa activada por proteína cinasa activada por mitógeno (MAPK y sus parientes); proteína cinasa activada por estrés p38/SAPK2; cinasa activada por mitógeno y por estrés (MSK); proteínas cinasas, PKA, PKB y PKC, entre otras.

45

Adicionalmente, los genomas de varios organismos patógenos poseen genes que codifican proteínas cinasas. Por ejemplo, parece que el parásito palúdico *Plasmodium falciparum* y virus tales como HPV y el virus de la hepatitis poseen genes relacionados con la cinasa.

50

55

La actividad de proteína cinasa inapropiadamente alta participa en muchas enfermedades resultantes de la función celular anormal. Esto podría surgir tanto directamente como indirectamente, por ejemplo, por el fallo de los mecanismos de control apropiados para la cinasa, relacionados, por ejemplo, con mutación, expresión en exceso o activación inapropiada de la enzima; o por producción en exceso o por defecto de citocinas o factores de crecimiento que también participan en la transducción de señales en la dirección 5' o en la dirección 3' de la cinasa. En todos estos casos, cabría esperar que la inhibición selectiva de la acción de las cinasas tuviera un efecto beneficioso. Enfermedades en las que participa la actividad de cinasas aberrante incluyen: diabetes; reestenosis; aterosclerosis; fibrosis del hígado y del riñón; enfermedades oculares; trastornos mielo y linfoproliferativos; cáncer tal como cáncer de próstata, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello, leucemia y linfoma; y enfermedades autoinmunitarias tales como dermatitis atópica, asma, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, psoriasis, síndrome de Crouzon, acondroplasia y displasia tanatófica.

60

La familia JAK de proteínas tirosina cinasa (PTK) desempeña una función central en la regulación dependiente de citocinas de la proliferación y función final de varios tipos importantes de células del sistema inmunitario.

65

Una comparación directa de los cuatro miembros de la familia JAK de mamífero actualmente conocidos revela la presencia de siete dominios altamente conservados (Harpur et al, 1992). En la búsqueda de una nomenclatura para los dominios altamente conservados característicos de esta familia de PTK, la clasificación usada se orientó por el enfoque de Pawson y colaboradores (Sadowski et al, 1986) en su tratamiento de los dominios de homología de SRC

(SH). Los dominios se han enumerado, por consiguiente, designándose el dominio de homología más al extremo C dominio 1 de homología de JAK (JH1). El siguiente dominio extremo N a JH1 es el dominio relacionado con cinasa, designado aquí el dominio JH2. Cada dominio se enumera entonces hasta JH7 localizado en el extremo N. El alto grado de conservación de estos dominios de homología de JAK (JH) sugiere que es probable que cada uno desempeñe una función importante en el proceso celular en el que operan estas proteínas. Sin embargo, los límites de los dominios de homología de JAK son arbitrarios, y pueden o pueden no definir dominios funcionales. Sin embargo, su delineación es un dispositivo útil para ayudar en la consideración de la similitud estructural global de esta clase de proteínas.

El rasgo más característico de la familia JAK de PTK es la posesión de dos dominios relacionados con cinasa (JH1 y JH2) (Wilks et al, 1991). El supuesto dominio PTK de JAK1 (JH1) contiene motivos altamente conservados típicos de dominios de PTK, que incluyen la presencia de un residuo de tirosina en la posición 1022 localizado 11 residuos extremo C a sub-dominio VII que se considera diagnóstico de pertenencia de la clase específica de tirosina de proteínas cinasas. El alineamiento del dominio PTK de JAK1 humana (255 aminoácidos), con otros miembros de la clase de proteínas PTK, reveló homología con otras PTK funcionales (por ejemplo, 28 % de identidad con c-fes (Wilks y Kurban, 1988) y 37 % de homología con TRK (Kozma et al, 1989). Los dominios de JH1 de cada uno de los miembros de la familia JAK poseen una interesante idiosincrasia dentro del motivo del sub-dominio VIII altamente conservado (residuos 1015 a 1027 en JAK2) que se cree que se encuentra próximo al sitio activo, y define especificidad por sustrato. Los residuo de fenilalanina y de tirosina que flanquean el triptófano conservado en este motivo son únicos para la familia JAK de PTK. Aparte de este elemento, los dominios de JH1 de cada uno de los miembros de la familia JAK son dominios PTK típicos.

La función central desempeñada por la familia JAK de proteínas tirosina cinasa en la regulación dependiente de citocinas de la proliferación y función final de varios tipos importantes de células significa que agentes que inhiben JAK son útiles en la prevención y la quimioterapia de estados de enfermedad dependientes de estas enzimas. Inhibidores potentes y específicos de cada uno de los cuatro miembros de la familia JAK actualmente conocidos proporcionarán un medio para inhibir la acción de aquellas citocinas que conducen a las patologías inmunitarias, tales como asma (por ejemplo, IL-13; JAK1, JAK2) y leucemia/linfoma (por ejemplo, IL-2: JAK1 y JAK3).

Además, ciertos tipos de cáncer tales como el cáncer de próstata desarrollan producción autocrina de ciertas citocinas como mecanismo de selección de desarrollar potencial de crecimiento y/o metastásico. Un ejemplo de esto es el cáncer de la próstata, en el que la IL-6 se produce por y estimula el crecimiento de líneas de células de cáncer de próstata tales como TSU y TC3 (Spiotto MT, y Chung TD, 2000). De forma interesante, los niveles de IL-6 son elevados en sueros de pacientes con cáncer de próstata metastásico.

Un gran bibliografía cubre el área de la señalización de citocinas. Los presentes inventores se han centrado en la vía JAK/STAT que participa en la conexión directa de receptor de citocina con genes diana (tales como reguladores del ciclo celular (por ejemplo, p21) y genes anti-apoptosis (tales como Bcl-X<sub>L</sub>)).

#### La vía JAK/STAT

Se ha logrado recientemente la delineación de una vía de transducción de señales particularmente elegante aguas abajo de los receptores de citocinas no de proteína tirosina cinasa. En esta vía, los componentes clave son: (i) Una cadena (o cadenas) del receptor de citocinas tal como el receptor de interleucina-4 o el preceptor de interferón  $\gamma$ ; (ii) un miembro (o miembros) de la familia JAK de PTK; (iii) un miembro(s) de la familia STAT de factores de transcripción, y (iv) un elemento de ADN específico de secuencia al que se unirá la STAT activada.

Una revisión de la bibliografía de JAK/STAT ofrece un fuerte soporte a la noción de que esta vía es importante para el reclutamiento y la reunión de la respuesta inmunitaria del huésped a ataques ambientales, tales como infección viral y bacteriana. Esto está bien ejemplificado en la Tabla 1 y la Tabla 2. La información acumulada de experimentos de inactivación de genes ha subrayado la importancia de miembros de la familia JAK para la señalización intracelular desencadenada por varias citocinas reguladoras inmunitarias importantes. Las posibilidades terapéuticas que proceden de la inhibición (o potenciamiento) de la vía JAK/STAT están así en gran medida en la esfera de la modulación inmunitaria, y como tal es probable que sean fármacos prometedores para el tratamiento de una gama de patologías en este área. Además de las enfermedades enumeradas en las Tablas 1 y 2, los inhibidores de JAK podrían usarse como agentes inmunosupresores para trasplantes de órganos y enfermedades autoinmunitarias tales como lupus, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, diabetes de tipo I, trastornos autoinmunitarios de la tiroides, enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades autoinmunitarias. Adicionalmente, se indica el tratamiento de cánceres tales como cáncer de próstata por inhibidores de JAK.

Tabla 1

Tipo de enfermedad	Tipo de células implicadas	Características
Atopía Asma Alérgico Dermatitis Atópica (Eczema) Rinitis Alérgica	(células Mast (eosinófilos (Células-T (Células-B	la activación de células T de células B seguido por IgE mediada la activación de los mastocitos residentes y los eosinófilos
hipersensibilidad mediada por células Dermatitis por contacto alérgico Neumonía hipersensible	(Células-T (Células-B	Hipersensibilidad Células-T
Enfermedades reumáticas Lupus eritematoso sistémico (SLE) Artritis Reumatoide Artritis Juvenil Síndrome de Sjögren Escleroderma Polimiositis Espondilitis Anquilosante Artritis Psoriática	(Monocitos (Macrófagos (Neutrófilos (células Mast (eosinófilos (Células-T (Células-B	Producción de Citoquinas (p.e. TNF, IL-1 CSP-1, GM-CSF)  Activación de células T Activación JAK/STAT
Enfermedades virales Virus Epstein Barr (EBV) Hepatitis B Hepatitis C VIH HTLV0 Virus Varicela-Zoster (VZV) Virus del Papiloma Humanos (HPV)	Linfocitos Hepatocitos Hepatocitos Linfocitos Linfocitos Linfocitos Fibroblastos Células Epiteliales	Activación JAK/STAT Activación JAK/STAT Inhibición JAK/STAT Activación JAK/STAT Activación JAK/STAT Inhibición JAK/STAT Inhibición JAK/STAT
Leucemia Cancer Leucemia Linfoma	Leucocitos Linfocitos	Producción de Citoquina Activación TAK/STAT
Enfermedades Neurodegenerativas Enfermedad Motor Neuronal	Neuronas	SOD1 Mutada
Enfermedades Cardiovasculares Artroesclerosis y Arterioesclerosis	(Linfocitos  (Macrófagos	Activación JAK/STAT  Activación JAK/STAT
Hipertrofia cardíaca Ischemia Hipertensión pulmonar	(Células mioepiteliales Miocitos Cardíacos Miocitos Cardíacos Pulmón Epitelial	Activación JAK/STAT Activación JAK/STAT Activación JAK/STAT

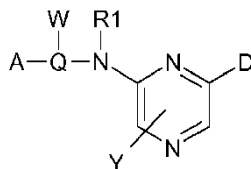
Tabla 2: Enfermedades posiblemente tratables por terapias de fármacos basados en JAK

Enfermedad Objetivo	Citoquina	Miembro de familia JAK	Fuerza de asociación
Asma	IL-4 y IL-9	JAK1 y JAK3	+++
	IL-13	JAK1 y JAK2	+++
	IL-5	JAK2	+++
Eczema	IL-4	JAK1 y JAK3	+++
	IFN- $\alpha$	JAK1 y JAK2	+++
Alergia al alimento	IL-4	JAK1 y JAK3	+++
Enfermedad de colon irritable y enfermedad de Cronh	IL-4	JAK1 y JAK3	+++
Leucemia y Limfoma	(IL-2)	JAK3, JAK1 y JAK2	+++
Inflamación cutánea	GM-CSF y IL-6	JAK1 y JAK2	+++
Supresión inmune por tumor sólido	IL-10	JAK1 y TYK2	+++
Cáncer de próstata	IL-6	JAK1, JAK2 y TYK2	+++
Artroesclerosis y Arterioesclerosis	Varias Citoquinas	JAK3	++
Hipertrofia cardíaca	Angiotemina II	JAK2	+++

**SUMARIO DE LA INVENCIÓN**

Los presentes inventores han encontrado que un grupo de compuestos basados en el andamiaje I de pirazina disustituida son inhibidores de tirosina cinasas. La invención se refiere a la materia como se define en las reivindicaciones. Cualquier divulgación que vaya más allá de la definición de las reivindicaciones se proporciona para referencia solo.

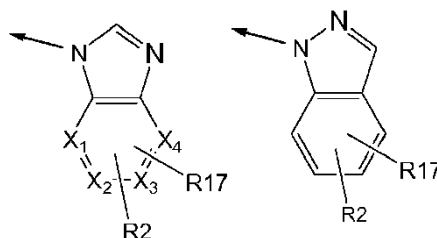
Por consiguiente, en un primer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de la fórmula general



I

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

D es un anillo heterocíclico seleccionado de:



en el que  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $X_4$  son carbono opcionalmente sustituido, o uno de  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $X_4$  es nitrógeno y el resto carbono opcionalmente sustituido;

$R_2$  es 0-3 sustituyentes independientemente elegidos de H, halógeno, alquilo  $C_{1-4}$ ,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $OCHF_2$ , CN, arilo, hetarilo, alquil  $C_{1-4}$ -OH, alquil  $C_{1-4}$ -NR $3R_4$ , alquil  $C_{1-4}$ -hetarilo, O-alquilo  $C_{1-4}$ , O-alquil  $C_{1-4}$ -NR $3R_4$ , O-alquil  $C_{1-4}$ -hetarilo, O-alquil  $C_{1-4}$ -OH,  $CO_2R_3$ , CONR $3R_4$ , NR $3R_4$ , nitro, NR $3COR_4$ , NR $5CONR_3R_4$ , NR $3SO_2R_4$ , alquil  $C_{1-4}$ -NR $3COR_4$ , alquil  $C_{1-4}$ -NR $5CONR_3R_4$ , alquil  $C_{1-4}$ -NR $3SO_2R_4$ ;

R3, R4 son cada uno independientemente H, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-OH, alquil C<sub>1-4</sub>-NR<sub>19R20</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-cicloalquilo, ciclohetalquilo C<sub>1-4</sub>, arilo, alquil C<sub>1-4</sub>-arilo, hetarilo, alquil C<sub>1-4</sub>-hetarilo, o pueden unirse para formar un anillo de 3-8 miembros (saturado o insaturado) opcionalmente sustituido que opcionalmente contiene un átomo seleccionado de O, S, NR<sub>6</sub>;

y R5 está seleccionado de H, alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo o hetarilo;

R6 está seleccionado de H, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-NR<sub>19R20</sub>, arilo, hetarilo, alquil C<sub>1-4</sub>-arilo, alquil C<sub>1-4</sub>-hetarilo;

R19, R20 están seleccionados cada uno independientemente de H, alquilo C<sub>1-4</sub>;

R1 es H, alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>1-6</sub>, o puede formar un anillo de 5-8 miembros sobre la posición orto del anillo A;

Q es un enlace, CH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>;

A es arilo, hetarilo opcionalmente sustituido con 0-3 sustituyentes independientemente elegidos de halógeno, alquil C<sub>1-4</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, NR<sub>8R9</sub>, arilo, hetarilo, arilo C<sub>1-4</sub>, hetarilo C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-NR<sub>8R9</sub>, O-alquil C<sub>1-4</sub>-NR<sub>8R9</sub>, nitro, NR<sub>10C<sub>1-4</sub></sub>NR<sub>8R9</sub>, NR<sub>8COR9</sub>, NR<sub>10CONR8R9</sub>, NR<sub>8SO<sub>2</sub>R9</sub>, CONR<sub>8R9</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>8</sub>;

R8 y R9 son cada uno independientemente H, alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo o juntos forman un anillo de 4-8 miembros opcionalmente sustituido que puede contener un heteroátomo seleccionado de O, S, NR<sub>11</sub>;

R10 está seleccionado de H, alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>11</sup> está seleccionado de H, alquilo C<sub>1-4</sub>;

W está seleccionado de H, alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> o puede formar un anillo de 5-8 miembros sobre la posición orto del anillo A; en el que alquilo C<sub>1-4</sub> o alqueno C<sub>2-6</sub> pueden estar opcionalmente sustituidos con alquilo C<sub>1-4</sub>, OH, O-alquilo C<sub>1-4</sub>, NR<sub>12R13</sub>;

R12, y R13 son cada uno independientemente H, alquilo C<sub>1-4</sub>, o pueden unirse para formar un anillo de 3-8 miembros opcionalmente sustituido que opcionalmente contiene un átomo seleccionado de O, S, NR<sub>14</sub>;

R14 está seleccionado de H, alquilo C<sub>1-4</sub>;

Y es 0-2 sustituyentes seleccionados de H, alquilo C<sub>1-4</sub>, NR<sub>15R16</sub>;

R15 y R16 están seleccionados independientemente de H, alquilo C<sub>1-4</sub>.

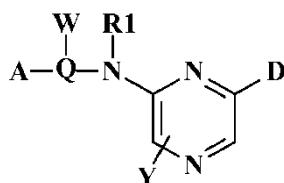
La presente invención también proporciona una composición que comprende un vehículo y al menos un compuesto de la invención.

En un tercer aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto o composición de la invención para su uso en un método de tratamiento de un estado de enfermedad asociado a tirosina cinasas en un sujeto, comprendiendo el método administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención o una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de la invención.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los presentes inventores han encontrado que un grupo de compuestos basados en el andamiaje I de pirazina disustituida son inhibidores de tirosina cinasas.

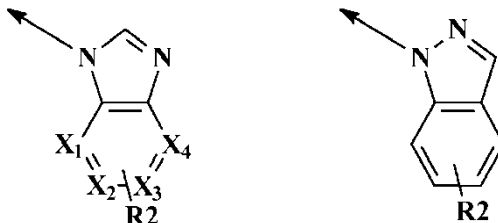
Por consiguiente, en un primer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de la fórmula general



I

o profármacos, sales, hidratos, solvatos, formas cristalinas o diaestereómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que:

D es un anillo heterocíclico seleccionado de:



en el que  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $X_4$  son carbono opcionalmente sustituido, o uno de  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $X_4$  es nitrógeno y el resto carbono opcionalmente sustituido;

$R_2$  es 0-3 sustituyentes independientemente elegidos de H, halógeno, alquilo  $C_{1-4}$ ,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $OCHF_2$ , CN, arilo, hetarilo, alquil  $C_{1-4}$ -OH, alquil  $C_{1-4}$ -NR3R4, alquil  $C_{1-4}$ -hetarilo, O-alquilo  $C_{1-4}$ , O-alquil  $C_{1-4}$ -NR3R4, O-alquil  $C_{1-4}$ -hetarilo, O-alquil  $C_{1-4}$ -OH,  $CO_2R_3$ , CONR3R4, NR3R4, nitro, NR3COR4, NR5CONR3R4; NR3SO<sub>2</sub>R4, alquil  $C_{1-4}$ -NR3COR4, alquil  $C_{1-4}$ -NR5CONR3R4, alquil  $C_{1-4}$ -NR3SO<sub>2</sub>R4;

$R_3$ ,  $R_4$  son cada uno independientemente H, alquilo  $C_{1-4}$ , alquil  $C_{1-4}$ -OH, alquil  $C_{1-4}$ -NR19R20, alquilo  $C_{1-4}$  cicloalquilo, ciclohetalquilo  $C_{1-4}$ , arilo, alquil  $C_{1-4}$ -arilo, hetarilo, alquil  $C_{1-4}$ -hetarilo, o pueden unirse para formar un anillo de 3-8 miembros (saturado o insaturado) opcionalmente sustituido que opcionalmente contiene un átomo seleccionado de O, S, NR6;

y  $R_5$  está seleccionado de H, alquilo  $C_{1-4}$ , arilo o hetarilo;

$R_6$  está seleccionado de H, alquilo  $C_{1-4}$ , alquil  $C_{1-4}$ -NR19R20, arilo, hetarilo, alquil  $C_{1-4}$ -arilo, alquil  $C_{1-4}$ -hetarilo;

$R_{19}$ ,  $R_{20}$  están seleccionados cada uno independientemente de H, alquilo  $C_{1-4}$ ;

$R_1$  es H, alquilo  $C_{1-4}$ , cicloalquilo  $C_{1-6}$ , o puede formar un anillo de 5-8 miembros sobre la posición orto del anillo A;

Q es un enlace,  $CH_2$ , alquilo  $C_{1-4}$ ;

A es arilo, hetarilo opcionalmente sustituido con 0-3 sustituyentes independientemente elegidos de halógeno, alquilo  $C_{1-4}$ ,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , CN, NR8R9, arilo, hetarilo, arilo  $C_{1-4}$ , hetarilo  $C_{1-4}$ , alquil  $C_{1-4}$ -NR8R9, O-alquil  $C_{1-4}$ -NR8R9, nitro, NR10C<sub>1-4</sub>-NR8R9, NR8COR9, NR10CONR8R9, NR8SO<sub>2</sub>R9, CONR8R9,  $CO_2R_8$ ;

$R_8$  y  $R_9$  son cada uno independientemente H, alquilo  $C_{1-4}$ , arilo o juntos forman un anillo de 4-8 miembros opcionalmente sustituido que puede contener un heteroátomo seleccionado de O, S, NR11;

$R_{10}$  está seleccionado de H, alquilo  $C_{1-4}$ ;

$R_{11}$  está seleccionado de H, alquilo  $C_{1-4}$ ;

W está seleccionado de H, alquilo  $C_{1-4}$ , alqueno  $C_{2-6}$  o puede formar un anillo de 5-8 miembros sobre la posición orto del anillo A; en el que alquilo  $C_{1-4}$  o alqueno  $C_{2-6}$  pueden estar opcionalmente sustituidos con alquilo  $C_{1-4}$ , OH, O-alquilo  $C_{1-4}$ , NR12R13;

$R_{12}$ , y  $R_{13}$  son cada uno independientemente H, alquilo  $C_{1-4}$ , o pueden unirse para formar un anillo de 3-8 miembros opcionalmente sustituido que opcionalmente contiene un átomo seleccionado de O, S, NR14;

$R_{14}$  está seleccionado de H, alquilo  $C_{1-4}$ ;

Y es 0-2 sustituyentes seleccionados de H, alquilo  $C_{1-4}$ , NR15R16;

$R_{15}$  y  $R_{16}$  están seleccionados independientemente de H, alquilo  $C_{1-4}$ .

En la descripción anterior se apreciará que:

Alquilo  $C_{1-4}$  significa una cadena de alquilo lineal o ramificada sin sustituir u opcionalmente sustituida.

Arilo significa fenilo o naftilo sin sustituir u opcionalmente sustituido.

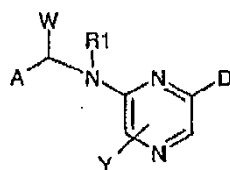
Hetarilo significa un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros sin sustituir u opcionalmente sustituido que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de O, N, S.

Cicloalquilo significa un anillo saturado de 3-8 miembros.

Ciclohetalquilo significa un anillo saturado de 3-8 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de O, S, NR17,

en el que R17 es H, alquilo, arilo, hetarilo.

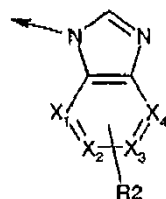
En otra realización preferida, el compuesto está seleccionado de compuestos de la fórmula general II.



II

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

D es un anillo heterocíclico seleccionado de



en el que X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub> son carbono opcionalmente sustituido, o uno de X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub> es N y el resto carbono opcionalmente sustituido;

R2 es 0-3 sustituyentes independientemente elegidos de H, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, CN, arilo, hetarilo, alquil C<sub>1-4</sub>-OH, alquil C<sub>1-4</sub>-NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-hetarilo, O-alquilo C<sub>1-4</sub>, O-alquil C<sub>1-4</sub>-NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, O-alquil C<sub>1-4</sub>-hetarilo, O-alquil C<sub>1-4</sub>-OH, CO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, CONR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, nitro, NR<sub>3</sub>COR<sub>4</sub>, NR<sub>5</sub>CONR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, NR<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-NR<sub>3</sub>COR<sub>4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-NR<sub>5</sub>CONR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-NR<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>;

R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> son cada uno independientemente H, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-OH, alquil C<sub>1-4</sub>-NR<sub>19</sub>R<sub>20</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-cicloalquilo, ciclohetalquilo C<sub>1-4</sub>, arilo, alquil C<sub>1-4</sub>-arilo, hetarilo, alquil C<sub>1-4</sub>-hetarilo, o pueden unirse para formar un anillo de 3-8 miembros (saturado o insaturado) opcionalmente sustituido que opcionalmente contiene un átomo seleccionado de O, S, NR<sub>6</sub>;

y R<sub>5</sub> está seleccionado de H, alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo o hetarilo;

R<sub>6</sub> está seleccionado de H, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-NCR<sub>19</sub>R<sub>20</sub>, arilo, hetarilo, alquil C<sub>1-4</sub>-arilo, alquil C<sub>1-4</sub>-hetarilo;

R<sub>19</sub>, R<sub>20</sub> están seleccionados cada uno independientemente de H, alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sub>1</sub> es H, alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>1-6</sub>, o puede formar un anillo de 5-8 miembros sobre la posición orto del anillo A;

A es arilo, hetarilo opcionalmente sustituido con 0-3 sustituyentes independientemente elegidos de halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, arilo, hetarilo, arilo C<sub>1-4</sub>, hetarilo C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, O-alquil C<sub>1-4</sub>-NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, nitro, NR<sub>10</sub>OC<sub>1-4</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, NR<sub>8</sub>COR<sub>9</sub>, NR<sub>10</sub>CONR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, NR<sub>8</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>, CONR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>8</sub>;



R8 y R9 son cada uno independientemente H, alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo o juntos forman un anillo de 4-8 miembros opcionalmente sustituido que puede contener un heteroátomo seleccionado de O, S, NR11;  
R10 está seleccionado de H, alquilo C<sub>1-4</sub>;

5 R11 está seleccionado de H, alquilo C<sub>1-4</sub>,

W está seleccionado de H, alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>1-4</sub> o puede formar un anillo de 5-8 miembros sobre la posición orto del anillo A; en el que alquilo C<sub>1-4</sub> o alqueno C<sub>2-6</sub> pueden estar opcionalmente sustituidos con alquilo C<sub>1-4</sub>, OH, O-alquilo C<sub>1-4</sub>, NR12R13;

10 R12, y R13 son cada uno independientemente H, alquilo C<sub>1-4</sub>, o pueden unirse para formar un anillo de 3-8 miembros opcionalmente sustituido que opcionalmente contiene un átomo seleccionado de O, S, NR14;

15 R14 está seleccionado de H, alquilo;

Y es 0-2 sustituyentes seleccionados de H, alquilo C<sub>1-4</sub>, NR15R16;

R15 y R16 están seleccionados independientemente de H, alquilo C<sub>1-4</sub>.

20 En la descripción anterior se apreciará que:

Alquilo C<sub>1-4</sub> significa una cadena de alquilo lineal o ramificada sin sustituir u opcionalmente sustituida.

25 Arilo significa fenilo o naftilo sin sustituir u opcionalmente sustituido.

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

30 Cicloalquilo significa un anillo saturado de 3-8 miembros.

Ciclohetalquilo significa un anillo saturado de 3-8 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de O, S, NR17,

35 en el que R17 es H, alquilo, arilo, hetarilo.

Los compuestos de la presente invención incluyen todos los isómeros conformacionales (por ejemplo, isómeros cis y trans). Los compuestos de la presente invención tienen centros asimétricos y, por tanto, existen en diferentes formas enantioméricas y diaestereoméricas. La presente invención se refiere al uso de todos los isómeros ópticos y estereoisómeros de los compuestos de la presente invención, y mezclas de los mismos, y a todas las composiciones farmacéuticas y métodos de tratamiento que pueden emplearlos o contenerlos. A este respecto, la invención incluye tanto las configuraciones E como Z. Los compuestos de fórmula I también pueden existir como tautómeros. La presente invención se refiere al uso de todos aquellos tautómeros y mezclas de los mismos.

45 La presente invención también engloba composiciones farmacéuticas que contienen profármacos de compuestos de fórmula I, siendo los profármacos como se definen en el presente documento. La presente invención también engloba dichos profármacos de compuestos de fórmula I para su uso en el tratamiento o la prevención de trastornos en un sujeto que puede tratarse o prevenirse por la inhibición de proteínas cinasas, tales como JAK. Los compuestos de fórmula I que tienen grupos amino libre, amido, hidroxilo o carboxílicos pueden convertirse en profármacos. Los profármacos incluyen compuestos en los que un residuo de aminoácido, o una cadena de polipéptidos de dos o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) residuos de aminoácidos, están covalentemente unidos mediante enlaces peptídicos a grupos amino libres de compuestos de fórmula I. Los residuos de aminoácidos incluyen los 20 aminoácidos que existen de forma natural comúnmente designados por los símbolos de tres letras y también incluyen 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, desmosina, isodesmosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina, homocisteína, homoserina, ornitina y metionina sulfona. Los profármacos también incluyen compuestos en los que carbonatos, carbamatos, amidas y ésteres de alquilo están covalentemente unidos a sustituyentes amino libres o hidroxilo de fórmula I mediante la cadena lateral del profármaco del carbono del carbonilo. Los profármacos también incluyen derivados de fosfato de compuestos de fórmula I (tales como ácidos, sales de ácidos o ésteres) unidos mediante un enlace fósforo-oxígeno a un hidroxilo libre de los compuestos de fórmula I.

60 En una realización preferida todavía adicional, el compuesto posee quiralidad en S en el carbono quiral que lleva W, en el que W es alquilo C<sub>1-4</sub>. El compuesto puede usarse como un isómero purificado o como una mezcla de cualquier relación de isómeros. Sin embargo, se prefiere que la mezcla comprenda al menos el 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o el 99 % del isómero preferido.

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

un compuesto del primer aspecto de la invención.

En un tercer aspecto, la presente invención proporciona al menos un compuesto del primer aspecto de la invención o una composición del segundo aspecto de la invención para su uso en el tratamiento de un estado de enfermedad asociado a tirosina cinasas en un sujeto.

En otra realización preferida, el estado de enfermedad implica a JAK1, JAK2, JAK3 o TYK2.

En una realización preferida de la presente invención, el estado de enfermedad está seleccionado del grupo que consiste en atopía, tal como asma alérgica, dermatitis atópica (eccema) y rinitis alérgica; hipersensibilidad mediada por célula, tal como dermatitis alérgica de contacto y neumonitis por hipersensibilidad; enfermedades reumáticas, tales como lupus eritematoso sistémico (SLE), artritis reumatoide, artritis juvenil, síndrome de Sjögren, esclerodermia, polimiositis, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica; otras enfermedades autoinmunitarias tales como diabetes de tipo I, trastornos autoinmunitarios de la tiroides y enfermedad de Alzheimer; enfermedades virales, tales como virus de Epstein-Barr (EBV), hepatitis B, hepatitis C, VIH, HTLV 1, virus de la varicela zóster (VZV), virus del papiloma humano (HPV); cáncer, tal como leucemia, linfoma y cáncer de próstata; enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de las neuronas motoras; enfermedades cardiovasculares tales como hipertrofia cardíaca, isquemia, hipertensión pulmonar, aterosclerosis y arteriosclerosis.

Como se usa en el presente documento, el término “estado de enfermedad asociado a tirosina cinasas” se refiere a aquellos trastornos que resultan de la actividad de tirosina cinasas aberrante, en particular actividad de JAK y/o que se alivian por la inhibición de una o más de estas enzimas.

En otros aspectos, la presente invención se refiere al uso de los compuestos descritos en la preparación de medicamentos para el tratamiento de estados de enfermedad asociados a JAK.

Como se usa en el presente documento, el término “JAK”, “cinasa JAK” o “familia JAK” se refiere a proteínas tirosina cinasa que poseen las características caracterizadores de JAK1, JAK2, JAK3 y TYK como se describen en el presente documento.

Los compuestos y composiciones descritos en el presente documento pueden usarse en el tratamiento de enfermedades y afecciones asociadas a inflamación e infección en un sujeto.

Por tanto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden al menos uno de los compuestos de la presente invención capaces de tratar un trastorno asociado a JAK en una cantidad eficaz, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones de la presente invención pueden contener otros agentes terapéuticos como se describen más adelante, y pueden formularse, por ejemplo, empleando vehículos o diluyentes sólidos o líquidos convencionales, además de aditivos farmacéuticos de un tipo apropiado para el modo de administración deseada (por ejemplo, excipientes, aglutinantes, conservantes, estabilizadores, aromas, etc.) según técnicas tales como aquellas muy conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica.

Los compuestos de la presente 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 disoluciones o suspensiones acuosas o no acuosas inyectables estériles); por vía nasal tal como por espray 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 unitarias de dosificación que contienen vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables no tóxicos. Los compuestos pueden administrarse, por ejemplo, en una forma adecuada para liberación inmediata o liberación prolongada. La liberación inmediata o la liberación prolongada pueden lograrse por el uso de composiciones farmacéuticas adecuadas que comprenden los presentes compuestos, o, particularmente en el caso de liberación prolongada, por el uso de dispositivos tales como implantes subcutáneos o bombas osmóticas. Los compuestos también pueden administrarse liposomalmente.

Además de primates, tales como seres humanos, una variedad de otros mamíferos pueden tratarse según el método de la presente invención. Por ejemplo, pueden tratarse mamíferos que incluyen, pero no se limitan a, vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, cobayas, ratas u otras especies bovinas, ovinas, equinas, caninas, felinas, de roedor o murinas. Sin embargo, el método también puede ponerse en práctica en otras especies, tales como especies aviares (por ejemplo, pollos).

Enfermedades y afecciones asociadas a inflamación e 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 van a inhibirse o promoverse, con el fin de modular la respuesta inflamatoria.

Los sujetos tratados en los métodos anteriores, en los que se desea la inhibición de JAK, son mamíferos, que incluyen, pero no se limitan a, vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, cobayas, ratas u otras especies bovinas, ovinas, equinas, caninas, felinas, de roedor o murinas, y preferentemente un ser humano, masculino o

femenino.

El término “cantidad terapéuticamente eficaz” significa la cantidad de la composición objeto que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que está siendo buscada por el investigador, veterinario, doctor médico u otro profesional clínico.

El término “composición”, como se usa en el presente documento, pretende englobar un producto que comprende los componentes especificados en las cantidades especificadas, además de cualquier producto que resulte, directamente o indirectamente, de la combinación de los componentes especificados en las cantidades especificadas. Por “farmacéuticamente aceptable” se indica que el vehículo, diluyente o excipiente debe ser compatible con los otros componentes de formulación y no perjudicial para el receptor de la misma.

Los términos “administración de” y o “administrar un” compuesto debe entenderse que significan proporcionar un compuesto de la invención al individuo en necesidad de tratamiento.

Las composiciones farmacéuticas para la administración de los compuestos de la presente invención pueden presentarse convenientemente en forma unitaria de dosificación y pueden prepararse por cualquiera de los métodos muy conocidos en la técnica de la farmacia. Todos los métodos incluyen la etapa de poner el principio activo en asociación con el vehículo que constituye uno o más componentes accesorios. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan poniendo uniformemente e íntimamente el principio activo en asociación con un vehículo líquido o un vehículo sólido finamente dividido, o ambos, y luego, si fuera necesario, moldear el producto en la formulación deseada. En la composición farmacéutica, el compuesto objetivo activo se incluye en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado tras el proceso o condición de enfermedades. Como se usa en el presente documento, el término “composición” pretende englobar un producto que comprende los componentes especificados en las cantidades especificadas, además de cualquier producto que resulte, directamente o indirectamente, de la combinación de los componentes especificados en las cantidades especificadas.

Las composiciones farmacéuticas que contienen el principio activo puede estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, como comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas o aceitosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones previstas para uso oral pueden prepararse según cualquier métodos conocidos en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en edulcorantes, aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y sabrosas. Los comprimidos contienen el principio activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato cálcico, carbonato sódico, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y disgregantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina o goma arábica, y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o pueden recubrirse por técnicas conocidas para retardar la disgregación y absorción en el tubo gastrointestinal y así proporcionar una acción sostenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo del tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También pueden recubrirse para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para controlar la liberación.

Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato cálcico, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el principio activo se mezcla con agua o un medio de aceite, 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. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábica; agentes dispersantes o humectantes pueden ser una fosfatida que existe de forma natural, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo, poli(estearato de oxi-etileno), o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenoxietanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de sorbitol con polioxi-etileno, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhidridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitano con 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 aromatizantes, y uno o más edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Las suspensiones aceitosas 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 aceitosas pueden contener un espesante, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Edulcorantes tales como aquellos expuestos anteriormente, y aromatizantes, pueden añadirse para

proporcionar una preparación oral sabrosa. Estas composiciones pueden preservarse mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

5 Polvos dispersables y gránulos 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, agente de suspensión y uno o más conservantes. Agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados se ejemplifican por aquellos ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

10 Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase aceitosa 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 estos. Agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas que se producen naturalmente, por ejemplo, goma arábiga o goma tragacanto, fosfatidas que existen de forma natural, por ejemplo, soja, lecitina, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitano, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de sorbitano con polioxietileno. Las emulsiones también pueden contener edulcorantes y aromatizantes.

15 Los jarabes y elixires pueden formularse con edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un emoliente, un conservante y aromatizante, y colorantes.

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

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

30 Para uso tópico se emplean cremas, pomadas, gelatinas, disoluciones o suspensiones, etc., que contienen los compuestos de la presente invención. (Para los fines de la presente solicitud, la administración tópica debe incluir enjuagues bucales y gárgaras.)

35 Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en forma de liposomas. Como se conoce en la técnica, los liposomas se derivan generalmente de fosfolípidos u otras sustancias lipídicas. Los liposomas están formados por cristales líquidos hidratados mono- o multilaminares que se dispersan en un medio acuoso. Puede usarse cualquier lípido no tóxico, fisiológicamente aceptable y metabolizable capaz de formar liposomas. Las presentes composiciones en forma de liposoma pueden contener, además de un compuesto de la presente invención, estabilizadores, conservantes, excipientes y similares. Los lípidos preferidos son los fosfolípidos y las fosfatidilcolinas, tanto naturales como sintéticos. Se conocen en la técnica métodos de formación de liposomas.

40 La composición farmacéutica y el uso médico de la presente invención pueden comprender además otros compuestos terapéuticamente activos como se indica en el presente documento que normalmente se aplican en el tratamiento de las afecciones patológicas anteriormente mencionadas. La selección de los agentes apropiados para su uso en terapia de combinación puede hacerse por un experto habitual en la materia, según principios farmacéuticos convencionales. La combinación de agentes terapéuticos puede actuar sinérgicamente para efectuar el tratamiento o la prevención de los diversos trastornos descritos anteriormente. Usando este enfoque, uno puede ser capaz de lograr eficacia terapéutica con menores dosificaciones de cada agente, reduciéndose así las posibilidades de efectos secundarios adversos.

Ejemplos de otros agentes terapéuticos incluyen los siguientes:

45 60 ciclosporinas (por ejemplo, ciclosporina A), CTLA4-Ig, anticuerpos tales como ICAM-3, receptor anti-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 (CD401g y CD8gp39), inhibidores, tales como inhibidores de la translocación nuclear, de la función de NF-kappa B, tales como desoxiespergualina (DSG), 65 inhibidores de la biosíntesis del 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 prednisolona o dexametasona, compuestos de oro, agentes antiproliferativos tales como metotrexato, FK506 (tacrolimus, Prograf), micofenolato mofetilo, fármacos citotóxicos tales como azatioprina, VP-16, etopósido, fludarabina, cisplatino y ciclofosfamida, inhibidores de TNF-1 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 indica en el Physician Desk Reference (PDR) o como se determina de otro modo por un experto habitual en la materia.

En el tratamiento o la prevención de condiciones que requieren la inhibición de proteínas tirosina cinasa, un nivel de dosificación apropiada generalmente será 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 aproximadamente 0,1 a aproximadamente 250 mg/kg por día; más preferentemente aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 mg/kg por día. Un nivel de dosificación adecuada puede ser aproximadamente 0,01 a 250 mg/kg por día, aproximadamente 0,05 a 100 mg/kg por día, o aproximadamente 0,1 a 50 mg/kg por día. Dentro de este intervalo, la dosificación puede ser 0,05 a 0,5, 0,5 a 5 o 5 a 50 mg/kg por día. Para administración por vía oral, las composiciones se proporcionan preferentemente en forma de comprimidos que contienen 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 va a tratarse. Los compuestos pueden administrarse en una pauta de 1 a 4 veces por día, preferentemente una vez o dos veces por día.

Se entenderá, sin embargo, que el nivel específico de dosis y la frecuencia de dosificación para cualquier paciente particular pueden variarse y dependerán de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la longitud de la acción de ese compuesto, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, modo y momento de administración, tasa de eliminación, combinación de fármacos, la gravedad de la afección particular, y el huésped que se somete a terapia.

En toda esta memoria descriptiva, se entenderá que la palabra "comprender", o variaciones tales como "comprende" o "que comprende", implica la inclusión de un elemento establecido, número entero o etapa, 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.

Todas las publicaciones mencionadas en esta memoria descriptiva se incorporan en el presente documento por referencia.

Cualquier discusión de documentos, actas, materiales, dispositivos, artículos o similares que se ha incluido en la presente memoria descriptiva es únicamente con el fin de proporcionar un contexto para la presente invención. No debe tomarse como una admisión de que cualquiera o todas de estas materias formen parte de la base del estado de la técnica o fueran conocimiento general común en el campo relevante a la presente invención como existió en Australia antes de la fecha de prioridad de cada reivindicación de la presente solicitud.

Con el fin de que la naturaleza de la presente invención pueda entenderse más claramente, ahora se describirán formas preferidas de la misma por referencia a los siguientes ejemplos no limitantes.

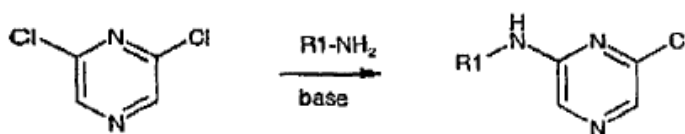
## EJEMPLOS

### Materiales y métodos

#### Síntesis de compuestos

Los compuestos se preparan generalmente en un proceso de 2 etapas a partir de 2,6-dicloropirazina.

La primera etapa es una sustitución aromática nucleófila para generar un producto intermedio de monoamino-monohalo. (Esquema 1).

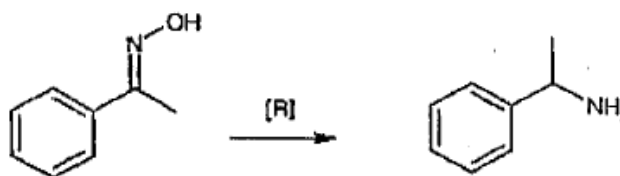


Esquema 1

La sustitución aromática nucleófila normalmente se lleva a cabo mediante la adición de una amina primaria al heterociclo di-halogenado en un disolvente tal como etanol, isopropanol, terc-butanol, dioxano, THF, DMF, tolueno o xileno. La reacción normalmente se realiza a temperatura elevada en presencia de exceso de amina o una base no nucleófila tal como trietilamina o diisopropiletilamina, o una base inorgánica tal como carbonato de potasio o carbonato sódico.

Alternativamente, el sustituyente de amino puede introducirse mediante una reacción de aminación catalizada por metal de transición. Sistemas de catalizador típicos para tales transformaciones incluyen  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{P}(\text{t-Bu})_3$ ,  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{BINAP}$  y  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{BINAP}$ .

Las aminas empleadas en la primera etapa de la síntesis de estos compuestos se obtienen comercialmente o se preparan usando métodos muy conocidos para aquellos expertos en la materia. De particular interés son las  $\alpha$ -metilbencilaminas que se obtienen comercialmente o puede prepararse mediante reducción de oximas (Esquema 2). Reductores típicos incluyen hidruro de litio y aluminio, gas hidrógeno en presencia de paladio catalítico sobre carbón vegetal, Zn en presencia de ácido clorhídrico, borohidruro de sodio en presencia de un ácido de Lewis tal como  $\text{TiCl}_3$ ,  $\text{ZrCl}_4$ ,  $\text{NiCl}_2$  y  $\text{MoO}_3$ , o borohidruro de sodio conjuntamente con la resina de intercambio iónico Amberlyst H15 y LiCl. Las oximas se obtienen en una etapa a partir de las cetonas correspondientes mediante condensación con hidroxilamina. Esta reacción se realiza generalmente en un disolvente prótico tal como agua o etanol, a temperaturas de 0 °C a reflujo. La hidroxilamina se usa generalmente en forma de su sal de clorhidrato, y por tanto la reacción se realiza en presencia de una base tal como hidróxido sódico. Las cetonas empleadas como materiales de partida se obtienen generalmente comercialmente o mediante procedimientos muy conocidos para aquellos expertos en la materia.



Esquema 2

Pueden prepararse  $\alpha$ -metilbencilaminas de alta pureza óptica a partir de alcoholes  $\alpha$ -metilbencílicos quirales usando métodos muy conocidos para aquellos expertos en la materia. Tales métodos incluyen derivatización del hidroxilo como un mesilato o tosilato y desplazamiento con un nucleófilo de nitrógeno, tal como ftalimida o azida, que puede entonces convertirse en la amina primaria usando métodos sintéticos convencionales; o desplazamiento del hidroxilo con un nucleófilo de nitrógeno adecuado bajo condiciones de Mitsunobu. El alcohol  $\alpha$ -metilbencílico quiral puede obtenerse mediante reducción quiral de las cetonas correspondientes. Los métodos de reducción quiral son ahora muy conocidos en la química orgánica e incluyen procesos enzimáticos, procedimientos de hidrogenación asimétrica y oxazaborolidinas quirales.

La segunda etapa de la síntesis implica una reacción de sustitución aromática nucleófila de la monocloro- mono-amino pirazina con bencimidazol o indazol. La reacción normalmente se realiza usando una sal de bencimidazol o de indazol en disolventes tales como tetrahidrofurano, dimetilformamida, tolueno o xileno, de temperatura ambiente a reflujo. La sal de bencimidazol o de indazol se prepara mediante reacción con un hidruro metálico tal como hidruro de sodio o de potasio, o mediante reacción con carbonato de cesio. Alternativamente, puede usarse una reacción de acoplamiento catalizada por metal para introducir el anillo de bencimidazol o de indazol. La reacción normalmente se realiza usando una base tal como carbonato de cesio, carbonato de rubidio, carbonato de potasio, terc-butoxido de sodio o fosfato de potasio en un disolvente tal como xileno, tolueno y DMF, de temperatura ambiente a reflujo. También pueden emplearse en la reacción reactivos auxiliares tales como agentes de transferencia de fase (por ejemplo, bromuro de cetrimonio) o agentes complejantes de cobre (por ejemplo, fenantrolina).

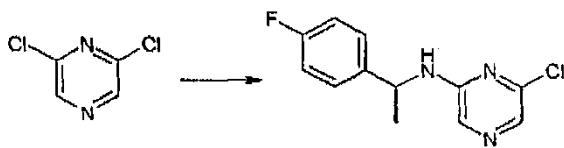
Los componentes de bencimidazol o de indazol usados en esta reacción se obtienen comercialmente o se preparan a partir de bencimidazoles o indazoles comercialmente disponibles mediante técnicas muy conocidas para aquellos expertos en la materia.

Alternativamente, un derivado de bencimidazol o de indazol puede hacerse reaccionar con la mono-amino monocloro pirazina y el producto posterior derivatizarse adicionalmente usando métodos muy conocidos para aquellos expertos en la materia.

Síntesis representativas se informan a continuación.

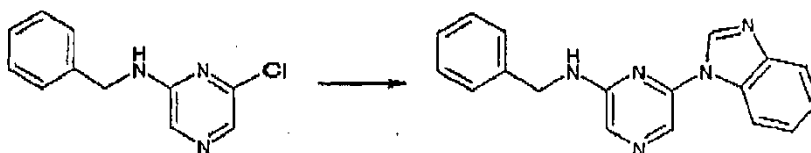
#### EJEMPLO 1

## 6-Cloro-N-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etilpirazin-2-amina



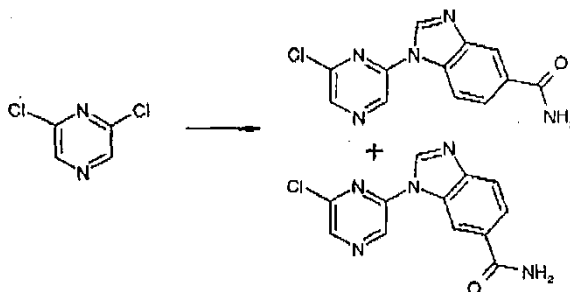
Se calentó una disolución de *S*(-)-1-(4-fluorofenil)-etilamina (5,0 g, 35,9 mmoles), 2,6-dicloropirazina (5,90 g, 39,6 mmoles), diisopropiletilamina (12,5 ml, 71,8 mmoles) en etoxietanol (25 ml) a 135 °C bajo N<sub>2</sub> durante la noche. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se lavó con H<sub>2</sub>O (2 x 30 ml) y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se trituró con hexanos (2 x 10 ml) dando un sólido marrón claro. Los lavados se combinaron, se concentraron y el residuo se obtuvo por cromatografía usando acetato de etilo-hexano (1:4 -1:2) para separar el producto sólido que, combinado con los sólidos originales, dio el producto total (7,07 g, 78 %).  
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,56 (d, 3H, *J* = 6,8 Hz, CH<sub>3</sub>), 4,81-4,94 (m, 1H, CH), 5,05 (m, 1H, NH), 6,98-7,07 (m, 2H, ArH), 7,29-7,36 (m, 2H, ArH), 7,60 (s, 1H, piraz-H), 7,80 (s, 1H, piraz-H).

## EJEMPLO 2

6-(1*H*-Bencimidazol-1-il)-*N*-bencilpirazin-2-amina

A una disolución con agitación de bencimidazol (130 mg, 1,1 mmoles) en DMF anhidra (5 ml) a 0 °C bajo N<sub>2</sub> se añadió hidruro de sodio (56 mg, dispersión al 60 % en aceite, 1,45 mmoles) en porciones durante 2 min. La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min y a TA durante 60 min. A ésta se añadió una disolución de (6-cloro-pirazin-2-il)-(1-bencil)-amina (220 mg) en DMF (5 ml) y la mezcla resultante se calentó entonces a reflujo durante 18 h. La DMF se eliminó a presión reducida y el residuo se diluyó con cloroformo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y el disolvente se eliminó a presión reducida para proveer el producto en bruto. La cromatografía en columna usando diclorometano-metanol (20:1 → 10:1) como eluyente separó el producto (100 mg).  
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 4,66 (d, 2H, *J* = 5,7 Hz, CH<sub>2</sub>), 5,56 (m, 1H, NH), 7,29-7,39 (m, 7H, ArH), 7,78-7,89 (m, 2H, ArH), 7,92 (s, 1H, piraz-H), 8,16 (s, 1H, piraz-H), 8,48 (s, 1H, ArH<sub>2</sub>).  
*m/z* (ES) 302 (M<sup>+</sup>+H).

## EJEMPLO 3

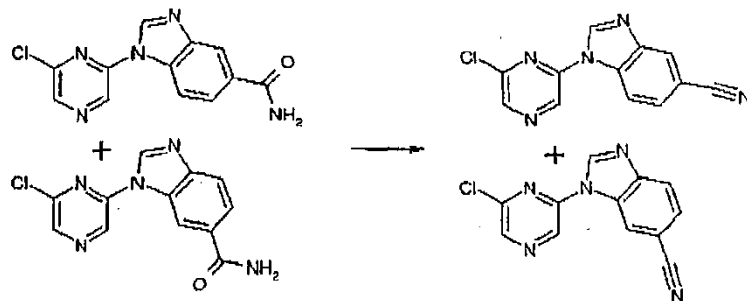
1-(6-Cloropirazin-2-il)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida y1-(6-Cloropirazin-2-il)-1*H*-bencimidazol-6-carboxamida

Se calentó una mezcla de 2,6-dicloropirazina (2,0 g, 13,4 mmoles), 1*H*-bencimidazol-5-carboxamida (2,0 g, 12,3 mmoles) y carbonato de cesio (5,6 g, 17,2 mmoles) en DMF (10 ml) a 90 °C durante 3 h. La disolución se enfrió a TA y se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se filtró. El material sólido se lavó con cloroformo-metanol (20 ml, 4:1) y los filtrados combinados se concentraron a vacío. El residuo así obtenido (3,02 g) se usó sin más purificación.  
*m/z* (EI) 273/275 (M+1)

## EJEMPLO 4

1-(6-Cloropirazin-2-il)-1H-bencimidazol-5-carboxanitrilo y

1-(6-Cloropirazin-2-il)-1H-bencimidazol-6-carboxanitrilo

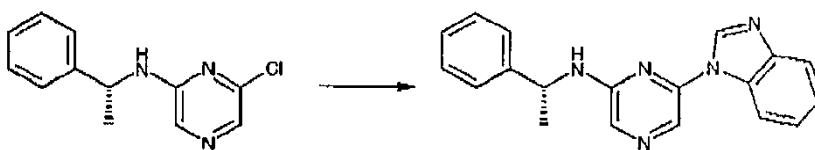


Se calentó a reflujo una mezcla aproximadamente 1:1 de 1-(6-cloropirazin-2-il)-1H-bencimidazol-5-carboxamida y 1-(6-cloropirazin-2-il)-1H-bencimidazol-6-carboxamida (0,3 g, 1,09 mmoles) y cloruro de tionilo (0,3 ml, 3,3 mmoles) en benceno (3 ml) durante la noche. Tras enfriarse hasta ta, la disolución se vertió sobre hielo y la mezcla resultante se basificó a pH ~11 con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido. La mezcla se extrajo entonces con acetato de etilo (2 x 20 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna usando diclorometano-metanol (100:0 - 96:4) como eluyente dando el producto deseado como una mezcla de isómeros (135 mg).

*m/z* (EI) 255/257 (M+1)

#### EJEMPLO 5

6-(1H-Bencimidazol-1-il)-N-[(1R)-1-feniletil]pirazin-2-amina



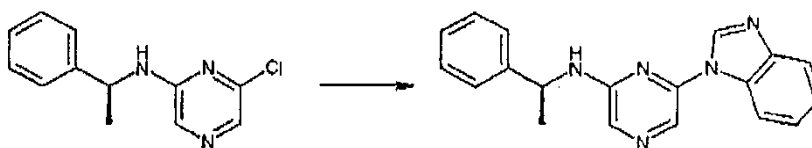
En un procedimiento análogo al Ejemplo 2, la reacción de 6-cloro-N-[(1R)-1-feniletil]pirazin-2-amina (240 mg, 1,03 mmoles) y bencimidazol (130 mg, 1,10 mmoles) proveyó el producto (187 mg, 59 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,63 (d, 3H, J = 6,6Hz, CH<sub>3</sub>), 4,98-5,20 (m, 1H, CH), 5,58 (d, 1H, J=6,0Hz, NH), 7,25-7,42 (m, 6H, Ph-H, ArH), 7,70 (dd, 1H, J= 7,2, 1,0Hz, ArH), 7,82 (dd, 1H, J = 8,0, 1,2Hz, ArH), 7,87 (s, 1H, piraz-H), 8,11 (s, 1H, piraz-H), 8,38 (s, 1H, ArH).

*m/z* (ES) 315 (M<sup>+</sup>+H), 212,105.

#### EJEMPLO 6

6-(1H-Bencimidazol-1-il)-N-[(1S)-1-feniletil]pirazin-2-amina



En un procedimiento análogo al Ejemplo 2, la reacción de 6-cloro-N-[(1S)-1-feniletil]pirazin-2-amina (140 mg, 0,60 mmoles) y bencimidazol (78 mg, 0,66 mmoles) proveyó el producto (71 mg, 38 %).

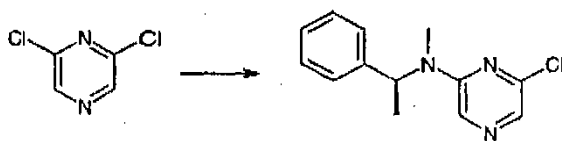
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,57 (d, 3H, J = 6,9Hz, CH<sub>3</sub>), 4,95 (m, 1H, CH); 5,29 (d, 1H, J=6,0Hz, NH), 7,19-7,35 (m, 7H, Ph-H, ArH), 7,63-7,66 (m, 1H, ArH), 7,74-7,77 (m, 1H, ArH), 7,78 (s, 1H, piraz-H), 8,06 (s, 1H, piraz-H), 8-31 (s, 1H, ArH).

*m/z* (ES) 316 (M<sup>+</sup>+H), 212,105

#### EJEMPLO 7

6-Cloro-N-metil-N-[(1S)-1-feniletil]pirazin-2-amina



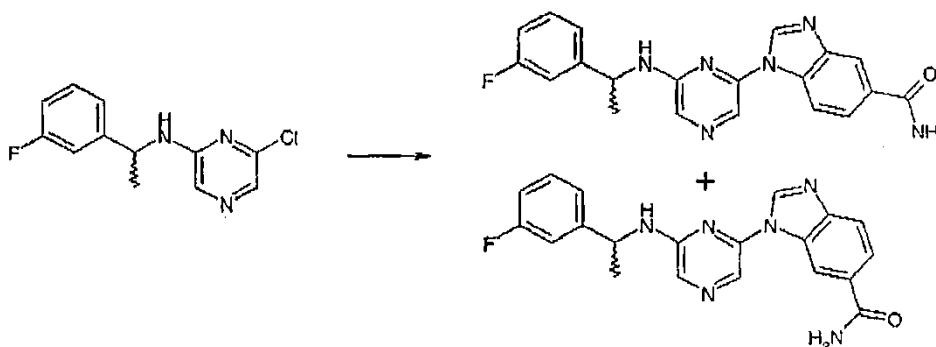


En un modo análogo al Ejemplo 1, se condensó N-metil-1-N-1-[(1S)-1-feniletíl]amina (0,27 g, 2,0 mmoles) con 2,6-dicloropirazina (0,36 g, 2,4 mmoles), para proveer el producto deseado como un sólido marrón claro (192 mg, 39 %). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,56 (d, 3H,  $J = 6,8$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 4,81-4,94 (m, 1H, CH), 5,05 (m, 1H, NH), 6,98-7,07 (m, 2H, ArH), 7,29-7,36 (m, 2H, ArH), 7,60 (s, 1H, piraz-H), 7,80 (s, 1H, piraz-H).

### EJEMPLO 8

1-(6-([1-(3-Fluorofenil)etil]amino)pirazin-2-il)-1H-bencimidazol-5-carboxamida y

1-(6-([1-(3-Fluorofenil)etil]amino)pirazin-2-il)-1H-bencimidazol-6-carboxamida



En un modo análogo al Ejemplo 3, se hizo reaccionar 6-dicloro-N-[1-(3-fluorofenil)etil]pirazin-2-amina (0,25 g, 1 mmol) con 1H-bencimidazol-5-carboxamida (0,2 g, 1,2 mmoles) para proporcionar el producto como una mezcla de isómeros. Éstos se separaron por cromatografía usando diclorometano-metanol (98:2 - 92:8) como eluyente para proporcionar a partir de las fracciones menos polares 1-(6-([1-(3-fluorofenil)etil]amino)pirazin-2-il)-1H-bencimidazol-6-carboxamida (80 mg).

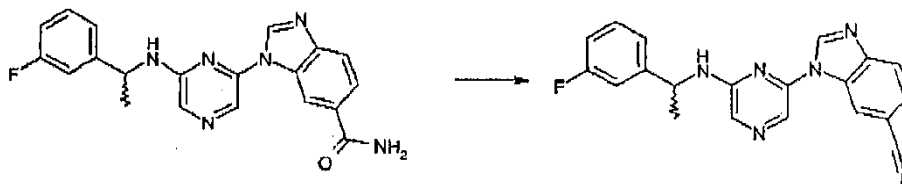
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,64 (d, 3H,  $J = 6,8$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 4,97-5,10 (m, 1H, CH), 5,47 (d, 1H,  $J = 6,2$  Hz, NH), 6,90-6,99 (m, 1H, ArH), 7,09-7,38 (m, 3H, ArH), 7,72 (dd, 1H,  $J = 8,4, 1,6$  Hz, ArH), 7,86 (s, 1H, piraz-H), 7,87 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz, ArH), 8,22 (s, 1H, piraz-H), 8,47 (s, 1H, ArH), 8,60 (d, 1H,  $J = 1,6$  Hz, ArH).

A partir de las fracciones más polares se aisló 1-(6-([1-(3-fluorofenil)etil]amino)pirazin-2-il)-1H-bencimidazol-5-carboxamida (63 mg).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,63 (d, 3H,  $J = 6,8$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 4,94-5,07 (m, 1H, CH), 5,44 (d, 1H,  $J = 6,6$  Hz, NH), 6,90-7,38 (m, 4H, ArH), 7,65 (d, 1H,  $J = 9,0$  Hz, ArH), 7,82 (dd, 1H,  $J = 8,8, 1,6$  Hz, ArH), 7,93 (s, 1H, piraz-H), 8,13 (s, 1H, piraz-H), 8,25 (d, 1H,  $J = 1,4$  Hz, ArH), 8,41 (s, 1H, ArH).

### EJEMPLO 9

1-(6-([1-(3-Fluorofenil)etil]amino)pirazin-2-il)-1H-bencimidazol-6-carboxamida



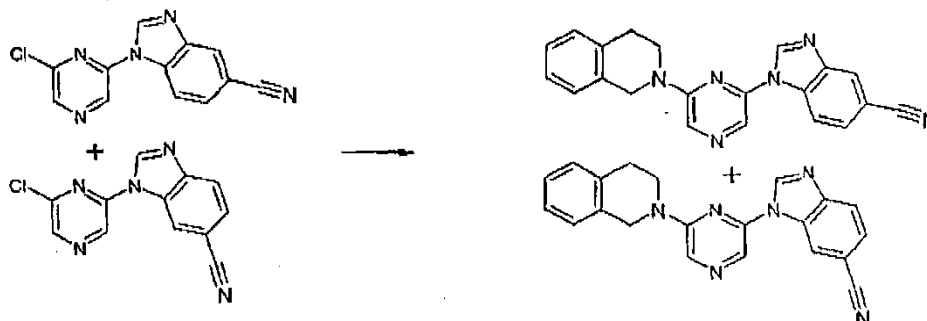
En un procedimiento análogo al informado en el Ejemplo 4, se hizo reaccionar 1-(6-([1-(3-fluorofenil)etil]amino)pirazin-2-il)-1H-bencimidazol-6-carboxamida (80 mg, 0,21 mmoles) con oxiclóruo de fósforo para proporcionar el producto como un sólido amarillo pálido (60 mg, 80 %).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,65 (d, 3H,  $J = 6,6$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 4,94-5,09 (m, 1H, CH), 5,57 (d, 1H,  $J = 6,2$  Hz, NH), 6,92-7,12 (m, 2H, ArH), 7,20-7,25 (m, 1H, ArH), 7,35-7,46 (m, 1H, ArH), 7,59 (dd, 1H,  $J = 8,4, 1,4$  Hz, ArH), 7,88 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz, ArH), 7,94 (s, 1H, piraz-H), 8,12 (s, 1H, piraz-H), 8,25 (d, 1H,  $J = 1,4$  Hz, ArH), 8,51 (s, 1H, ArH).

### EJEMPLO 10

1-[6-(3,4-Dihidroisoquinolin-2(1H)-il)pirazin-2-il]-1H-bencimidazol-5-carbonitrilo y

1-[6-(3,4-Dihidroisoquinolin-2(1H)-il)pirazin-2-il]-1H-bencimidazol-6-carbonitrilo



En un modo análogo al Ejemplo 1, se condensó una mezcla de aproximadamente 1:1 de 1-(6-cloropirazin-2-il)-1H-bencimidazol-5-carbonitrilo y 1-(6-cloropirazin-2-il)-1H-bencimidazol-6-carbonitrilo (102 mg, 0,4 mmoles) con 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (64 mg, 0,48 mmoles). El producto en bruto se trituró con acetato de etilo frío para separar el 1-[6-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)pirazin-2-il]-1H-bencimidazol-5-carbonitrilo como un sólido blanquecino (65 mg) RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 3,05-3,11 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,95-4,02 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,85 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,25-7,29 (m, 3H, ArH), 7,61-7,68 (m, 1H, ArH), 7,95 (d, 1H, J= 8,2 Hz, ArH), 8,11-8,21 (m, 1H, ArH), 8,16 (s, 1H, piraz-H), 8,23 (s, 1H, piraz-H), 8,38 (m, 1H, ArH), 8,65 (s, 1H, ArH).

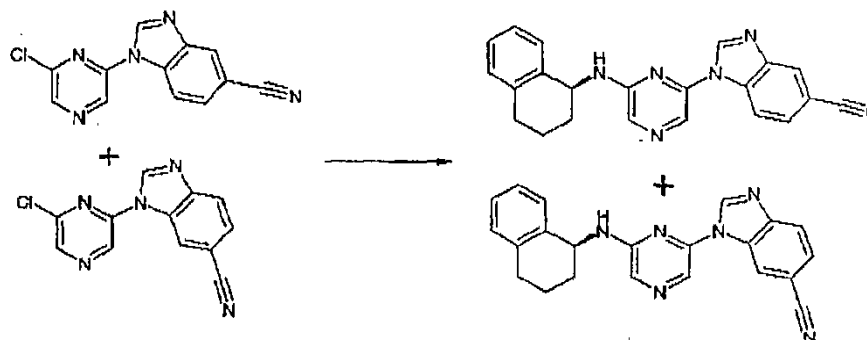
Se combinaron los lavados de acetato de etilo y se concentraron a vacío para proveer 1-[6-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)pirazin-2-il]-1H-bencimidazol-6-carbonitrilo (41 mg)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 3,07 (t, 2H, J= 5,9 Hz, CH<sub>2</sub>), 3,97 (t, 2H, J= 6,1 Hz, CH<sub>2</sub>), 4,84 (3, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,24-7,32 (m, 4H, ArH), 7,67 (dd, 1H, J= 8,8, 1,4 Hz, ArH), 8,11-8,21 (m, 1H, ArH), 8,16 (s, 1H, piraz-H), 8,22 (s, 1H, piraz-H), 8,65 (s, 1H, ArH).

#### EJEMPLO 11

1-[6-[(1S)-1,2,3,4-Tetrahidronaftalen-1-ilamino]pirazin-2-il]-1H-bencimidazol-5-carbonitrilo y

1-[6-[(1S)-1,2,3,4-Tetrahidronaftalen-1-ilamino]pirazin-2-il]-1H-bencimidazol-6-carbonitrilo



En un modo análogo al Ejemplo 1, se condensó una mezcla de aproximadamente 1:1 de 1-(6-cloropirazin-2-il)-1H-bencimidazol-5-carbonitrilo y 1-(6-cloropirazin-2-il)-1H-bencimidazol-6-carbonitrilo (100 mg, 0,39 mmoles) con (1S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amina (69 mg, 0,47 mmoles). El producto se obtuvo como una mezcla de regioisómeros que se separaron por cromatografía en columna usando diclorometano-metanol (95:5) como eluyente. A partir de las fracciones menos polares se obtuvo 1-[6-[(1S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino]pirazin-2-il]-1H-bencimidazol-6-carbonitrilo como un semi-sólido amarillo (26 mg).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,87-1,98 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,04-2,18 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,82-2,90 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 5,18-5,30 (m, 2H, NH + CH), 7,14-7,23 (m, 3H, ArH), 7,32-7,38 (m, 1H, ArH), 7,61 (dd, 1H, J= 8,2, 1,4 Hz, ArH), 7,94 (s, 1H, piraz-H), 8,11 (d, 1H, J= 8,2 Hz, ArH), 8,14 (s, 1H, piraz-H), 8,18 (d, 1H, J= 1,4 Hz, ArH), 8,61 (s, 1H, ArH).

A partir de las fracciones más polares se aisló 1-[6-[(1S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino]pirazin-2-il]-1H-bencimidazol-5-carbonitrilo (19 mg)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,89-2,02 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,10-2,20 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,83-2,91 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 5,25 (m, 2H, NH + CH), 7,15-7,35 (m, 4H, ArH), 7,62 (dd, 1H, J= 8,4, 1,4 Hz, ArH), 7,91-7,95 (m, 2H, ArH + piraz-H), 8,15 (s, 1H, piraz-H),

8,52 (s a, 1H, ArH), 8,66 (s, 1H, ArH).

## EJEMPLO 12

### 1H-Bencimidazol-5-carboxamida



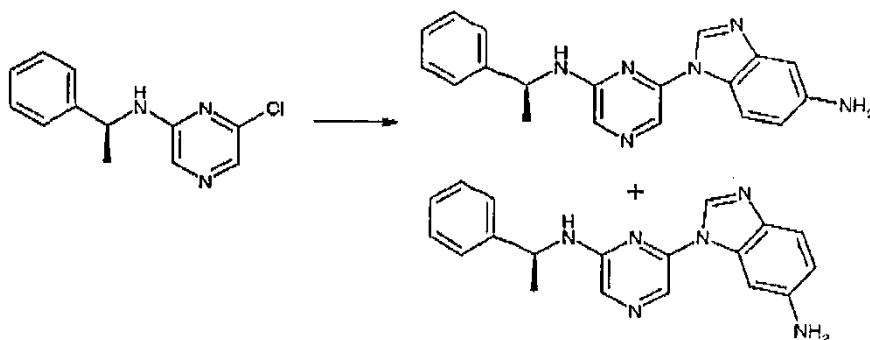
A una suspensión con agitación de ácido bencimidazol-5-carboxílico (5,0 g, 30,8 mmoles) en benceno (25 ml) se añadió cloruro de tionilo (25 ml) gota a gota a temperatura ambiente. A esta mezcla se añadió DMF (0,1 ml) y a continuación se calentó a reflujo durante 6 h. Se eliminaron por evaporación a presión reducida el benceno y el cloruro de tionilo y se añadió tolueno (20 ml) al residuo. Éste se eliminó a presión reducida y el cloruro de ácido así obtenido se suspendió en tetrahidrofurano (20 ml). A éste se añadió gota a gota amoníaco acuoso al 28 % (20 ml) a 0 °C, y la mezcla resultante se agitó entonces a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado se filtró y se lavó con H<sub>2</sub>O fría, dando la amida primaria como un sólido marrón (3,55 g).

RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) 5,25 (s a, 1H, NH), 7,60 (d, 1H, J=8,4 Hz, ArH), 7,78 (dd, 1H, J= 8,4 y 1,6 Hz, ArH), 7,97 (s a, 1H, CONH), 8,18 (s a, 1H, ArH), 8,32 (s a, 1H, ArH).

## EJEMPLO 13

### 1-(6-[(1S)-1-Feniletil]amino)pirazin-2-il)-1H-bencimidazol-5-amina y

### 1-(6-[(1S)-1-Feniletil]amino)pirazin-2-il)-1H-bencimidazol-6-amina



A una disolución con agitación de 5-amino-benzimidazol (290 mg, 2,2 mmoles) en DMF anhidra (10 ml) bajo N<sub>2</sub> se añadió carbonato de cesio (980 mg). La mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 60 min. A ésta se añadió una disolución de 6-cloro-N-[(1S)-1-feniletil]pirazin-2-amina (470 mg) en DMF (5 ml) y la mezcla resultante se calentó entonces a reflujo durante 48 h. La DMF se eliminó a presión reducida y el residuo se diluyó con cloroformo. La fase orgánica se lavó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y el disolvente se eliminó a presión reducida para proveer el producto en bruto. La cromatografía en columna usando diclorometano-metanol (95:5 - 92:8) como eluyente separó dos fracciones de material de partida sin reaccionar. La fracción de R<sub>f</sub> más alta se designó como el 6-isómero (276 mg, 42 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,64 (d, 3H, J=6,9Hz, CH<sub>3</sub>), 2,90 (s a, 2H, NH<sub>2</sub>), 5,05 (m, 1H, CH), 5,21 (d, 1H, NH), 6,70 (dd, 1H, J= 8,7,2,1Hz, ArH), 6,97 (d, 1H, J= 1,8Hz, ArH), 7,28-7,43 (m, 5H, Ph-H), 7,58 (d, 1H, J=8,4Hz, ArH), 7,84 (s, 1H, piraz-H), 8,08 (s, 1H, piraz-H), 8,21 (s, 1H, ArH). m/z (ES) 331 (M<sup>+</sup>+H).

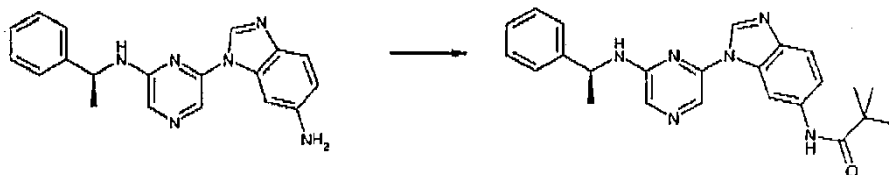
La fracción más baja se designó como el 5-isómero (170 mg, 26 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,64 (d, 3H, J=6,9Hz, CH<sub>3</sub>), 2,85 (s a, 2H, NH<sub>2</sub>), 5,01 (m, 1H, CH), 5,19 (d, 1H, NH), 6,70 (dd, 1H, J= 8,7, 2,1Hz, ArH), 7,11 (d, 1H, J= 1,8Hz, ArH), 7,29-7,40 (m, 5H, Ph-H), 7,51 (d, 1H, J=8,7Hz, ArH), 7,81 (s, 1H, piraz-H), 8,10 (s, 1H, piraz-H), 8,32 (s, 1H, ArH).

m/z (ES) 331 (M<sup>+</sup>+H).

## EJEMPLO 14

### N-[1-(6-[(1S)-1-Feniletil]amino)pirazin-2-il)-1H-bencimidazol-6-il]-2,2-dimetilpropanamida

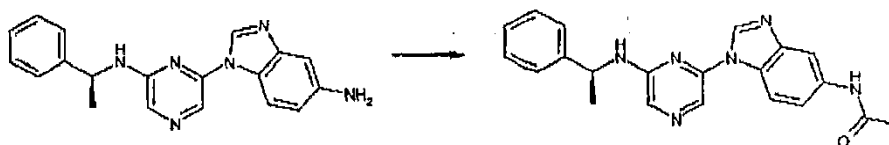


A una disolución con agitación de 2-(bencilamino)-6-(5-amino-benzimidazol-1-yl)-pirazina (33 mg, 0,1 mmoles) en THF anhidro (2 ml) bajo N<sub>2</sub> se añadió trietilamina (38 mg, 0,3 mmoles). La disolución se enfrió a 0 °C y a ésta se añadió ácido pívico (12 mg, 0,11 mmoles) y EDC (23 mg, 0,12 mmoles) y la mezcla resultante se agitó entonces a TA. Después de 64 h, la disolución se diluyó con H<sub>2</sub>O y la mezcla se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (2 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 10 % de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando diclorometano-metanol (100:6) como eluyente para separar el producto puro (15 mg).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,35 (s, 9H, 3CH<sub>3</sub>), 1,65 (d, 3H, J=6,6Hz, CH<sub>3</sub>), 5,14 (m, 1H, CH), 5,24 (d, 1H, J=5,7Hz, NH), 7,13 (d, 1H, J=8,7 Hz, ArH), 7,29-7,47 (m, 5H, ArH), 7,75 (d, 1H, J=8,7 Hz, ArH), 7,81 (s, 1H, piraz-H), 8,17 (s, 1H, piraz-H), 8,35 (s, 1H, ArH), 8,69 (s, 1H, CONH).

#### EJEMPLO 15

*N*-[1-(6-((1S)-1-Feniletíl)amino)pirazin-2-il]-1H-benzimidazol-5-il]acetamida

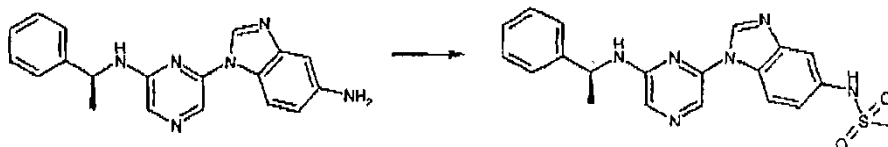


A una disolución con agitación de 2-(S-α-metilbencilamino)-6-(5-amino-benzimidazol-1-yl)-pirazina (66 mg, 0,2 mmoles) en THF anhidro (2 ml) bajo N<sub>2</sub> se añadió trietilamina (41 mg, 0,4 mmoles). La disolución se enfrió a 0 °C y a ésta se añadió cloruro de acetilo (17 mg, 0,22 mmoles) y la mezcla resultante se agitó entonces a TA. Después de 18 h, la disolución se vertió en agua (30 ml) y el producto se extrajo en cloroformo (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y el disolvente se eliminó a presión reducida para proveer el producto en bruto como un sólido amarillo pálido. La cromatografía en columna usando diclorometano-metanol (200:15) como eluyente separó el producto como un sólido amarillo pálido (38 mg).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,63 (d, 3H, J=6,6Hz, CH<sub>3</sub>), 2,21 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5,00 (m, 1H, CH), 5,43 (d, 1H, J=5,7Hz, NH), 7,27-7,38 (m, 5H, ArH), 7,49 (d, 1H, J=9,0Hz, ArH), 7,61 (d, 1H, J=9,0Hz, ArH), 7,74 (s, 1H, CONH), 7,84 (s, 1H, piraz-H), 7,90 (s, 1H, ArH), 8,11 (s, 1H, piraz-H), 8,36 (s, 1H, ArH).

#### EJEMPLO 16

*N*-[1-(6-((1S)-1-Feniletíl)amino)pirazin-2-il]-1H-benzimidazol-5-il]metanosulfonamida

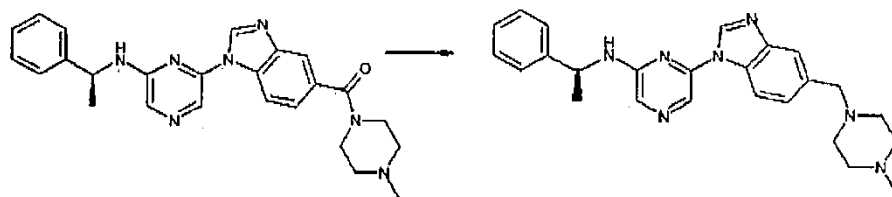


A una disolución con agitación de 2-(S-α-metilbencilamino)-6-(5-amino-benzimidazol-1-yl)-pirazina (33 mg, 0,1 mmoles) en THF anhidro (2 ml) bajo N<sub>2</sub> se añadió trietilamina (40 mg, 0,4 mmoles). La disolución se enfrió a 0 °C y a ésta se añadió cloruro de metanosulfonilo (25 mg, 0,2 mmoles) y la mezcla resultante se agitó entonces a TA. Después de 16 h, la disolución se vertió en agua (30 ml) y el producto se extrajo en cloroformo (2 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 10 % de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y el disolvente se eliminó a presión reducida para proveer el producto en bruto como un sólido amarillo pálido. La cromatografía en columna, usando diclorometano-metanol (100:6) como eluyente, separó el producto de las fracciones más polares como un sólido amarillo pálido (16 mg).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,65 (d, 3H, J=6,9 Hz, CH<sub>3</sub>), 3,00 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5,02 (m, 1H, CH), 5,27 (d, 1H, J=6,0 Hz, NH), 7,21-7,40 (m, 6H, ArH), 7,64 (d, 1H, J=8,7 Hz, ArH), 7,69 (d, 1H, J=1,9 Hz, ArH), 7,88 (s, 1H, piraz-H), 8,10 (s, 1H, piraz-H), 8,41 (s, 1H, ArH).

#### EJEMPLO 17

2-(S-α-Metilbencilamino)-6-(5-(N-metilpiperazin-4-il-metil)-bencimidazol-1-il)-pirazina



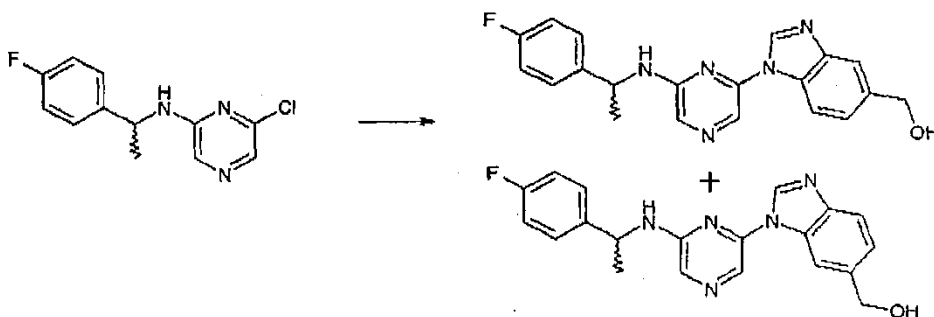
Se añadió una disolución de N-metilpiperazinilamida del ácido 3-[6-(S- $\alpha$ -metilbencilamino)-pirazin-2-il]-3H-benzimidazol-5-carboxílico (22 mg, 0,05 mmoles) en THF seco (1 ml) a una suspensión de  $\text{LiAlH}_4$  (4 mg, 0,1 mmoles) en THF (1 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. Tras enfriarse hasta ta, la disolución se trató consecutivamente con  $\text{H}_2\text{O}$  (1 ml),  $\text{NaOH}$  acuoso (1 ml, 2 M) y  $\text{H}_2\text{O}$  (5 ml). La mezcla resultante se extrajo con  $\text{CHCl}_3$  (2 x 10 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH (10:1  $\rightarrow$  1:1) como eluyente para proporcionar el producto como un sólido amarillo (11 mg, 52 %).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,65 (d, 3H,  $J=6,9\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ), 2,58 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 2,81 (s a, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 2,90 (s a, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 3,74 (s, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 5,03 (m, 1H, CH), 5,33 (d, 1H,  $J=6,0\text{ Hz}$ , NH), 7,25-7,42 (m, 6H, ArH), 7,67 (d, 1H,  $J=8,4\text{ Hz}$ , ArH), 7,77 (s, 1H, ArH), 7,87 (s, 1H, piraz-H), 8,12 (s, 1H, piraz-H), 8,39 (s, 1H, ArH).

### EJEMPLO 18

[1-(6-[[1-(4-(Fluorofenil)etil]amino)pirazin-2-il]-1H-benzimidazol-5-il]metanol y

[1-(6-[[1-(4-Fluorofenil)etil]amino)pirazin-2-il]-1H-benzimidazol-6-il]metanol



En un procedimiento análogo al Ejemplo 3, la reacción de 6-cloro-N-[1-(4-fluorofenil)etil]pirazin-2-amina (1,80 g, 7,15 mmoles) y 5-hidroximetilbencimidazol (1,26 g, 8,5 mmoles) proveyó los dos productos que se separaron por cromatografía en columna usando diclorometano-metanol (98:2 - 92:8) como eluyente. A partir de las fracciones menos polares se obtuvo [1-(6-[[1-(4-fluorofenil)etil]amino)pirazin-2-il]-1H-benzimidazol-6-il]metanol como un sólido amarillo pálido (210 mg).

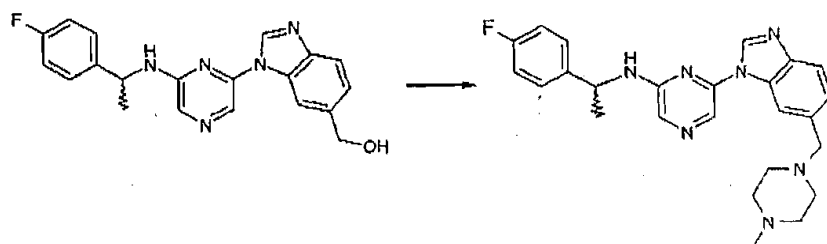
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,60 (d, 3H,  $J=6,8\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ), 4,93-5,05 (m, 1H, CH), 5,48 (d, 1H,  $J=6,2\text{ Hz}$ , NH), 6,97-7,07 (m, 2H, ArH), 7,29-7,39 (m, 3H, ArH), 7,76 (d, 1H,  $J=9,4\text{ Hz}$ , ArH), 7,79 (s, 1H, piraz-H), 7,89 (s, 1H, ArH), 8,09 (s, 1H, piraz-H), 8,34 (s, 1H, ArH).

A partir de las fracciones más polares se aisló [1-(6-[[1-(4-fluorofenil)etil]amino)pirazin-2-il]-1H-benzimidazol-5-il]metanol como un sólido amarillo (265 mg).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,62 (d, 3H,  $J=6,8\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ), 4,82 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 4,94-5,06 (m, 1H, CH), 5,29 (d, 1H,  $J=6,0\text{ Hz}$ , NH), 7,02-7,10 (m, 2H, ArH), 7,29-7,40 (m, 3H, ArH), 7,68 (d, 1H,  $J=8,4\text{ Hz}$ , ArH), 7,80 (d, 1H,  $J=1,2\text{ Hz}$ , ArH), 7,84 (s, 1H, piraz-H), 8,12 (s, 1H, piraz-H), 8,39 (s, 1H, ArH).

### EJEMPLO 19

N-[1-(4-Fluorofenil)etil]-6-{6-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1H-benzimidazol-1-il}pirazin-2-amina



Se enfrió una disolución del alcohol (0,18 g, 0,5 mmoles) en diclorometano (5 ml) a 0 °C y a ésta se añadió diisopropiletilamina (0,13 ml, 0,75 mmoles) y cloruro de metanosulfonilo (46  $\mu$ l, 0,59 mmoles). Después de agitar a TA durante 2 h se añadió otra alícuota de diisopropiletilamina (30  $\mu$ l) y cloruro de metanosulfonilo (20  $\mu$ l). Después de 1 h se añadió H<sub>2</sub>O (10 ml) y la fase orgánica se recogió. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 5 ml) y las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a vacío. Una alícuota del mesilato en bruto así obtenido (100 mg) se disolvió en DMF (2 ml) y a éste se añadió diisopropiletilamina (52  $\mu$ l, 0,3 mmoles) y 1-metilpiperazina (25  $\mu$ l, 0,45 mmoles). La disolución se calentó a 60 °C durante la noche. Entonces, la disolución se concentró a vacío y el residuo se disolvió en diclorometano (20 ml) y se lavó con H<sub>2</sub>O. La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró y el producto se purificó por cromatografía usando diclorometano-metanol-amoniaco acuoso (95:5:0 - 95:5:1) para proveer el producto como un semi-sólido amarillo pálido (34 mg).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1,63 (d, 3H, J= 7,2 Hz, CH<sub>3</sub>), 2,26 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2,45 (s a, 8H, 4 x CH<sub>2</sub>), 3,62 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,99-5,11 (m, 1H, CH), 5,41 (d, 1H, J= 6,4 Hz, NH), 6,99-7,07 (m, 2H, ArH), 7,30-7,41 (m, 3H, ArH), 7,76 (d, 1H, J= 8,4 Hz, ArH), 7,82 (s, 1H, piraz-H), 7,89 (s, 1H, ArH), 8,17 (s, 1H, piraz-H), 8,39 (s, 1H, ArH).

## EJEMPLO 20

### 1-Tien-2-iletanamina

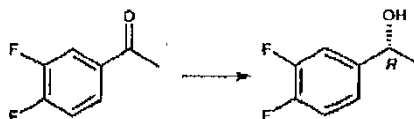


A una disolución de 1-tien-2-iletanona (505 mg, 4 mmoles) y formiato de amonio (1,26 g, 20 mmoles) en metanol (4 ml) bajo nitrógeno se añadió dímero de dicloro(pentametilciclopentadienil)rodio (III) (14 mg, 0,023 mmoles). La disolución se calentó a reflujo durante 7 h, tiempo después del cual la disolución se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó a pH ~2 con HCl 2 M. La mezcla se lavó con diclorometano (3 x 15 ml) y a continuación la fase acuosa se basificó a pH ~12 mediante la adición de NaOH 5 M. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 5 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron dando un producto puro (280 mg, 55 %).

m/z (EI) 127 (M<sup>+</sup>), 112 (M-15)<sup>+</sup>

## EJEMPLO 21

### (1R)-1-(3,4-Difluorofenil)etanol

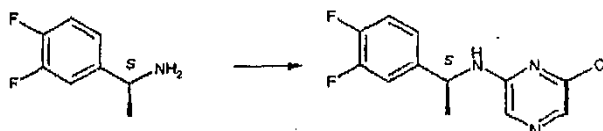


Se disolvió (S,R)-cis-1-amino-2-indanol (284,3 mg, 1,91 mmoles, 0,1 eq) en tetrahidrofurano (25 ml) en un matraz redondo de dos bocas seco equipado con un embudo de goteo y entrada de nitrógeno. La disolución se enfrió a aproximadamente 0 °C y se añadió gota a gota un complejo de N,N-dietilanilina-borano (3,50 ml, 19,2 mmoles, 1 eq). La mezcla se dejó con agitación a 0 °C durante 30 minutos, momento en el que se añadió una disolución de 3,4-difluoroacetofenona (2,40 ml) en tetrahidrofurano (40 ml) mediante embudo de goteo durante aproximadamente 90 minutos. La disolución se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y la agitación continuó durante la noche. Se añadió acetona (16 ml) a la mezcla de reacción y la disolución se dejó con agitación durante otra hora antes de concentrarse a vacío. El residuo se trató con tolueno (100 ml) y se lavó con ácido sulfúrico 1 M (4 x 50 ml), agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml). A continuación, la fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a vacío para proporcionar el alcohol en bruto. La cromatografía Flashmaster en gradiente (cartucho de sílice de 20 g; 100 % de esencias de petróleo a 100 % de acetato de etilo) proporcionó el alcohol deseado como un aceite transparente (2,242 g, 74 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  1,47 (3H, d, J=6,4 Hz), 1,80 (1H, d, J=3,6 Hz), 4,87 (1H, dq, J= 3,6,6,4 Hz), 7,04-7,14 (2H, m), 7,16-7,24 (1H, m).

## EJEMPLO 22

### 6-Cloro-N-[(1S)-1-(3,4-difluorofenil)etil]pirazin-2-amina



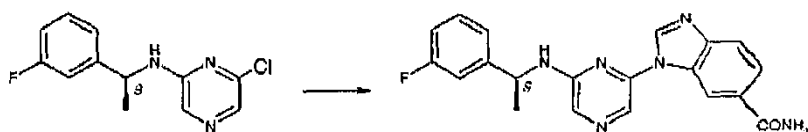
Se disolvió (1S)-1-(3,4-difluorofenil)etanamina (977 mg, 6,2 mmoles) y 2,6-dicloropirazina (1,236 g, 8,3 mmoles, 1,3 eq) en dioxano (5 ml) y se añadió carbonato de potasio (1,73 g, 2,0 eq) a la disolución. La mezcla se calentó entonces a reflujo (110 °C) bajo una atmósfera de nitrógeno durante 65 horas. La mezcla de reacción en bruto se vertió entonces sobre agua fría (30 ml) y se extrajo con éter dietílico (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron y se sometieron a cromatografía Flashmaster (cartucho de sílice de 20 g (8:2 de esencias de petróleo:acetato de etilo, seguido de lavado con acetato de etilo) para proporcionar el aducto de pirazina deseado como un sólido blanquecino (587 mg, 35 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 1,56 (3H, d, J=6,9 Hz), 4,88 (1H, dq, J=6,5, 6,9 Hz), 4,97 (1H, d a, J=6,5 Hz), 7,06-7,20 (3H, m), 7,63 (1H, s), 7,82 (1H, s).

EM (e.i.) m/z 269 [M<sup>+</sup>(<sup>35</sup>Cl), 29 %], m/z 271 [M<sup>+</sup>(<sup>37</sup>Cl), 10 %].

### EJEMPLO 23

1-(6-[[[(1S)-1-(3-Fluorofenil)etil]amino]pirazin-2-il]-1H-benzimidazol-6 carboxamida:

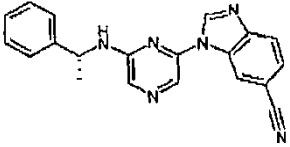
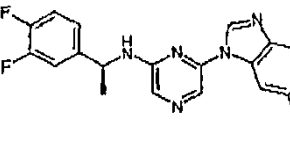
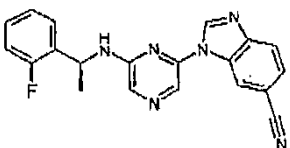
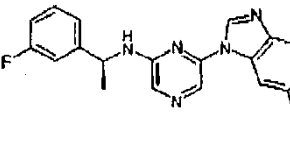


A una mezcla con agitación de 6-cloro-N-[(1S)-1-(3-fluorofenil)etil]pirazin-2-amina (242 mg, 0,96 mmoles) y 5-benzimidazolcarboxamida (318 mg, 1,97 mmoles, 2,1 eq) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) se añadió carbonato de cesio (460 mg, 1,41 mmoles, 1,5 eq). Esta disolución se calentó entonces a 120 °C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 48 horas, momento en el que se añadió una segunda cantidad de carbonato de cesio (180 mg, 0,6 eq). La mezcla se calentó a 120 °C durante otras 62 horas antes de enfriarse hasta temperatura ambiente, se diluyó con cloroformo (15 ml) y se filtró. A continuación, el filtrado se concentró a vacío y se sometió a cromatografía en columna de sílice (gradiente escalonado de diclorometano a 9:1 de diclorometano:metanol) dando el producto de 5-carboxamida (100,7 mg, 28 %) junto con el producto de 6-carboxamida deseado (63,7 mg, 18 %).

RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-acetona, 300 MHz) δ 1,64 (3H, d, J=6,9 Hz), 2,76-2,80 (2H, m a), 5,35 (1H, m), 6,93 (1H, m), 7,29-7,36 (3H, m), 7,42 (1H, dm, J=7,7 Hz), 7,77 (1H, dd, J=8,5, 0,5 Hz), 7,93 (1H, dd, J=1,7,8,5 Hz), 8,05 (1H, s), 8,31 (1H, s), 8,73 (1H, s), 8,40 (1H, dd, J=0,5, 1,6 Hz).

EM (e.i.) m/z 376 (M<sup>+</sup>, 89 %).

Otros compuestos preparados mediante métodos análogos a aquellos informados anteriormente incluyen:

Ejemplo	Compuesto	Datos
24		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,67 (d, 3H, J = 6,9 Hz, CH <sub>3</sub> ), 5,04 (dq, J = 6,9 Hz, 1H, CH), 5,40 (d, 1H, J = 6,9 Hz, NH), 6,92-7,12 (m, 2H, ArH), 7,26-7,38 (m, 1H, ArH), 7,40-7,46 (m, 4H, ArH), 7,61 (dd, 1H, J = 8,4,1,5 Hz, ArH), 7,89 (d, 1H, J = 8,4 Hz, ArH), 7,91 (s, 1H, piraz-H), 8,10 (s, 1H, piraz-H), 8,28 (d, 1H, J = 1,4 Hz, ArH), 8,50 (s, 1H, ArH).
25		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,66 (d, 3H, J = 6,8 Hz, CH <sub>3</sub> ), 5,02 (m, 1H, CH), 5,26 (d, 1H, J = 5,8 Hz, NH), 7,16-7,25 (m, 3H, ArH), 7,91 (d, 1H, J = 8,4 Hz, ArH), 7,92 (d, J = 0,4 Hz, 1H, piraz-H), 8,17 (d, 1H, J = 0,4 Hz, piraz-H), 8,32 (dd, 1H, J = 1 1,5, 0,7 Hz, ArH), 8,53 (s, 1H, ArH).
26		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,69 (d, 3H, J = 6,6 Hz, CH <sub>3</sub> ), 5,33 (m, 1H, CH), 5,39 (d, 1H, J = 7,0 Hz, NH), 7,11-7,19 (m, 2H, ArH), 7,26-7,33 (m, 1H, ArH), 7,38 (m, 1H), 7,62 (dd, 1H, J = 8,4, 1,5 Hz, ArH), 7,91 (dd, J = 8,4, 0,6 Hz, 1H), 7,94 (d, 1H, J = 0,3 Hz, piraz-H), 8,10 (d, 1H, J = 0,3 Hz, ArH), 8,26 (1H, m), 8,52 (s, 1H, ArH).
27		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,67 (d, 3H, J = 6,6 Hz, CH <sub>3</sub> ), 5,04 (m, 1H, CH), 5,30 (d, 1H, J = 5,9 Hz, NH), 6,99-7,11 (m, 2H, ArH), 7,23 (dm, 1H, J = 7,8 Hz, ArH), 7,41 (ddd, 1H, J = 8,0, 7,9, 5,0 Hz), 7,60 (dd, 1H, J = 8,4,1,5 Hz, ArH), 7,90 (dd, J = 8,4, 0,7 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H, piraz-H), 8,14 (s, 1H, piraz-H), 8,25 (d, 1H, J = 1,5, 0,7 Hz), 8,51 (s, 1H, ArH).

## CRIBADO

Producción de dominios de tirosina cinasa de JAK

Se produjeron los dominios de cinasa de JAK del siguiente modo:

### JAK1

El dominio de cinasa de JAK1 humana se amplificó a partir de ARNm de U937 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'  
J1-KPNI      5'-CGG GGT ACC TTA TTT TAA AAG TGC TTC AAA-3'

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

### JAK2

El dominio de cinasa de JAK2 humana se amplificó a partir de ARNm de U937 usando la reacción en cadena de la polimerasa con los siguientes cebadores:

SALI-jk2      5'-ACG CGT CGA 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'

Se clonaron productos de PCR de JAK2 en el vector de expresión pFastBac HTc (Gibco) mediante los sitios Sal I y Not I. A continuación, el plásmido de JAK2 se transformó en células DH10Bac competentes (Gibco), y el baculovirus recombinante producido se preparó para transfección en células de insecto Sf9.



## JAK3

El dominio de cinasa de JAK3 humana se amplificó a partir de ARNm de U937 usando la reacción en cadena de la polimerasa con los siguientes cebadores:

XHOI-J3      5'-CCG CTC GAG TAT CCC TGC CAA GAC CCC ACG-3'  
J3-KPNI      5'-CGG GGT ACC CTA TGA AAA GGA CAG GGA GTG-3'

Se clonaron productos de PCR de JAK3 en el vector de expresión pFastBac HTc (Gibco) mediante los sitios Xho I y Kpn I. A continuación, el plásmido de JAK3 se transformó en células DH10Bac competentes (Gibco), y el baculovirus recombinante producido se preparó para transfección en células de insecto Sf9.

## TYK2

El dominio de cinasa de TYK2 humana se amplificó a partir de ARNm de 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'  
TTY2.2R      5'-GGA GCA GGA ATT CCG GCG CTG CCG GTC AAA TCT GG-3'

Se clonaron productos de PCR de TYK2 en pBlueBacHis2A (Invitrogen) mediante el sitio EcoRI. El baculovirus TYK2 recombinante producido se preparó para transfección en células de insecto Sf9.

## Producción a gran escala de dominios de cinasa

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 libre de suero High Five (Invitrogen) a una densidad celular de aproximadamente  $1-2 \times 10^5$  células/ml. Las células se infectan con virus a una MOI de 0,8-3,0. Las células se recogieron y se lisaron. Se purificaron dominios de cinasa de JAK por cromatografía de afinidad sobre una columna de afinidad por quelato de níquel Probond (Invitrogen).

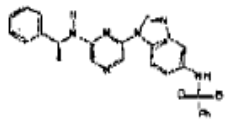
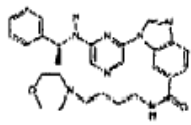
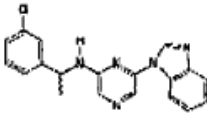
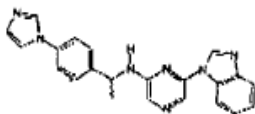
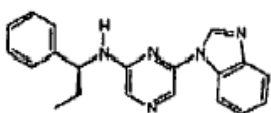
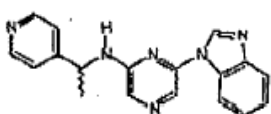
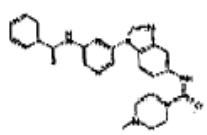
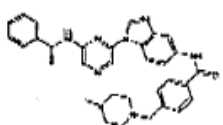
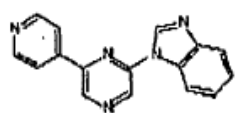
## Protocolos de ensayo

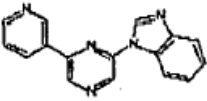
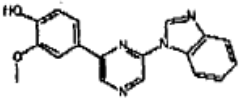
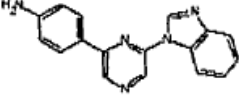
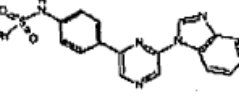
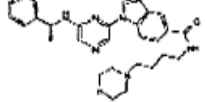
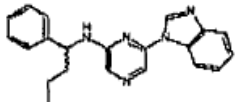
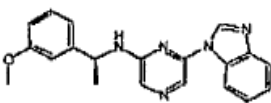
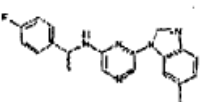
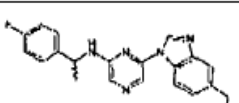
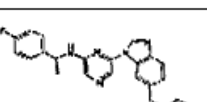
Se realizaron ensayos de cinasas tanto en un ensayo de ELISA basado en captura de 96 pocillos como en Optiplates de 384 pocillos (Packard) usando una kit Alphascreen Protein Tyrosine Kinase. En cualquier caso, usar aproximadamente 1,5 µg de dominio de PTK purificado por afinidad en presencia de HEPES 50 mM, pH 7,5, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, NaCl 150 mM y ATP 10 µM-1 mM. Se usó el sustrato biotinilado biotina-EGPWLEEEEEAYGWMDF-NH<sub>2</sub> (concentración final 5 µM) como sustrato. En el ensayo de ELISA, la fosforilación de tirosina se cuantificó tras la transferencia a una placa de ELISA recubierta de avidina usando el anticuerpo anti-fosfotirosina asociado a peroxidasa PY20. En el ensayo Alphascreen, perlas aceptoras de fosfotirosina Alphascreen, seguido de perlas donantes de estreptavidina, se añadieron bajo luz tenue. Las placas de ELISA se leyeron en un BMG Fluorostar, las placas de Alphascreen se leyeron en un Packard Fusion *Alpha*. Se añadieron inhibidores a los ensayos quince minutos antes de la adición de ATP. Los inhibidores se añadieron en DMSO acuoso, nunca superando las concentraciones de DMSO el 1 %.

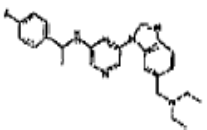
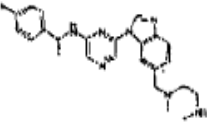
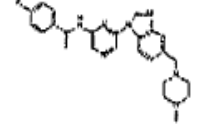
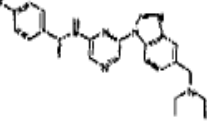
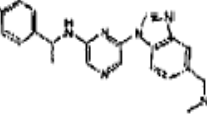
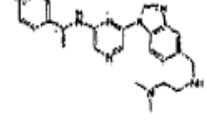
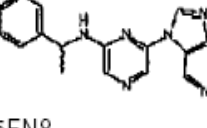
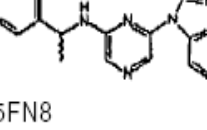
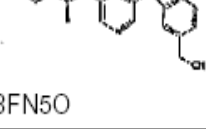
## Resultados

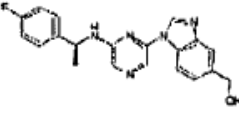
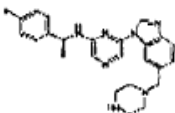
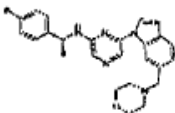
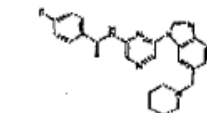
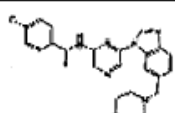
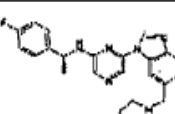
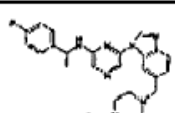
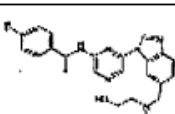
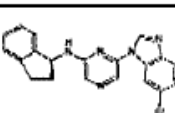
La actividad de una gama de compuestos se muestra en la Tabla 3. Los compuestos que mostraron una capacidad para inhibir el 50 % o más de la actividad enzimática a una concentración de 20 µM (medida bajo condiciones estándar, véase Métodos), se designan "+". Los compuestos no probados se designan "NT"; mientras que los compuestos que no inhibieron la actividad enzimática el 50 % a 20 µM se designan "-".

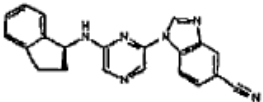
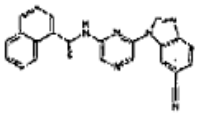
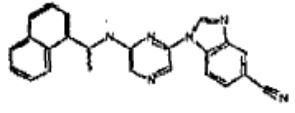
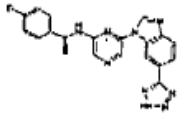
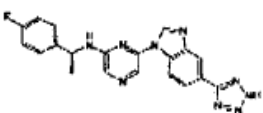
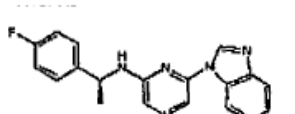
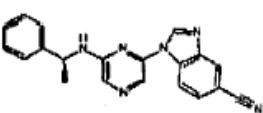
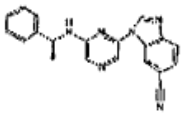
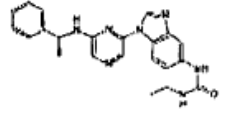
Tabla 3:

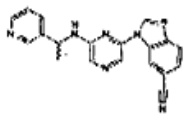
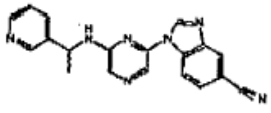
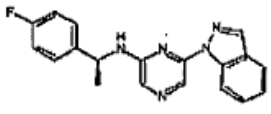
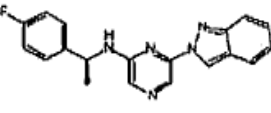
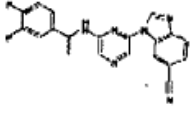
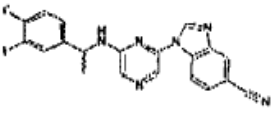
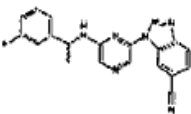
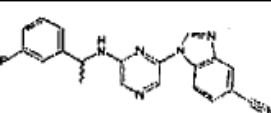
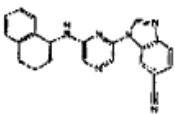
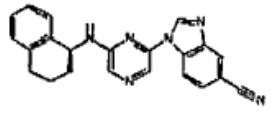
QUIMICO	Jak2	Jak3	zap70	tio2	hck	abl	fms	kdr	btb
 C25H22N6O2S	+	+	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
 C28H33N7O2	+	+	+	NT	NT	NT	NT	+	NT
 C19H18ClN5	-	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
 C22H19N7	-	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
 C20H19N5	+	-	+	NT	NT	+	NT	NT	NT
 C18H16N6	-	-	NT	NT	NT	NT	NT	+	NT
 C25H28N8O	+	-	+	NT	+	+	NT	+	NT
 C32H34N8O	-	-	+	NT	+	NT	NT	NT	NT
 C16H11N5	+	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT

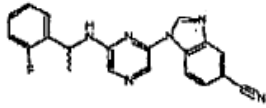
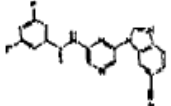
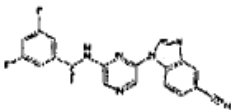
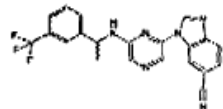
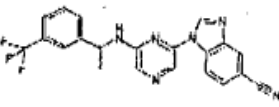
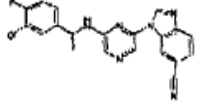
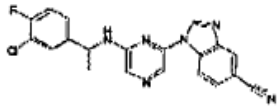
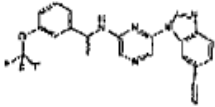
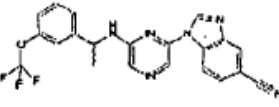
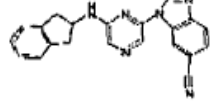
QUIMICO	Jak2	Jak3	zap70	tio2	hck	abl	fms	kdr	btk
<div data-bbox="316 365 523 465"></div> <div data-bbox="236 477 355 499">C16H11N5</div>	+	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
<div data-bbox="300 530 539 631"></div> <div data-bbox="236 642 387 665">C18H14N4O2</div>	-	-	NT	NT	NT	+	NT	NT	NT
<div data-bbox="300 696 539 797"></div> <div data-bbox="236 808 355 831">C17H13N5</div>	+	-	+	NT	NT	NT	NT	NT	NT
<div data-bbox="300 862 539 963"></div> <div data-bbox="236 974 403 996">C23H17N5O2S</div>	+	+	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
<div data-bbox="316 1028 523 1128"></div> <div data-bbox="236 1149 387 1171">C28H33N7O2</div>	+	-	+	NT	NT	+	NT	NT	NT
<div data-bbox="300 1193 539 1294"></div> <div data-bbox="236 1314 355 1337">C21H21N5</div>	+	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
<div data-bbox="284 1359 555 1460"></div> <div data-bbox="236 1480 371 1503">C20H19N5O</div>	-	-	NT	NT	NT	NT	NT	+	NT
<div data-bbox="316 1525 523 1626"></div> <div data-bbox="236 1659 387 1682">C20H18FN5O</div>	+	-	NT	NT	NT	NT	NT	+	NT
<div data-bbox="300 1691 539 1792"></div> <div data-bbox="236 1834 387 1856">C26H18FN5O</div>	-	-	NT	NT	NT	NT	NT	+	NT
<div data-bbox="316 1856 523 1957"></div> <div data-bbox="236 2000 371 2022">C25H28FN7</div>	-	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT

QUIMICO	Jak2	Jak3	zap70	tio2	hck	abl	fms	kdr	btk
 C24H27FN6	-	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
 C24H28FN7	-	-	NT	NT	NT	NT	NT	+	NT
 C25H29FN7	-	-	NT	NT	NT	NT	NT	+	NT
 C24H27FN6	-	-	NT	NT	NT	NT	NT	+	NT
 C22H23FN6	-	-	NT	NT	NT	NT	NT	+	NT
 C24H28FN7	-	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
 C18H15FN8	-	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
 C18H15FN8	+	-	NT	NT	NT	NT	NT	+	NT
 C20H18FN5O	+	-	NT	NT	+	NT	NT	NT	+

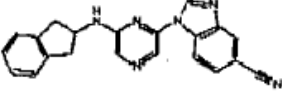
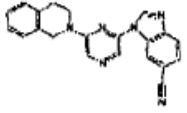
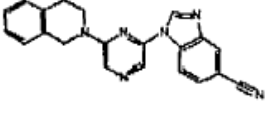
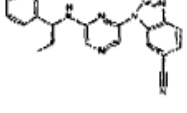
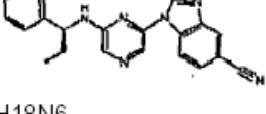
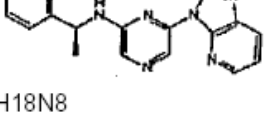
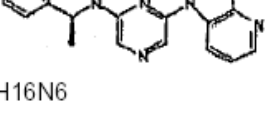
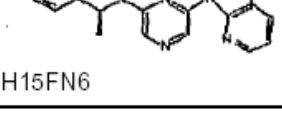
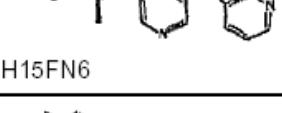
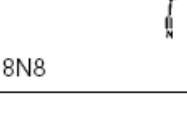
QUIMICO		Jak2	Jak3	zap70	tio2	hck	abl	fms	kdr	btik
5	 C20H18FN5O	-	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
10	 C24H28FN7	-	+	NT	+	NT	NT	NT	NT	NT
15	 C24H25FN6O	+	-	NT	NT	+	NT	NT	NT	NT
20	 C25H27FN8	+	+	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
25	 C25H27FN6O	+	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
30	 C24H25FN6	+	-	NT	+	NT	NT	NT	NT	NT
35	 C26H31FN8	-	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
40	 C24H27FN6O2	+	-	NT	NT	+	NT	NT	NT	NT
45	 C21H16N6	+	+	NT	+	NT	NT	NT	NT	NT

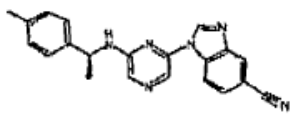
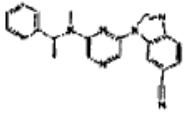
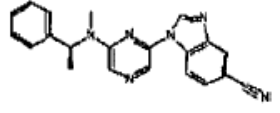
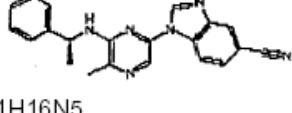
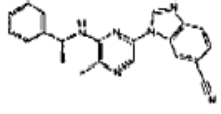
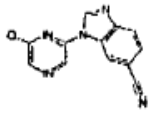
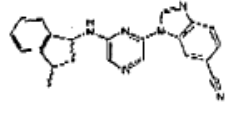
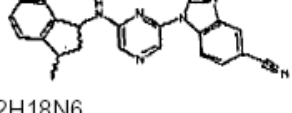
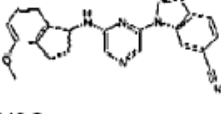
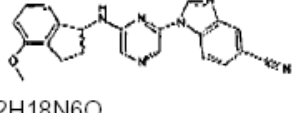
QUIMICO	Jak2	Jak3	zap70	tio2	hck	abl	fms	kdr	btb
 C21H16N6	+	+	NT	+	NT	NT	NT	+	NT
 C24H18N6	-	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
 C24H18N8	-	-	NT	NT	NT	NT	+	NT	NT
 C20H16FN9	+	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
 C20H16FN9	-	-	+	NT	NT	NT	NT	NT	NT
 C19H16FN5	+	+	+	NT	NT	NT	NT	NT	NT
 C20H18N8	+	+	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
 C20H16N8	+	+	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
 C22H23N7O	+	-	NT	NT	NT	NT	+	NT	NT

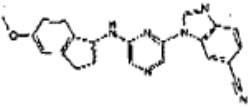

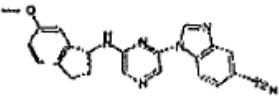
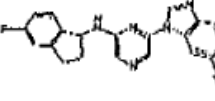
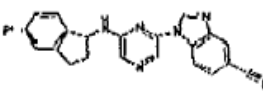
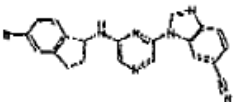
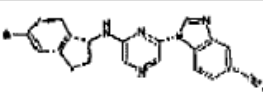
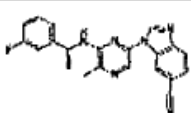
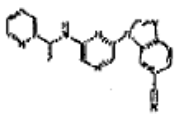
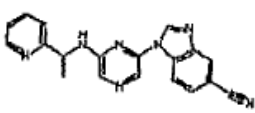
QUIMICO	Jak2	Jak3	zap70	tio2	hck	abl	fms	kdr	btb
 C19H15N7	-	-	NT	NT	NT	+	NT	NT	NT
 C19H15N7	+	+	NT	NT	+	NT	NT	NT	NT
 C19H16FN5	-	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
 C19H16FN5	-	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
 C20H14F2N6	+	+	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
 C20H14F2N8	+	+	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
 C20H15FN6	+	+	NT	NT	+	NT	NT	NT	NT
 C20H15FN6	+	+	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
 C32H18N6	-	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
 C22H18N8	+	+	NT	NT	NT	NT	+	NT	NT

QUIMICO		Jak2	Jak3	zap70	tio2	hck	abl	fms	kdr	btb
5	 C20H15FN6	+	+	NT	NT	NT	NT	+	NT	NT
10	 C20H14F2N6	+	+	NT	NT	+	NT	NT	NT	NT
15	 C20H14F2N6	+	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
20	 C21H15F3N8	+	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
25	 C21H15F3N6	-	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
30	 C20H14ClFN8	+	+	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
35	 C30H14ClFN6	+	-	NT	NT	+	NT	NT	NT	NT
40	 C21H15F3N6O	-	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
45	 C21H15F3N8O	-	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
50	 C21H16N6	-	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT



QUIMICO	Jak2	Jak3	zap70	tio2	hck	abl	fms	kdr	btb
 C21H16N6	-	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
 C21H16N6	-	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
 C21H16N6	-	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
 C21H18N6	+	+	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
 C21H18N6	+	+	NT	+	NT	NT	NT	+	NT
 C16H18N8	-	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
 C16H16N6	-	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
 C18H15FN6	-	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
 C18H15FN6	-	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
 C21HH18N8	+	+	+	NT	NT	NT	NT	NT	NT

QUIMICO	Jak2	Jak3	zap70	tio2	hck	abl	fms	kdr	btb
 C21H16N8	+	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
 C21H18N6	+	+	NT	NT	NT	NT	NT	+	NT
 C21H18N6	-	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
 C21H16N5	+	+	NT	NT	NT	NT	NT	+	NT
 C21H18N6	+	+	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
 C12H8ClN5	-	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
 C22H18N6	-	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
 C22H18N6	+	+	NT	NT	NT	NT	+	NT	NT
 C22H18N8O	-	+	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
 C22H18N6O	-	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT

	QUIMICO	Jak2	Jak3	zap70	tio2	hck	abl	fms	kdr	btb
5	 C22H16N6O	-	-	NT	NT	+	NT	NT	NT	NT
10	 C22H18N6O	-	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
15	 C22H18N8O	-	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
20										
25	 C21H16FN6	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
30	 C21H15FN6	+	+	NT	+	NT	NT	NT	NT	NT
35	 C21H168N6	-	+	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
40	 C21H15BrN6	-	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
45	 C21H17FN6	+	+	NT	+	NT	NT	NT	NT	NT
50										
55	 C19H15N7	+	+	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
60	 C19H15N7	+	-	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT

Se apreciará por los expertos en la materia que pueden hacerse numerosas variaciones y/o modificaciones a la invención como se muestra en las realizaciones específicas sin apartarse del espíritu o alcance de la invención como se ha descrito ampliamente. Las presentes realizaciones deben, por tanto, considerarse en todos los aspectos como ilustrativas y no restrictivas.

## REFERENCIAS

1. Kozma SC, Redmond SM, Fu XC, Saurer SM, Groner B, and Hynes NE. (1988) Activation of the receptor kinase domain of the trk oncogene by recombination with two different cellular sequences. EMBO J. 7, 147-54
2. Spiotto MT, and Chung TD. (2000) STAT3 mediates IL-6-induced growth inhibition in the human prostate cancer cell line LNCAP. Prostate 42, 88-98
3. Wilks AF, Harpur AG, Kurban RR, Ralph SJ, Zurcher G, Ziemiecki A. (1991) Two novel protein-tyrosine kinases, each with a second phosphotransferase-related catalytic domain, define a new class of protein kinase. Mol Cell Biol. 11,2057-65
4. Wilks AF, and Kurban RR (1988) Isolation and structural analysis of murine c-fes cDNA clones, Oncogene 3, 289-94
5. Sadowski I, Stone JC, Parson T. (1986) A noncatalytic domain conserved among cytoplasmic protein-tyrosine kinases modifies the kinase function and transforming activity of Fujinami sarcoma virus P130gag-fps. Mol Cell. Biol.6, 4396-408

## LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Cytopia Research Pty Ltd

<120> Inhibidores de cinasas basados en azol

<130> N97540 PJC

<140> EP 04801112.6

<141> 2004-12-03

<150> PCT/AU04/01690

<151> 2004-12-03

<150> AU 04/902,060

<151> 2004-04-20

<150> AU 03/906,686

<151> 2003-12-03

<160> 9

<170> Patent In version 3.3

<210> 1

<211> 30

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Primario XHOI-J1

<400> 1

ccgctcgaga ctgaagtgga cccacacat  
30

<210> 2

<211> 30

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Primario J1-KPNI

# ES 2 578 254 T3

<400> 2

cggggtacct tattttaaaa gtgcttcaaa  
30

5

<210> 3  
<211> 31  
<212> ADN  
<213> Artificial

10

<220>  
<223> Primario SALL-jk2

15

<400> 3

acgcgtcgac ggtgcctttg aagaccggga t  
31

20

<210> 4  
<211> 34  
<212> ADN  
<213> Artificial

25

<220>  
<223> Primario jk2-NOTI

30

<400> 4

atagtttagc ggccgctcag aatgaaggtc attt  
34

35

<210> 5  
<211> 30  
<212> ADN  
<213> Artificial

40

<220>  
<223> Primario XHOI-J3

45

<400> 5

ccgctcgagt atgcctgccaa agacccacg  
30

50

<210> 6  
<211> 30  
<212> ADN  
<213> Artificial

55

<220>  
<223> Primario J3-KPNI

60

<400> 6

cggggtaccc tatgaaaagg acagggagtg  
30

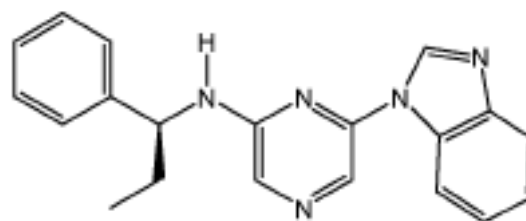
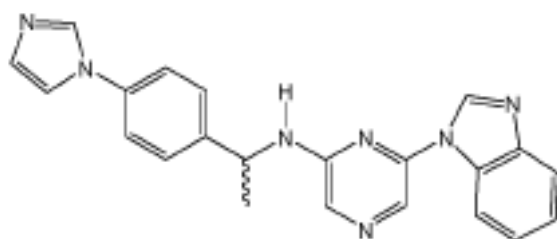
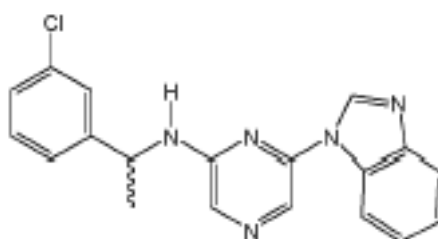
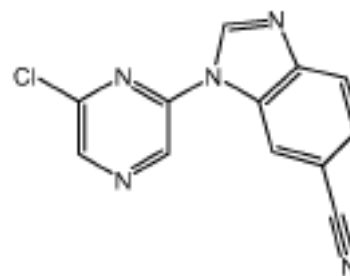
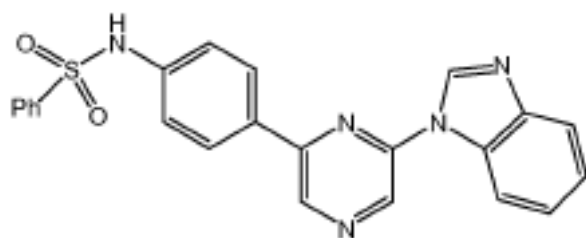
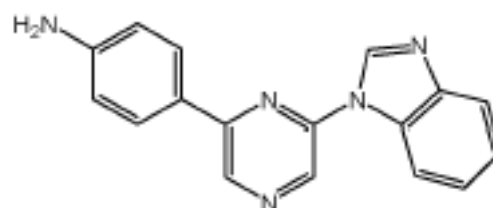
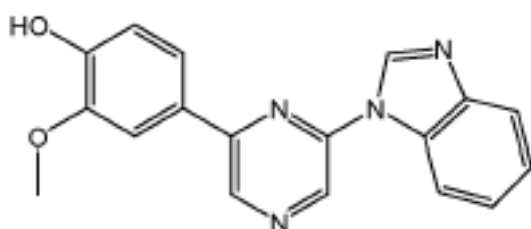
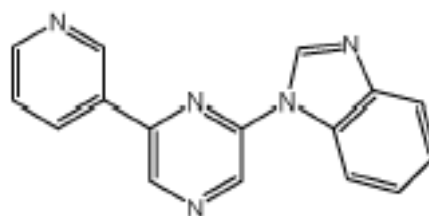
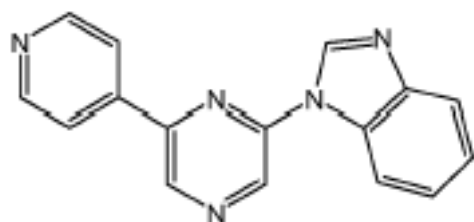
65

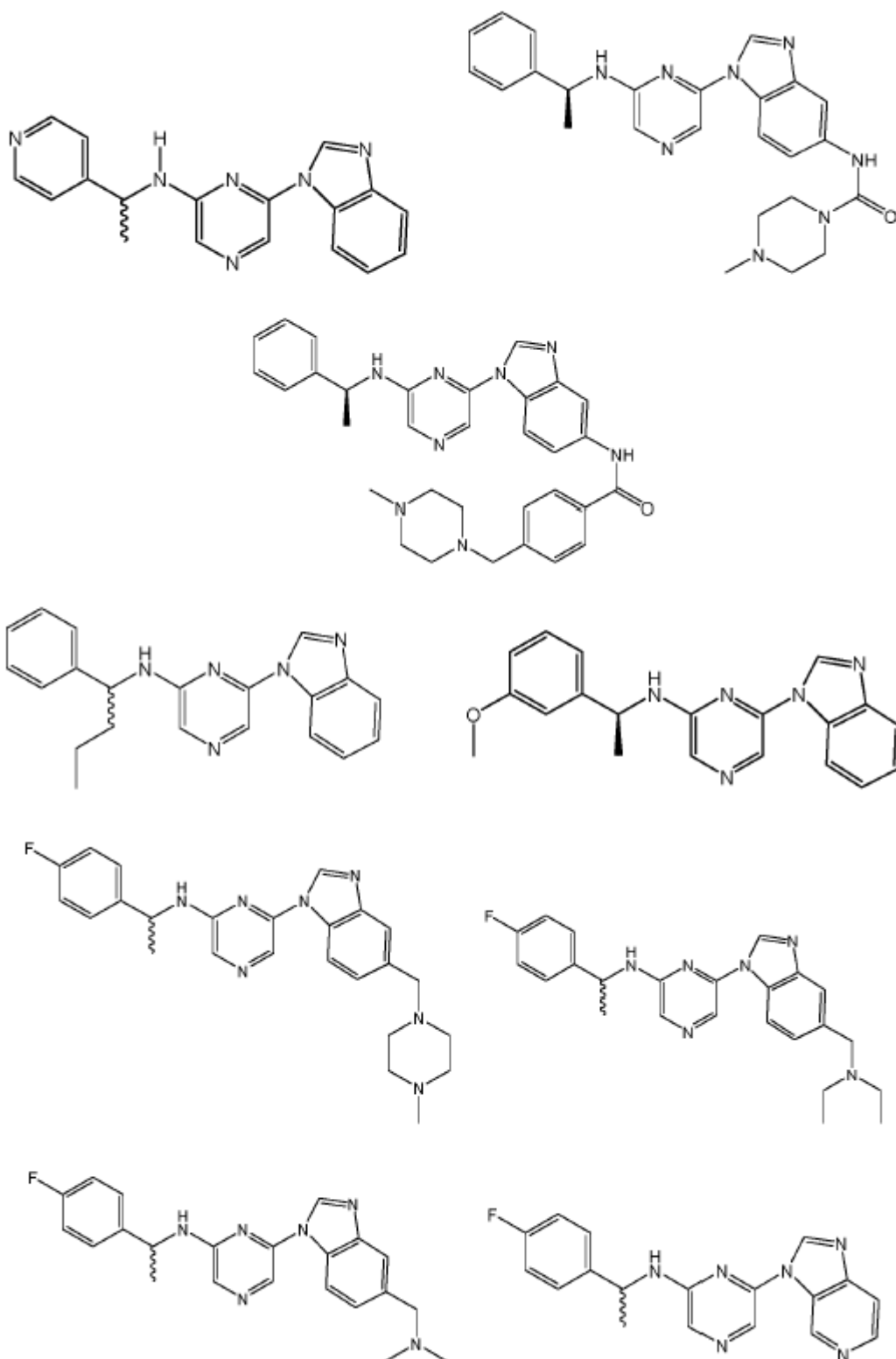
# ES 2 578 254 T3

<210> 7  
 <211> 33  
 <212> ADN  
 5 <213> Artificial  
  
 <220>  
 <223> Primario HT2EK  
 10 <400> 7  
  
 ggagcactcg agatggtagc acacaaccag gtg  
 33  
 15  
  
 <210> 8  
 <211> 35  
 <212> ADN  
 20 <213> Artificial  
  
 <220>  
 <223> Primario ITY2.2R  
 25 <400> 8  
  
 ggagcaggaa ttccggcgct gccggtcaaa tctgg  
 35  
 30  
  
 <210> 9  
 <211> 18  
 <212> PRT  
 35 <213> Artificial  
  
 <220>  
 <221> MOD\_RES: AMIDACION  
 <222> (17)..(17)  
 40 <223> C-terminal residuo (Phe) es amidacida  
  
 <220>  
 <223> sustrato biotinilado  
 45 <400> 9  
  
 Glu Gly Pro Trp Leu Glu Glu Glu Glu Glu Ala Tyr Gly Trp Met Asp  
 1 5 10 15  
 50  
 Phe  
  
 55  
  
 60  
  
 65

## Reivindicaciones

1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:







5

10

15

20

25

30

35

40

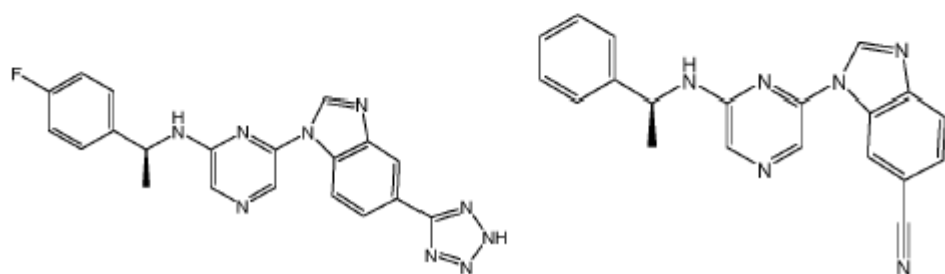
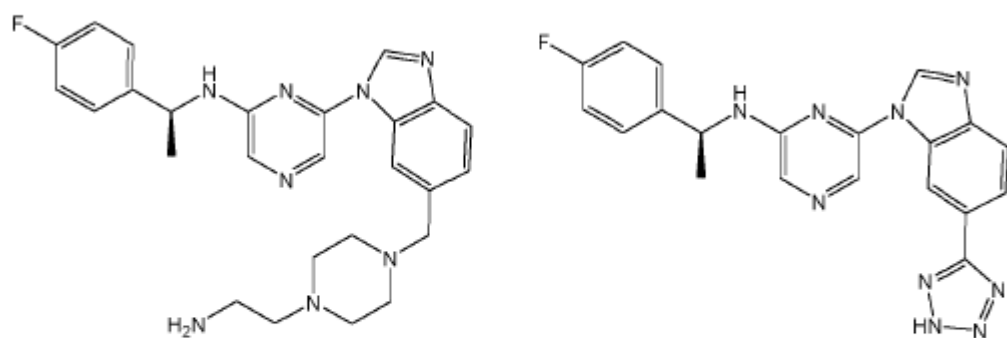
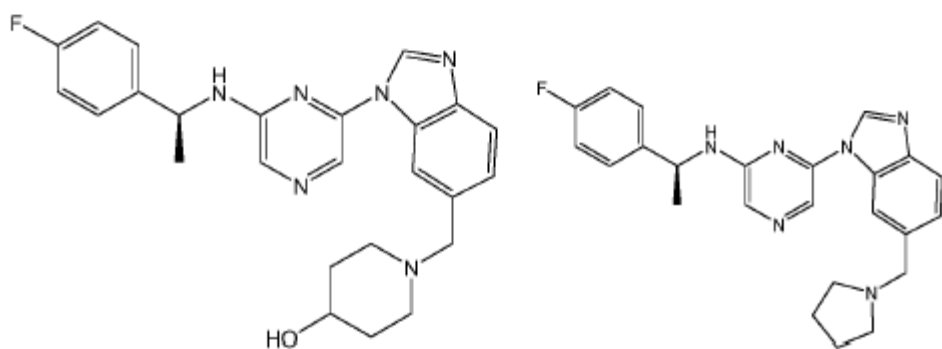
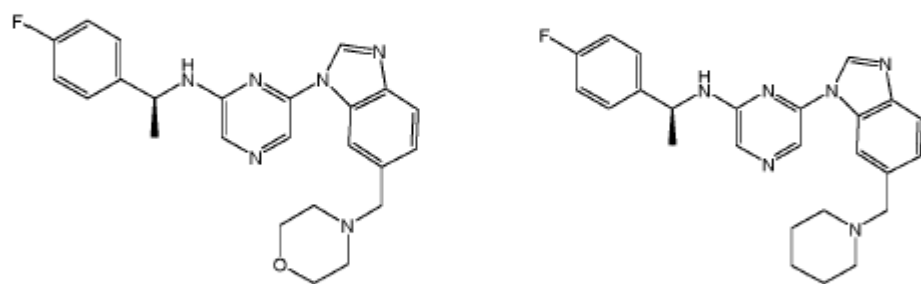
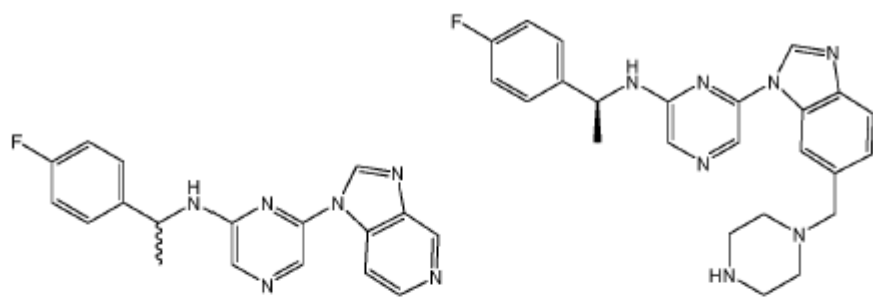
45

50

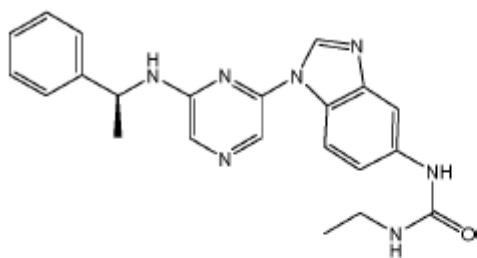
55

60

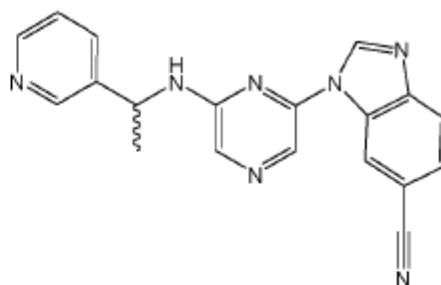
65



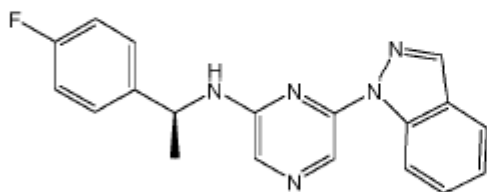
5



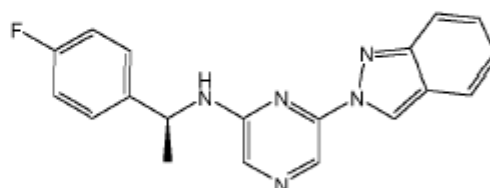
10



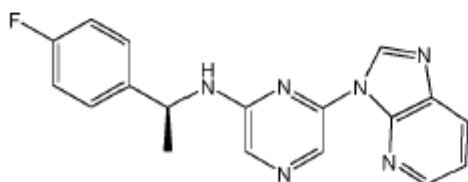
15



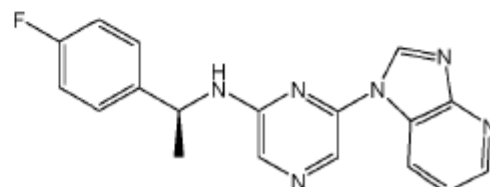
20



25



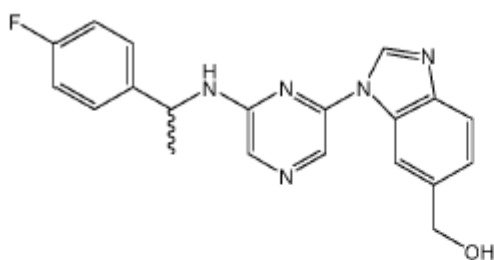
30



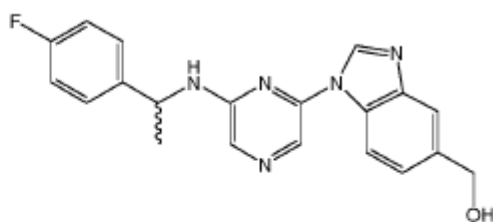
35

1-(6-[[1-(3-fluorofenil)etil]amino]pirazin-2-il-1H-bencimidazol-5-carboxamida,  
1-(6-[[1-(3-fluorofenil)etil]amino]pirazin-2-il-1H-bencimidazol-6-carboxamida,

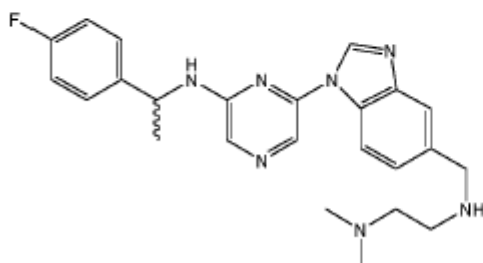
40



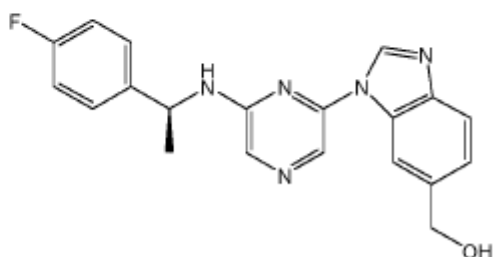
45



50

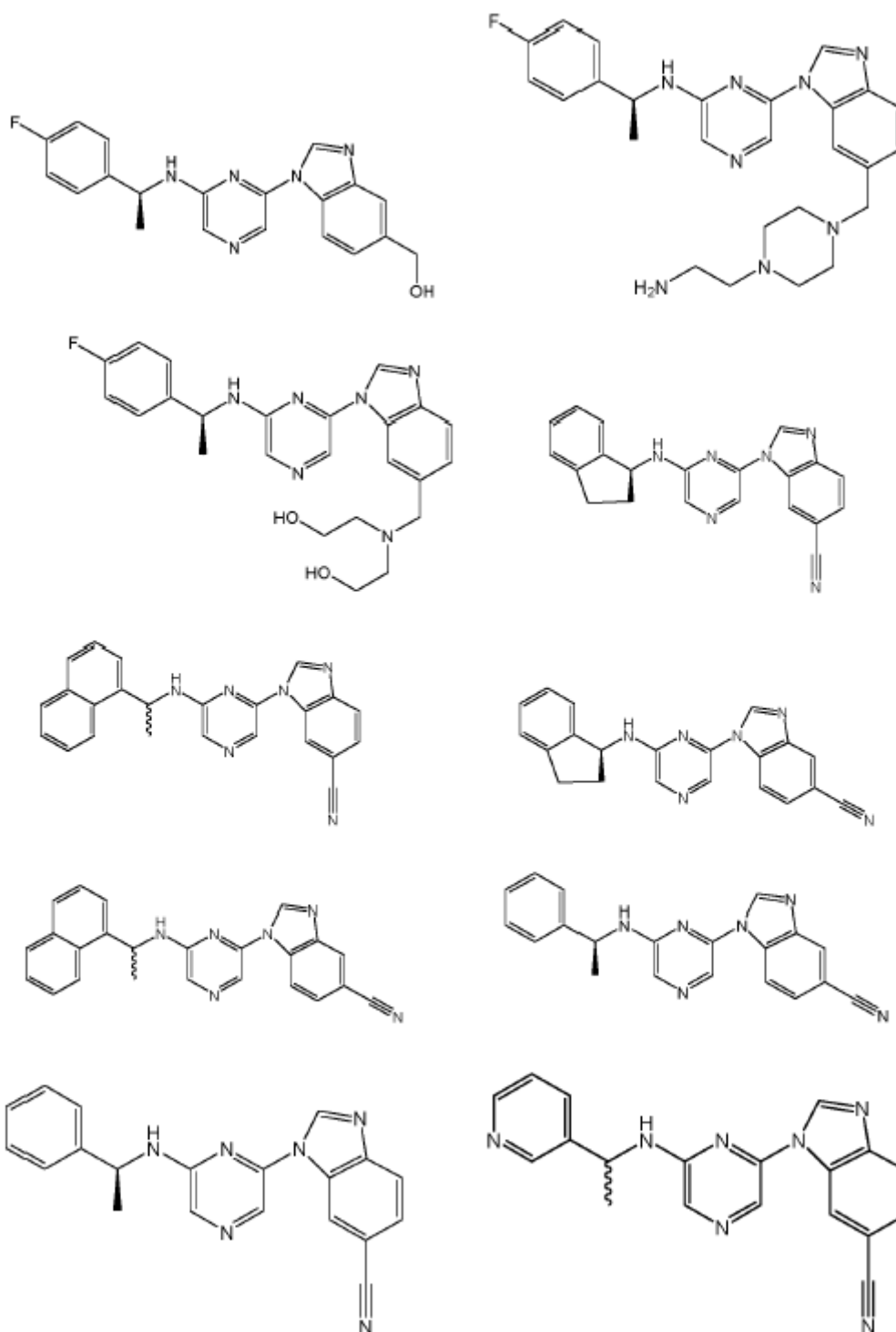


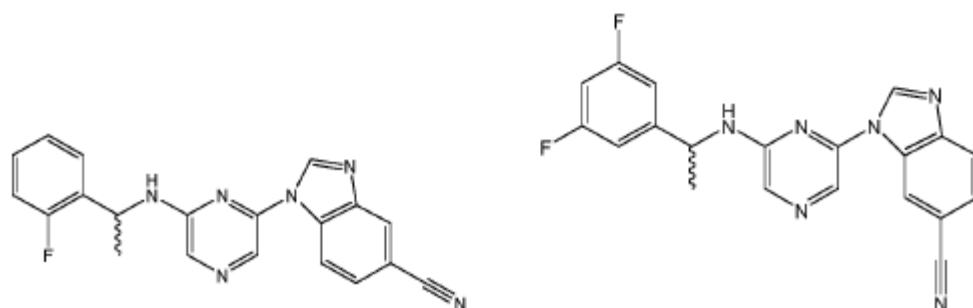
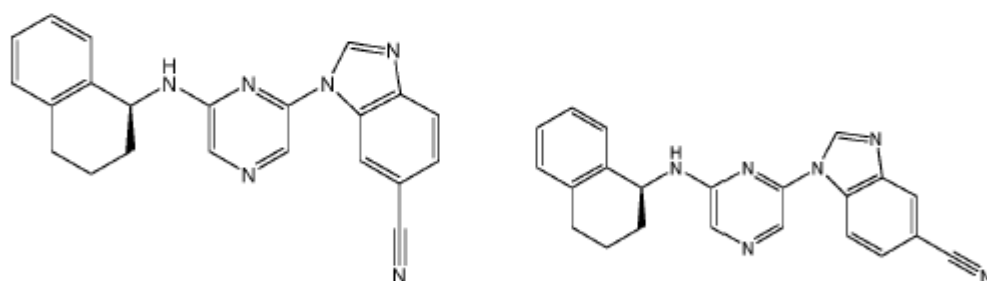
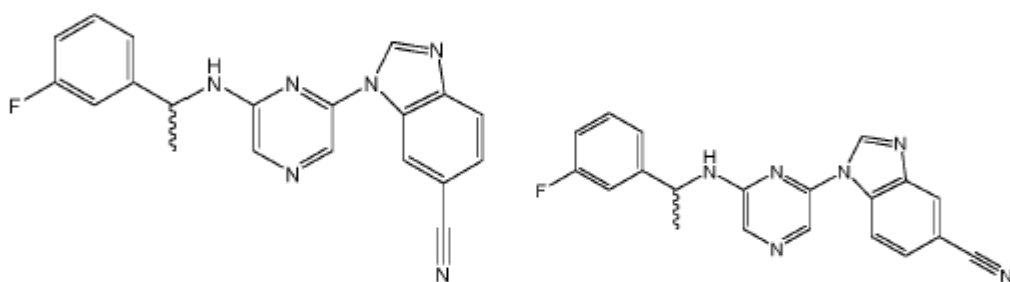
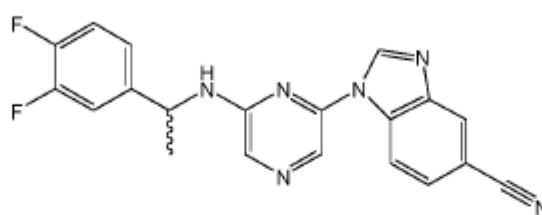
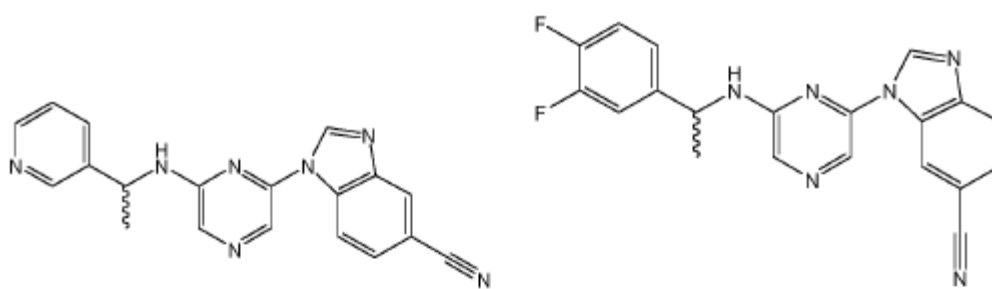
55

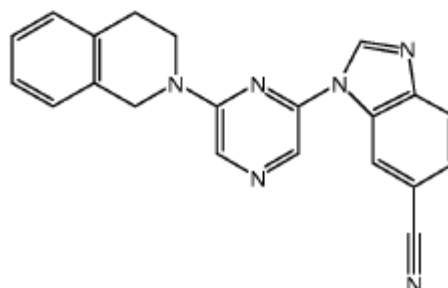
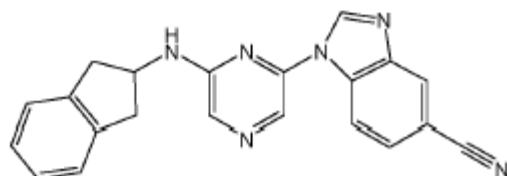
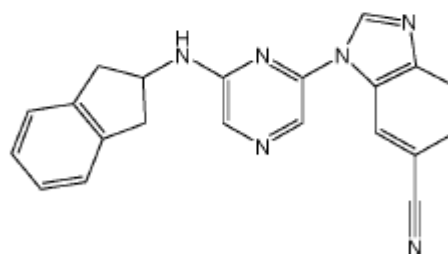
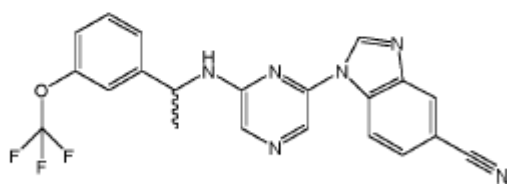
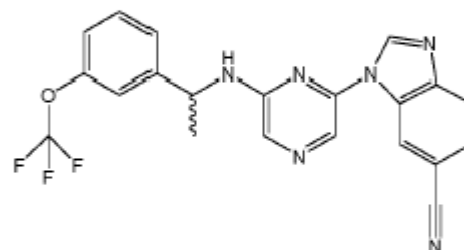
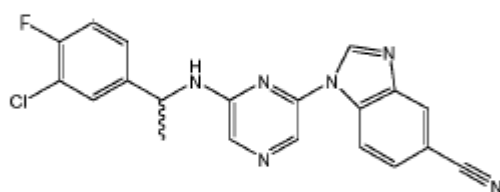
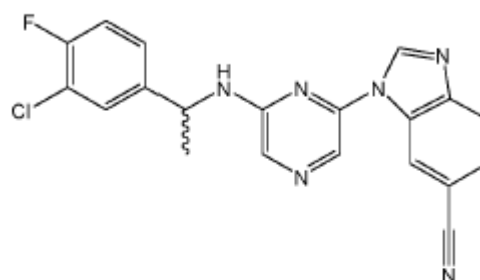
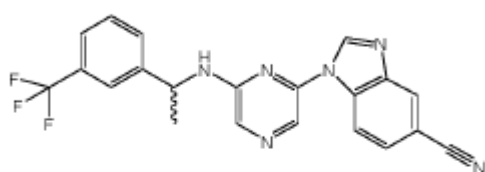
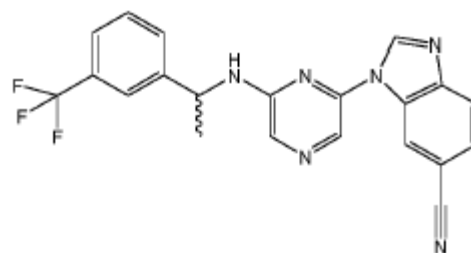
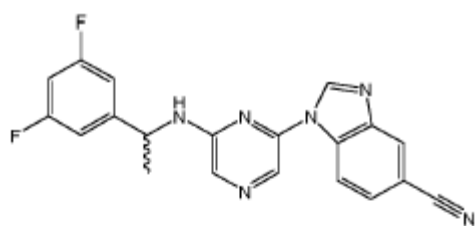


60

65







5

10

15

20

25

30

35

40

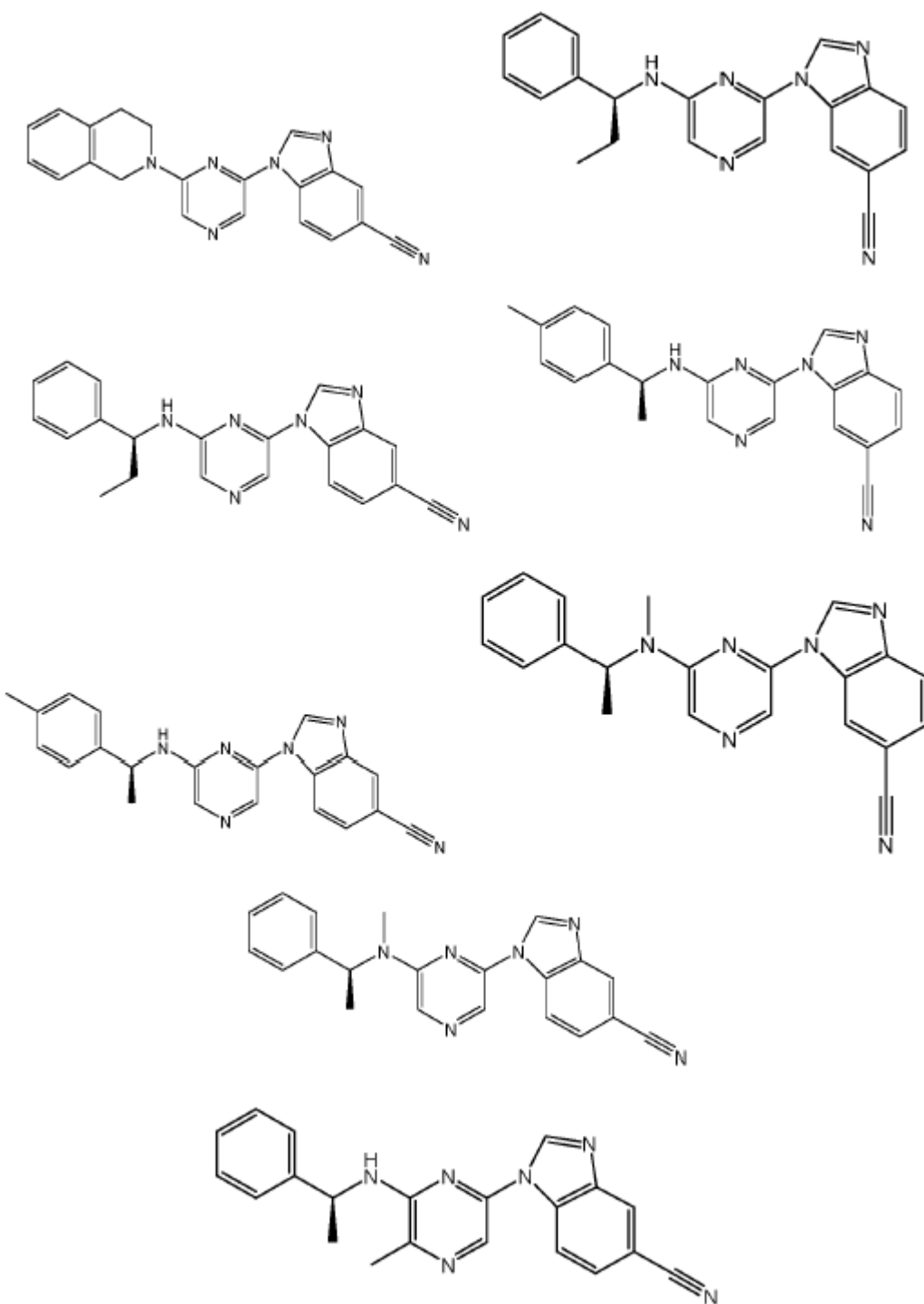
45

50

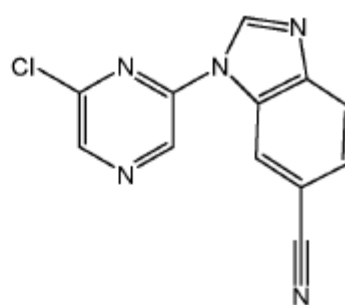
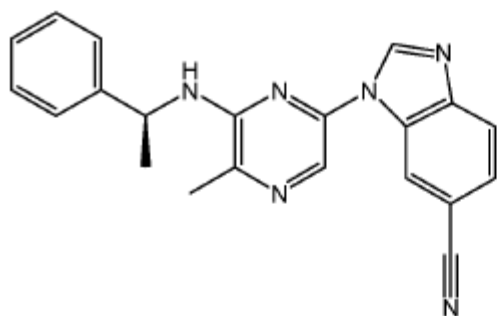
55

60

65

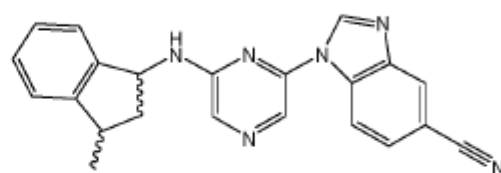
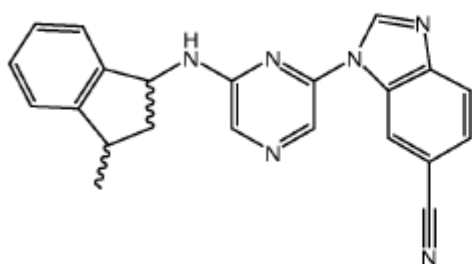


5



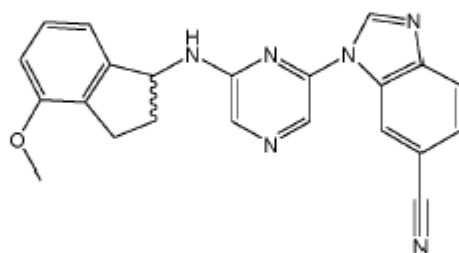
10

15



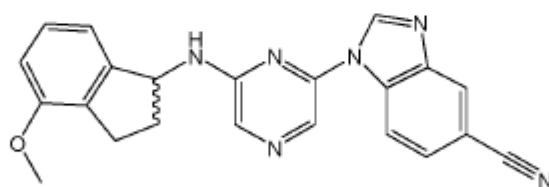
20

25



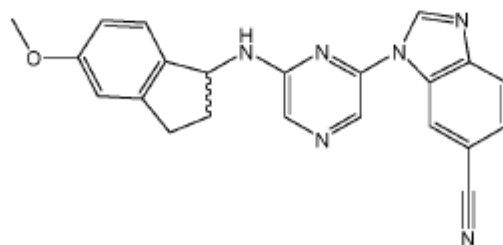
30

35



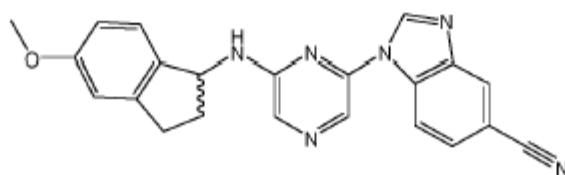
40

45



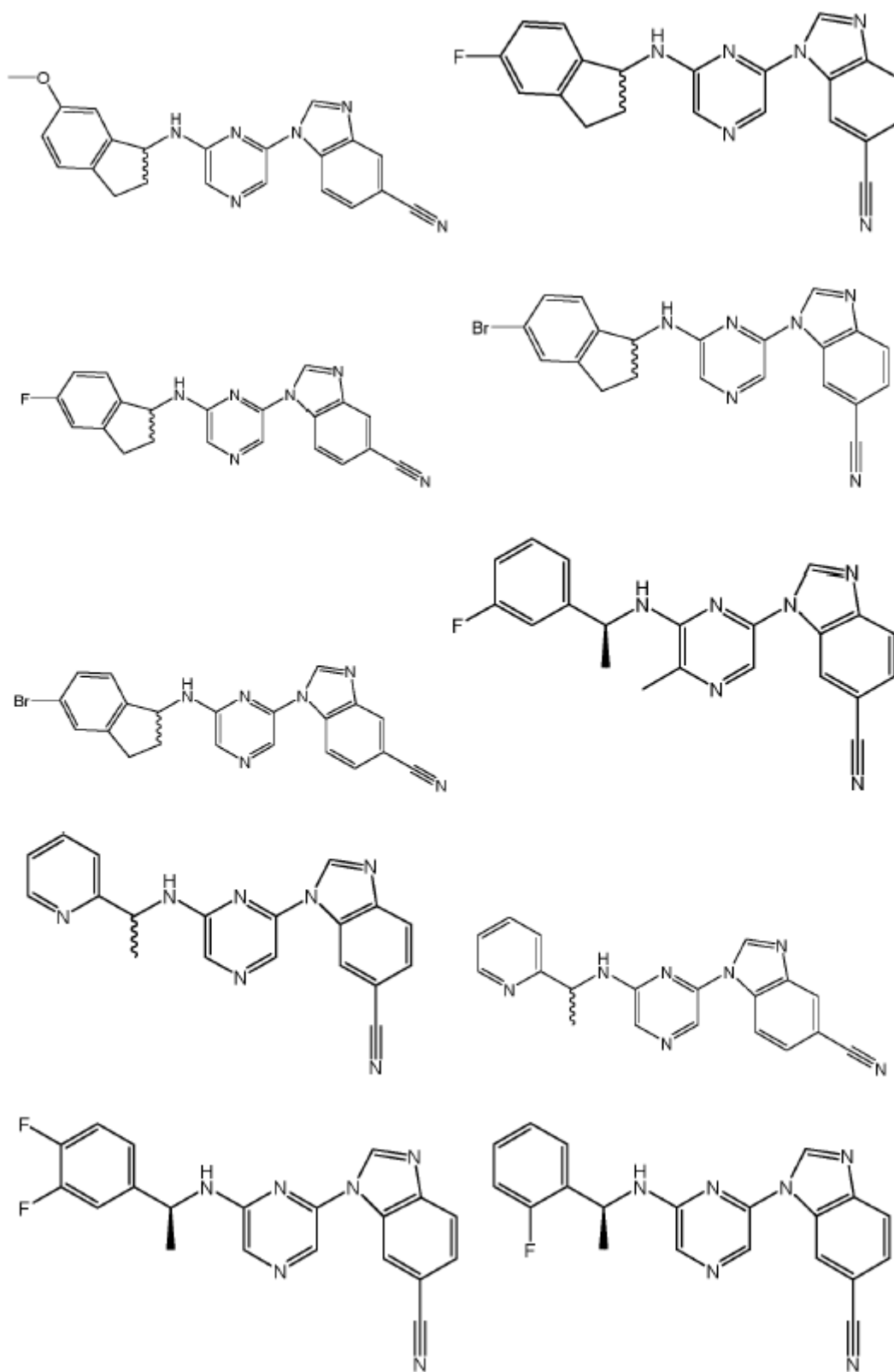
50

55



60

65



o un profármaco, sal, hidrato, solvato, forma cristalina o diaestereómero farmacéuticamente aceptables del mismo; y en el que los profármacos están seleccionados de:

- compuestos en los que un residuo de aminoácido, o una cadena de polipéptidos de dos o más residuos de



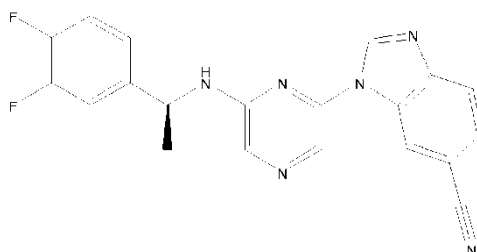
aminoácidos, está covalentemente unido mediante un enlace peptídico a un grupo amino libre de dicho compuesto;

- compuestos en los que un carbonato, carbamato, amida o éster de alquilo está covalentemente unido a un grupo amino libre de dicho compuesto, mediante una cadena lateral del profármaco del carbono del carbonilo; y  
- derivados de fosfato en los que la cadena lateral del profármaco está unida mediante un enlace fósforo-oxígeno a un hidroxilo libre de dicho compuesto.

2. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

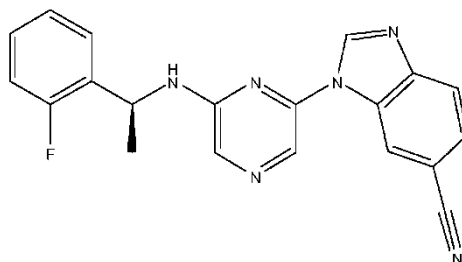
1-(6-([1-(3-fluorofenil)etil]amino)pirazin-2-il)-1H-bencimidazol-5-carboxamida,  
1-(6-([1-(3-fluorofenil)etil]amino)pirazin-2-il)-1H-bencimidazol-6-carboxamida,  
1-(6-([1-(3-fluorofenil)etil]amino)pirazin-2-il)-1H-bencimidazol-6-carbonitrilo,  
1-[6-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)pirazin-2-il]-1H-bencimidazol-5-carbonitrilo,  
1-[6-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)pirazin-2-il]-1H-bencimidazol-6-carbonitrilo,  
1-{6-[(1S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino]pirazin-2-il}-1H-bencimidazol-5-carbonitrilo,  
1-{6-[(1S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino]pirazin-2-il}-1H-bencimidazol-6-carbonitrilo,  
[1-(6-([1-(4-fluorofenil)etil]amino)pirazin-2-il)-1H-bencimidazol-5-il]metanol y  
[1-(6-([1-(4-fluorofenil)etil]amino)pirazin-2-il)-1H-bencimidazol-6-il]metanol.

3. El compuesto según la reivindicación 1 que es:



o una sal, hidrato, solvato, forma cristalina o diaestereómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto según la reivindicación 1 que es:



o una sal, hidrato, solvato, forma cristalina o diaestereómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Una composición que comprende un vehículo y al menos un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una composición según la reivindicación 5 para su uso en el tratamiento de un estado de enfermedad asociado a tirosina cinasas en un sujeto.

7. Un compuesto para su uso o composición para su uso según la reivindicación 6, en el que el estado de enfermedad implica a JAK1, JAK2, JAK3 o TYK2.

8. Un compuesto para su uso o composición para su uso según la reivindicación 6 o 7, en el que el estado de enfermedad está seleccionado del grupo que consiste en atopía, hipersensibilidad mediada por célula, enfermedades reumáticas, otras enfermedades autoinmunitarias, enfermedades virales y cáncer.

9. Un compuesto para su uso o composición para su uso según la reivindicación 6 o 7, en el que el estado de enfermedad está seleccionado del grupo que consiste en lupus, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, diabetes de tipo I, trastornos autoinmunitarios de la tiroides, enfermedad de Alzheimer, cáncer de próstata, asma, asma alérgica, dermatitis atópica, eccema, rinitis alérgica, dermatitis alérgica de contacto, neumonitis por hipersensibilidad, lupus

eritematoso sistémico (SLE), artritis juvenil, síndrome de Sjögren, esclerodermia, polimiositis, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, virus de Epstein-Barr (EBV), hepatitis B, hepatitis C, VIH, HTLV 1, virus de la varicela zóster (VZV), virus del papiloma humano (HPV), leucemia, linfoma, alergia alimentaria, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, inflamación cutánea, supresión inmunitaria por tumor sólido e hipertrofia cardíaca.

10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una composición según la reivindicación 5 para su uso en el tratamiento de estados de enfermedad asociados a JAK.

11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una composición según la reivindicación 5 para su uso en el tratamiento de enfermedades y afecciones asociadas a inflamación e infección en un sujeto.

12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una composición según la reivindicación 5 para su uso como agente inmunosupresor para trasplantes de órgano.

13. Un compuesto para su uso o composición para su uso según la reivindicación 6 o 7, en el que el estado de enfermedad está seleccionado de enfermedades neurodegenerativas y enfermedades cardiovasculares, opcionalmente seleccionado de enfermedad de las neuronas motoras, aterosclerosis, arteriosclerosis, hipertrofia cardíaca, isquemia, hipertensión pulmonar.