

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 602 797**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/5025 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.05.2012 PCT/RU2012/000423**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.12.2012 WO12173521**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.05.2012 E 12801171 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.08.2016 EP 2743266**

54 Título: **Inhibidores de las proteínas cinasas (variantes), su utilización en el tratamiento de enfermedades oncológicas y composición farmacéutica obtenida a partir de los mismos**

30 Prioridad:

16.06.2011 RU 2011124304

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

22.02.2017

73 Titular/es:

**OBSHCHESTVO S OGRANICHENNOY
OTVETSTVENNOSTYOU "FUSION PHARMA"
(100.0%)
territory of the Skolkovo innovation center,
Nobelya st. 7
Moscow 143026, RU**

72 Inventor/es:

**CHILOV, GERMES GRIGORIEVICH y
TITOV, ILYA YURIEVICH**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques
o Bemerkungen) en el folleto original publicado
por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 602 797 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de las proteínas cinasas (variantes), su utilización en el tratamiento de enfermedades oncológicas y composición farmacéutica obtenida a partir de los mismos

Ámbito de la invención

- 5 La presente invención se refiere a la terapia de enfermedades oncológicas, inflamatorias crónicas y otras con el uso de compuestos químicos novedosos de nuevas clases químicas que poseen una mejorada eficacia en la inhibición de la cinasa Abl y sus mutantes, así como otras cinasas terapéuticamente relevantes, mejorada selectividad y biodisponibilidad.

Antecedentes de la invención

- 10 Las proteínas cinasas son una gran familia de proteínas que desempeñan un papel central en la regulación de procesos celulares claves. La desregulación de la actividad de las proteínas cinasas puede conducir a enfermedades oncológicas, inflamatorias crónicas, enfermedades del SNC, etc. Una lista de cinasas con impacto terapéutico preclínico o clínico validado incluye: ABL1, AKT, AKT2, AURKA, BRAF, BCR-ABL, BLK, BRK, C-KIT, C-MET, C-SRC, CAMK2B, CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9, CRAF1, CHEK1, CHEK2, 15 CLK1, CLK3, CSF1R, CSK, CSNK1G2, CSNK1G3, CSNK2A1, DAPK1, DAPK2, DAPK3, EGFR, EPHA2, EPHA3, EPHA5, ERBB2, ERBB3, ERBB4 ERK, ERK2, ERK3, FES, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, FGR, FLT-1, FYN, GSK3B, HCK, IGF1R, INSR, ITK, JAK1, JAK2, JAK3, JNK1, JNK2, JNK3, KIT, LCK, LOK, MAP3K5, MAPKAPK2, MARK1, MEK1, MEK2, MET, MKNK2, MST1, NEK2, p38-alfa, p38-delta, p38-gamma, PAK1, PAK4, PAK6, PAK7, PDPK1, PDGFR, PIK3CG, PIM1, PIM2, PKC, PLK1, PLK4, PRKCQ, PRKR, PTK2, PTK2B, RET, 20 ROCK1, ROS, RPS6KA1, SLK, SRC, SRPK1, STK16, SYK, TAK1, TGFBR1, TIE, TIE2, TNK2, TRK, VEGFR2, WEE1, ZAP70 (Michal Vieth et al., Kinomics: characterizing the therapeutically validated kinase space, Drug Discov Today • Volumen 10, Número 12 • Junio; Oleg Fedorov, The (un)targeted cancer kinome, nature chemical biology, 2010, 6, 166-169; 2005; Mattias Gaestel; Targeting innate immunity protein kinase signalling in inflammation, Nat REv Drug Discov, 480-499, 2009 (8); Karaman M. W. et al., A quantitative analysis of kinase inhibitor selectivity, Nat Biotechnol. Enero 2008; 26(1):127-132; Fabian M. A., et al., A small molecule-kinase interaction map for clinical 25 kinase inhibitors, Nat Biotechnol. Marzo 2005; 23(3):329-336; Bhagwat S.S., Kinase inhibitors for the treatment of inflammatory and autoimmune disorders. Purinergic Signal. Marzo 2009; 5(1):107-15; Friedrich Grimminger et al., Targeting non-malignant disorders with tyrosine kinase inhibitors, Nature Reviews Drug Discovery 9, 956-970). Con la llegada de nuevos datos experimentales, esta lista está en constante crecimiento.
- 30 La aplicación de inhibidores de proteína cinasa de molécula pequeña representa un enfoque prospectivo para el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad alterada de la proteína cinasa. Ejemplos de tales inhibidores aprobados para su uso clínico son: Imatinib, Nilotinib, Dasatinib, Sunitinib, Sorafenib, Lapatinib, Gefitinib, Erlotinib, Flavopiridol. Una gran cantidad de inhibidores de cinasa candidatos clínicos se someten a ensayos clínicos y desarrollo preclínico.
- 35 El uso generalizado de inhibidores de la proteína cinasa de molécula pequeña en clínica reveló varios problemas graves relacionados con su eficacia y seguridad. En primer lugar, estos problemas están conectados con la baja actividad de los inhibidores hacia formas de la proteína cinasa mutadas que pueden aparecer con el tiempo en los pacientes. Por ejemplo, es bien sabido que el dominio cinasa del producto génico de diana de la leucemia mielógena crónica BCR-ABL se somete a mutaciones que causan resistencia a imatinib (mutaciones Y253H, E255V, T315I) (Timothy Hughes et al., Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: review and 40 recommendations for harmonizing current methodology for detecting *BCR-ABL* transcripts and kinase domain mutations and for expressing results, BLOOD, 2006; 108:28-37 and second generation inhibitors Nilotinib and Dasatinib (mutación T315I) (Elias Jabbour, Long-term outcome of patients with chronic myelogenous leukemia treated with second-generation tyrosine kinase inhibitors after imatinib failure is predicted by the in vitro sensitivity of BCR-ABL kinase domain mutations, Blood. 2009; 114:2037-2043). En segundo lugar, la selectividad de la inhibición de cinasa desempeña un papel importante. Por regla general, la disminución en la selectividad conduce a la disminución en la seguridad del inhibidor ya que se puede evaluar en comparación con el más selectivo imatinib y el menos selectivo dasatinib, ambos utilizados para el tratamiento de la leucemia mielógena crónica. En tercer lugar, 45 tiene un gran impacto la biodisponibilidad de los inhibidores de la cinasa. Varios inhibidores de la misma cinasa Abl poseen baja biodisponibilidad: dasatinib (biodisponibilidad 14-34 %, Amrita V. K. et al., Cáncer Chemoter Pharmacol 2008, 61, 365-376.), nilotinib (biodisponibilidad 30 %, Nilotinib Prescribing Information, Novartis), ponatinib (biodisponibilidad 20 %, J. Med. Chem. 2010, 53, 4701-4719). Así, el desarrollo de inhibidores de cinasa con biodisponibilidad mejorada es una tarea importante en la práctica.
- 55 Hay derivados de imidazol que poseen acción inhibitoria sobre la actividad anormal de cinasas seleccionadas de entre Abl, BCR-Abl, PDGF-R, trkB, c-SRC, BMX, FGFR3, b-RAF, SGK, Tie2, Lck, JNK2a2, MKK4, c-RAF, MKK6, SAPK2a y SAPK2P y la composición farmacéutica que comprende estos compuestos para el tratamiento o la prevención de enfermedades tales como trastornos proliferativos y enfermedades que resultan de la activación inadecuada de los sistemas inmune y nervioso (patente rusa 2401265). Esta fuente puede ser referida como el análogo más cercano.

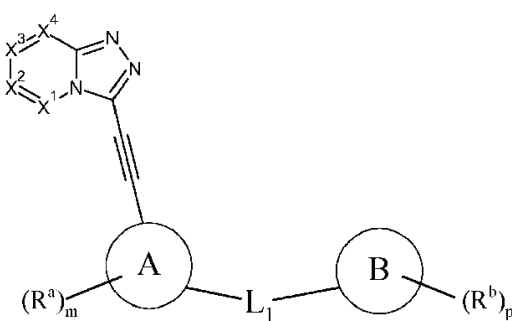
Los documentos WO2007/133560 A2 y WO2007/075869 A2 divulgan compuestos heteroarilo acetilénicos que se contemplan para su uso como inhibidores de las proteínas cinasas.

Descripción de la invención

5 La presente invención tiene por objeto el desarrollo de inhibidores novedosos de la multikinasa útiles como ingredientes activos de nuevos tratamientos contra el cáncer.

El problema resuelto por la presente invención se ocupa de nuevos compuestos químicos que poseen una eficacia mejorada en la inhibición de Abl-cinasa y sus mutantes, mejorada selectividad y biodisponibilidad y tiene un gran potencial para el tratamiento de enfermedades oncológicas, inflamatorias crónicas y otras.

Los compuestos de la presente invención son inhibidores de las proteínas cinasas de la Fórmula I



Fórmula I

10

o un tautómero, un estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros, o una sal, solvato o hidrato de los mismos farmacéuticamente aceptable, en donde:

15

X₁ es N o CR_t¹;
 X₂ es N o CR_t²;
 X₃ es N o CR_t³;
 X₄ es N o CH;

20

en donde X₁, X₂, X₃ y X₄ se seleccionan independientemente;
 R_t¹ se selecciona de -H, halo, -COOH, -CN, -CH₂OH, alquilo C₁-C₄, -O(alquilo C₁-C₃);
 R_t² se selecciona de -H, halo, -CH₃, -CH₂CH₃, -OH, -OCH₃, y -NH₂;
 R_t³ se selecciona de -H, halo, -S(O)_rR⁴, -CN y C(O)YR⁴;

25

el anillo A es arilo o un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde el heteroarilo que forma el anillo A contiene 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, S y O, y en donde el anillo A está opcionalmente sustituido con 1-4 grupos R^a;

30

el anillo B es un fenilo o anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde el heteroarilo que forma el anillo B contiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados de N o S y en donde el anillo B está opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R^b;

35

R_a y R_b se seleccionan cada uno independientemente de -H, halo, -CN, -R⁶, -OR⁴, -NR⁴R⁵, -C(O)YR⁴, -S(O)_rR⁴, -SO₂NR⁴R⁵, -NR⁴SO₂NR⁴R⁵;

40

alternativamente, un sustituyente R^b del anillo B puede ser anillo C, donde el anillo C es un anillo heteroarilo o heterociclilo de 5 o 6 miembros que comprenden átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S(O)_r, y en donde el anillo C está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^c;

45

cada R^c se selecciona independientemente de -H, halo y -R⁶;
 alternativamente, uno de los sustituyentes R^b pueden tener una estructura -L₂-D, en donde D es un anillo, L₂ es (CH₂)_z, y z es 1, 2, 3 o 4; o L₂ es (OCH₂)_x, en donde x es 0, 1, 2 o 3, y en donde el anillo D es un anillo heteroarilo o heterociclilo de 5 o 6 miembros que comprenden átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S(O)_r, y en donde el anillo D está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^d;

50

cada R^d se selecciona independientemente de -H, halo, R⁶, -OR⁴ o -NR⁴R⁵;

55

L¹ representa un NR³C(O) o un C(O)NR³;

60

cada Y se selecciona independientemente de un enlace químico, -O-, -S-, y -NR⁵;

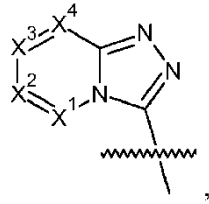
65

cada R³, cada R⁴ y cada R⁵ se selecciona independientemente de H y alquilo C₁-C₆, en donde, alternativamente, un grupo NR⁴R⁵ puede representar un anillo de 5 o 6 miembros, saturado o insaturado;

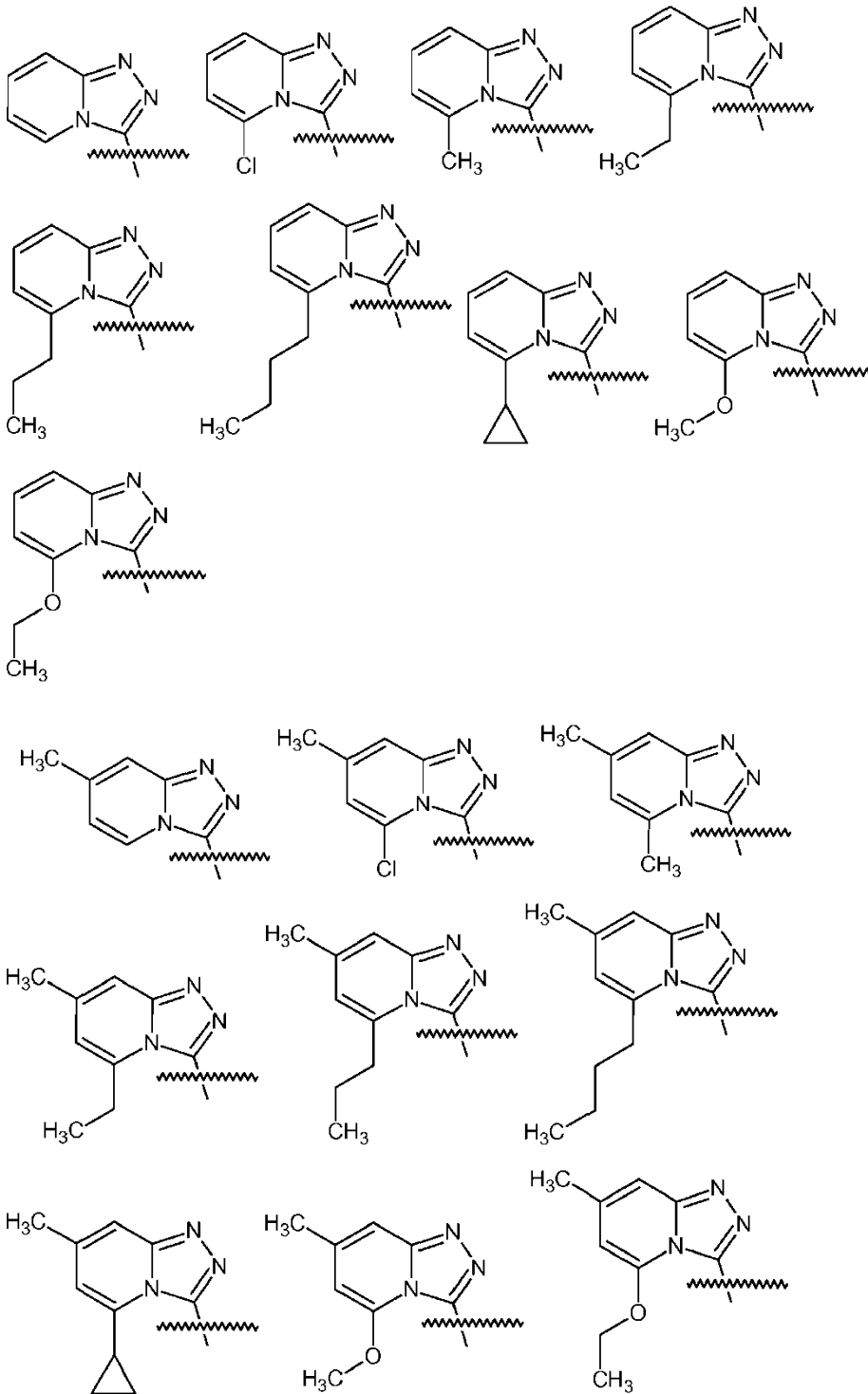
cada R⁶ se selecciona independientemente de alquilo C₁-C₆ o alqueno C₂-C₆; y
 r es 0, 1 o 2.

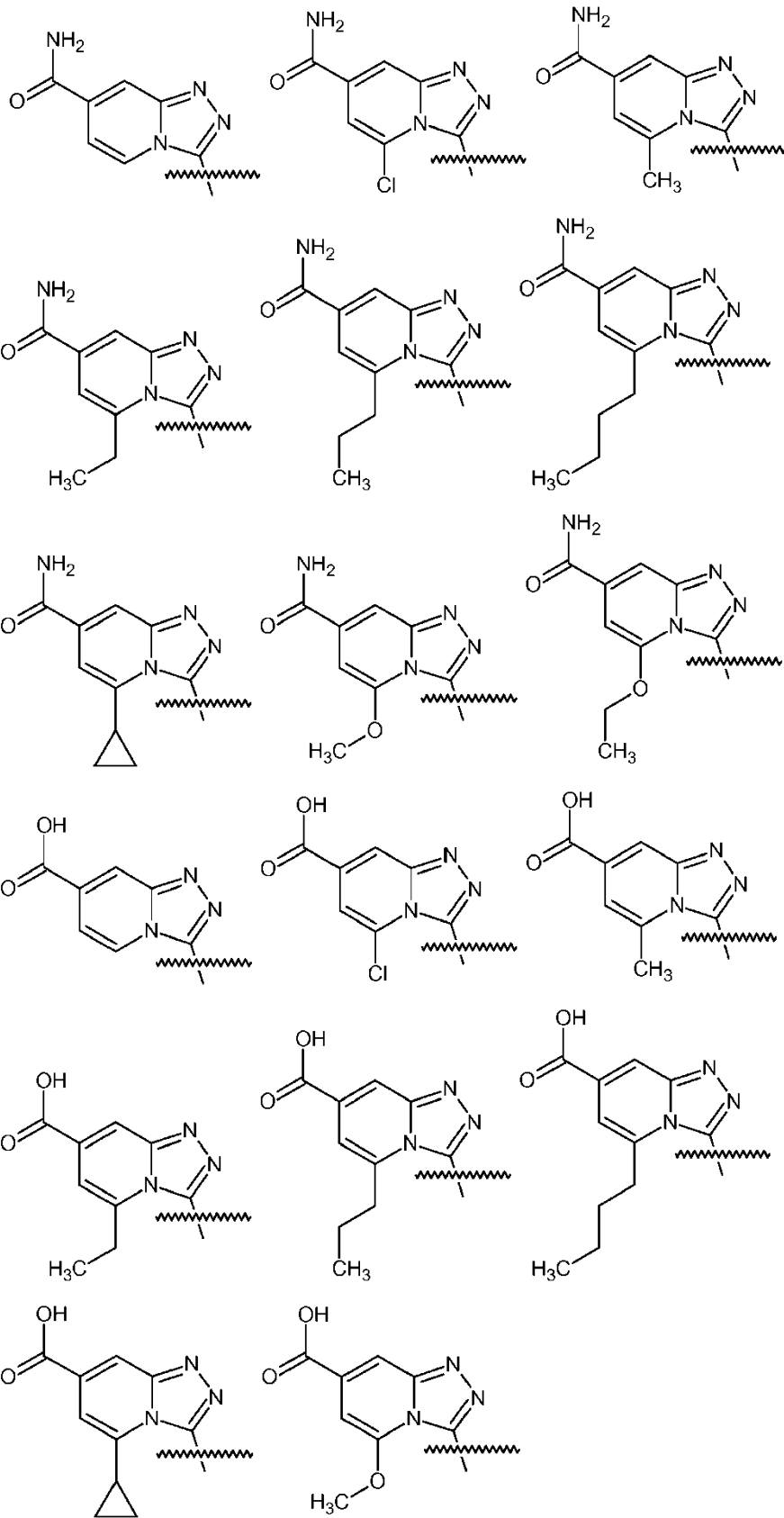
Descripción detallada de compuestos de la invención

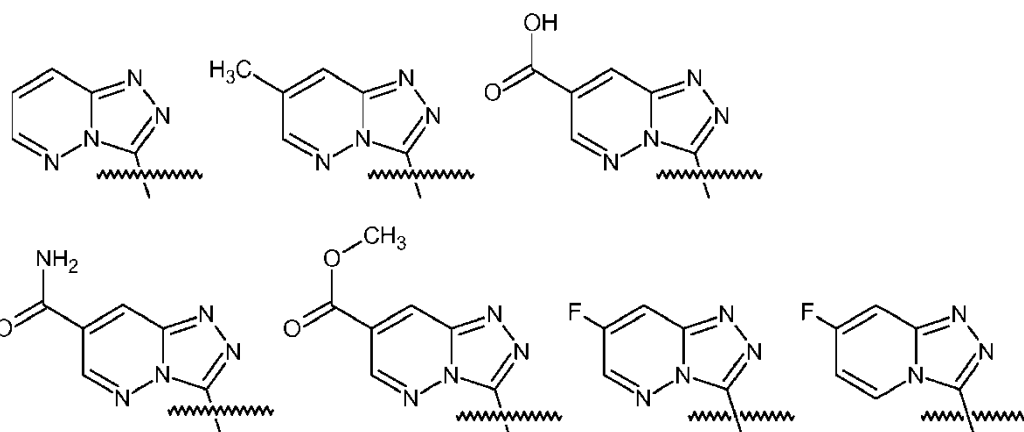
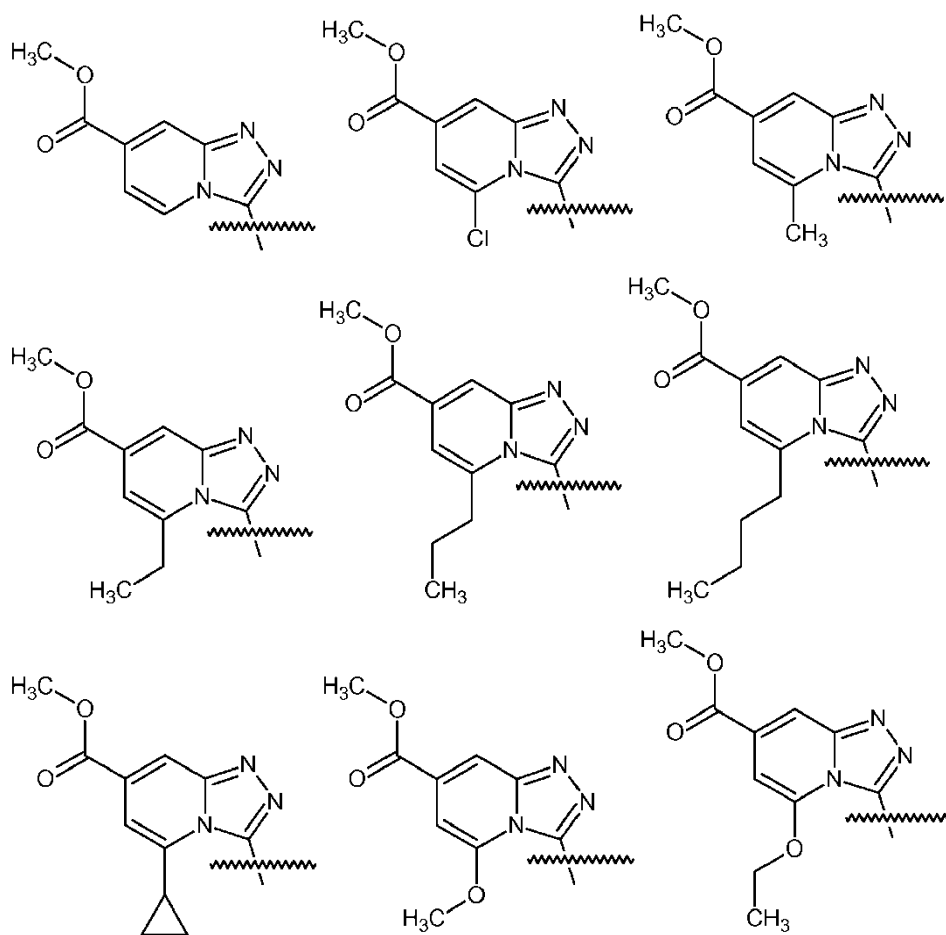
Los compuestos de fórmula I que son el objeto de la presente invención contienen el siguiente ciclo heteroarilo:



donde X₁, X₂, X₃ y X₄ son como los descritos anteriormente. Ejemplos de ciclos de heteroarilo bicíclicos que satisfacen esta fórmula general son:





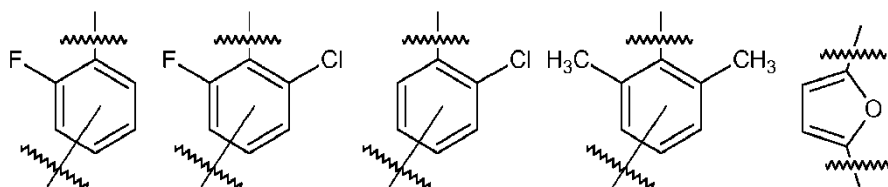


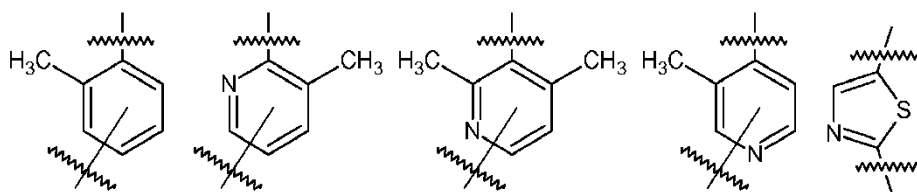
5

Las estructuras de los anillos A y B de los compuestos que contienen fragmentos de heteroarilo bicíclico representados se describen en la Parte 1 de la Descripción de la invención.

Las estructuras de los ciclos A y B de los compuestos que contienen fragmentos de heteroarilo bicíclico representados se describen en la Parte 1 de la Descripción de la invención.

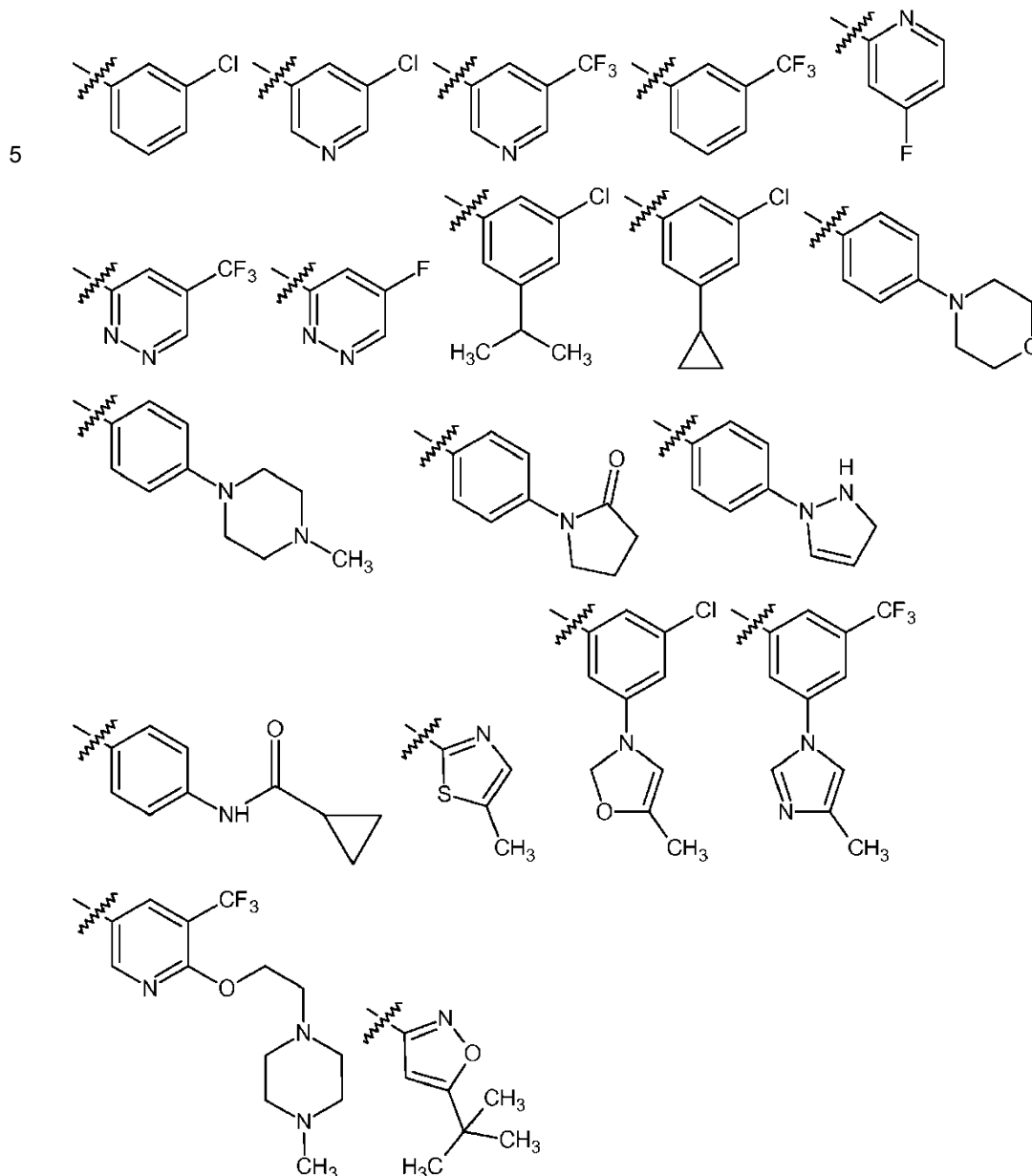
10 Ejemplos ilustrativos de grupos de anillo A sustituido:



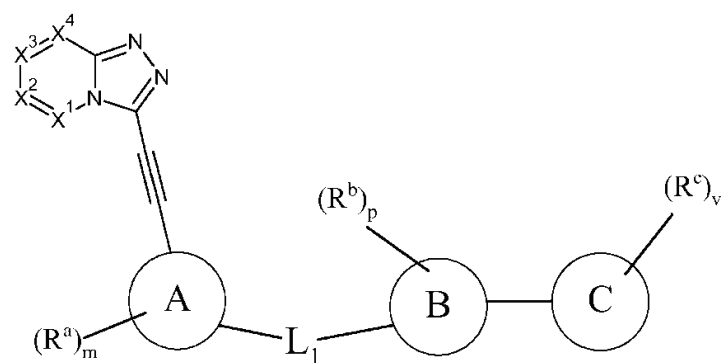


Para los compuestos que comprenden tal anillo A, la estructura de anillo B se describe en la parte 1 de la Descripción de la invención.

Ejemplos ilustrativos de grupos de anillo B sustituido

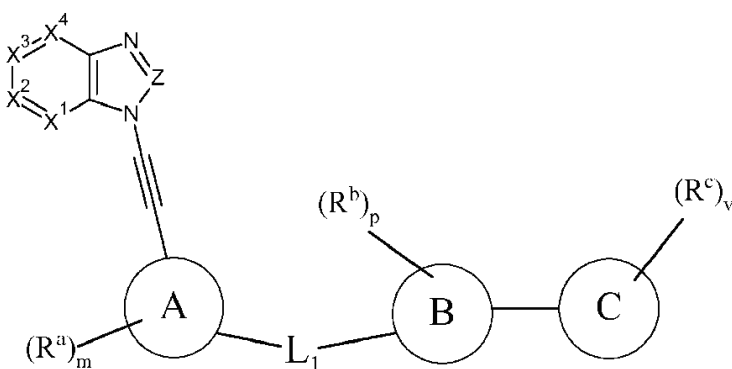


10 De especial interés es la clase de compuestos de Fórmula I descritos anteriormente en la Parte 1, en la que uno de los sustituyentes R^b es un anillo (Anillo C) de 5 o 6 miembros, que puede ser heteroarilo o heterociclo, que comprende átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S(O)_r, y estando el Anillo C opcionalmente sustituido en el carbono o en el heteroátomo (o heteroátomos) con 1 a 5 sustituyentes R^c . Esta clase se representa por las Fórmulas III-IV:



Fórmula III

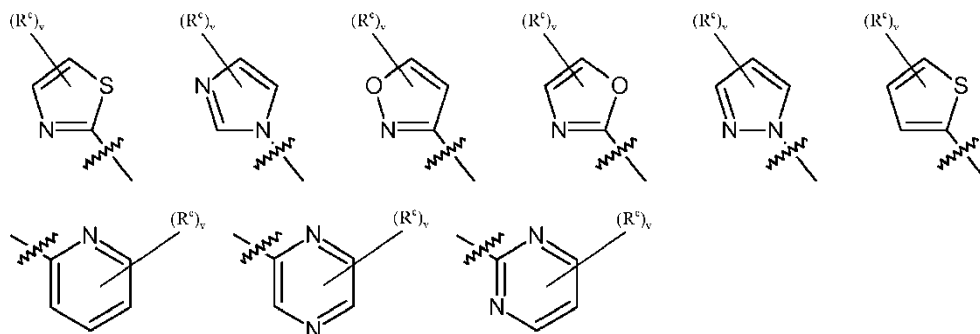
y IV:



Fórmula IV

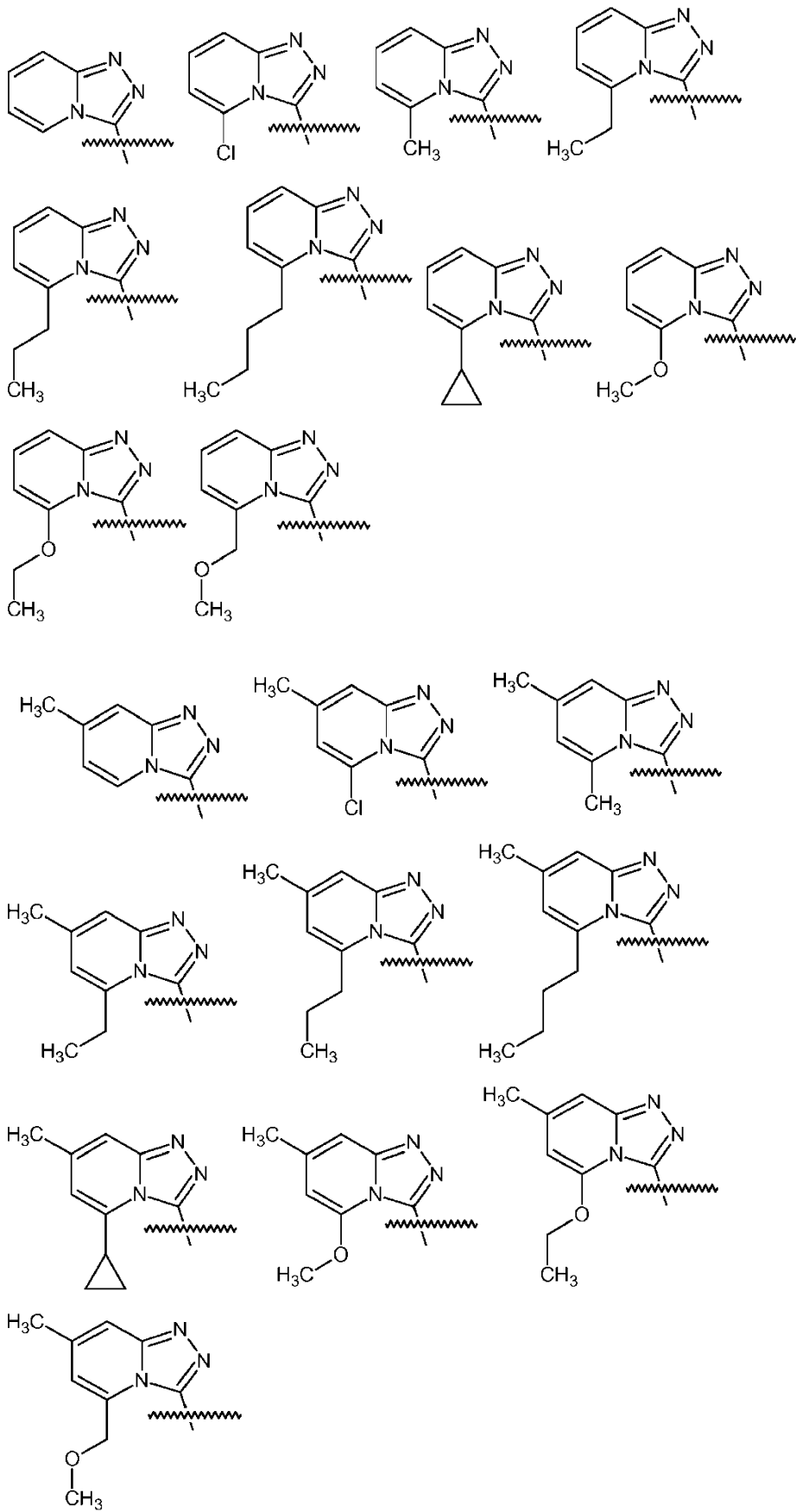
- 5 en la que las variables previamente definidas, p. ej., n, m, P, A, B, T, L¹, R¹, R_t, R_a y R_b, son como las definidas anteriormente en la parte 1 y R^c en cada aparición se selecciona independientemente de -H, halógeno, -CN, -NO₂, -R⁶, -OR⁴, -NR⁴R⁵, -C(O)YR⁴, -OC(O)YR⁴, -NR⁴C(O)YR⁴, -SC(O)YR⁴, -NR⁴C(=S)YR⁴, -OC(=S)YR⁴, -C(=S)YR⁴, -YC(=NR⁵)YR⁴, -YP(=O)(YR⁶)(YR⁶), -Si(R⁶)₃, -NR⁴SO₂R⁴, -S(O)_rR⁴, -SO₂NR⁴R⁵, -NR⁴SO₂NR⁴R⁵, en donde cada Y es independientemente un enlace químico, -O-, -S-, -NR⁵-; R⁴, R⁵, R⁶ son como los definidos anteriormente en la Parte 1; y, v es 0, 1, 2, 3, 4 o 5.

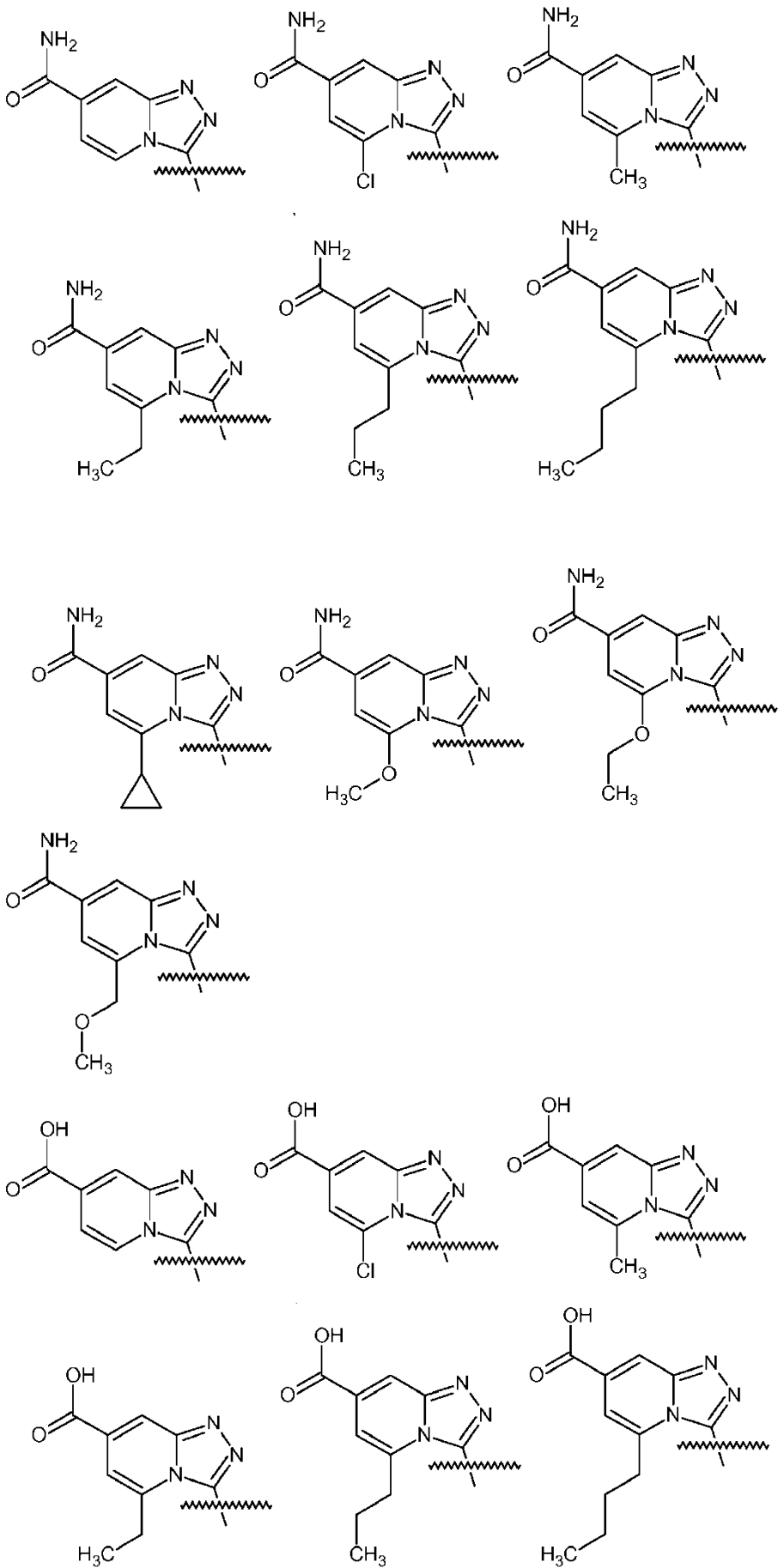
- 10 Ejemplos ilustrativos de sistemas de Anillo C incluyen:

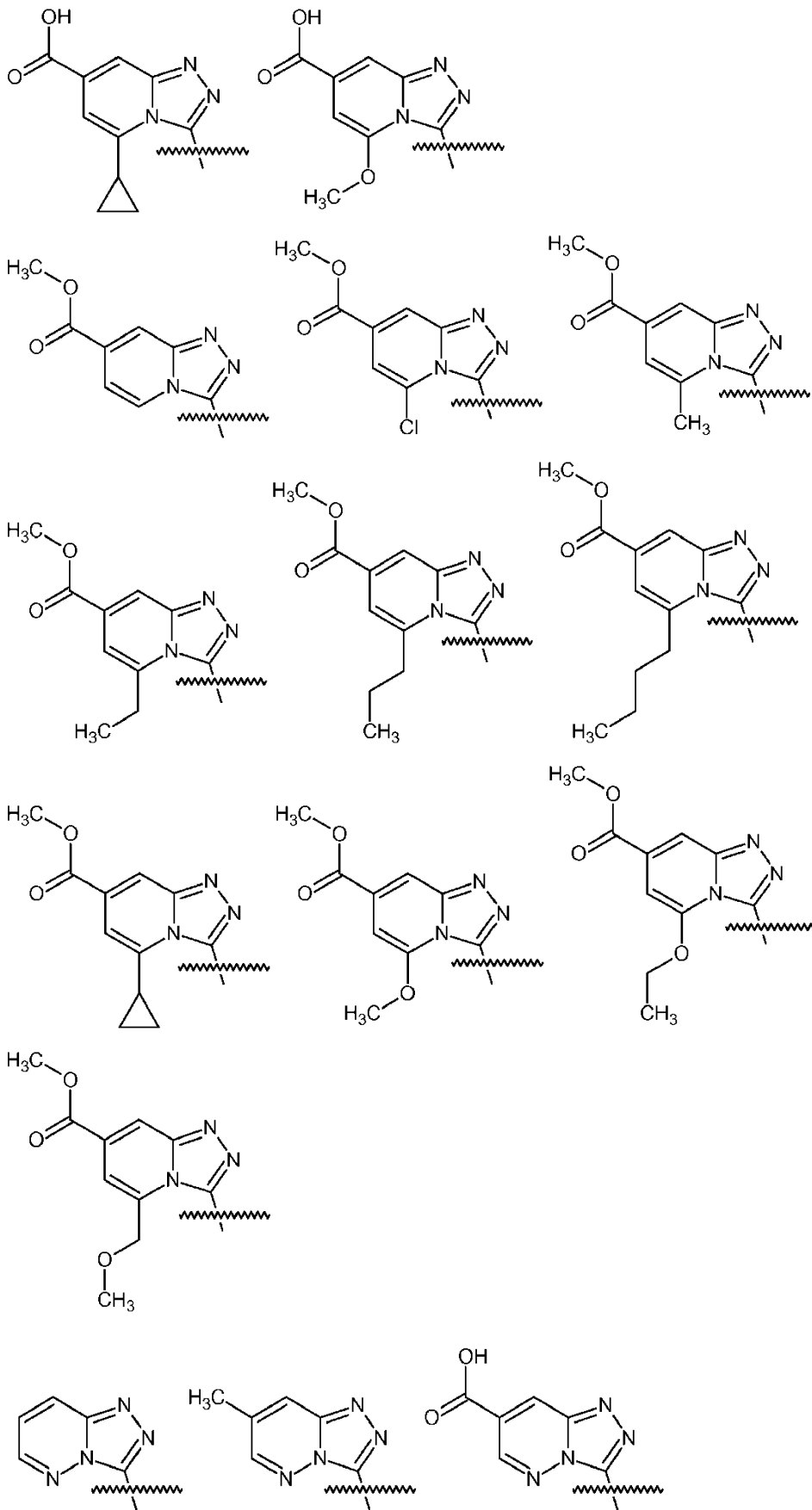


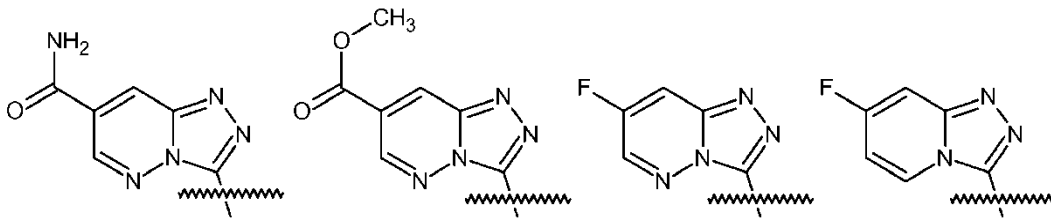
en los que v y R^c son como los definidos anteriormente.

- 15 De especial interés es la clase de compuestos de fórmula general III, en los que el anillo heteroarilo bicíclico tiene la siguiente estructura:

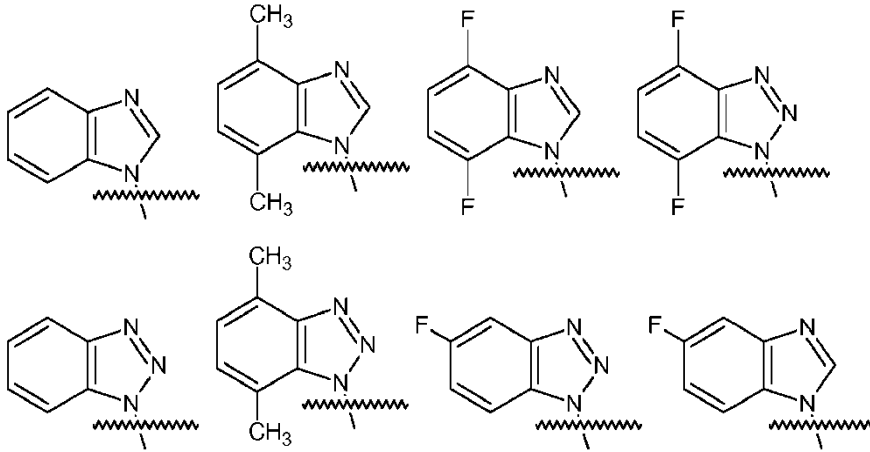






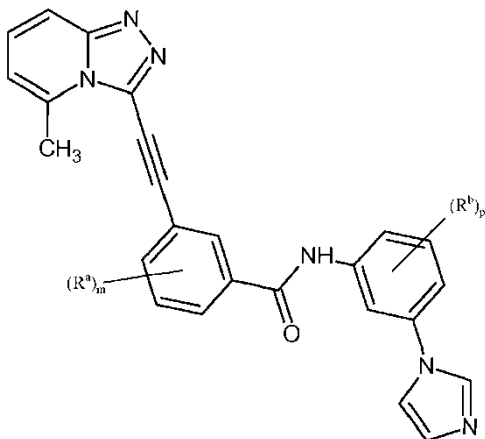
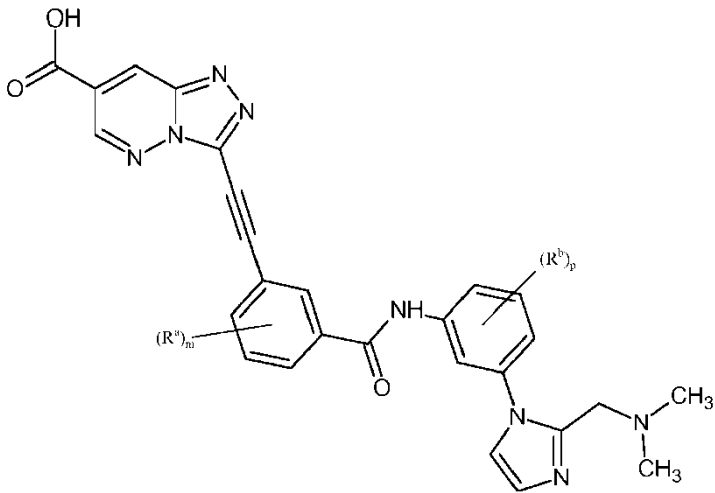


También de especial interés es la clase de compuestos de fórmula general IV en los que el anillo heteroarilo bicíclico tiene la siguiente estructura:

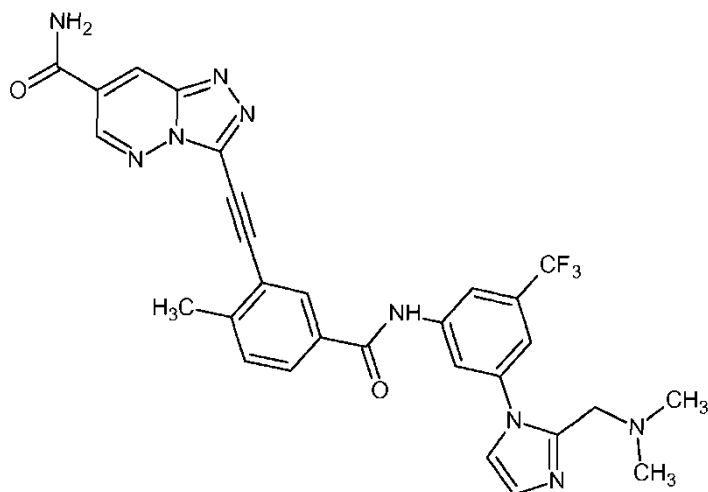


5

Subconjuntos ilustrativos de tales compuestos incluyen los que tienen las siguientes estructuras:

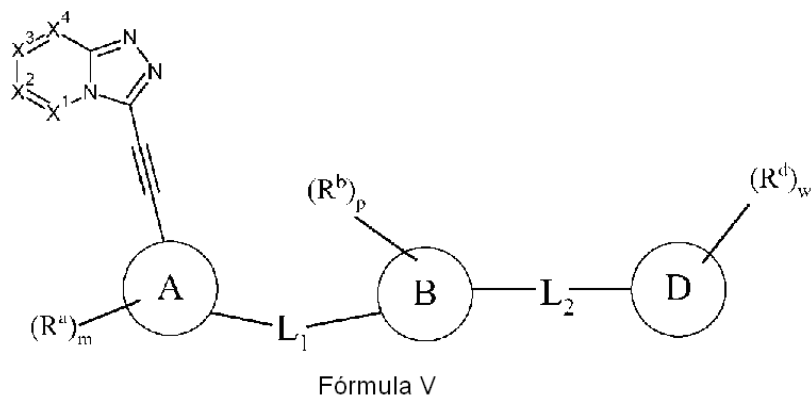


y los compuestos particulares:

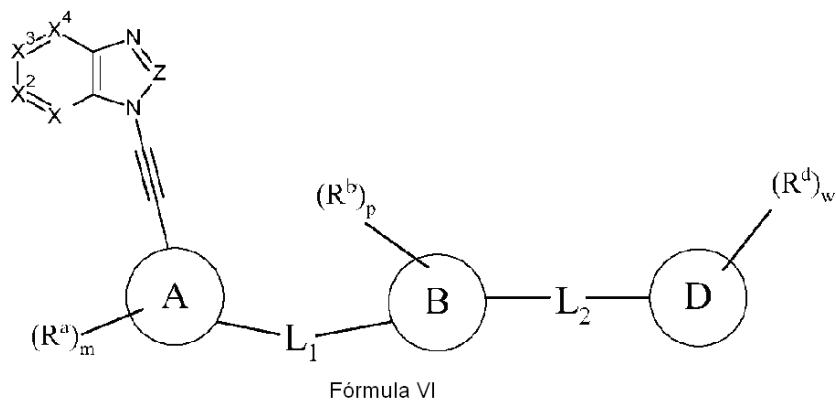


De especial interés, entre otros, son los compuestos de fórmulas generales III y IV en los que el Anillo C es imidazol y está sustituido con uno o más grupos R^c . De especial interés son los compuestos que comprenden un grupo R^c que es alquilo inferior (p. ej., metilo).

Otra clase de compuestos de fórmulas generales I y II, respectivamente, son los compuestos en los que uno de los grupos R^b tiene estructura $-L_2$ -Anillo D. Esta clase está representada por la fórmula general V:



y VI:



10 en la que las variables previamente definidas, tales como n, m, p, A, B, T, L^1 , X_1 , X_2 , X_3 , X_4 y Z, se definen anteriormente en la parte 1, y L_2 se selecciona de $(CH_2)_z$, $O(CH_2)_x$, $NR^5(CH_2)_x$, $S(CH_2)_x$, y $(CH_2)_xNR^3C(O)(CH_2)_x$, y el resto enlazador L_2 se puede incluir en cualquier dirección;

15 El anillo D representa un anillo heterocíclico o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende átomos de

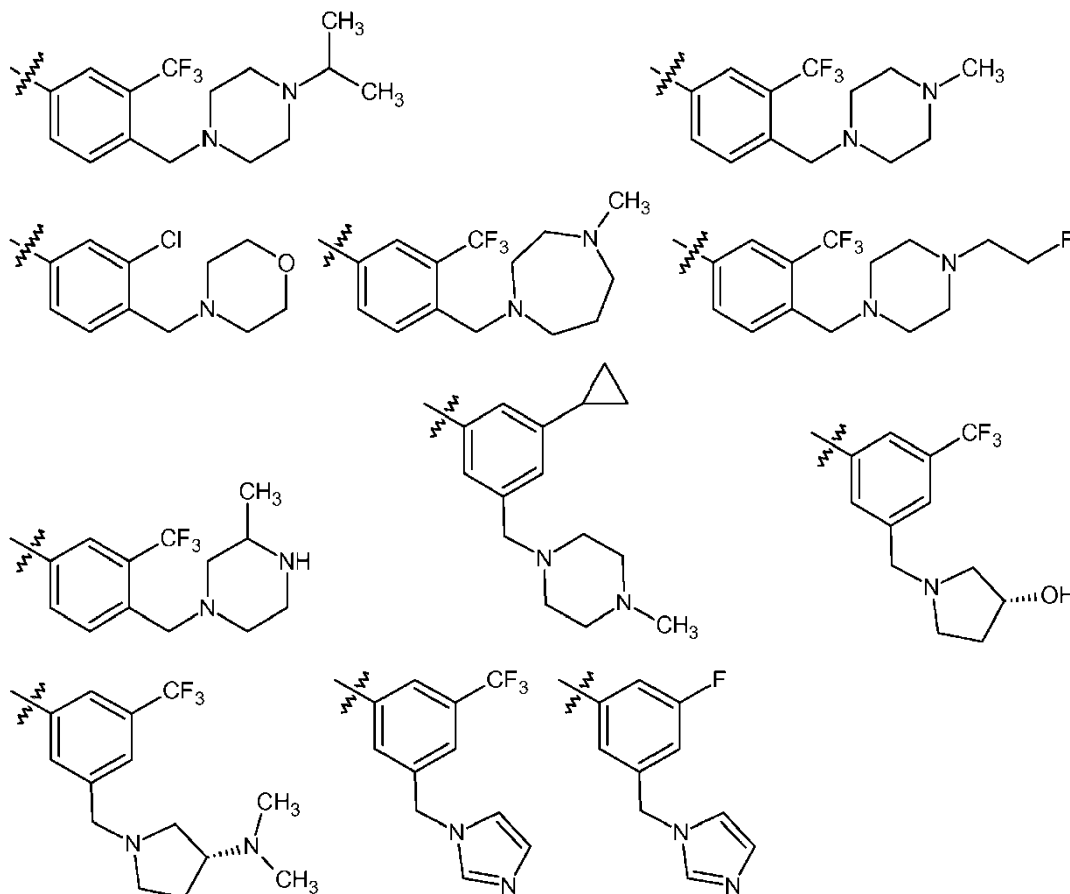
carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de a, N y S(O)_r, y el anillo D está opcionalmente sustituido en el carbono o en el heteroátomo (o heteroátomos) con 1 a 5 grupos R^d; R^d en cada aparición, se selecciona independientemente de -H, halógeno, -CN, -NO₂, -R⁶, -OR⁴, -NR⁴R⁵, -C(O)YR⁴, -OC(O)YR⁴, -NR⁴C(O)YR⁴, -SC(O)YR⁴, -NR⁴C(=S)YR⁴, -OC(=S)YR⁴, -C(=S)YR⁴, -YC(=NR⁵)YR⁴, -YP(=O)(YR⁶)(YR⁶), -Si(R⁶)₃, -NR⁴SO₂R⁴, -S(O)_rR⁴, -SO₂NR⁴R⁵, -NR⁴SO₂NR⁴R⁵, en donde cada Y es independientemente un enlace químico, -O-, -S-, -NR⁵-; R⁴, R⁵, R⁶ son como se definen anteriormente en la Parte 1 de la Descripción de la invención;

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

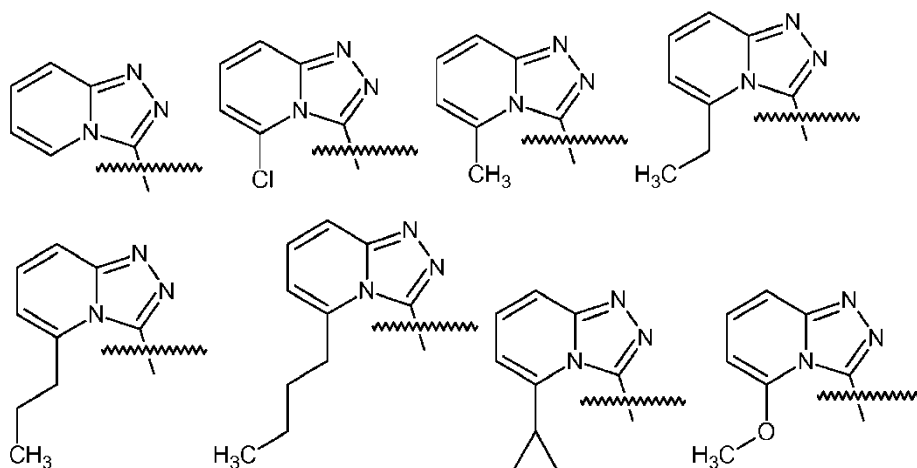
x es 0, 1,2,3;

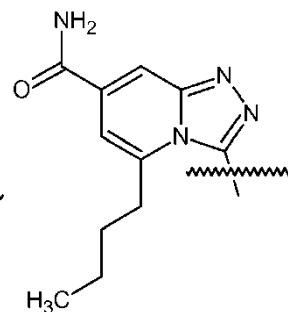
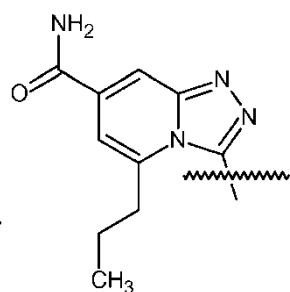
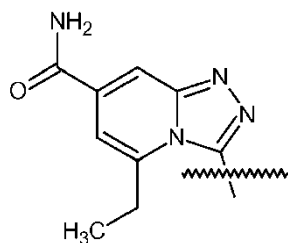
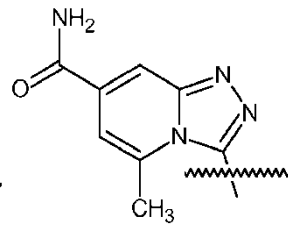
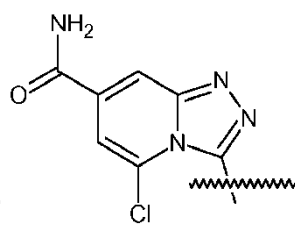
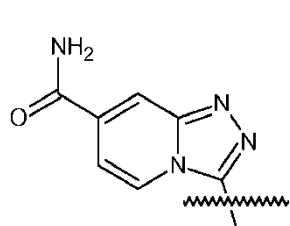
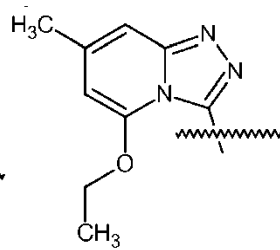
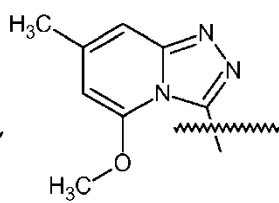
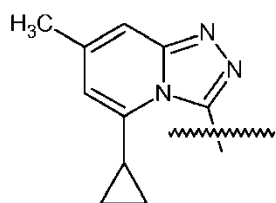
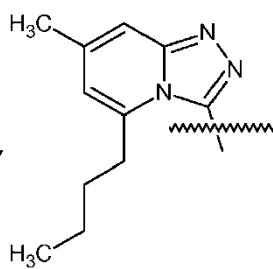
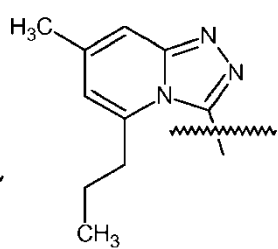
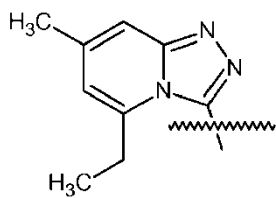
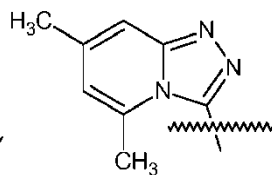
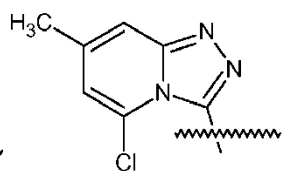
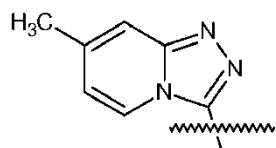
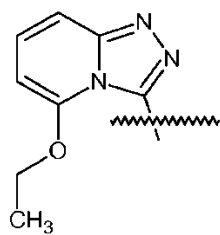
z es 1,2,3 o 4.

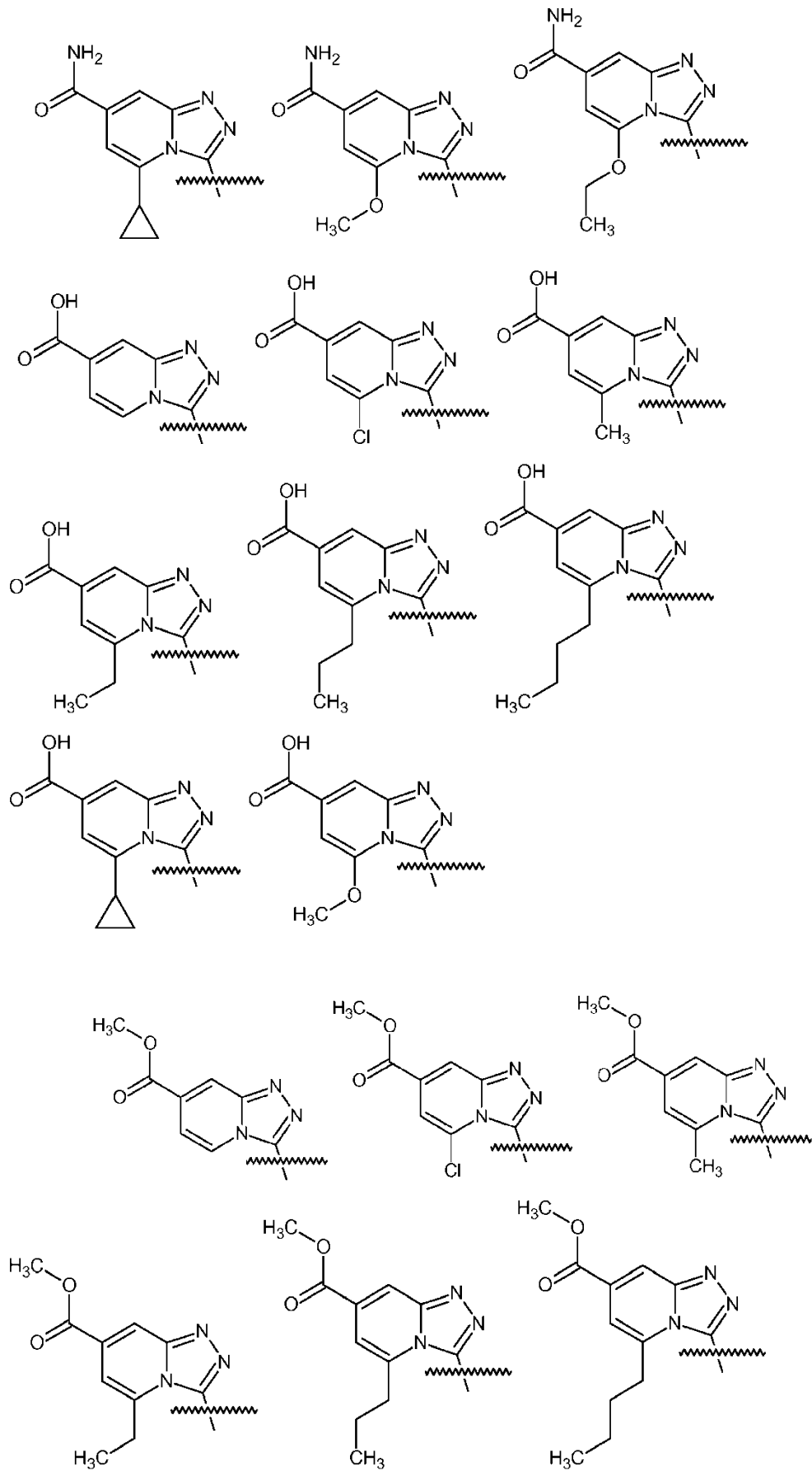
Ejemplos ilustrativos no limitantes de restos de -[Anillo B]-[L2]-[Anillo D] en los compuestos de Fórmulas V y VI:

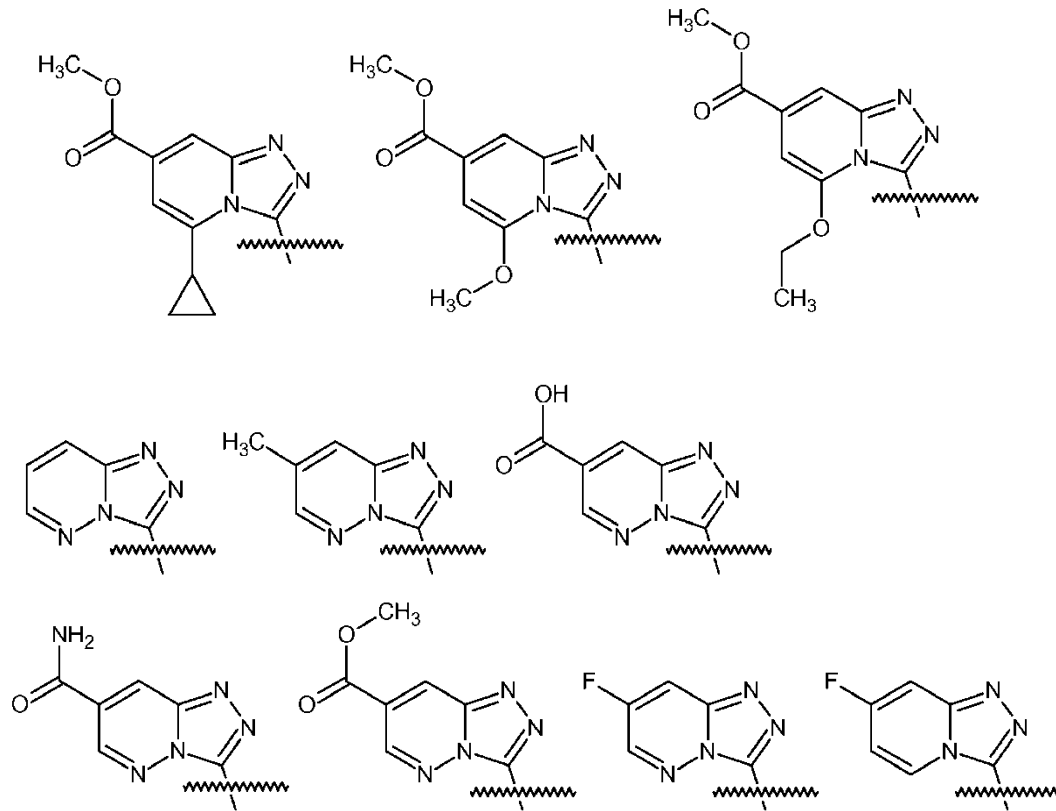


De especial interés son los compuestos de fórmula general V que contiene los siguientes anillos bicíclicos:

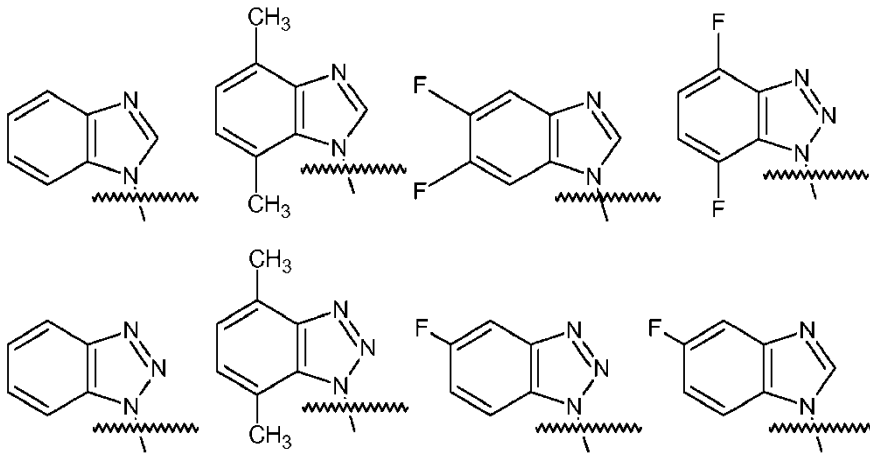




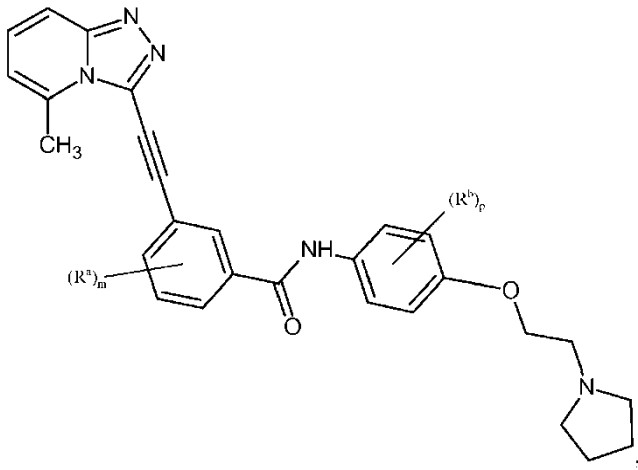
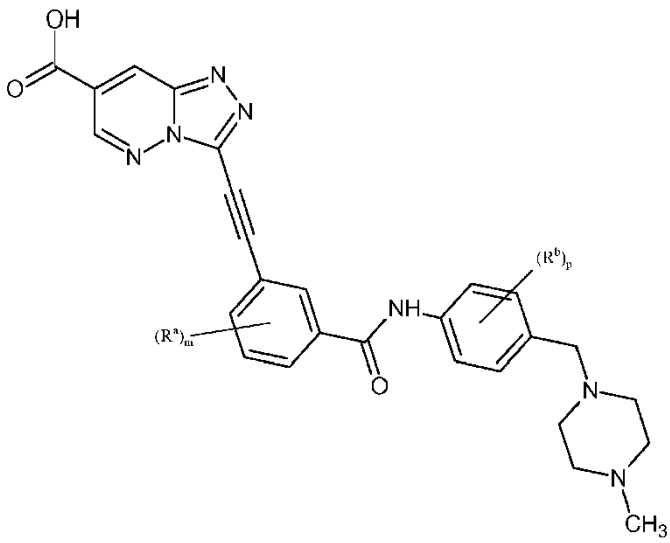




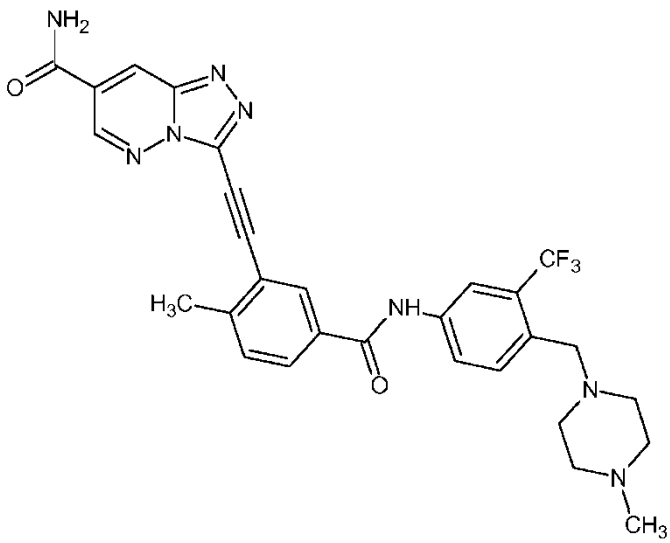
5 También son de especial interés los compuestos de fórmula general VI en donde el anillo heteroarilo bicíclico tiene la siguiente estructura:

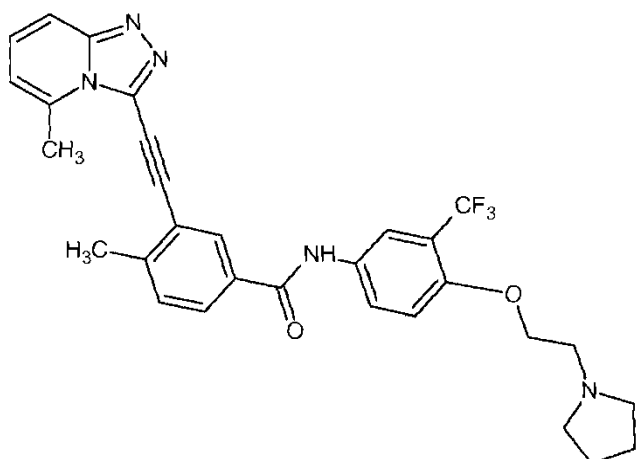


Ejemplos ilustrativos de las fórmulas generales de tales compuestos:



y compuestos específicos:





Compuestos de interés incluyen entre otros, compuestos de las Fórmulas V y VI en las que el Anillo D es un anillo de piperazina, sustituido en el nitrógeno con R^d. De particular interés son los compuestos de esta subclase en la que R^d es un alquilo inferior (es decir, 1-6 carbonos) sustituido o no sustituido como se ilustra mediante restos de N-metilpiperazina en algunos de los ejemplos anteriores.

De especial interés son los compuestos de fórmulas V y VI en los que el anillo heteroarilo bicíclico es un 1H-bencimidazol, 1H-benzotriazol, [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina, [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina, opcionalmente sustituidos.

También son de interés los compuestos de fórmulas III, IV, V y VI en los que los Anillos A y B son arilo.

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

un peso molecular de menos de 1.000, preferiblemente menos de 750 y más preferiblemente menos de 600 unidades de masa (no incluido el peso de cualquier especie de solvatación o de co-cristalización, de cualquier contraión en el caso de una sal); o

actividad inhibitoria frente a una cinasa de tipo salvaje o mutante (especialmente una mutante clínicamente relevante), especialmente una cinasa de la familia Src tal como Src, Yes, Lyn o Lck; una VEGF-R, tal como VEGF-R1 (Flt-1), VEGF-R2 (Kdr), o VEGF-R3; una PDGF-R; una cinasa Abl u otra cinasa de interés con un valor IC₅₀ de 1 μM o menos (tal como se determina utilizando cualquier ensayo de inhibición de cinasa científicamente aceptable), preferiblemente con una IC₅₀ de 500 nM o mejor, y de manera óptima con un valor de IG50 de 250 nM o mejor; o

actividad inhibitoria frente a una cinasa dada con un valor de IC₅₀ de al menos 100 veces menor que los valores de IC₅₀ para otras cinasas de interés; o

un efecto inhibitorio citotóxico o del crecimiento en líneas de células de cancerígenas mantenidas in vitro, o en estudios con animales utilizando un modelo de xenoinjerto de células cancerígenas científicamente aceptable (especialmente preferidos son los compuestos de la invención que inhiben la proliferación de células KS62 cultivadas con una potencia al menos tan grande como Gleevec, preferiblemente con una potencia al menos dos veces la de Gleevec, y más preferiblemente con una potencia de al menos 10 veces la de Gleevec como se determina mediante estudios comparativos).

También se proporciona una composición que comprende al menos un compuesto de la invención o una sal, hidrato u otro solvato del mismo, y al menos un excipiente o aditivo farmacéuticamente aceptable. Tales composiciones se pueden administrar a un sujeto que necesite de las mismas para inhibir el crecimiento, desarrollo y/o metástasis de cánceres, incluidos tumores sólidos (p. ej., cánceres de mama, de colon, de páncreas, del SNC y de cabeza y cuello, entre otros) y varias formas de leucemia, incluidas leucemias y otros cánceres que son resistentes a otros tratamientos, que incluyen los que son resistentes al tratamiento con Gleevec u otro inhibidor de cinasa, y en general para el tratamiento y profilaxis de enfermedades o estados indeseables mediados por una o más cinasas que son inhibidas por un compuesto de esta invención.

El procedimiento de tratamiento contra el cáncer consiste en la administración (como monoterapia o en combinación con uno o más de otros agentes anticancerígenos, uno o más agentes para mejorar los efectos secundarios, radiación, etc.) de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención a un ser humano o animal que necesite del mismo para inhibir, retrasar o revertir el crecimiento, desarrollo o propagación del cáncer, incluidos los tumores sólidos u otras formas de cáncer, tal como leucemias, en el receptor. Tal administración constituye un procedimiento para el tratamiento o profilaxis de enfermedades mediadas por una o más cinasas inhibidas por uno de los compuestos descritos o un derivado de los mismos farmacéuticamente aceptable. "Administración" de un

compuesto de la presente invención abarca la entrega a un receptor de un compuesto del tipo descrito en el presente documento, o un profármaco u otro derivado del mismo farmacéuticamente aceptable, utilizando cualquier formulación o vía de administración adecuada, como se comenta en el presente documento. Normalmente, el compuesto se administra una o más veces al mes, a menudo una o más veces por semana, p. ej., diariamente, cada dos días, 5 días/semana, etc. Las administraciones oral e intravenosa son de particular interés en la actualidad.

La frase "derivado farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, indica cualquier sal, éster, o sal de tal éster, de tal compuesto, o cualquier otro aducto o derivado farmacéuticamente aceptable que, después de la administración a un paciente, puede proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto como se le describe en el presente documento, o un metabolito o residuo (PM > 300) del mismo.

También se describe en el presente documento un procedimiento para el tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz para el tratamiento de una composición que contiene un compuesto de esta invención. Varios cánceres que pueden ser así tratados se pueden observar en otras partes del presente documento e incluyen, entre otros, cánceres que son o se han vuelto resistentes a otro agente anticancerígeno como Gleevec, Iressa, Tarceva o uno de los otros agentes observados en el presente documento. El tratamiento puede ser proporcionado en combinación con una o más de otras terapias del cáncer, incluidas cirugía, radioterapia (p. ej., radiación gamma, radioterapia de haz de neutrones, radioterapia de haz de electrones, terapia de protones, braquiterapia e isótopos radiactivos sistémicos, etc.), terapia endocrina, modificadores de la respuesta biológica (p. ej., interferones, interleucinas y factor de necrosis tumoral (TNF) por nombrar unos pocos), hipertermia, crioterapia, agentes para atenuar cualquiera de los efectos adversos (p. ej., antieméticos) y otros fármacos quimioterapéuticos contra el cáncer. El otro agente (o agentes) se puede administrar utilizando una formulación, vía de administración y programa de dosificación igual o diferente de la utilizada con el compuesto de la presente invención.

La presente invención comprende además la preparación de un compuesto de cualquiera de las Fórmulas I, III, IV, V, VI o de cualquiera de los otros compuestos de la presente invención.

La invención también se refiere al uso de un compuesto de la invención, o un derivado del mismo farmacéuticamente aceptable, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento bien de forma aguda o de forma crónica del cáncer (que incluye leucemias y tumores sólidos primarios o metastásicos, incluidos los cánceres tal como se señala en otras partes en el presente documento y que incluye los cánceres que son resistentes o refractarios a una o más de otras terapias). Los compuestos de la presente invención son útiles en la fabricación de un medicamento contra el cáncer. Los compuestos de la presente invención también son útiles en la fabricación de un medicamento para atenuar o impedir trastornos a través de la inhibición de una o más cinasas tal como Src, kdr, abl, etc.

Otros trastornos que pueden tratarse con un compuesto de la presente invención incluyen trastornos metabólicos, trastornos inflamatorios y osteoporosis y otros trastornos óseos. En tal casos, el compuesto de la presente invención se puede usar como una monoterapia o puede administrarse junto con la administración de otro fármaco para el trastorno, p. ej., un bisfosfonato en el caso de la osteoporosis u otras enfermedades relacionadas con los huesos.

La presente invención abarca además una composición que comprende un compuesto de la invención, que incluye un compuesto de cualquiera de las clases o subclases descritas, incluidas las de cualquiera de las fórmulas observadas anteriormente, entre otras, preferentemente en una cantidad terapéuticamente eficaz, en asociación con al menos un portador, adyuvante o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la presente invención también son útiles como patrones y reactivos para la caracterización de diversas cinasas, especialmente pero sin limitarse a cinasas de las familias kdr y Src, así como para estudiar el papel de tales cinasas en fenómenos biológicos y patológicos; para el estudio de las rutas de transducción de señales intracelulares mediadas por tales cinasas, para la evaluación comparativa de nuevos inhibidores de la cinasa; y para el estudio de diversos tipos de cánceres en líneas celulares y modelos animales.

Definiciones

A menos que se especifique lo contrario, el término "alquilo", otros grupos alifáticos, alcoxi, y acilo contienen generalmente 1-6 ("C₁-C₆") átomos de carbono adyacentes. Los ejemplos de alquilo incluyen, pero no se limitan a derivados de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, -CH₂-, ciclopropilo, alilo, n-butilo, sec-butilo, ciclobutilo, CH₂-ciclobutilo, n-pentilo, cis-pentilo, ciclopentilo, ter-pentilo, isopentilo, -CH₂-ciclopentilo, n-hexilo, sec-hexilo, ciclohexilo, -CH₂-ciclohexilo, etc., que puedan contener uno o más sustituyentes.

El término "alquilo" pretende incluir grupos hidrocarbonados lineales (es decir, no ramificados o acíclicos), ramificados, cíclicos, o policíclicos no aromáticos. Condiciones análogas se aplican a otras definiciones comunes, como "alqueniilo", "alquiniilo", etc.

Por otra parte, "alquilo", "alqueniilo", "alquiniilo" y grupos relacionados puede ser cualquier sustituyente o no.

"Alquilo" representa grupos que, por lo general, contienen de uno a seis átomos de carbono a menos que se

especifique lo contrario. Alquilo C₁₋₆, pretende incluir grupos alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, y C₅ y C₆. Alquilo inferior se refiere a grupos alquilo que contienen 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de Alquilo incluyen pero no se limitan a metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, ciclobutilo, pentilo, isopentilo, ter-pentilo, ciclopentilo, hexilo, isohexilo, ciclohexilo, etc. Alquilo puede estar sustituido o no sustituido. Grupos alquilo sustituidos ilustrativos incluyen pero no se limitan a fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 3-fluoropropilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, bencilo, bencilo sustituido, fenetilo, fenetilo sustituido, etc.

"Alquenilo" representa grupos que normalmente contienen uno a seis átomos de carbono. Por ejemplo,, "alquenilo" puede referirse a prop-2-enilo, but-2-enilo, but-3-enilo, 2-metilprop-2-enilo, hex-2-enilo, hex-5-enilo, 2,3-dimetilbut-2-enilo, y similares. "Alquinilo" representa grupos que normalmente contienen uno a seis átomos de carbono que incluyen pero no se limitan a prop-2-inilo, but-2-inilo, but-3-inilo, pent-2-inilo, 3-metilpent-4-inilo, hex-2-inilo, hex-5-inilo, etc.

Cicloalquilo representa grupos que contienen 3 a 12 átomos de carbono, preferiblemente de 3 a 10, en una estructura de anillo mono-, bi- o poli-cíclico. Ejemplos de tal cicloalquilo incluyen pero no se limitan a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, norbornilo y similares que, como en el caso de otros restos alquilo, pueden opcionalmente estar sustituidos.

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

El término "arilo" usado solo o como parte de un resto mayor como en "aralquilo", "aralcoxi" o "ariloxialquilo", se refiere a grupos de anillo aromático que tienen seis a catorce átomos de carbono en el anillo, tal como fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 1-antracilo y 2-antracilo. Un anillo "arilo" puede contener uno o más sustituyentes. El término "arilo" puede usarse de forma intercambiable con el término "anillo arilo". "Arilo" incluye también sistemas de anillos aromáticos policíclicos condensados en los que un anillo aromático está condensado a uno o más anillos. Ejemplos no limitantes de grupos útiles de anillo arilo incluyen fenilo, hidroxifenilo, halofenilo; alcoxifenilo, dialcoxifenilo, trialcoxifenilo, alquilendioxifenilo, naftilo, fenantrilo, antrilo, fenantro y similares, así como grupos 1-naftilo, 2-naftilo, 1-antracilo, en los que un anillo aromático está condensado a uno o más anillos no aromáticos, tal como en un indanilo, fenantridinilo o tetrahidronaftilo, donde el radical o punto de unión está en el anillo aromático, y 2-antracilo. También está incluido dentro del alcance del término "arilo", como se usa en el presente documento, un grupo en el que un anillo aromático está condensado a uno o más anillos no aromáticos, tal como en un indanilo, fenantridinilo o tetrahidronaftilo, donde el radical o punto de unión está en el anillo aromático.

El término "heteroarilo" como se utiliza en el presente documento se refiere a restos aromáticos heterocíclico y poliheterocíclico estables que tienen 5-14 átomos en el anillo. Los grupos heteroarilo pueden estar sustituidos o no sustituidos y pueden comprender uno o más anillos. Los ejemplos de anillos heteroarilo típicos incluyen grupos de anillo monocíclico de 5 miembros tal como tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, furilo, isotiazolilo, furazanilo, isoxazolilo, tiazolilo y similares; grupos monocíclicos de 6 miembros tal como piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo y similares; y grupos de anillos heterocíclicos policíclicos tal como benzo[b]tienilo, naftol[2,3-b]tienilo, tiantrenilo, isobenzofuranilo, cromenilo, xantenilo, fenoxatienilo, indolizínilo, isoindolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, benzotiazol, bencimidazol, tetrahidroquinolina, cinolinilo, pteridinilo, carbazolilo, beta-carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, perimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, isotiazolilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, y similares (véase, p. ej., Katritzky, Handbook of Heterocyclic Chemistry). Otros ejemplos específicos de anillos heteroarilo incluyen 2-furanilo, 3-furanilo, Nimidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-oxadiazolilo, 5-oxadiazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-pirimidilo, 3-piridazinilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 5-tetrazolilo, 2-triazolilo, 5-triazolilo, 2-tienilo, 3-tienilo, carbazolilo, bencimidazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, indolilo, quinolinilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, isoquinolinilo, indolilo, isoindolilo, acridinilo o benzoisoxazolilo. Los grupos heteroarilo incluyen, además, un grupo en el que un anillo heteroaromático está condensado con uno o más anillos aromáticos o no aromáticos donde el radical o punto de unión está en el anillo heteroaromático. Ejemplos incluyen tetrahidroquinolina, tetrahidroisoquinolina y pirido[3,4-d]pirimidinilo, imidazo[1,2-a]pirimidilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[1,2-c]pirimidilo, pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazinilo, pirazolo[1,5-c]pirimidilo, imidazo [1,2-b]piridazinilo, imidazo[1,5-a]pirimidilo, pirazolo[1,5-b][1,2,4]triazina, quinolilo, 30 isoquinolilo, quinoxalilo,

imidazotriazinilo, pirrolo[2,3-d]pirimidilo, triazolopirimidilo y piridopirazinilo. El término "heteroarilo" también se refiere a anillos que están opcionalmente sustituidos. El término "heteroarilo" puede usarse de forma intercambiable con la expresión "anillo heteroarilo" o el término "heteroaromático".

5 Un grupo arilo (incluida la parte arilo de un resto aralquilo, aralcoxi o ariloxialquilo y similares) o grupo heteroarilo (incluida la parte heteroarilo de un resto heteroaralquilo o heteroarilalcoxi y similares) puede contener uno o más sustituyentes. La lista no limitante de tales sustituyentes: restos amino, alquilamino y dialquilamino, aminocarbonilo, halógeno tal como flúor, cloro, yodo, grupos alquilo, alquilaminocarbonilo, alquilaminocarboniloxi, dialquilaminocarboniloxi, alcoxi, nitro, ciano, carboxi, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, hidroxilo, haloalcoxi y haloalquilo.

10 La presente invención abarca sólo aquellas combinaciones de sustituyentes y variables que dan como resultado un compuesto estable o químicamente factible. Un compuesto estable o compuesto químicamente factible es uno que tiene estabilidad suficiente para permitir su preparación y detección. Los compuestos preferidos de la presente invención son suficientemente estables que no se alteran sustancialmente cuando se mantienen a una temperatura de 40 °C o menos, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana.

15 Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas tautómeras, y la presente invención incluye todas las formas tautómeras de este tipo de los compuestos a no ser que se especifique lo contrario.

20 A no ser que se indique otra cosa, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir todas las formas estereoquímicas de la estructura; es decir, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico. Así, los isómeros estereoquímicos individuales así como las mezclas enantiómeras y diastereómeras de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención. Así, la presente invención abarca cada diastereómero o enantiómero sustancialmente libre de otros isómeros (>90 %, y preferiblemente >95 %, libre de otros estereoisómeros en una base molar), así como una mezcla de tal isómeros.

25 Isómeros ópticos particulares se pueden obtener por resolución de las mezclas racémicas según procesos convencionales, p. ej., por formación de sales diastereómeras, mediante tratamiento con un ácido o base ópticamente activo. Ejemplos de ácidos apropiados son ácido tartárico, diacetiltartárico, dibenzoiltartárico, ditoluoltartárico, y canforsulfónico y, después, separación de la mezcla de diastereómeros por cristalización seguida por liberación de las bases ópticamente activas de estas sales. Un proceso diferente para la separación de isómeros ópticos implica el uso de una columna de cromatografía quiral elegida óptimamente para maximizar la separación de los enantiómeros. Otro procedimiento más implica la síntesis de moléculas diastereómeras covalentes haciendo reaccionar compuestos de la invención con un ácido ópticamente puro en una forma activada o un isocianato ópticamente puro. Los diastereómeros sintetizados pueden separarse por medios convencionales tal como cromatografía, destilación, cristalización o sublimación, y después hidrolizarse para suministrar el compuesto enantioméricamente puro.

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

40 Los compuestos de la presente invención pueden existir en forma radiomarcada, es decir, dichos compuestos pueden contener uno o más átomos que contienen una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico encontrado normalmente en la naturaleza. Radioisótopos de hidrógeno, carbono, fósforo, flúor y cloro incluyen ³H, ¹⁴C, ³²P, ³⁵S, y ³⁶Cl, respectivamente. Compuestos de la presente invención que contienen esos radioisótopos y/u otros radioisótopos de otros átomos están dentro del alcance de la presente invención. Radioisótopos tritados, es decir, ³H, y de carbono-14, es decir, ¹⁴C, son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad.

45 Compuestos radiomarcados de la presente invención pueden prepararse generalmente mediante procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica. Convenientemente, tales compuestos radiomarcados pueden prepararse llevando a cabo los procedimientos descritos en el presente documento excepto sustituyendo un reactivo radiomarcado fácilmente disponible por un reactivo no radiomarcado.

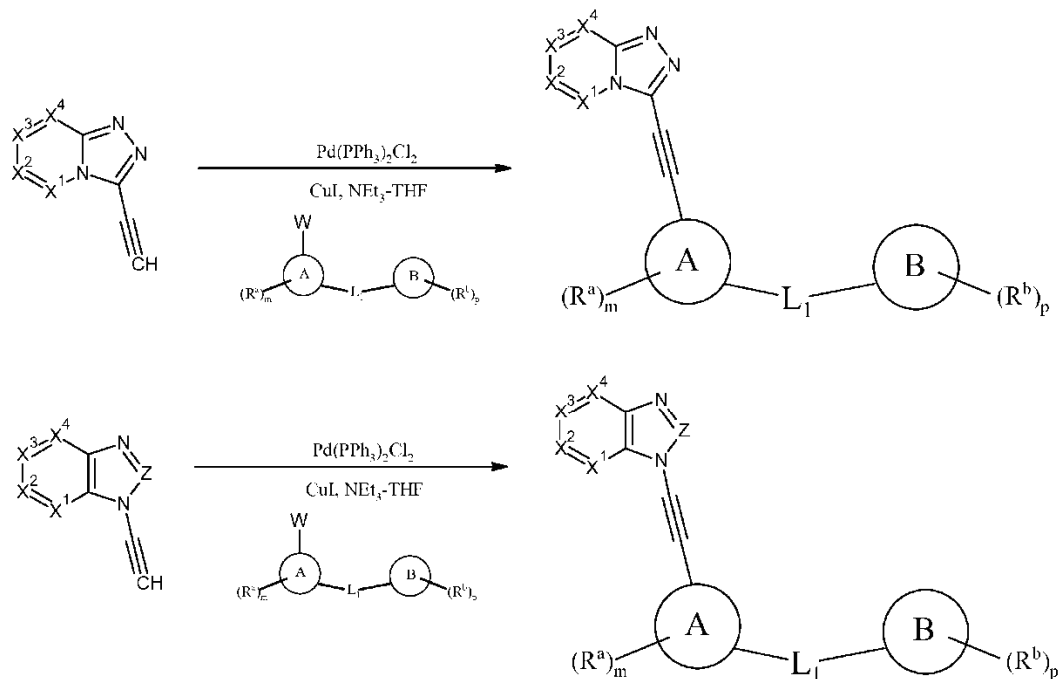
Ejecución de la invención

50 Los compuestos de la presente invención pueden ser sintetizados utilizando los procedimientos descritos a continuación, junto con procedimientos sintéticos conocidos en la técnica de la química orgánica sintética o por una variación en el mismo como comprenderán los expertos en la técnica. Los procedimientos preferidos incluyen pero no se limitan a los descritos a continuación. Las reacciones se realizan en un disolvente apropiado para los reactivos y materiales empleados y adecuados para la transformación que sea eficaz. Se entenderá por los expertos en la técnica de la síntesis orgánica que la funcionalidad presente en la molécula debe ser coherente con las transformaciones propuestas. Esto a veces requerirá algún criterio para modificar el orden de las etapas sintéticas o para seleccionar un esquema de proceso particular sobre otro con el fin de obtener un compuesto deseado de la invención.

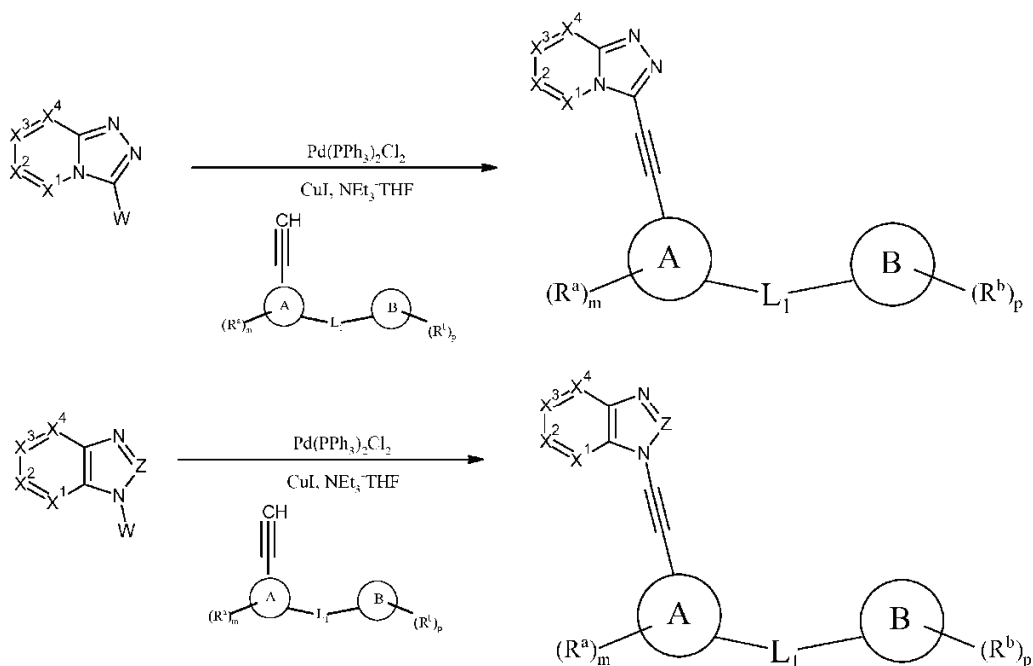
Un compuesto de la presente invención podría prepararse tal como se describe desde el Esquema I al Esquema

XXII y por medio de procedimientos normalizados conocidos por los expertos en la técnica.

- 5 Un reacción de acoplamiento de Sonogashira catalizadas por paladio se utiliza para enlazar el anillo heteroarilo bicíclico "superior" al resto "inferior" [Anillo A]-[L1]-[Anillo B] como se ilustra en los Esquemas I y II. En el Esquema I, la reacción de acoplamiento de Sonogashira se realiza con un "superior" acetilénico y un resto [Anillo A]-[L1]-[Anillo B] que ha sido activado por la presencia de un grupo reactivo, W, que es un I, un Br u otro grupo reactivo que permite la reacción de acoplamiento deseada. Las variables en la W-[Anillo A]-[L1]-[Anillo B] son como las anteriormente definidas, estando los anillos A y B sustituidos con grupos R^a y R^b permitidos, respectivamente.



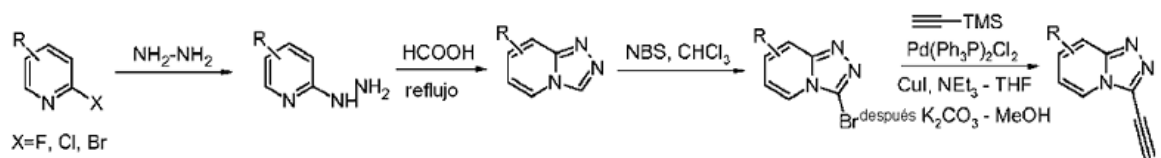
- 10 Una reacción de acoplamiento alternativa se describe en el Esquema II, en el que el anillo heteroarilo bicíclico está "activado" por la presencia de un grupo W reactivo (como I o Br) y está acoplado al [Anillo A]-L1-[Anillo B] acetilénico "inferior" en similares condiciones de acoplamiento catalizadas por Paladio.



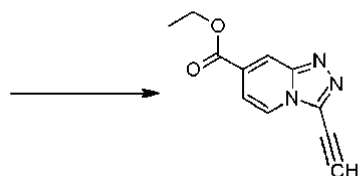
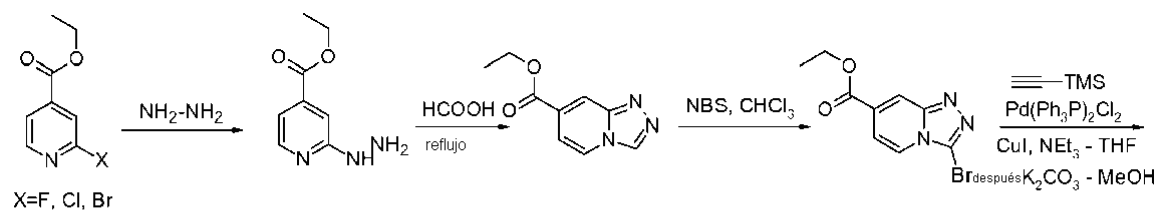
Esquema II. Reacción de acoplamiento de Sonogashira alternativa

Las condiciones de acoplamiento de Sonogashira descritas en los Esquemas I y II son aplicables a todos los Anillos heteroarilo bicíclicos y útiles para sintetizar todos los compuestos de la presente invención.

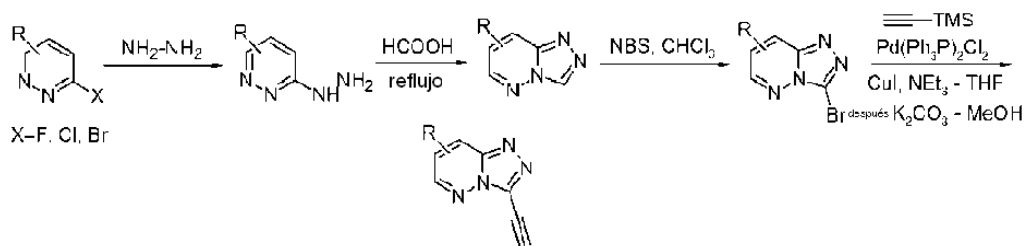
5 Varios enfoques sintéticos globales ilustrativos a la preparación de los restos de anillos heteroarilo bicíclicos acetilénicos, basados en transformaciones conocidas, se ilustran a continuación en los Esquemas III a X:



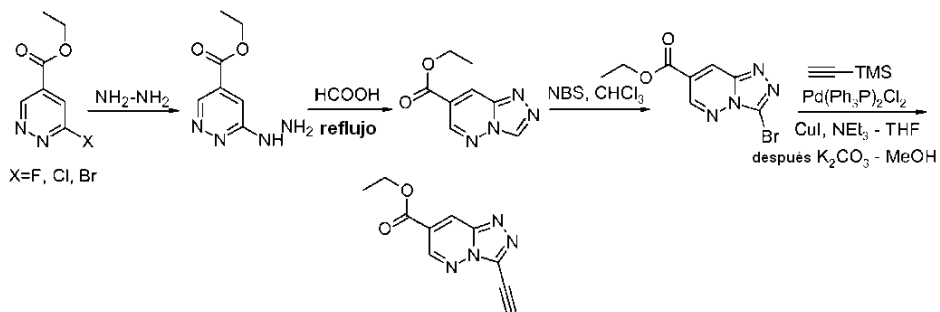
Esquema III



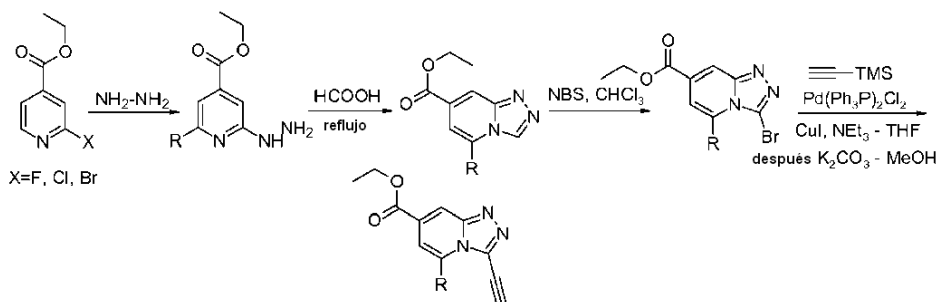
Esquema IV



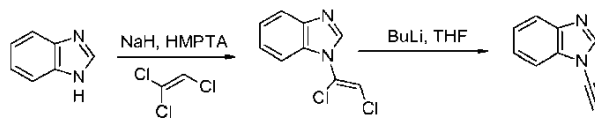
Esquema V



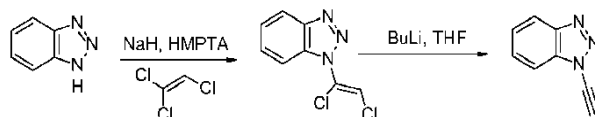
Esquema VI



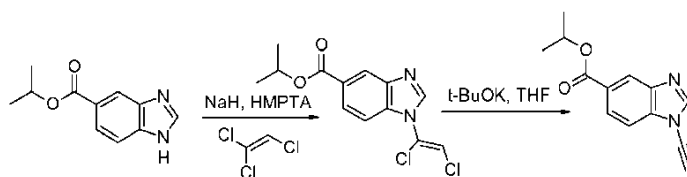
Esquema VII



Esquema VIII



Esquema IX



Esquema X

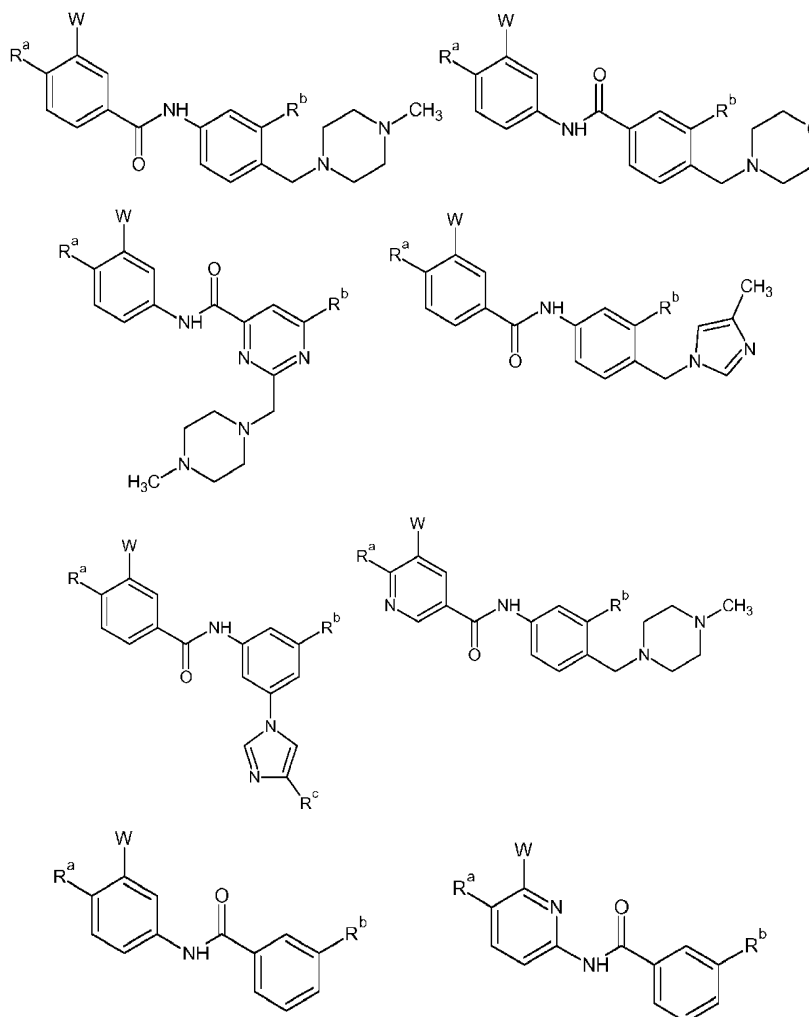
Para la etapa de acoplamiento, véase Malleron, J-L., Fiaud, J-C., Legros, J-Y. Handbook of Palladium Catalyzed Organic Reactions. San Diego: academic Press, 1997.

- 5 Como reconocería un experto corriente en la técnica, estos procedimientos para la preparación de diversos grupos de anillo heteroarilo bicíclicos acetilénicos sustituidos, son ampliamente aplicables a otros diversos sistemas de anillos bicíclicos condensados que no se muestran.

Los Esquemas XI a XXII representan a continuación la síntesis de compuestos de la fórmula W-[Anillo A]-[L1]-[Anillo B] que son útiles como intermedios en la reacción de acoplamiento descrita en el Esquema I (Esquema I).

Intermedios ilustrativos de este tipo incluyen entre otros los de las siguientes estructuras:

10

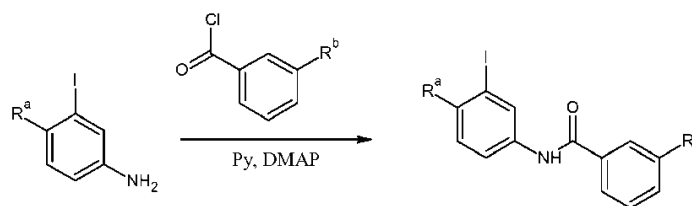


15

en donde las variables R^a , R^b y R^c previamente definidas se definen como anteriormente. Por ejemplo, en algunas realizaciones R^a se elige de entre F o alquilo, p. ej., Me, entre otros, y R^b en algunas realizaciones se elige de entre Cl, F, Me, t-butilo, $-CF_3$ o OCF_3 entre otros.

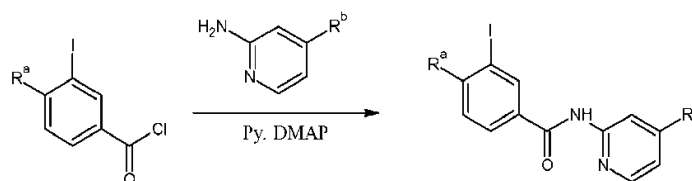
Estos y otros compuestos de la fórmula W-[Anillo A]-[L1]-[Anillo B] con los diversos sustituyentes permitidos son útiles para preparar los compuestos correspondientes de la invención.

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



Esquema XI

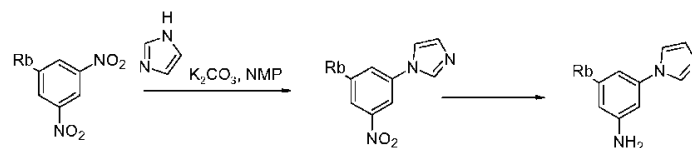
5 El Esquema XII representa la síntesis de una variante de la anterior en la que el Anillo B es un 2-piridina y L1 es C(O)NH (es decir, en la otra orientación).



Esquema XII

Los Esquemas XI y XII ilustran a continuación la síntesis de W-[Anillo A]-[L1]-[Anillo B] en los que los anillos A y B son fenilo y el anillo C es un anillo heteroarilo.

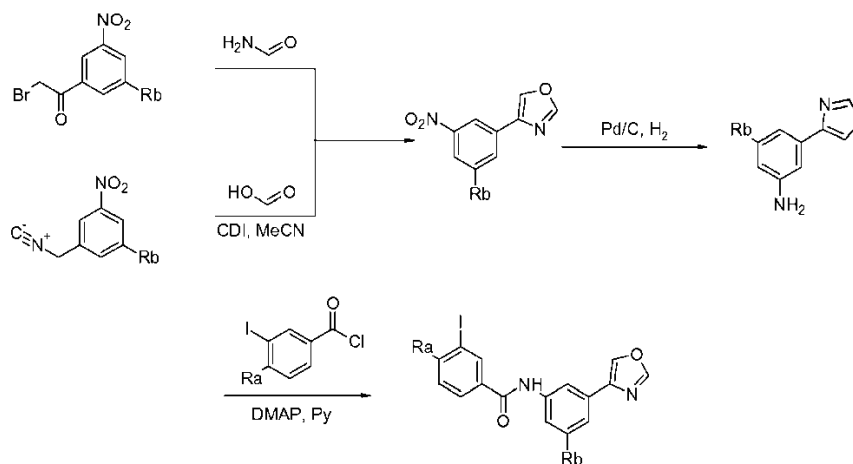
El Esquema XIII describe la preparación de compuestos intermedios en los que el Anillo C es un anillo imidazol:



Esquema XIII

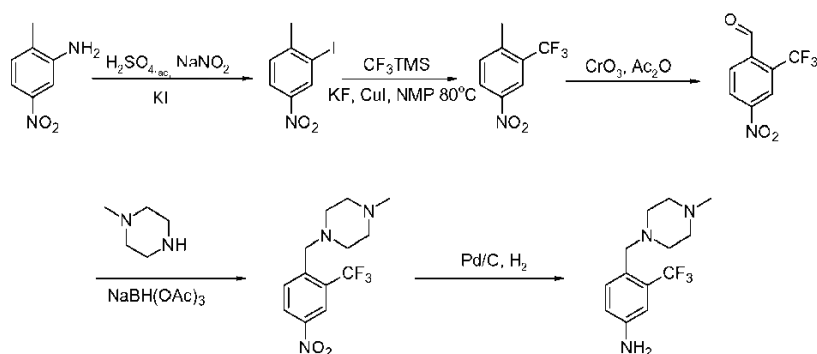
10

El Esquema XIV describe la preparación de compuestos intermedios en los que el Anillo C es un anillo oxazol:



Esquema XIV

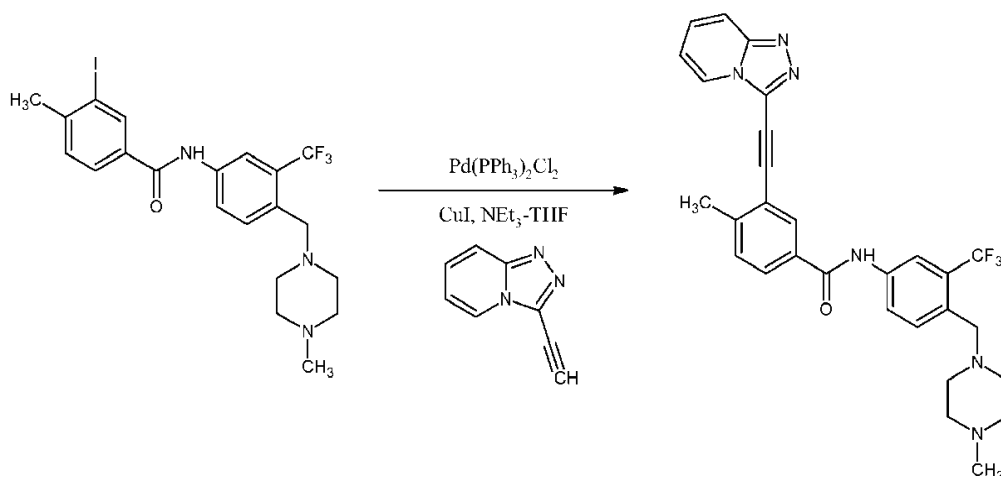
El Esquema XV describe la preparación de W-[Anillo A-L1-Anillo B], que contiene el anillo C de 5 o 6 miembros saturado que contiene 1 o 2 heteroátomos.



Esquema XV

En este esquema, ejemplos no limitantes de sustituyentes R^b en el Anillo B son halo, p. ej., Cl; grupos alquilo inferior, p. ej., isopropilo; y grupos alquilo inferior sustituidos, p. ej., $-CF_3$; y ejemplos no limitantes de Anillo C son N,N-dimetilpirrolidina, N-(2-hidroxietil)piperazina y N-metilpiperazina.

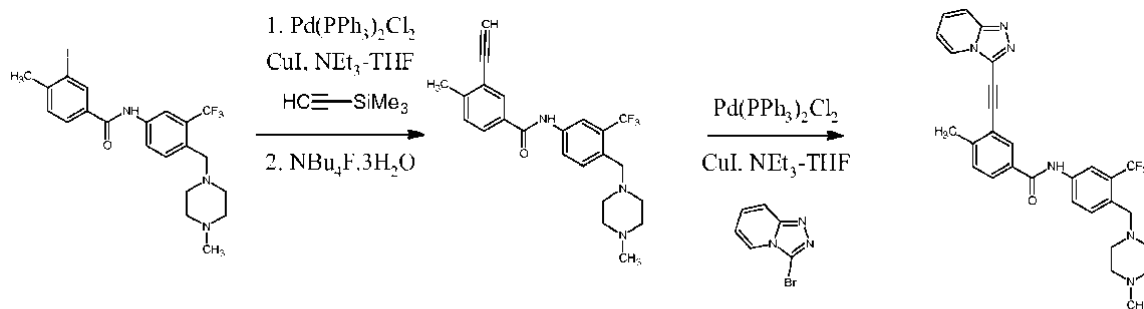
- 5 Los compuestos intermedios W-[Anillo A]-[L1]-[Anillo B], tal como los presentados en los diversos esquemas de síntesis anteriores, se pueden hacer reaccionar con un derivado acetilénico de anillo heteroarilo bicíclico utilizando las condiciones de acoplamiento de Sonogashira descritas en el Esquema I general. Un ejemplo específico se presenta a continuación en el Esquema XVI.



Esquema XVI

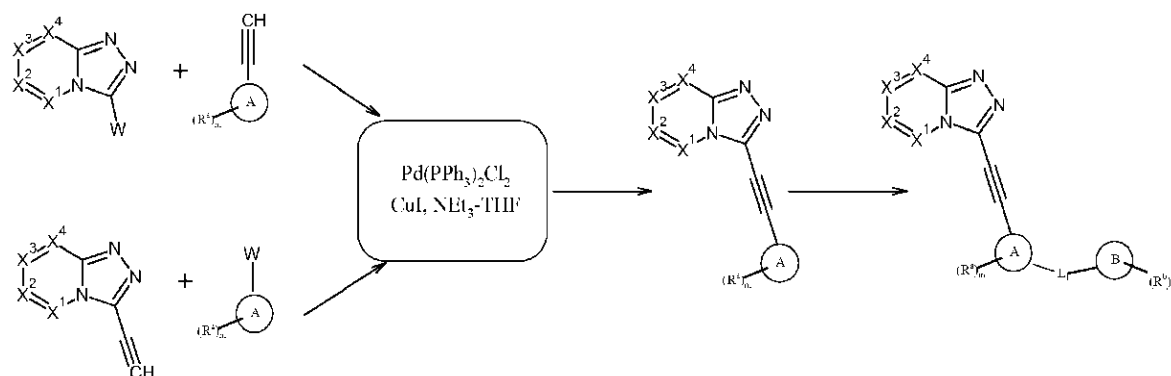
- 10 La preparación de los compuestos finales se puede llevar a cabo también según el Esquema II. En este caso, el acoplamiento cruzado de W-[Anillo A-L1-Anillo B] con trimetilsililacetileno se realiza antes de la reacción de acoplamiento cruzado final.

Ejemplo de tal transformación se presenta a continuación en el esquema XVII:

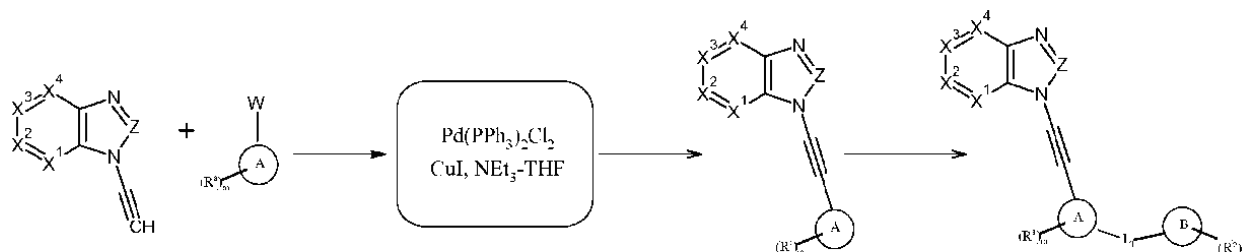


Esquema XVII

En otras realizaciones, las etapas se pueden llevar a cabo en un orden diferente. Por ejemplo, la reacción de Acoplamiento de Sonogashira se puede utilizar para enlazar el anillo heteroarilo bicíclico al anillo A antes de enlazar esa parte al anillo B del Esquema XIX.



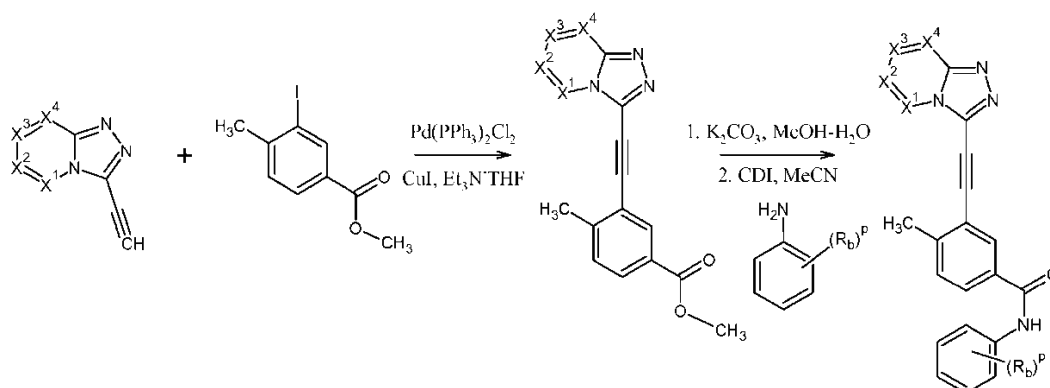
Esquema XVIII



Esquema XIX

5

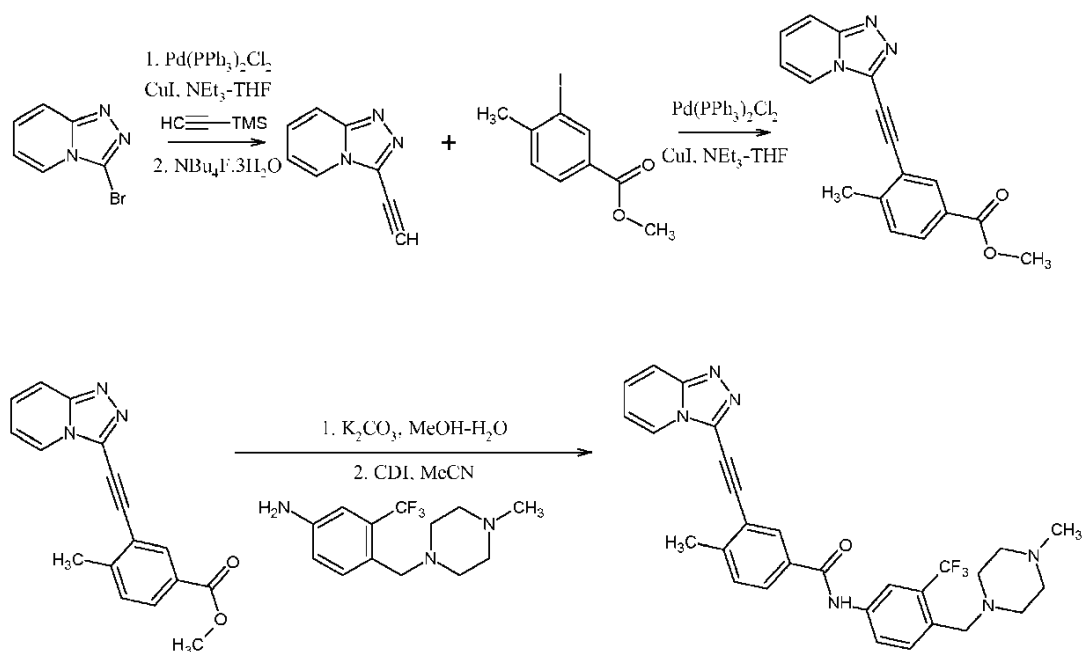
En un ejemplo no limitante, el anillo A y el anillo B son fenilo y L₁ es CONH. El Esquema XX describe el acoplamiento Sonogashira de un anillo heteroarilo bicíclico acetilénico con ácido 3-yodo-4-metilbenzoico (un resto de anillo A) para generar un compuesto intermedio que después se somete a un acoplamiento de amida con un resto de anillo B opcionalmente sustituido.



Esquema XX

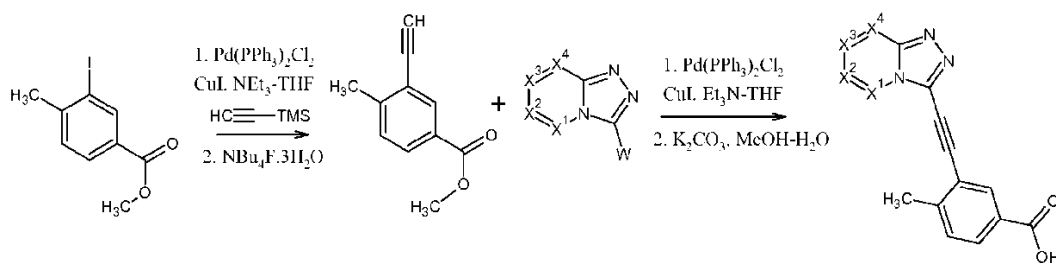
10

Este enfoque se ilustra en el Esquema XXI, que presenta el acoplamiento de un anillo de heteroarilo bicíclico acetilénico (es decir, 3-etinilimidazo[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina) con un W-[Anillo A] sustituido (es decir, ácido 3-yodo-4-metilbenzoico) seguido de un acoplamiento de amida del compuesto intermedio [Anillo T]-[Anillo A]-COOH resultante con un resto H₂N-[Anillo B]-L₂-[Anillo C] (es decir, 4-(4-metil-piperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina):



Esquema XXI

5 Un enfoque alternativo puede surgir del acoplamiento Sonogashira entre el Anillo A acetilénico y el resto heteroarilo bicíclico halogenado. Alternativamente, como otra ilustración de la gama de opciones de montaje del profesional, el compuesto intermedio del Anillo A, ácido 3-yodo-4-metilbenzoico, se puede hacer reaccionar en una reacción de Sonogashira con trimetilsililacetileno, que después de la desprotección del sililo, pueden someterse a una segunda reacción de acoplamiento de Sonogashira con un anillo heteroarilo bicíclico halogenado como se ilustra en el Esquema XXII.



Esquema XXII

10 Con enfoques sintéticos como el anterior, combinados con los ejemplos que siguen, la información adicional proporcionada en el presente documento y los procedimientos y materiales convencionales, el profesional puede preparar toda la gama de los compuestos descritos en el presente documento.

Usos de los compuestos químicos de la invención

Usos farmacéuticos

15 Los compuestos de la presente invención pueden usarse para el tratamiento de enfermedades cuya patogénesis involucra a las proteínas cinasas. Según los conocimientos actuales, tales enfermedades están representadas por muchas enfermedades oncológicas (Michal Vieth et al., Kinomics: characterizing the therapeutically validated kinase space, Drug Discov Today • Volumen 10, Número 12 • Junio; Oleg Fedorov, The (un)targeted cancer kinome, nature chemical biology, 2010, 6, 166-169; 2005; Fabian M. A., et al., A small molecule-kinase interaction map for clinical kinase inhibitors, Nat Biotechnol. Marzo 2005; 23(3):329-336) y enfermedades inflamatorias crónicas (Matthias Gaestel; Targeting innate immunity protein kinase signaling in inflammation, Nat REv Drug Discov, 480-499, 2009
20 (8); Bhagwat S. S., Kinase inhibitors for the treatment of inflammatory and autoimmune disorders. Purinergic Signal.

Marzo 2009; 5(1):107-15; Friedrich Grimminger et al., Targeting non-malignant disorders with tyrosine kinase inhibitors, Nature Reviews Drug Discovery 9, 956-970).

5 Los compuestos se pueden utilizar para la terapia del cáncer primario y metastásico, tumores sólidos y hematológicos, asociada con la actividad proteína cinasa alterada, tumores específicamente de cabeza y cuello, tumores gastrointestinales, de pulmón, mama, páncreas, próstata, recto, colon, cuello del útero, tumores de ovarios y enfermedades oncológicas como melanoma, mieloma múltiple, linfoma no Hodgkin y leucemia.

De especial interés, estos compuestos pueden utilizarse para el tratamiento de la leucemia mielógena crónica asociada con un aumento de la actividad de la proteína cinasa Abl, incluyendo sus formas resistentes a los fármacos como Imatinib, Dasatinib y Nilotinib debido a mutaciones en el dominio catalítico de Abl.

10 Uso terapéutico de los compuestos

Los compuestos de la invención se pueden usar en terapia. Dicha terapia comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.

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

El compuesto, o una composición que contiene el compuesto, se puede administrar utilizando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para la destrucción o inhibición del crecimiento de las células cancerosas.

20 Los compuestos anticancerígenos de la invención se formulan preferiblemente en forma unitaria de dosificación para facilidad de administración y uniformidad de la dosificación. La expresión "forma de dosificación unitaria" tal como se utiliza en el presente documento se refiere a una unidad físicamente discreta de un agente anticáncer apropiado para el paciente a tratar. Como es normalmente el caso, el uso diario total de los compuestos y composiciones de la presente invención se decidirá por el médico asistente utilizando la seguridad normal del buen criterio médico. El nivel de dosis específica terapéuticamente eficaz para cualquier paciente u organismo particular dependerá de una variedad de factores que incluyen el trastorno a tratar; la gravedad del trastorno; la potencia del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; la vía y el programa de administración; la velocidad del metabolismo y/o excreción del compuesto; la duración del tratamiento; fármacos utilizados en combinación o coincidentes con la administración del compuesto de la presente invención; y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

Por otra parte, después de la formulación con un vehículo adecuado farmacéuticamente aceptable en una dosis deseada, las composiciones de la presente invención pueden administrarse a seres humanos y otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como por parche transdérmico, polvos, pomadas o gotas), sublingual, bucal, como una pulverización oral o nasal, o similares.

35 La dosis sistémica eficaz del compuesto estará normalmente en el intervalo de 0,01 a 500 mg de compuesto por kg de peso corporal del paciente, preferiblemente de 0,1 a 125 mg/kg y en algunos casos 1 a 25 mg/kg, administrados en dosis únicas o múltiples. Generalmente, el compuesto se puede administrar a pacientes que necesiten tal tratamiento en un intervalo de dosis diaria de aproximadamente 50 a aproximadamente 2.000 mg por paciente. La administración puede ser una o varias veces diarias, semanales (o en algún otro intervalo de varios días) o en un programa intermitente. Por ejemplo, el compuesto se puede administrar una o más veces al día sobre una base semanal (p. ej., todos los lunes) de manera indefinida o durante un período de semanas, p. ej., 4-10 semanas. Alternativamente, puede administrarse diariamente durante un periodo de días (p. ej., 2-10 días), seguido de un período de días (p. ej., de 1-30 días), 10 sin administración del compuesto, con ese ciclo repetido indefinidamente o durante un número dado de repeticiones, p. ej., 4-10 ciclos. Como ejemplo, un compuesto de la invención puede administrarse diariamente durante 5 días, entonces se interrumpe durante 9 días, después se administra diariamente durante otro período de 5 días, entonces se interrumpe durante 9 días, y así sucesivamente, repitiendo el ciclo de manera indefinida o durante un total de 4-10 veces.

50 La cantidad de compuesto que será eficaz en el tratamiento o prevención de un trastorno o estado en particular dependerá en parte de factores bien conocidos que afectan a la dosificación del fármaco. Además, los ensayos in vitro o in vivo se pueden emplear opcionalmente para ayudar a identificar intervalos de dosificación óptimos. Una guía aproximada de dosis eficaces se puede extrapolar a partir de curvas de dosis-respuesta derivadas de sistemas de ensayos in vitro o de modelos animales. El nivel de dosificación preciso debe ser determinado por el médico asistente u otro profesional de la salud y dependerá de factores bien conocidos, incluidos la vía de administración, y la edad, peso corporal, sexo y salud general del individuo; la naturaleza, gravedad y estadio clínico de la enfermedad; el uso (o no) de terapias asociadas; y la naturaleza y extensión de la ingeniería genética de las células en el paciente.

55 Cuando se administra para el tratamiento o la inhibición de un estado o trastorno de la enfermedad en particular, la

dosificación eficaz del compuesto de la presente invención puede variar dependiendo del compuesto particular utilizado, el modo de administración, el estado, y la gravedad del mismo, del estado a tratar, así como los diversos factores físicos relacionados con el individuo a tratar. En muchos casos, se pueden obtener resultados satisfactorios cuando el compuesto se administra en una dosis diaria de aproximadamente 0,01 mg/kg-500 mg/kg, preferiblemente entre 0,1 y 125 mg/kg, y más preferiblemente entre 1 y 25 mg/kg. Se espera que las dosis diarias proyectadas varíen con la vía de administración. Así, la dosificación parenteral será a menudo a niveles de aproximadamente 10 % a 20 % de los niveles de dosificación orales.

Cuando el compuesto de la presente invención se utiliza como parte de un régimen de combinación, las dosis de cada uno de los componentes de la combinación se administran durante un período de tratamiento deseado. Los componentes de la combinación se pueden administrar al mismo tiempo; ya sea como una forma de dosificación unitaria que contiene ambos componentes, o como unidades de dosificación independientes; los componentes de la combinación se pueden administrar también en diferentes momentos durante un período de tratamiento, o uno se pueden administrar como un tratamiento previo para el otro.

Los compuestos de la presente invención pueden existir en forma libre para el tratamiento, o cuando sea apropiado, como una sal u otro derivado farmacéuticamente aceptable. Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin una indebida toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y son acordes con una relación razonable de beneficio/riesgo. Son bien conocidas en la técnica las sales farmacéuticamente aceptables de aminas, ácidos carboxílicos, fosfonatos y otros tipos de compuestos. Por ejemplo, S. M. Berge, et al., describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en *J. Pharmaceutical Sciences*, 66: 1-19 (1977). Las sales se pueden preparar in situ durante el aislamiento y purificación de los compuestos de la invención, o por separado haciendo reaccionar la base libre o el ácido libre de un compuesto de la invención con una base o ácido adecuados, respectivamente. Ejemplos de sales de adición de ácido no tóxicas farmacéuticamente aceptables son sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos tal como ácido hidroclórico, ácido hidrobromico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tal como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o utilizando otros procedimientos utilizados en la técnica tal como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato, y similares. Sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativos incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Además, las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando sea apropiado, cationes no tóxicos de amonio, amonio cuaternario y amina formados utilizando contraiones tal como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo.

Además, tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "éster farmacéuticamente aceptable" se refiere preferiblemente a ésteres que se hidrolizan in vivo e incluyen aquellos que se descomponen fácilmente en el cuerpo humano para dejar el compuesto original o una sal del mismo. Grupos ésteres adecuados incluyen, por ejemplo, los derivados de ácidos carboxílicos alifáticos farmacéuticamente aceptables, particularmente ácidos alcanico, alquenoico, cicloalcanoicos y alcanodioicos, en los que cada resto alquilo o alquenoilo ventajosamente no tiene más de 6 átomos de carbono. Ejemplos de ésteres particulares incluyen formiatos, acetatos, propionatos, butiratos, acrilatos y etilsuccinatos. Obviamente, los ésteres se pueden formar con hidroxilo o un grupo ácido carboxílico del compuesto de la invención.

Además, la expresión "profármacos farmacéuticamente aceptables" tal como se utiliza en el presente documento se refiere a aquellos profármacos de los compuestos de la presente invención que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores con una indebida toxicidad, irritación, respuesta alérgica, y similares, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable, y eficaces para su uso pretendido, así como las formas de ion híbrido, cuando sea posible, de los compuestos de la invención. El término "profármaco" se refiere a compuestos que se transforman in vivo para producir el compuesto original de la fórmula anterior, por ejemplo, por hidrólisis en sangre. Véase, p. ej., T. Higuchi y V. Stella, *Prodrugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, y Edward B. Roche, ed., *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Assocn. and Pergamon Press, 1987.

Composiciones.

Se proporcionan composiciones que comprenden uno cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento (o una sal farmacéuticamente aceptable u otro derivado farmacéuticamente aceptable como se define en las reivindicaciones), y uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables. Estas composiciones comprenden opcionalmente además uno o más agentes terapéuticos adicionales. Alternativamente, un compuesto de la presente invención se puede administrar a un paciente que lo necesite en combinación con la administración

de uno o más de otros regímenes terapéuticos (p. ej., Imatinib u otros inhibidores de cinasa, interferón, trasplante de médula ósea, inhibidores de la farnesil transferasa, bisfosfonatos, talidomida, vacunas contra el cáncer, terapia hormonal, anticuerpos, radiación, etc.). Por ejemplo, agentes terapéuticos adicionales para la administración conjunta o inclusión en una composición farmacéutica con un compuesto de la presente invención pueden ser otro o más agentes contra el cáncer.

Como se describe en el presente documento, las composiciones de la presente invención comprenden un compuesto de la invención junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable, que, como se usa en el presente documento, incluye cualquiera y todos los disolventes, diluyentes, u otro vehículo, ayudas de dispersión o suspensión, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, según se adapte a la forma particular deseada de dosificación. Remington's Pharmaceutical Sciences, Decimoquinta Edición, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1975) describe diversos portadores utilizados en la formulación de composiciones farmacéuticas y técnicas conocidas para su preparación. Salvo en la medida en que cualquier medio portador convencional sea incompatible con los compuestos de la invención, tal como por producir cualquier efecto biológico indeseable o interactuar de otro modo de una manera perjudicial con cualquier otro componente (o componentes) de la composición farmacéutica, se contempla que su uso está dentro el ámbito de la presente invención. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, azúcares tal como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tal como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tal como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tal como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites tal como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón; aceite de cártamo; aceite de sésamo; aceite de oliva; aceite de maíz y aceite de soja; glicoles; como propilenglicol; ésteres tal como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tampón tal como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua sin pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico y soluciones tampón de fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos tal como lauril sulfato sódico y estearato de magnesio, así como también pueden estar presentes en la composición agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de revestimiento, edulcorantes, aromatizantes y agentes perfumantes, conservantes y antioxidantes.

Formulaciones

La presente invención también abarca una clase de composiciones que comprenden los compuestos activos de la presente invención en asociación con uno o más portadores y/o diluyentes y/o adyuvantes (denominados colectivamente en el presente documento materiales "portadores") farmacéuticamente aceptables y, si se desea, otros ingredientes activos. Los compuestos activos de la presente invención se pueden administrar por cualquier vía adecuada, preferiblemente en forma de una composición farmacéutica adaptada a tal ruta, y en una dosis eficaz para el tratamiento pretendido. Los compuestos y composiciones de la presente invención pueden, por ejemplo, ser administrados por vía oral, a través de la mucosa, por vía tópica, por vía rectal, por vía pulmonar tal como por inhalación de aerosol, o de forma parenteral que incluye de forma intravascular, intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, intraesternal y técnicas de infusión, en formulaciones unitarias de dosificación que contienen portadores, adyuvantes y vehículos convencionales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos farmacéuticamente activos de la presente invención se pueden procesar de acuerdo con procedimientos convencionales de farmacia para producir agentes medicinales para la administración a pacientes, que incluyen seres humanos y otros mamíferos.

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

Los ejemplos de tales unidades de dosificación son comprimidos o cápsulas. Por ejemplo, estos pueden contener una cantidad de ingrediente activo de aproximadamente 1 a 2.000 mg, preferiblemente de aproximadamente 1 a 500 mg, más comúnmente de aproximadamente 5 a 200 mg. Una dosis diaria adecuada para un ser humano u otro mamífero puede variar dependiendo del estado del paciente y otros factores.

Con fines terapéuticos, los compuestos activos de la presente invención se combinan normalmente con uno o más adyuvantes, excipientes o portadores apropiados para la vía de administración indicada. Si se administran *per os*, los compuestos pueden mezclarse con lactosa, sacarosa, polvo de almidón, ésteres de celulosa de ácidos alcanoicos, ésteres de alquilcelulosa, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y calcio de ácidos fosfórico y sulfúrico, gelatina, goma de acacia, alginato de sodio, polivinilpirrolidona y/o poli(alcohol vinílico), y después comprimirse o encapsularse para la administración conveniente. Las cápsulas o comprimidos de este tipo pueden contener una formulación de liberación controlada como puede proporcionarse en una dispersión de compuesto activo en hidroxipropilmetilcelulosa. En el caso de estados de la piel, puede ser preferible aplicar una preparación tópica de compuestos de la presente invención a la zona afectada dos a cuatro veces al día. Las formulaciones adecuadas para administración tópica incluyen preparaciones líquidas o semilíquidas adecuadas para penetración a través de la piel (p. ej., linimentos, lociones, pomadas, cremas o pastas) y gotas adecuadas para su administración en el ojo, oído o nariz. Una dosis tópica adecuada de ingrediente activo

de un compuesto de la invención es 0,1 mg a 150 mg administrados de una a cuatro, preferiblemente una o dos, veces al día. Para la administración tópica, el ingrediente activo puede comprender de 0,001 % a 10 % peso/peso, p. ej., de 1 % a 2 % en peso de la formulación, aunque puede comprender tanto como 10 % peso/peso, pero preferiblemente no más de 5 % peso/peso, y más preferiblemente de 0,1 % a 1 % de la formulación.

- 5 Cuando se formula en una pomada, los ingredientes activos pueden emplearse bien con una base de pomada parafínica o bien miscible en agua. Alternativamente, los ingredientes activos pueden formularse en una crema con una base de crema aceite-en-agua. Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir, por ejemplo, al menos 30 % peso/peso de un alcohol polihidroxilado tal como propilenglicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol, polietilenglicol y mezclas de los mismos. La formulación tópica puede incluir de forma deseable un compuesto que realce la absorción o penetración del ingrediente activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Ejemplos de tales potenciadores de la penetración dérmica incluyen dimetilsulfóxido y análogos relacionados.

- 10 Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse mediante un dispositivo transdérmico. Preferiblemente, la administración transdérmica se logrará utilizando un parche bien del tipo de depósito o bien de membrana porosa o de una variedad de matriz sólida. En cualquier caso, el agente activo se suministra de forma continua desde el depósito o en microcápsulas a través de una membrana en el adhesivo permeable del agente activo, que está en contacto con la piel o la mucosa del receptor. Si el agente activo es absorbido a través de la piel, un flujo controlado y predeterminado del agente activo es administrado al receptor. En el caso de microcápsulas, el agente encapsulante puede funcionar también como la membrana. La fase oleosa de las emulsiones de la presente invención puede estar constituida por ingredientes conocidos de una manera conocida.

- 20 Aunque la fase puede comprender simplemente un emulsionante, puede comprender una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o tanto con una grasa como con un aceite. Preferiblemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como estabilizante. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Juntos, el emulsionante (o emulsionantes) con o sin estabilizante (o estabilizantes) constituyen la denominada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y la grasa constituyen la denominada base de pomada emulsionante que forma la fase dispersa oleosa de las formulaciones de las cremas. Los emulsionantes y estabilizantes de emulsión adecuados para su uso en la formulación de la presente invención incluyen Tween 60, Span 80, alcohol cetosteárico, alcohol mirístico, monostearato de glicerilo, laurilsulfato de sodio, diestearato de glicerilo solo o con una cera, u otros materiales bien conocidos en la técnica.

- 25 La elección de aceites o grasas adecuados para la formulación se basa en lograr las propiedades cosméticas deseadas, ya que la solubilidad del compuesto activo en la mayoría de los aceites susceptibles de ser utilizados en las formulaciones farmacéuticas en emulsión es muy baja. Por ello, la crema debería ser preferiblemente un producto no graso, que no manche y lavable con la consistencia adecuada para evitar fugas de los tubos u otros recipientes. Pueden ser utilizados ésteres de alquilo mono o dibásicos de cadena lineal o ramificada, tal como diisoadipato, estearato de isocetilo, diéster de propilenglicol de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una mezcla de ésteres de cadena ramificada. Estos se pueden usar solos o en combinación dependiendo de las propiedades requeridas. Alternativamente, se pueden utilizar los lípidos de alto punto de fusión tal como parafina blanda blanca y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

- 30 Las formulaciones adecuadas para su administración tópica en el ojo también incluyen colirios en los que los ingredientes activos están disueltos o suspendidos en un portador adecuado, especialmente un disolvente acuoso para los ingredientes activos. Los ingredientes activos están presentes preferiblemente en tales formulaciones en una concentración de 0,5 a 20 %, de forma ventajosa de 0,5 a 10 % y en particular aproximadamente 1,5 % peso/peso.

- 35 Las formulaciones para su administración parenteral pueden estar en forma de soluciones o suspensiones de inyección, estériles, isotónicas, acuosas o no acuosas. Estas soluciones y suspensiones pueden prepararse a partir de polvos o gránulos estériles utilizando uno o más de los portadores o diluyentes mencionados para uso en las formulaciones para administración oral o utilizando otros agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. Los compuestos pueden disolverse en agua, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuate, aceite de sésamo, alcohol bencílico, cloruro de sodio, goma de tragacanto, y/o diversos tampones. Otros adyuvantes y modos de administración son bien y ampliamente conocidos en la técnica farmacéutica. El ingrediente activo puede también administrarse por inyección como una composición con portadores adecuados que incluye solución salina, dextrosa o agua, o con ciclodextrina (es decir, Captisol), solubilización codisolvente (es decir, propilenglicol) o solubilización micelar (es decir, Tween 80).

- 40 Además, los aceites fijos, estériles, se emplean convencionalmente como un medio disolvente o de suspensión. Con este fin se puede emplear cualquier aceite fijo suave, incluyendo mono- o di-glicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tal como ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

- 45 Para la administración pulmonar, la composición farmacéutica se puede administrar en forma de un aerosol o con un inhalador que incluya aerosol de polvo seco.

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

5 Las composiciones farmacéuticas pueden ser sometidas a operaciones farmacéuticas convencionales tal como esterilización y/o pueden contener adyuvantes convencionales, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, tampones, etc. Los comprimidos y píldoras se pueden preparar además con recubrimientos entéricos. Tales composiciones pueden comprender también adyuvantes, tales como agentes humectantes, edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

10 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden un compuesto de las fórmulas descritas en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; un agente adicional seleccionado de un agente inhibidor cinasa (molécula pequeña, polipéptido, anticuerpo, etc.), un inmunodepresor, un agente anticancerígeno, un agente antivírico, un agente antiinflamatorio, agente antifúngico, antibiótico, o un compuesto de anti-hiperproliferación vascular; y cualquier portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

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

20 Portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden ser utilizados en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, pero no se limitan a intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas de suministro de fármacos auto-emulsionantes (SEDOS) tal como succinato de d-alfa-tocoferol-polietilenglicol 1000, tensioactivos usados en formas de dosificación farmacéuticas tal como Tweens u otras matrices poliméricas de entrega similares, seroproteínas, tal como seroalbúmina humana, sustancias tampón tal como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tal como sulfato de protamina, hidrógeno fosfato disódico, hidrógeno fosfato potásico, cloruro sódico, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloques de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y lanolina. Ciclodextrinas tal como U-, P-, y γ -ciclodextrina, o derivados químicamente modificados tal como hidroxialquilciclodextrinas, que incluyen 2 y 3-hidroxiopropil-ciclodextrinas, u otros derivados solubilizados pueden utilizarse ventajosamente también para mejorar el suministro de los compuestos de las fórmulas descritas en el presente documento.

25 Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar por vía oral en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable que incluyen pero no se limitan a cápsulas, comprimidos, emulsiones y suspensiones acuosas, dispersiones y soluciones. En el caso de comprimidos para uso oral, los portadores que se usan comúnmente incluyen lactosa y almidón de maíz. También se añaden normalmente agentes lubricantes, tal como estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz desecado. Cuando las suspensiones y/o emulsiones acuosas se administran por vía oral, el ingrediente activo puede estar suspendido o disuelto en una fase oleosa que se combina con agentes emulsionantes y/o de suspensión.

35 Si se desea, se pueden añadir ciertos agentes edulcorantes, aromatizantes y/o colorantes. Las composiciones farmacéuticas pueden comprender formulaciones que utilizan liposomas o técnicas de microencapsulación, cuyos diversos ejemplos son conocidos en la técnica.

40 Uso de compuestos de la invención en terapia de combinación

Aunque los compuestos de la invención se pueden administrar como único agente farmacéutico activo, pueden usarse también en combinación con uno o más de otros compuestos de la invención o con uno o más de otros agentes. Cuando se administran como una combinación, los agentes terapéuticos pueden ser formulados como composiciones independientes que se administran al mismo tiempo o secuencialmente en diferentes momentos, o los agentes terapéuticos pueden darse como una sola composición.

45 La frase "terapia de combinación", en referencia a la utilización de un compuesto de la presente invención junto con otro agente farmacéutico, significa la coadministración de cada agente de una manera sustancialmente simultánea, así como la administración de cada agente de una manera secuencial, en cualquier caso, en un régimen que proporcionará efectos beneficiosos de la combinación de los fármacos. La coadministración incluye, entre otras cosas, la entrega simultánea, p. ej., en un solo comprimido, cápsula, inyección u otra forma de dosificación que tenga una proporción fija de estos agentes activos, así como la entrega simultánea en múltiples formas de dosificación independiente de cada agente, respectivamente.

50 Por ello, la administración de los compuestos de la presente invención puede ser junto con terapias adicionales conocidas por los expertos en la técnica en la prevención o tratamiento del cáncer, tal como terapia de radiación o agentes citostáticos, agentes citotóxicos, otros agentes anti-cancerígenos y otros fármacos para mejorar los síntomas de los efectos cancerígenos o secundarios de cualquiera de los fármacos.

Si se formulan como una dosis fija, tales productos de combinación emplean los compuestos de la presente invención dentro de los intervalos de dosificación aceptados. Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse secuencialmente con otros agentes anticancerígenos o citotóxicos cuando una formulación de combinación es inapropiada. La invención no está limitada en la secuencia de administración; los compuestos de la presente invención se pueden administrar antes de, simultáneamente con, o después de la administración del otro agente anticancerígeno o citotóxico.

En la actualidad, el tratamiento estándar de los tumores primarios consiste en la escisión quirúrgica, cuando sea apropiado, seguida bien de radiación o bien de quimioterapia, y administrada en general por vía intravenosa (v.i.). El régimen típico de la quimioterapia consiste en cualquiera de los agentes alquilantes de ADN, agentes de intercalación de ADN, inhibidores de CDK, o venenos microtubulares. Las dosis de quimioterapia utilizadas están justo por debajo de la dosis máxima tolerada y, por lo tanto, las toxicidades limitantes de la dosis incluyen, normalmente, náuseas, vómitos, diarrea, pérdida del cabello, neutropenia y similares.

Hay un gran número de agentes antineoplásicos disponibles en uso comercial, en evaluación clínica y en desarrollo preclínico, que serían seleccionados para el tratamiento de cáncer por quimioterapia de combinación de fármacos. Y hay varias categorías principales de tales agentes antineoplásicos, a saber, agentes de tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes antimetabolitos, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes de tipo interferón y una categoría de agentes diversos.

Una primera familia de agentes antineoplásicos que puede usarse en combinación con compuestos de la presente invención incluye un tipo antimetabolito/inhibidor de la timidilato sintasa tal como citarabina (Guilhot F. et al., Imatinib in combination with cytarabine for the treatment of Philadelphia-positive chronic myelogenous leukemia chronic-phase patients: rationale and design of phase I/II trials, *Semin Hematol*, 2003, 40 (Supl. 2), 92-97).

Una segunda familia de agentes antineoplásicos que pueden usarse en combinación con compuestos de la presente invención consiste en agentes antineoplásicos de tipo alquilante, p. ej., hidroxurea y melfalán (Giallongo, C. et al., Imatinib increases cytotoxicity of melphalan and their combination allows an efficient killing of chronic myelogenous leukemia cells, *European Journal of Haematology*, 2011, 86, 3, 216-225).

Una tercera familia de agentes antineoplásicos que pueden usarse en combinación con compuestos de la presente invención consiste en agentes antineoplásicos de tipo antibiótico, tal como la daunorrubicina (Deau B. et al., The addition of daunorubicin to imatinib mesylate in combination with cytarabine improves the response rate and the survival of patients with myelogenous blast crisis chronic myelogenous leukemia (estudio AFR01), *Leukemia Researches*, 8 Dic. 2010) y la doxorubicina (Pichot C. S. et al., Dasatinib synergizes with doxorubicin to block growth, migration, and invasion of breast cancer cells, *British Journal of Cancer* (2009) 101, 38-47).

Una cuarta familia de agentes antineoplásicos que puede usarse en combinación con compuestos de la presente invención consiste en una familia miscelánea de agentes antineoplásicos, que incluyen agentes que interactúan con tubulina, inhibidores de topoisomerasa II, inhibidores de topoisomerasa I tal como etopósido (Coskun H. S. et al., Bleomycin, etoposide and cisplatin (BEP) combination with concurrent imatinib mesylate (GLEEVEC) in chronic myelogenous leukemia (CML) patient with mesenchymal tumor, *Medical Oncology*, 2008, 25, 1, 110-112) y agentes hormonales (Strauss L.C. et al., Three parallel randomized phase II trials of dasatinib plus hormone therapy (HT) in advanced ER+ breast cancer (ER+ ABC), *Journal of Clinical Oncology*, 2010 ASCO Annual Meeting Proceedings (Edición posterior a la Asamblea Anual), Vol 28, Supl. 15).

Kits de tratamiento

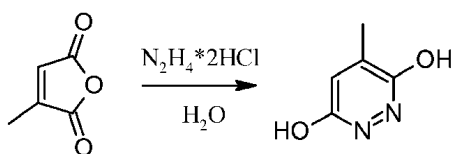
En otros ejemplos, la presente invención puede ser útil a un kit para llevar a cabo conveniente y eficazmente procedimientos de tratamiento con compuestos de la presente invención. En general, el paquete o kit farmacéutico comprende uno o más recipientes rellenos con uno o más de los ingredientes de las composiciones farmacéuticas de la invención. Tales kits son especialmente adecuados para la entrega de formas orales sólidas tal como comprimidos o cápsulas. Un kit de este tipo incluye, preferiblemente, un número de dosis unitarias, y también puede incluir una tarjeta que tiene las dosificaciones orientadas en el orden de su uso previsto. Si se desea, se puede proporcionar una ayuda a la memoria, por ejemplo, en forma de números, letras u otras marcas o con la inserción de un calendario, designando los días en el programa de tratamiento en los que se pueden administrar las dosis. Opcionalmente asociado con tal recipiente (o recipientes) puede haber una notificación en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos, cuya notificación refleje la aprobación por la agencia de la fabricación, uso o venta para su administración a un ser humano.

Ejemplos

Ejemplos de síntesis

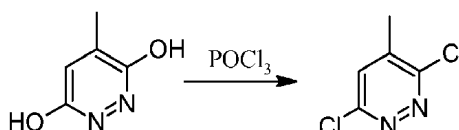
Ejemplo 1. Síntesis de 3-((2-metil-5-(4-((4-metil-piperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenil)etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-7-carboxilato de potasio

4-metil-3,6-piridazindiol



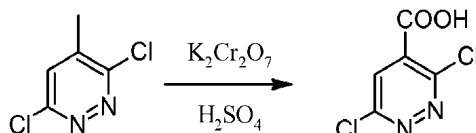
- 5 Se añade anhídrido citracónico (336 g, 3 mol) a una solución en ebullición de dihidrocloruro de hidrazina (313 g, 3 mol) en agua (700 ml). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 10 h y se enfría. El precipitado se separa por filtración, se lava con una pequeña cantidad de agua fría y se seca, obteniéndose el producto deseado (270 g, 71,4 %).

4-metil-3,6-dicloropiridazina



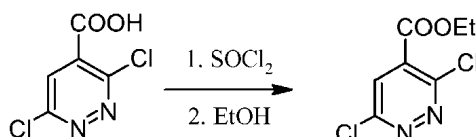
- 10 Una solución de 4-metil-3,6-piridazindiol (252 g, 2 mol) en oxiclورو de fósforo (2.000 ml) se calienta a reflujo en un baño de aceite durante 7 h. La cantidad de POCl₃ en exceso se elimina al vacío, el residuo se enfría y se añade a 5 kg de hielo. Después, la mezcla de reacción se neutraliza con amoníaco acuoso y se extrae con cloroformo (8x500 ml). El extracto orgánico combinado se lava con salmuera (4 x 500 ml), se seca sobre MgSO₄ y el disolvente se elimina al vacío, obteniéndose el producto deseado (290 g, 89 %).

Ácido 3,6-dicloropiridazin-4-carboxílico



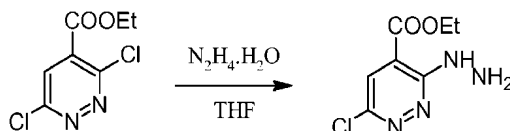
- 15 Se añade bicromato de potasio (214 g, 1,5 mol) en pequeñas porciones (0,2-0,5 g) a una solución de 4-metil-3,6-dicloropiridazina (200 g, 1,2 mol) en ácido sulfúrico conc. (600 ml) manteniendo la temperatura aproximadamente a 35 °C. La mezcla de reacción se agita a continuación durante 4 h, se vierte en hielo (1,5 kg), se alcaliniza a pH~3 con NaHCO₃ acuoso y se extrae con éter (5 x 500 ml). El extracto orgánico combinado se lava con salmuera (5x200 ml) y se seca. El disolvente se evapora, y el residuo se recristaliza en el seno de agua, obteniéndose el producto deseado (167 g).
- 20

3,6-dicloropiridazin-4-carboxilato de etilo



- 25 Una suspensión de ácido 3,6-dicloropiridazin-4-carboxílico (50 g, 260 mmol) en una mezcla de cloruro de tionilo (40 ml) y DCM seco (2 l) se calienta a reflujo hasta disolución completa. A continuación, se añade gota a gota etanol seco (150 ml) bajo agitación intensa y enfriamiento. Los disolventes se eliminan al vacío, obteniéndose el producto deseado (55,7 g, 97 %).

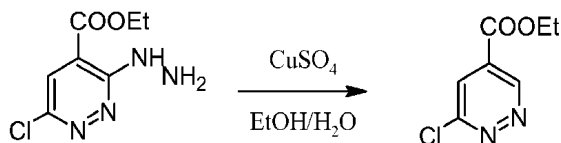
6-cloro-3-hidrazinilpiridazin-4-carboxilato de etilo



- 30 Se añade hidrato de hidrazina (66,8 ml, 1,37 mol) a una solución de 3,6-dicloropiridazin-4-carboxilato de etilo (138 g, 1,37 mol) en THF (600 ml). Cuando termina la adición, la solución de color claro amarillento se vuelve inmediatamente de color marrón rojizo y turbia. A continuación, se forma una suspensión de color marrón, y un aceite de color rojizo se deposita en las paredes del tubo. La mezcla se agita durante 80 min y la suspensión es decantada desde el residuo oleoso oscuro. Esta última se lava con THF (2 x 100 ml). A la fracción de THF combinada se añade agua (600 ml), y la mezcla obtenida se calienta hasta casi ebullición y después se enfría a temperatura ambiente bajo agitación. El precipitado se separa por filtración y se lava con agua (2 x 200 ml), dando un sólido de color parduzco-amarillo (99,3 g). Una parte de este sólido (87,6 g) se disuelve en etanol (1.000 ml), se
- 35

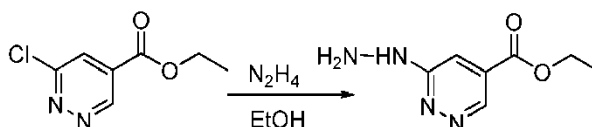
calienta hasta ebullición y se agita a TA durante 2 h (la cristalización comienza a ocurrir después de 10 a 20 min). El precipitado se separa por filtración, se lava con etanol (3 x 50 ml) y hexanos (3 x 50 ml), dando el producto deseado (59,9 g) en forma de agujas de color naranja.

3-cloropiridazin-5-carboxilato de etilo



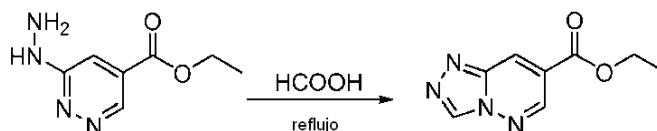
Se añade sulfato de cobre (120 g, 480 mmol) a una mezcla de 6-cloro-3-hidrazinilpiridazin-4-carboxilato de etilo (52 g, 240 mmol) y etanol acuoso del 70 % (1.500 ml). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 20 h, y el residuo se purifica por cromatografía, utilizando mezcla de hexanos:acetato de etilo de polaridad creciente. Rendimiento: 21 g (47 %).

3-hidrazopiridazin-5-carboxilato de etilo



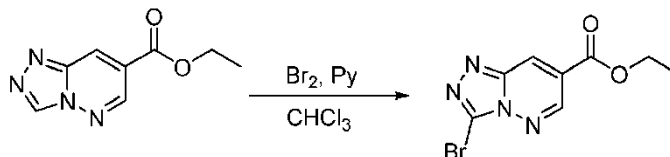
Se añade hidrato de hidrazina (70 ml, 1,42 mol) a una solución de 3-cloropiridazin-5-carboxilato de etilo (121 g, 648 mmol) en etanol (1.000 ml). La mezcla de reacción se agita a 30 °C durante 20 h y se enfría. El precipitado se separa por filtración y se seca, obteniéndose el producto deseado de ~85 % de pureza que se lleva a la siguiente etapa sin purificación adicional.

[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-7-carboxilato de etilo



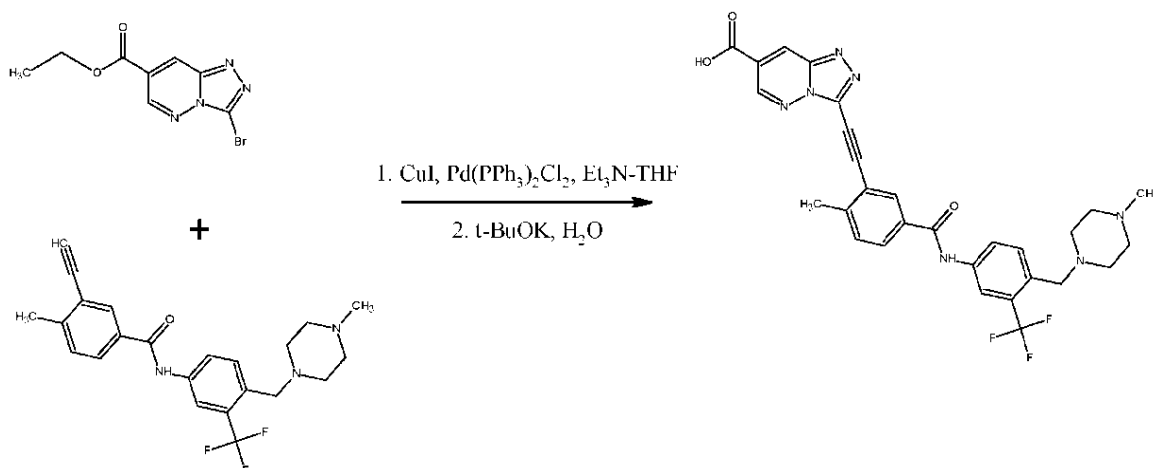
Una mezcla de 3-hidrazopiridazin-5-carboxilato de etilo (56 g, 307 mmol), ácido fórmico del 97 % (500 ml) y $\text{HC}(\text{OEt})_3$ (50 ml) se calienta a reflujo durante 15 h. La mezcla de reacción se evapora al vacío. Se añade agua (200 ml) y la mezcla se neutraliza con NaHCO_3 . La mezcla se extrae con acetato de etilo (3 x 300 ml). El extracto orgánico combinado se seca sobre Na_2SO_4 y el disolvente se evapora al vacío. El residuo se purifica por cromatografía utilizando mezcla de cloroformo:metanol de polaridad creciente, obteniéndose el producto deseado (36,6 g, 62 %).

3-bromo[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-7-carboxilato de etilo



Una solución de bromo (11,5 g, 72 mmol) en piridina seca (100 ml) se añade a una suspensión de [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-7-carboxilato de etilo (12,6 g, 65,5 mmol) en cloroformo (200 ml), manteniendo la temperatura de aproximadamente 0 °C. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 h, después de lo cual se añade una solución de K_2CO_3 (50 g) en salmuera (100 ml) y el precipitado se separa por filtración. La capa orgánica se separa y la capa acuosa se extrae con acetato de etilo (3 x 300 ml). El extracto orgánico combinado se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora al vacío. El residuo se combina con el precipitado previamente filtrado y se purifica por cromatografía, utilizando mezcla de cloroformo:metanol de polaridad creciente, dando el producto deseado (12,2 g, 69 %).

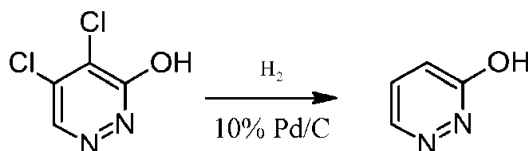
3-((2-metil-5-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenil)etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-7-carboxilato de potasio



Se añade yoduro de cobre (I) (396 mg, 4 % en mol) a una suspensión de derivado de acetileno (21,6 g, 52 mmol) y 3-bromo[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-7-carboxilato de etilo (14,1 g, 52 mmol) en una mezcla de trietilamina seca desgasificada (100 ml) y THF seco desgasificado (40 ml) y la mezcla de reacción se agita durante 10 min. A continuación se añaden Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (730 mg, 2 % en mol), PPh₃ (1,1 g) y di-*ter*-butil-(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (100 mg), la reacción mezcla se desgasifica dos veces y se agita a 65 °C durante 130 h en atmósfera inerte. Los disolventes son evaporados y el residuo se purifica por cromatografía, utilizando mezcla de cloroformo:metanol de polaridad creciente. El producto obtenido se disuelve en DMSO seco (50 ml). Se añade agua (1 ml) y *ter*-butilato de potasio (0,6 g) y la mezcla se agita durante 4 h. El producto deseado se purifica en una resina de intercambio iónico (16,3 g, 52 %).

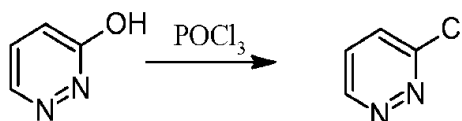
Ejemplo 2 Síntesis de 3-([1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-iletinil)-4-metil-N-(4-((4-metilpiperazinil-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)benzamid

3-hidroxipiridazina



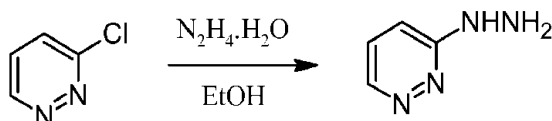
Una suspensión de 3-hidroxi-4,5-dicloropiridazina (168 g, 1,02 mol), en etanol abs., se hidrogena sobre 10 % Pd/C a 45 °C y 30 atm durante 120 h. El catalizador se separa por filtración y el disolvente se evapora, obteniéndose el producto deseado (96 g, 98 %).

3-cloropiridazina



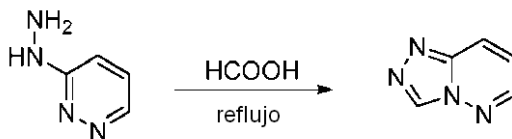
Una solución de 3-hidroxipiridazina (96 g, 1 mol) en oxicloruro de fósforo (800 ml) se calienta a reflujo en un baño de aceite durante 4 h. La cantidad en exceso de POCl₃ se elimina al vacío, el residuo se enfría y se añade a 2 kg de hielo. A continuación, la mezcla de reacción se neutraliza con amoníaco acuoso y se extrae con cloroformo (4x500 ml). El extracto orgánico combinado se lava con salmuera (3 x 200 ml), se seca sobre MgSO₄ y el disolvente se elimina al vacío, obteniéndose el producto deseado (76 g, 67 %).

3-hidrazopiridazina



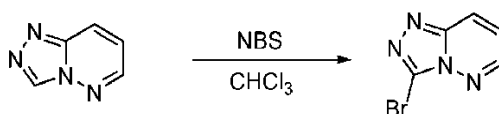
Una mezcla de hidrato de hidrazina (600 ml), 3-cloropiridazina (67 g, 587 mmol) y etanol (500 ml) se calienta a reflujo durante 50 h, se evapora al vacío, se trata con agua (100 ml) y se extrae con éter (4 x 500 ml). El extracto orgánico combinado se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora al vacío, dando el producto deseado (39 g, 61 %).

[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina



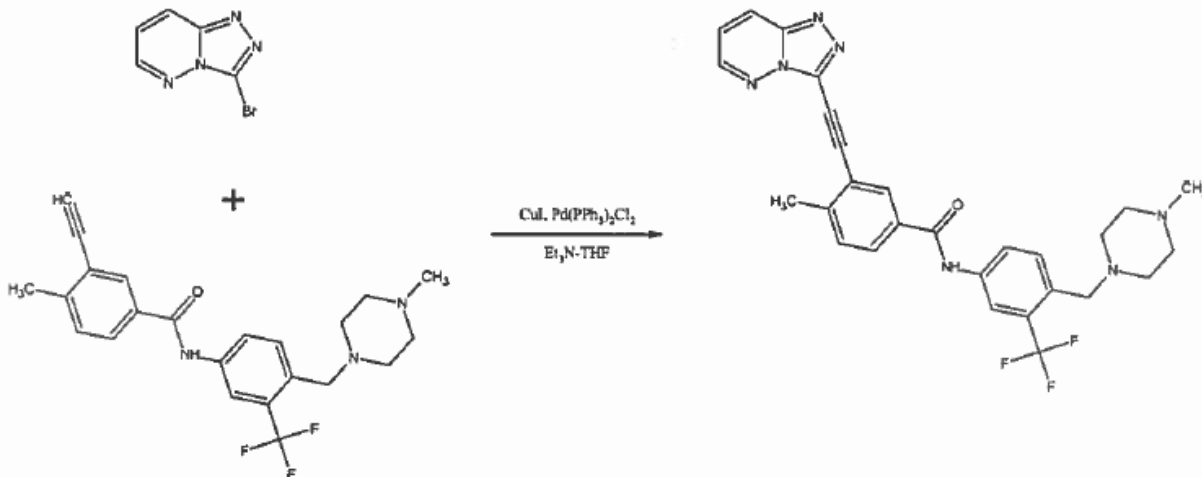
- 5 Una mezcla de etil 3-hidrazopiridazina (89,2 g, 810 mmol), ácido 97 % fórmico (1.500 ml) y HC(OEt)₃ (50 ml) se calienta a reflujo durante 8 h. La mezcla de reacción se evapora al vacío. Se añade agua (100 ml) y la mezcla se neutraliza con NaHCO₃. La mezcla se extrae con acetato de etilo (4 x 300 ml). El extracto orgánico combinado se seca sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evapora al vacío. El residuo se purifica por cromatografía utilizando mezcla de cloroformo: metanol de polaridad creciente, obteniéndose el producto deseado (66 g, 68 %).

3-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina



- 10 Una mezcla de [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (73,5 g, 0,61 mol), NBS (120,0 g, 0,67 mol) y cloroformo se calienta a reflujo durante 10 h. Se añade una solución de carbonato de potasio (100 g) en salmuera (300 ml) y la capa orgánica se separa. La capa acuosa se extrae con DCM (4 x 400 ml). El extracto orgánico combinado se seca sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evapora al vacío. El residuo se purifica cromatográficamente utilizando mezcla de hexano:acetato de etilo de polaridad creciente, obteniéndose el producto deseado (57,1 g, 47 %).

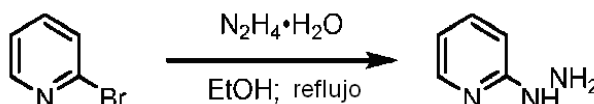
- 15 3-([1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-iletinil)-4-metil-N-(4-((4-metilpiperazinil-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)benzamida



- 20 Se añade yoduro de cobre (I) (396 mg, 4 % en mol) a una suspensión de derivado de acetileno (21,6 g, 52 mmol) y 3-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3 b]piridazina (10,3 g, 52 mmol) en una mezcla de trietilamina seca desgasificada (100 ml) y THF seco desgasificado (40 ml) y la mezcla de reacción se agita durante 10 min. A continuación se añaden Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (730 mg, 2 % en mol), PPh₃ (1,1 g) y di-*ter*-butil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (100 mg), la mezcla de reacción se desgasifica dos veces y se agita a 65 °C durante 80 h en atmósfera inerte. Los disolventes se evaporan y el residuo se purifica por cromatografía, utilizando mezcla de cloroformo:metanol de polaridad creciente, obteniéndose el producto deseado (17,4 g, 63 %).

- 25 Ejemplo 3. Síntesis de 3-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iletinil)-4-metil-N-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil))-3-(trifluorometil)fenil)benzamida

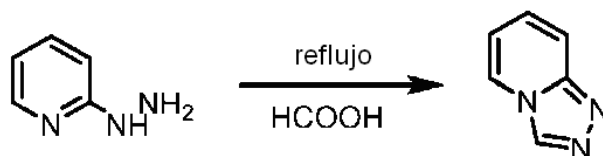
2-hidrazopiridina



Una mezcla de hidrato de hidrazina (600 ml) y 2-bromopiridina (250 g, 1,6 mol) con etanol (500 ml) se calienta a reflujo durante 30 h y después se evapora al vacío. Se añade agua (1.500 ml) y la mezcla se extrae con éter (4x400 ml). El extracto orgánico combinado se seca sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evapora al vacío, obteniéndose el producto deseado como un aceite (100 g, 58 %).

5

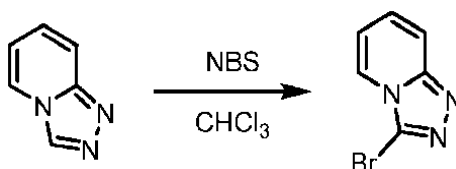
[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina



Una mezcla de hidrato de 2-hidrazopiridina (23,3 g, 183 mmol), ácido fórmico de 97 % (500 ml) y HC(OEt)₃ (100 ml) se calienta a reflujo durante 15 h. La mezcla de reacción se evapora al vacío. Se añade agua (100 ml) y la mezcla se neutraliza con NaHCO₃. La mezcla se extrae con acetato de etilo (4 x 400 ml). El extracto orgánico combinado se seca sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evapora al vacío. El residuo se trata con heptano (500 ml) y se deja durante 5 h a -18 °C. El precipitado formado se separa por filtración, se lava con hexanos y se seca, dando el producto deseado con un rendimiento del 65 %.

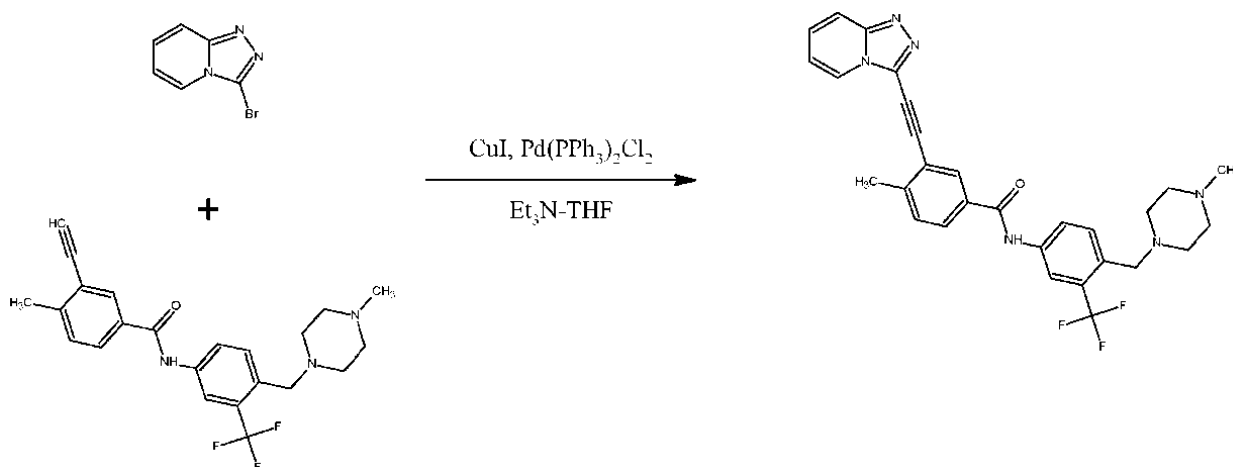
10

3-bromo[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina



15 Una mezcla de [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (1,26 g) y NBS (1,98 g) con cloroformo se calienta a reflujo durante 5 h y después se deja durante 14 h a temperatura ambiente. Se añade una solución acuosa saturada de carbonato de potasio (200 ml) y KOH (20 g), la mezcla se agita y la capa orgánica se separa. La capa acuosa se extrae dos veces con DCM. El extracto orgánico combinado se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora el disolvente al vacío dando el producto deseado con un rendimiento del 60 %.

20 3-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iletinil)-4-metil-N-(4-((4-metil-piperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)benzamida

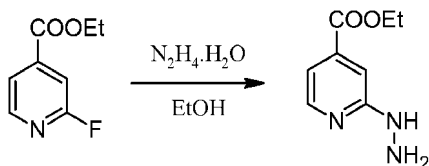


Se añade yoduro de cobre (I) (396 mg, 4 % en mol) a una suspensión de derivado de acetileno (21,6 g, 52 mmol) y 3-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3 b]piridina (10,3 g, 52 mmol) en una mezcla de trietilamina seca desgasificada (100 ml) y THF seco desgasificado (40 ml) y la mezcla de reacción se agita durante 10 min. A continuación se añaden Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (730 mg, 2 % en mol), PPh₃ (1,1 g) y di-*ter*-butil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (100 mg), la mezcla de reacción se desgasifica dos veces y se agita a 65 °C durante 80 h en atmósfera inerte. Los disolventes se evaporan y el residuo se purifica por cromatografía, utilizando mezcla de cloroformo:metanol de polaridad creciente, obteniéndose el producto deseado (10,2 g, 37 %).

25

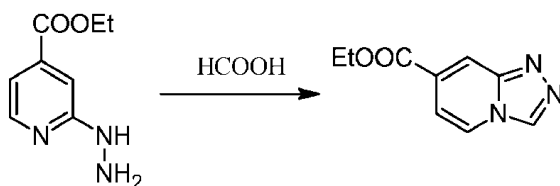
30 Ejemplo 4. Síntesis de 3-((2-metil-5-(4-((4-metil-piperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)carbamoyl)fenil)etinil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-carboxilato de potasio

2-hidrazopiridin-4-carboxilato de etilo



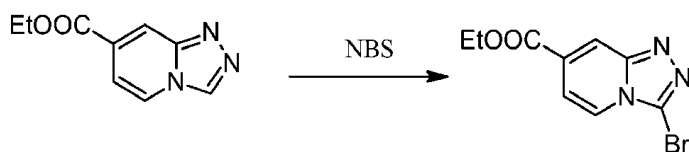
5 Una mezcla de hidrato de hidrazina (150 ml, 3,2 mol) y 2-fluoroisonicotinato de etilo (215 g, 1,28 mol) con etanol (2.000 ml) se agita a 50 °C durante 20 h y se enfría. El precipitado se separa por filtración y se seca, obteniéndose el producto deseado de ~70 % de pureza que se lleva a la siguiente etapa sin purificación adicional.

[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-carboxilato de etilo



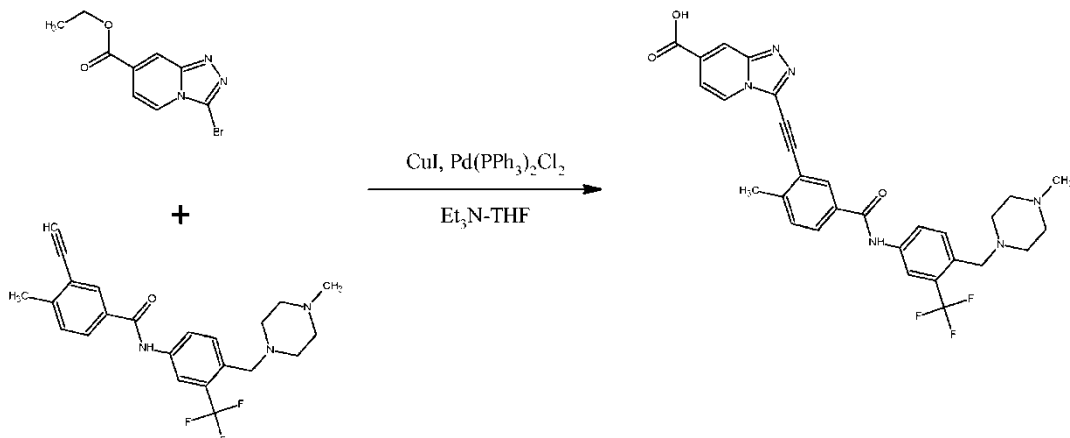
10 Una mezcla de 2-hidrazopiridin-4-carboxilato de etilo (100 g, 413 mmol), ácido fórmico de 97 % (2.500 ml) y HC(OEt)₃ (200 ml) se calienta a reflujo durante 25 h. La mezcla de reacción se evapora al vacío. Se añade agua (200 ml) y la mezcla se neutraliza con NaHCO₃. La mezcla se extrae con acetato de etilo (4 x 400 ml). El extracto orgánico combinado se seca sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evapora al vacío. El residuo se trata con heptano (500 ml) y se deja durante 5 horas a -18 °C. El precipitado formado se separa por filtración, se lava con hexanos y se seca, dando el producto deseado con un rendimiento del 65 %.

3-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-carboxilato de etilo



15 Una mezcla de [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-carboxilato de etilo (60 g, 314 mmol) y NBS (57 g, 320 mmol) con cloroformo seco (2.000 ml) se calienta a reflujo durante 5 h y después se agita durante 24 h a temperatura ambiente. Se añade una solución acuosa saturada de carbonato de potasio (100 ml), la mezcla se agita y la capa orgánica se separa. La capa acuosa se extrae con cloroformo (4 x 400 ml). El extracto orgánico combinado se seca sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evapora al vacío. El residuo se purifica por cromatografía (CH₂Cl₂/MeOH 19:1 → 9:1 → 4:1) dando el producto deseado (41 g, 54 %).

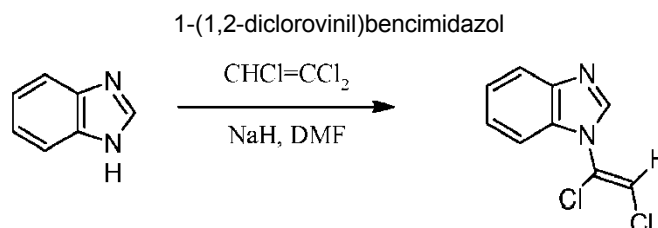
3-((2-metil-5-(4-((4-metil-piperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenil)etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-carboxilato de potasio



25 Se añade yoduro de cobre (I) (396 mg, 4 % en mol) a una suspensión de derivado de acetileno (21,6 g, 52 mmol) y 3-bromo[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo (14,0 g, 52 mmol) en una mezcla de trietilamina seca desgasificada (100 ml) y THF seco desgasificado (40 ml) y la mezcla de reacción se agita durante 10 min. A continuación, se añaden Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (730 mg, 2 % en mol), PPh₃ (1,1 g) y di-*ter*-butil(2',6'-dimetoxifenil)-2-

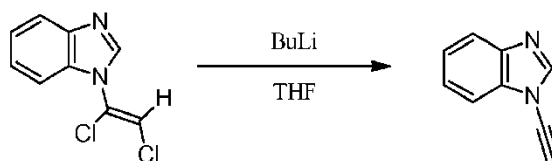
il)fosfina (100 mg), la mezcla de reacción se desgasifica dos veces y se agita a 65 °C durante 130 h en atmósfera inerte. Los disolventes se evaporan y el residuo se purifica por cromatografía, utilizando mezcla de cloroformo:metanol de polaridad creciente. El producto obtenido se disuelve en DMSO seco (50 ml). Se añade agua (1 ml) y *ter*-butilato de potasio (0,6 g) y la mezcla se agita durante 4 h. El producto deseado se purifica en una resina de intercambio iónico (15,1 g, 47 %).

Ejemplo de referencia 5. Síntesis de 3-((1*H*-bencimidazol-1-il)etinil)-4-metil-N-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-benzamida



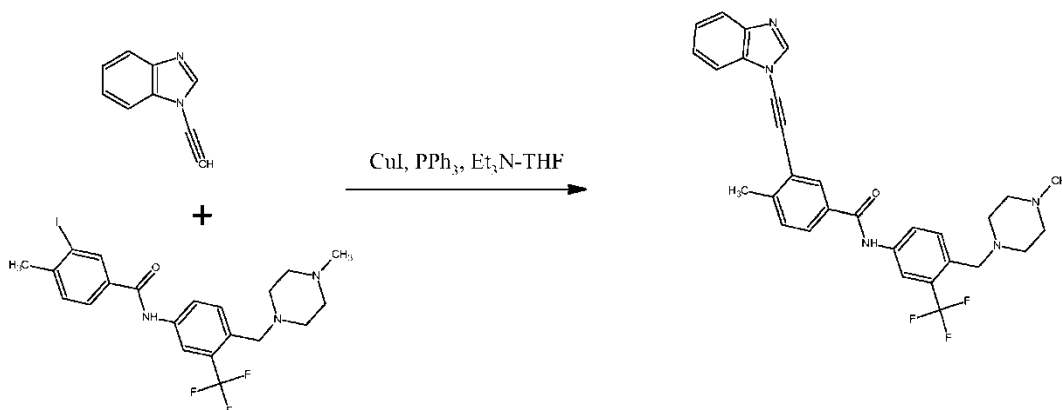
Una solución de bencimidazol (106,5 g, 0,9 mol) en DMF (3,5 l) se agita a 60 °C hasta que la mezcla se vuelve clara. A continuación, se añade hidruro de sodio (25 g, 1 mol, 60 % en aceite mineral) y la mezcla se agita durante 1,5 h, la solución se vuelve clara y de color parduzco. Se detiene el calentamiento y se añade tricloroetileno (162,5 ml, 1,8 mol) (inmediatamente se forma un precipitado gris). La mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente y el disolvente se elimina al vacío. Se añade una mezcla de acetato de etilo, metanol y DCM, el precipitado se separa por filtración y el filtrado se evapora al vacío, dando el producto deseado (50 g, 35 %) como un aceite amarillo que se lleva a la siguiente etapa sin purificación adicional.

1-etinil-1*H*-bencimidazol



A una solución enfriada a -78 °C de 1-(1,2-diclorovinil)bencimidazol (48 g, 252 mmol) en THF (6 l) se añade una solución de *n*-BuLi en hexanos (1,2 M, 843 ml, 1,02 mol) durante un período de 60 min, manteniendo la temperatura aproximadamente a -70 °C. La mezcla de reacción se agita a la misma temperatura durante 1 h, después 5 min a temperatura ambiente, y se enfría rápidamente con NH₄Cl/MeOH (3:1) en medio acuoso helado (900 ml). La mezcla se deja calentar a temperatura ambiente y se vierte en acetato de etilo (3.000 ml). La capa orgánica se separa, se lava con salmuera (3 x 400 ml), se seca sobre MgSO₄ y se evapora al vacío. El residuo se purifica con cromatografía de resolución rápida, dando el producto deseado (11,4 g, 32 %).

3-((1*H*-bencimidazol-1-il)etinil)-4-metil-N-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)benzamida

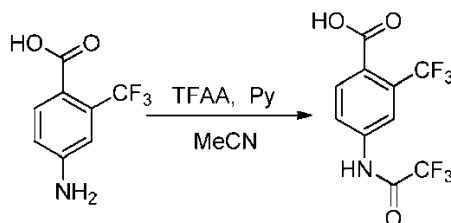


Se añade yoduro de cobre (I) (396 mg, 4 % en mol) a una suspensión de un yododerivado (26,9 g, 52 mmol) y 1-etinil-1*H*-bencimidazol (7,4 g, 52 mmol) en una mezcla de trietilamina seca desgasificada (100 ml) y THF seco desgasificado (40 ml) y la mezcla de reacción se agita durante 10 min. A continuación, se añaden Pd(PPh₃)₂Cl₂ (730 mg, 2 % en mol), PPh₃ (1,1 g) y di-*ter*-butil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (100 mg), la mezcla de reacción se desgasifica dos veces y se agita a 65 °C durante 80 h en atmósfera inerte. Los disolventes se evaporan y el residuo

se purifica por cromatografía, utilizando mezcla de cloroformo:metanol de polaridad creciente, obteniéndose el producto deseado (13 g, 47 %).

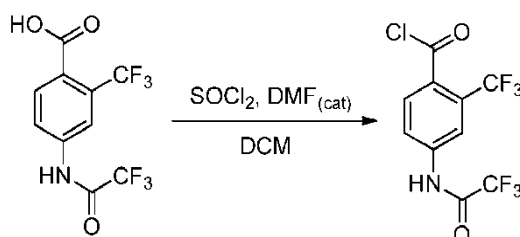
Síntesis de productos intermedios comunes

Ácido 4-(2,2,2-trifluoroacetamido)-2-(trifluorometil)benzoico



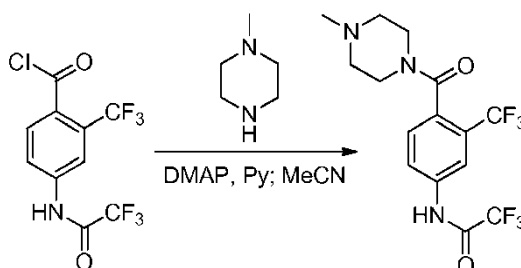
5 El ácido de partida (70 g, 0,34 mol) se disuelve en acetonitrilo seco (1.200 ml) en atmósfera inerte. Se añade piridina (51,6 ml, 0,68 mol) y la mezcla de reacción se enfría a 0 °C. Se añade anhídrido trifluoroacético (61,7 ml, 0,44 mol) gota a gota manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C. La mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 30 min y 1 h más a temperatura ambiente. Los disolventes se evaporan al vacío y el residuo se trata con HCl 6 N (3.000 ml) y éter (5.000 ml) y se agita. La capa orgánica se separa, se lava con agua (5 x 500 ml), se seca sobre sulfato de sodio y se evapora al vacío. El residuo se seca al vacío, obteniéndose el producto deseado (82,4 g, 81 %).

Cloruro de 4-(2,2,2-trifluoroacetamido)-2-(trifluorometil)benzoílo



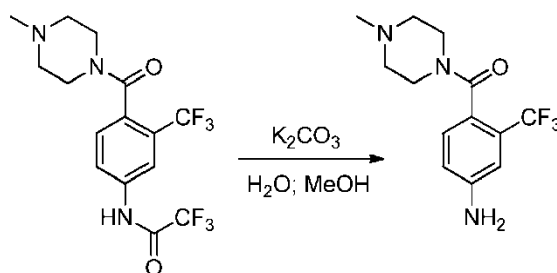
15 El ácido de partida (40 g, 133 mmol) se disuelve en DCM seco (50 ml) en atmósfera inerte. A la mezcla se añaden 2 gotas de DMF, seguido de la adición gota a gota de SOCl₂ (15,4 ml, 0,21 mol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 h y luego se calienta a reflujo durante 30 min (la solución se vuelve clara). A continuación se enfría la mezcla, se evapora al vacío y el residuo se seca al vacío, obteniéndose el producto deseado (41,9 g, 100 %).

2,2,2-trifluoro-N-(4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida



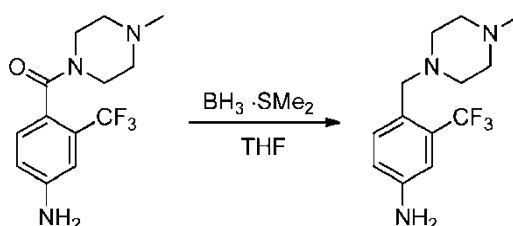
20 Se añade DMAP (1,59 g, 13 mmol) a una solución de cloranhidrido (41,9 g, 133 mmol) en DCM seco (500 ml) en atmósfera inerte. La mezcla de reacción se enfría a 0 °C y se añade lentamente N-metilpiperazina, manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C. La mezcla se agita a 0 °C durante 30 min y otras 1,5 h a temperatura ambiente. El disolvente se evapora al vacío y el residuo se trata con acetato de etilo (500 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (500 ml). A continuación se añade carbonato de potasio (50 g) y se agita la mezcla. Se añade otra porción de acetato de etilo (1.500 ml) y la mezcla se agita de nuevo. La capa orgánica se separa, se lava con agua (5 x 400 ml), se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se evapora. El residuo se seca al vacío, dando el producto deseado (47,9 g, 94 %).

(4-amino-2-(trifluorometil)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona



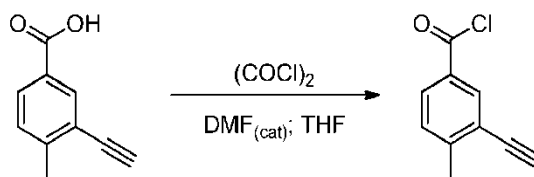
Una mezcla de la amida (45 g, 117 mmol), carbonato de potasio (64,9 g, 470 mmol), agua (5 ml) y metanol (1.000 ml) se calienta a reflujo durante 15 h y se enfría. Se añade agua (250 ml) y el metanol se evapora al vacío. El residuo se extrae con acetato de etilo (3 x 500 ml). El extracto combinado se seca, el disolvente se evapora y el residuo se seca al vacío, dando el producto deseado (28,9 g, 86 %).

4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina



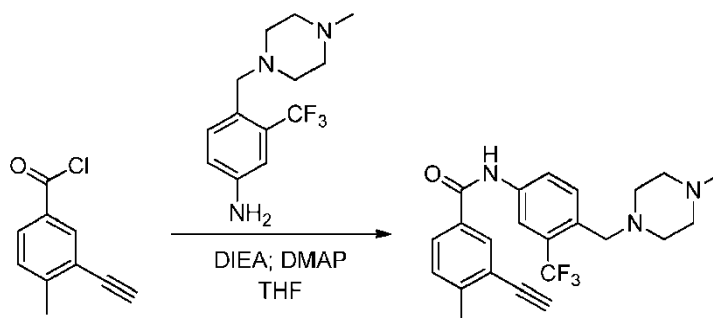
A una solución enfriada a 0 °C de la amida (110 g, 383 mmol) en THF seco (3.000 ml) en atmósfera inerte se añade lentamente una solución 2 M de $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ en THF (680 ml, 1,34 mol) con agitación enérgica, manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C. La mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 3 h, después se calienta a reflujo durante otras 12 h y se enfría a 0 °C. Se añade gota a gota HCl acuoso 2 N (1,1 l). La mezcla se agita durante 30 min y después se calienta a reflujo durante 3 h. Se añade KOH acuoso 4 N (1,2 l) y la mezcla se agita durante 10 min. El THF se elimina al vacío y el residuo se extrae con acetato de etilo (5 x 500 ml). El extracto orgánico combinado se lava con salmuera (4 x 300 ml), se seca sobre sulfato de sodio, se evapora y el residuo se seca al vacío. Según la RMN ^1H , el producto contiene 4-clorobutanol-1 y debe ser purificado de la forma siguiente. La mezcla se disuelve en HCl 6 N (1.000 ml), se agita durante 10 min y se lava con acetato de etilo (5 x 500 ml). La capa acuosa se alcaliniza a pH = 10 con KOH 10 N y se extrae con acetato de etilo (5 x 500 ml). El extracto orgánico combinado se lava con salmuera (3 x 400 ml), se seca sobre sulfato de sodio, se evapora y el residuo se seca al vacío, obteniéndose el producto deseado (52,7 g, 51 %) como un aceite amarillo que cristaliza en el transcurso del tiempo.

Cloruro de 3-etinil-4-metil-benzoílo



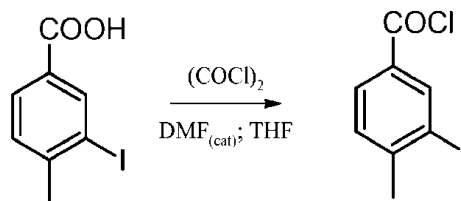
Se añade cloruro de oxalilo (2,95 ml, 34,3 mmol) gota a gota a THF seco (50 ml) en atmósfera inerte, manteniendo la temperatura aproximadamente a 0 °C, y la mezcla se agita durante 20 min a la misma temperatura. Se añade una solución del ácido (5 g, 31,2 mmol) en THF seco (120 ml) durante un período de 10 min, manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C, y después se añade 1 gota de DMF. La mezcla de reacción se agita durante 30 min a 0 °C y después se deja durante la noche. Los disolventes se evaporan y el residuo se seca dando el producto deseado (5,57 g, 100 %).

3-etinil-4-metil-N-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil))-3-(trifluorometil)fenil)benzamida



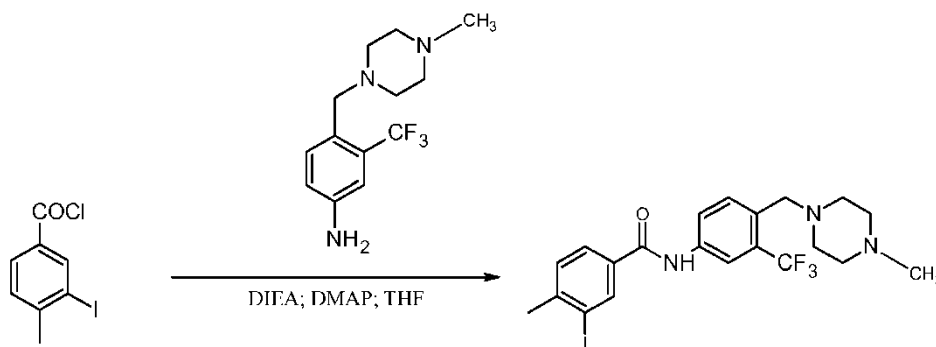
- 5 Cloranhidrido (5,57 g, 31,2 mmol) y DMAP (590 mg, 4,8 mmol) se disuelven en THF seco (50 ml) en atmósfera inerte y la solución se enfría a 0 °C. Se añade una mezcla de anilina (6,56 g, 24 mmol), DIEA (7,93 ml, 48 mmol) y THF seco (40 ml) gota a gota, manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C. La mezcla se espesa a la finalización de la adición. Se añade otra porción de THF seco (20 ml) y la mezcla de reacción se agita durante 30 min a 0 °C y se deja durante la noche. El disolvente se evapora al vacío, el residuo se trata con agua (500 ml) y la mezcla se extrae con acetato de etilo (3 x 500 ml). El extracto orgánico combinado se seca y se concentra al vacío. El residuo se purifica sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 10:1→7:1→5:1) obteniéndose el producto deseado (3,2 g, 20 %).

Cloruro de 3-yodo-4-metil-benzoílo



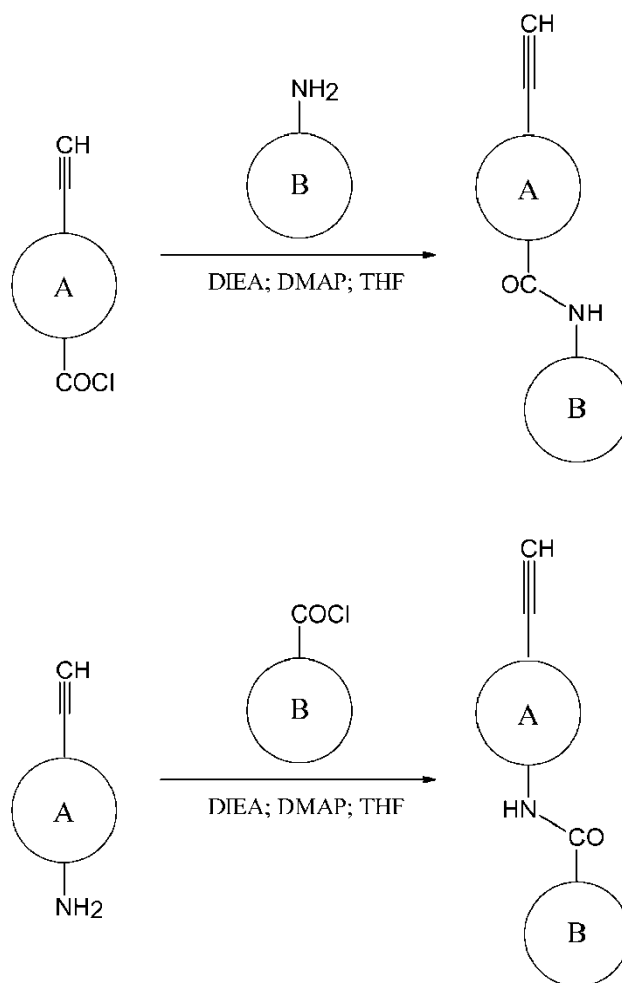
- 10 Se añade una solución de cloruro de oxalilo (2,95 ml, 34,3 mmol) en THF seco (50 ml) gota a gota a una suspensión del ácido (5 g, 31,2 mmol) en THF seco (120 ml) en atmósfera inerte, manteniendo la temperatura aproximadamente a 0 °C, después se añade 1 gota de DMF y la mezcla de reacción se agita durante 30 min a 0 °C y después se deja durante la noche. Los disolventes se evaporan y el residuo se seca dando el producto deseado (9,6 g, 100 %).

- 15 3-yodo-4-metil-N-(4-((4-metil-piperazin-1-il)metil))-3-(trifluorometil)fenil)benzamida



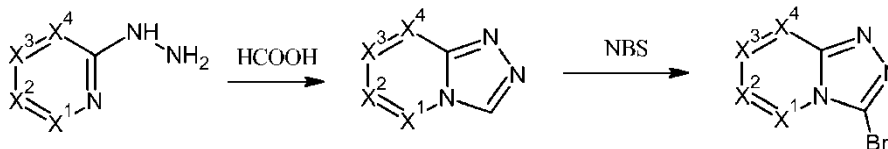
- 20 Se añade una solución de cloranhidrido (8,76 g, 31,2 mmol) en THF seco (30 ml) gota a gota a una mezcla de anilina (6,56 g, 24 mmol), DIEA (7,93 ml, 48 mmol), DMAP (590 mg, 4,8 mmol) y THF seco (50 ml), manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C. La mezcla se espesa a la finalización de la adición. Se añade otra porción de THF seco (20 ml) y la mezcla de reacción se agita durante 30 min a 0 °C y se deja durante la noche. El disolvente se evapora al vacío, el residuo se trata con agua (500 ml) y la mezcla se extrae con acetato de etilo (3 x 100 ml). El extracto orgánico combinado se seca y se concentra al vacío. El residuo se purifica sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 10:1→7:1→5:1) obteniéndose el producto deseado (2,48 g, 20 %).

Procedimiento común para la síntesis del sistema AB



- 5 Se añade una solución de cloranhidrido (1,3 mol) en THF seco (125 ml) gota a gota a una mezcla de anilina (1 mol), DIEA (2 mol), DMAP (0,2 mol) y THF seco (2.000 ml), manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C. La mezcla se espesa a la finalización de la adición. Se añade otra porción de THF seco (80 ml) y la mezcla de reacción se agita durante 30 min a 0 °C y se deja durante la noche. El disolvente se evapora al vacío, el residuo se trata con agua (2.000 ml) y la mezcla se extrae con acetato de etilo (3 x 500 ml). El extracto orgánico combinado se seca y se concentra al vacío. El residuo se purifica sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 10:1→7:1→5:1). Ejemplos de los
- 10 compuestos obtenidos según este procedimiento se pueden encontrar en la Tabla 6.

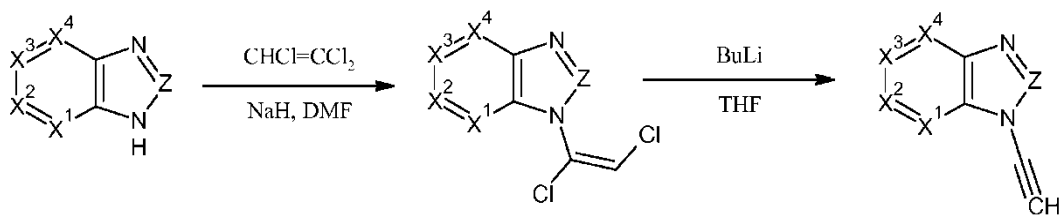
Procedimiento común para la síntesis de ciclo T de bromado, que corresponde a la fórmula I



- 15 Una mezcla de heteroarilhidrazina (1 mol), ácido fórmico de 97 % (6.000 ml) y HC(OEt)₃ (500 ml) se calienta a reflujo durante 25 h. La mezcla de reacción se evapora al vacío. Se añade agua (500 ml) y la mezcla se neutraliza con NaHCO₃. La mezcla se extrae con acetato de etilo (5 x 500 ml). El extracto orgánico combinado se seca sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evapora al vacío. El residuo se trata con heptano (1.200 ml) y se deja durante 5 horas a -18 °C. El precipitado formado se separa por filtración, se lava con hexanos y se seca.

- 20 Para llevar a cabo la bromación, una mezcla de heterociclo (1 mol) y NBS (1,1 mol) con cloroformo seco (6.000 ml) se calienta a reflujo durante 5 h y después se agita durante 24 h a temperatura ambiente. Se añade una solución acuosa saturada de carbonato de potasio (300 ml), la mezcla se agita y la capa orgánica se separa. La capa acuosa se extrae con cloroformo (5 x 500 ml). El extracto orgánico combinado se seca sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evapora al vacío. El residuo se purifica por cromatografía (CH₂Cl₂/MeOH 19:1→9:1→4:1). Ejemplos de los compuestos obtenidos según este procedimiento se pueden encontrar en la Tabla 7.

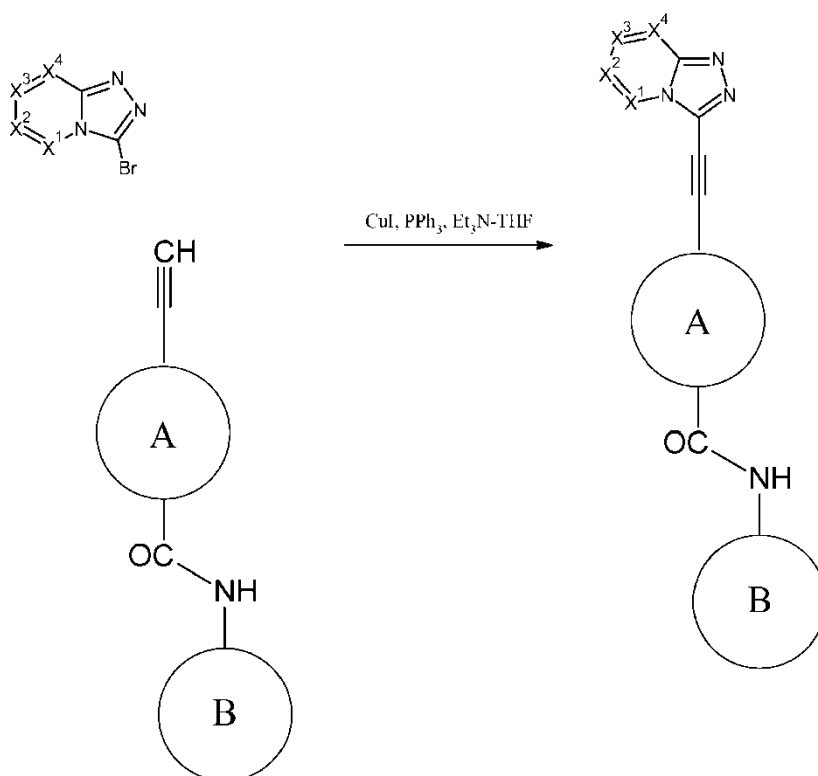
Procedimiento común para la síntesis del derivado de acetileno de ciclo T, correspondiente a la fórmula II



Una solución de heterociclo (1 mol) en DMF (4 l) se agita a 60 °C hasta que la mezcla se vuelve clara. A continuación, se añade hidruro de sodio (1,1 mol, 60 % en aceite mineral) y la mezcla se agita durante 1,5 h, la solución se vuelve clara y de color parduzco. El calentamiento se detiene, y se añade tricloroetileno (2 mol) (inmediatamente se forma un precipitado gris). La mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente y el disolvente se separa al vacío. Se añade una mezcla de acetato de etilo, metanol y DCM, el precipitado se separa por filtración y el filtrado se evapora al vacío, dando el producto como un aceite amarillo que se lleva a la siguiente etapa sin purificación adicional.

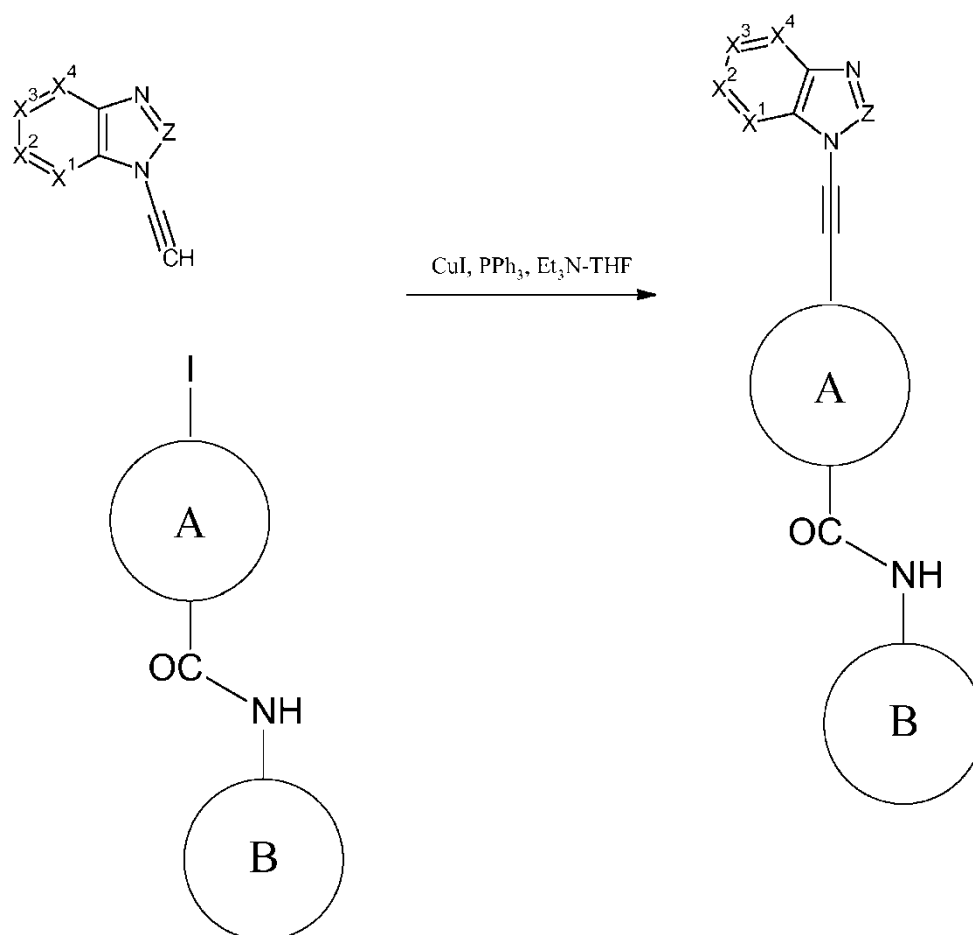
A una solución enfriada a -78 °C de un derivado de 1-(1,2-diclorovinilo) (250 mmol) en THF (6 l) se añade una solución de *n*-BuLi en hexanos (1,2 M, 843 ml, 1,02 mol) durante un periodo de 60 min, manteniendo la temperatura aproximadamente a -70 °C. La mezcla de reacción se agita a la misma temperatura durante 1 h, después 5 min a temperatura ambiente, y se enfría rápidamente con NH₄Cl/MeOH (3:1) en medio acuoso helado (900 ml). La mezcla se deja calentar a temperatura ambiente y se vierte en acetato de etilo (3.000 ml). La capa orgánica se separa, se lava con salmuera (3 x 400 ml), se seca sobre MgSO₄ y se evapora al vacío. El residuo se purifica con cromatografía de resolución rápida, dando el producto deseado. Ejemplos de los compuestos obtenidos según este procedimiento se pueden encontrar en el Apéndice 2.

Procedimiento común para la síntesis del compuesto correspondiente a la fórmula I



Se añade yoduro de cobre (I) (800 mg, 4 % en mol) a una suspensión de derivado de acetileno (100 mmol) y el ciclo T de bromado (100 mmol) en una mezcla de trietilamina seca desgasificada (200 ml) y THF seco desgasificado (80 ml) y la mezcla de reacción se agita durante 10 min. A continuación, se añaden Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (1,46 g, 2 % en mol), PPh₃ (2,2 g) y di-*ter*-butil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (200 mg), la mezcla de reacción se desgasifica dos veces y se agita a 65 °C durante 130 h en atmósfera inerte. Los disolventes se evaporan y el residuo se purifica por cromatografía, utilizando mezcla de cloroformo:metanol de polaridad creciente. Ejemplos de los compuestos obtenidos según este procedimiento se pueden encontrar en la Tabla 8.

Procedimiento común para la síntesis del compuesto de la fórmula II



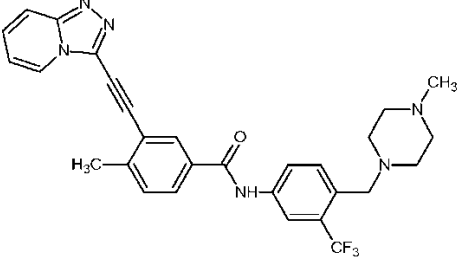
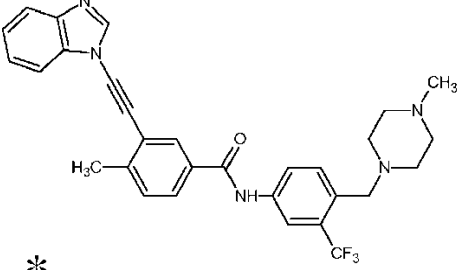
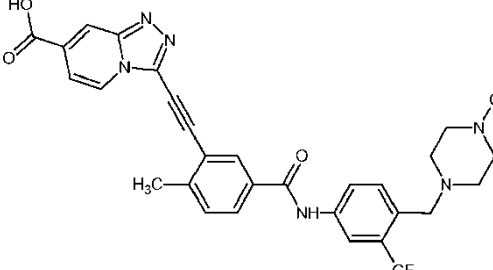
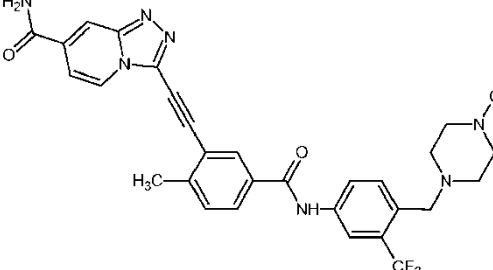
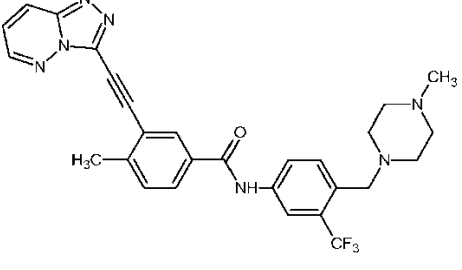
- Se añade yoduro de cobre (I) (800 mg, 4 % en mol) a una suspensión de yododerivado (100 mmol) y heterociclo de etinilo (100 mmol) en una mezcla de trietilamina seca desgasificada (200 ml) y THF seco desgasificado (80 ml) y la mezcla de reacción se agita durante 10 min. A continuación, se añaden Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (1,46 g, 2 % en mol), PPh₃ (2,2 g) y di-*ter*-butil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (200 mg), la mezcla de reacción se desgasifica dos veces y se agita a 65 °C durante 80 h en atmósfera inerte. Los disolventes se evaporan y el residuo se purifica por cromatografía, utilizando mezcla de cloroformo:metanol de polaridad creciente. Ejemplos de los compuestos obtenidos según este procedimiento se pueden encontrar en la Tabla 8.

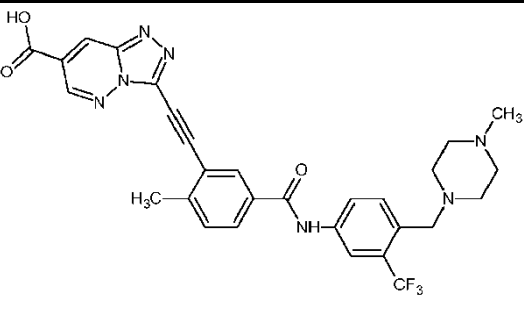
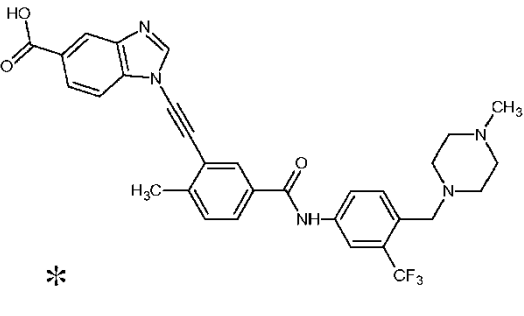
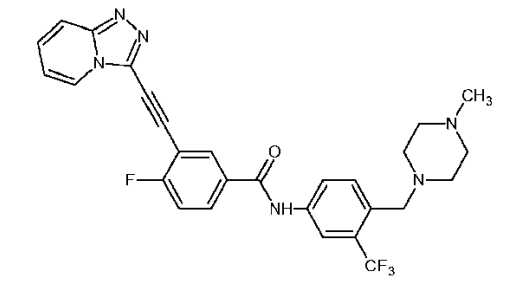
Evaluación de la actividad biológica de los compuestos

- 10 Los compuestos de la presente invención se evaluaron en una variedad de ensayos para determinar sus actividades biológicas. Por ejemplo, se estudió la capacidad de los compuestos para inhibir la actividad de la cinasa. Algunos de los compuestos ensayados muestran actividad nanomolar potente contra las siguientes cinasas: Abl, Abl (T315I), Src y FGFR. Además, algunos compuestos poseían actividad antiproliferativa significativa contra las células de CML K562 en concentraciones de 1-100 nM.
- 15 Ejemplos ilustrativos de compuestos que poseen potente actividad inhibidora y antiproliferativa se presentan en la Tabla 1.

Los compuestos marcados con * son ejemplos de referencia.

Tabla 1

Estructura	Abl IC ₅₀ , nM ^{a)}	Abl (T315I) IC ₅₀ , nM ^{a)}	K562 IC ₅₀ , nM ^{b)}
	<20	<20	<100
	<20	<20	<100
	<20	<20	<100
	<20	<20	<100
	<20	<20	<100

Estructura	Abl IC ₅₀ , nM ^{a)}	Abl (T315I) IC ₅₀ , nM ^{a)}	K562 IC ₅₀ , nM ^{b)}
	<20	<20	<100
	<20	<20	<100
	<20	<20	<100

^{a)} concentración de compuesto que causa una reducción de 2 veces de la actividad enzimática de la cinasa

^{b)} concentración de compuesto que causa una reducción de 2 veces de las células viables

Inhibición de la cinasa

Se estudió la capacidad de los compuestos de la invención para inhibir cinasas relacionadas con enfermedades oncológicas, inflamatorias crónicas y otras. Las cinasas estudiadas conforme al protocolo representado incluye (pero no se limita principalmente a) cinasas Abl1, Abl2/Arg, Ack1, Akt2, Alk, AurA, AurB, AurC, Axl, Blk, Bmx, Brk, Btk, c-Kit, c-Mer, c-Src, Cdk2, Csk, Ctk, Ddr2, EGFR, EPHA1, EPHA2, EPHA3, EPHA4, EPHA5, EPHA6, EPHA7, EPHA8, EPHB1, EPHB2, EPHB3, EPHB4, ERBB2, ERBB4, Fer, Fes, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGR, FLT1/VEGFR1, FLT3, FLT4/VEGFR3, FMS, FRK, Fyn, Hck, IGFIR, IR, IRR, ITK, Jak1, Jak2, Jak3, KDR/VEGFR2, Lck, Lyn, mTor, Musk, PDGFRa, PDGFRb, PKA, PKC θ , PYK2, RET, RON, ROS1, SRMS, Syk, TEC, TIE2/TEK, TRKA, TRKB, TRKC, TXK, TYK1/LTK, TYK2, TYRO3, Yes, Zap70, así como también sus mutantes.

Las cinasas ya sea como dominio cinasa o como construcción completa condensada con proteínas de fusión etiquetadas glutatona S-transferasa (GST) o poli-Histidina se expresaron en células de insecto infectadas con baculovirus (p. ej., Sf21) o en *E. coli*. Se purificaron hasta casi homogeneidad mediante cromatografía de afinidad como se ha descrito previamente (Lehr et al., Production, purification and characterization of non-myristylated human T-cell protein tyrosine kinase in a baculovirus expression system, *Gene*, 1996; 169(2), 275-279; Gish et al., Bacterial expression, purification and preliminary kinetic description of the kinase domain of v-fps, *Protein Eng.* 8, 6, 609-614). En algunos casos, las cinasas se co-expresan o mezclan con polipéptidos reguladores purificados o parcialmente purificados antes de la medición de la actividad.

La actividad cinasa y la inhibición se midieron mediante protocolos establecidos (véase, p. ej., Braunwalder et al., A Solid-Phase Assay for the Determination of Protein Tyrosine Kinase Activity of c-src Using Scintillating Microtitration Plates, *Anal Biochem.* 234, 1, 23-26). En tales casos, la transferencia de ³³PO₄ desde el ATP a los sustratos sintéticos de poli(Glu, Tyr) 4:1 o poli (Arg, Ser) 3:1 unidos a la superficie bioactiva de placas de microtitulación se

toma como una medida de la actividad enzimática. Después de un período de incubación, la cantidad de fosfato transferido se mide mediante un primer lavado de la placa con ácido fosfórico 0,5 %, adición de líquido de centelleo y, a continuación, contando en un detector de centelleo líquido. La IC₅₀ se determina por la concentración de compuesto que causa una reducción del 50 % en la cantidad de ³³P incorporado en el sustrato unido a la placa.

- 5 Pueden emplearse otros procedimientos para la evaluación de la inhibición de cinasa, particularmente los basados en la determinación del grado de transferencia de fosfato al péptido o polipéptido que contiene tirosina, serina o treonina en el estado soluble o inmovilizado.

Los compuestos de la invención han mostrado valores de IC₅₀ nanomolares hacia diferentes cinasas que incluyen Abl, Src y kdr. Además, los compuestos de la invención son selectivos y en concentraciones de hasta 1.000 nM no muestran de forma significativa inhibición de cinasas tales como AKT2, ALK, AurA, AurC, AXL, c-MER, c-MET, CDK2, CTK, FAK, IGFIR, IR, IRR, ITK, mTOR, MUSK, PKA, PKC θ , RON, ROS, Syk, TYRO3, Zap70. Los compuestos con IC₅₀ <10 nM hacia Abl y Abl (T315I) se presentan a continuación.

Ensayos basados en células

- 15 Ciertos compuestos de la presente invención han demostrado también efectos inhibidores citotóxicos o de crecimiento sobre tumores u otras líneas celulares de cánceres y por ello pueden ser útiles en el tratamiento del cáncer y otras enfermedades proliferativas celulares.

Los procedimientos basados en células para medir la actividad antiproliferativa son bien conocidos y se pueden utilizar para la caracterización comparativa de los compuestos de la presente invención. En general, los ensayos de proliferación celular y de viabilidad celular se diseñan para proporcionar una señal detectable de cuándo las células son metabólicamente activas. Los compuestos se pueden ensayar para la actividad antiproliferativa midiendo cualquier disminución observada en la actividad metabólica de las células después de la exposición de las células al compuesto. Los procedimientos comúnmente utilizados incluyen, por ejemplo, la medición de la integridad de la membrana (como una medida de la viabilidad celular) (p. ej., utilizando exclusión de azul de tripano) o la medición de la síntesis de ADN (p. ej., midiendo la incorporación de BrdU o ³H-timidina).

25 Algunos procedimientos para ensayar la proliferación de células utilizan un reactivo que se transforma en un compuesto detectable durante la proliferación celular. Compuestos particularmente preferidos son sales de tetrazolio e incluyen sin limitación MTT (bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio), MTS (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfofenil)2H-tetrazolio), XTT (2,3-bis(2-metoxi-4-nitro-5-sulfofenil)-2H-tetrazolio-5-carboxanilida), INT (2-(4-yodofenil)-3-(4-nitrofenil)-5-fenil-tetrazolio), NBT (2H-tetrazolio, dicloruro de 2,2'-(3,3'-dimetoxi[1,1'-bifenil]-4,4'-diil)bis[3-(4-nitrofenil)-5-fenilo]). Los ensayos preferidos que utilizan sales de tetrazolio detectan la proliferación celular mediante la detección del producto de la transformación enzimática de las sales de tetrazolio en derivados de formazán azul, que son fácilmente detectados por procedimientos espectroscópicos (Mosman J., J. Immunol Methods, 65:55-63, 1983).

35 En general, los procedimientos preferidos para ensayar la proliferación de células implican células de incubación en un medio de crecimiento deseado con y sin los compuestos a ensayar. Las condiciones de crecimiento para diferentes células procariontas y eucariotas son bien conocidos por los expertos normales en la técnica (Ausubel et al. Current Protocols in Molecular Biology. Wiley and Sons. 1999; Bonifacio et al. Current Protocols in Cell Biology. Wiley and Sons. 1999). Para detectar la proliferación celular, las sales de tetrazolio se añaden a las células cultivadas incubadas para permitir la transformación enzimática en el producto detectable mediante células activas.

40 A continuación, se muestra un ejemplo de ensayo basado en células. Las líneas celulares utilizadas en este ensayo son células Ba/F3, una línea de células pro-B de murino transducidas de forma estable de Bcr-Abl de tipo salvaje de longitud total y Bcr-Abl, con mutación puntual en el dominio cinasa (incluida la mutación T315I). La línea celular Ba/F3 parental se utilizó como control. La célula Ba/F3 que expresa Bcr-Abl o mutantes de Bcr-Abl se mantuvo en medio de crecimiento RPMI 1640 con 200 μ M de L-glutamina, 10 % de FCS, penicilina (200 U/ml) y estreptomina (200 μ g/ml). Las células Ba/F3 parentales se cultivaron en el mismo medio complementado con 10 ng/ml de IL-3.

45 Las células Ba/F3 parentales (complementadas con IL-3) o las células Ba/F3 que expresan WT o Bcr-Abl mutante se siembran por duplicado a 1×10^4 células/pocillo en placas de 96 pocillos con los compuestos en diferentes concentraciones en el medio. Los compuestos sólidos se disolvieron primero en DMSO, a continuación, la solución se diluyó con DMSO a la concentración necesaria, se mezclaron con un volumen igual de medio de crecimiento y se transfirieron a las placas con células. Las concentraciones del compuesto final de los compuestos eran de 0,5 nM a 10 μ M. El DMSO al mismo porcentaje se utilizó como control. Después de que el compuesto se incubó con las células durante 3 días, se mide el número de células activas. Se añadió solución de MTT, las células se incubaron y se determinó la densidad óptica resultante a 540 y 620 nm (el número de células viables es proporcional a la relación de las densidades ópticas a estas longitudes de onda). Los IC₅₀ se determinaron a partir de las mejores curvas de ajuste que representaban adecuadamente los datos experimentales. Los compuestos más potentes de la presente invención poseen IC₅₀ <10 nM.

Por otra parte, la actividad antiproliferativa de los compuestos de la presente invención puede ser estudiada en las células K562 de leucemia mielógena crónica humana.

Las células K562 de leucemia mielógena humana K562 se cultivaron en medio de crecimiento RPMI 1640. Las células K562 se transfirieron a placas de 96 pocillos por duplicado (concentración final de 2×10^4 células/ml) y la solución del compuesto de ensayo en el medio de crecimiento se añadió a diferentes concentraciones (el volumen final es de 100 μ l por pocillo). Los compuestos sólidos se disolvieron primero en DMSO, a continuación, la solución se diluyó con DMSO hasta la concentración necesaria, se mezcló con un volumen igual de medio de crecimiento y se transfirió a placas de células. Las concentraciones de compuesto final de los compuestos era de 0,5 nM a 10 mM. El DMSO al mismo porcentaje se utiliza como control. Después de que el compuesto se incubó con las células durante 3 días, se mide el número de células activas. Esto se logró eliminando el medio viejo, adición de 100 μ l de medio recién preparado y 20 μ l de solución de MTT que contenía 5 mg/ml de PBS. Las placas se incubaron durante 2 horas a 37 °C, a continuación se añadieron 100 μ l de DMSO a cada pocillo y se agitó durante 1 min. A continuación, se midió la absorbancia a 570 nm y se determinó el porcentaje de inhibición de la proliferación en relación con el control (sin compuestos de prueba).

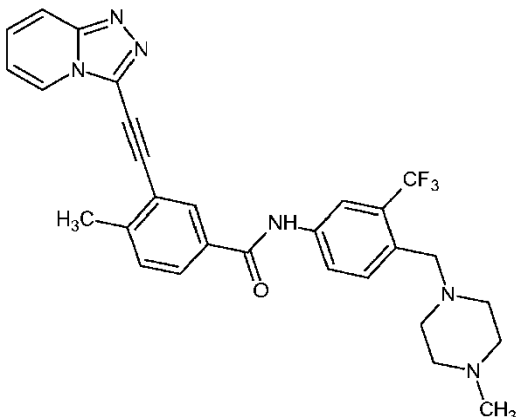
Experimentos con animales

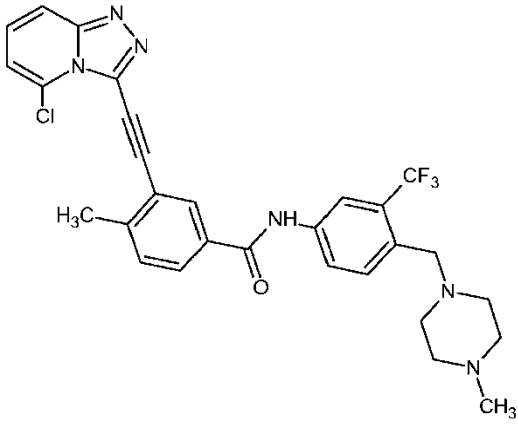
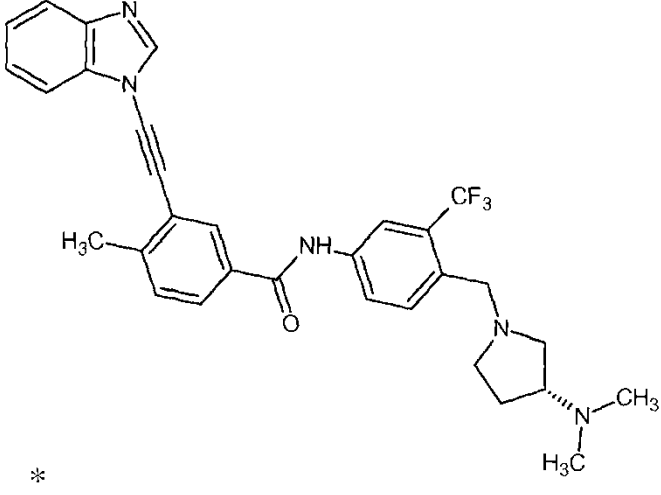
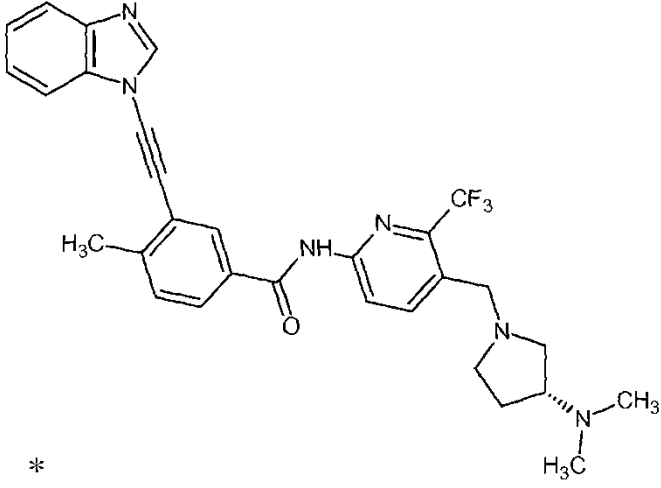
Los compuestos que han mostrado actividad antiproliferativa en experimentos con células se ensayaron adicionalmente en estudios de mamíferos *in vivo*. Por lo general, los experimentos *in vivo* se llevan a cabo en roedores tal como ratones y ratas.

Modelos animales de leucemia mielógena crónica

Las células Ba/F3 que expresan cinasa Bcr-Abl bien nativa o bien mutante (T315I), se inocularon en el flanco derecho de ratón balb/c con sistema inmunitario deficiente (100 μ l de suspensión de células en medio libre de suero, 3×10^6 células/ml). Los ratones fueron asignados aleatoriamente a los grupos después de un volumen del tumor de ~ 500 mm³. Una vez al día se dio vehículo (0,5 % de metilcelulosa I en agua) utilizando sonda oral al grupo de control, y la suspensión de la sustancia se dio al grupo terapéutico durante 10 días. En un típico experimento, células malignas (p. ej., células K562, o células Ba/F3 que expresan cinasa Bcr-Abl nativa o mutada) se inyectan al ratón con inmunidad reducida (p. ej., ratones con sistema inmunitario deficiente o SCID). El volumen del tumor (mm³) se calculó de la forma siguiente: $V = L \times W^2 \times 0,5$, donde L es longitud del tumor en mm, W es anchura en mm. Se utilizó la proporción entre el volumen medio del tumor en el grupo terapéutico y en el de control (% T/C) para evaluar la eficacia de inhibición del crecimiento del tumor. Los datos obtenidos se sometieron a la prueba de fiabilidad estadística de Dunnet. Las eficacias de los compuestos ensayados en dosis de 30 mg/kg se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2

Compuesto	%T/C
	<40

Compuesto	%T/C
	<40
 <p data-bbox="470 1254 494 1288">*</p>	<40
 <p data-bbox="470 1758 494 1792">*</p>	<40

Compuesto	%T/C
	<40
	<40

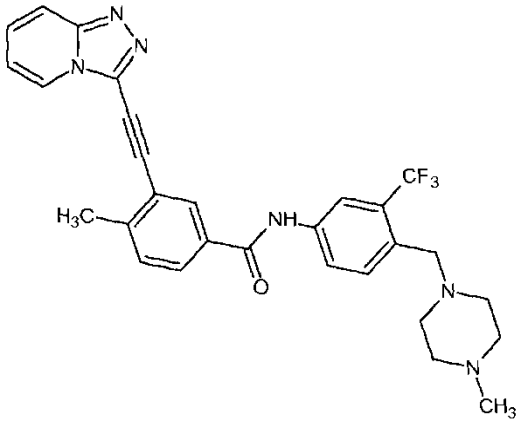
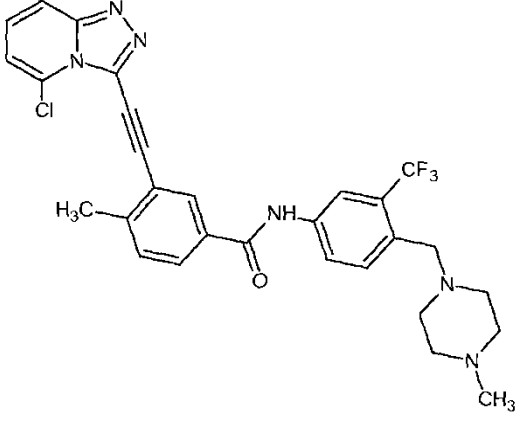
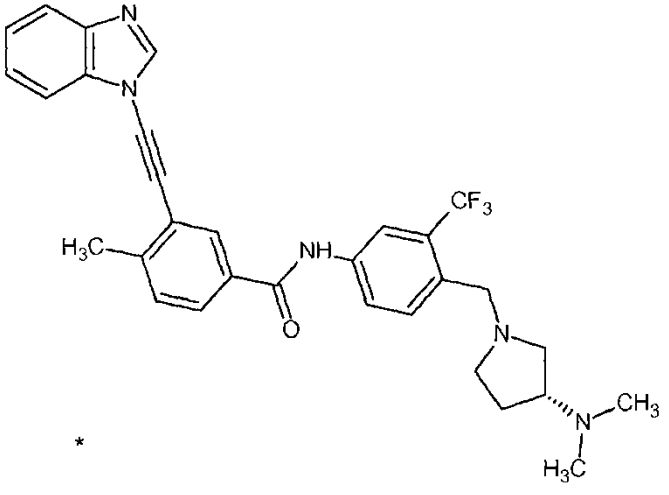
Modelos animales de leucemia mielógena aguda

Se inyectaron células MV4-11 (1×10^7 en medio libre de suero) por vía subcutánea en el flanco derecho de ratones hembras SCID. Cuando el volumen del tumor alcanzaba $\sim 200 \text{ mm}^3$ los ratones eran separados en dos grupos: control y terapéutico. Los ratones del grupo de control recibieron 0,3 ml de solución de metilcelulosa al 0,5 %, el grupo terapéutico recibió 0,3 ml de metilcelulosa al 0,5 % con el compuesto terapéutico en suspensión. El volumen del tumor (mm^3) se calculó de la forma siguiente: $V = L \times W^2 \times 0,5$, donde L es longitud del tumor en mm, W es anchura en mm. La relación entre el volumen medio del tumor en los grupos terapéutico y de control (% T/C), al final de la terapia (20 días), se utilizó para evaluar la eficacia de inhibición del crecimiento del tumor. Los datos obtenidos se sometieron a la prueba de fiabilidad estadística de Dunnet. Las eficacias de los compuestos ensayados en dosis de 30 mg/kg se presentan en la Tabla 3.

Modelos animales de tumores sólidos intestinales

Se inyectaron 200 μl de células HCT116 ($2,5 \times 10^7$ células/ml) por vía subcutánea en el flanco derecho de ratones SCID. Cuando el volumen del tumor alcanzaba $\sim 200 \text{ mm}^3$ se tomaron ratones al azar y se separaron en dos grupos: control y terapéutico. Los ratones del grupo de control recibieron 0,3 ml de solución de metilcelulosa al 0,5 %, los del grupo terapéutico recibieron 0,5 % de metilcelulosa con el compuesto terapéutico en suspensión (30 mg/kg). Dos veces a la semana se midieron en los animales el peso por animal, los efectos tóxicos y el volumen del tumor. El experimento se detuvo después de que el tumor alcanzaba un volumen de 1.200 mm^3 de cuando el animal perdía el 10 % del peso corporal, o el 20 % del peso corporal después de 2 pesadas consecutivas. La relación entre el volumen medio del tumor en los grupos terapéutico y de control (% T/C) se utilizó para evaluar la eficacia de inhibición del crecimiento del tumor al final de la terapia (20 días). Los datos obtenidos se sometieron a la prueba de fiabilidad estadística de Dunnet. Las eficacias de los compuestos ensayados en dosis de 30 mg/kg se presentan en la Tabla 4.

Tabla 3

Compuesto	%T/C
 <chem>Cc1ccc(cc1C#CN2C=CN3C=CC=CN23)NC(=O)c4ccc(cc4C(F)(F)F)CN5CCN(C)CC5</chem>	<40
 <chem>Cc1ccc(cc1C#Nc2cc(Cl)nc23C=CC=CN23)NC(=O)c4ccc(cc4C(F)(F)F)CN5CCN(C)CC5</chem>	<40
 <chem>Cc1ccc(cc1C#Nc2cc3ccccc3n2)NC(=O)c4ccc(cc4C(F)(F)F)CN5CCN(C)C5</chem> *	<40

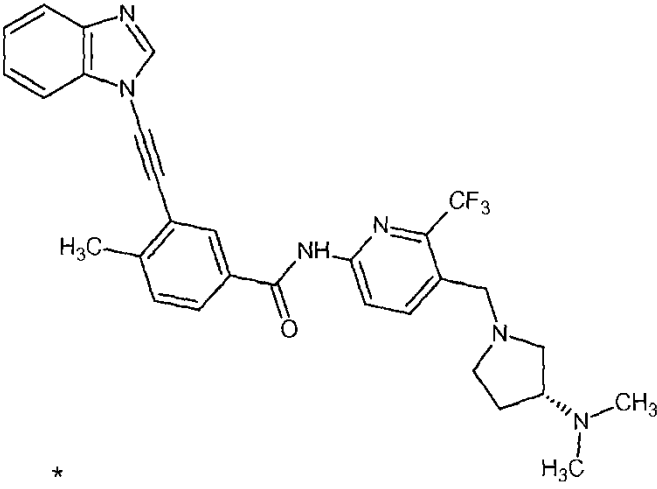
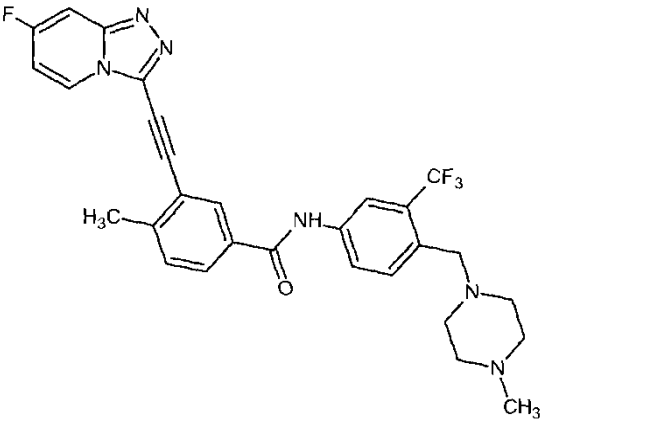
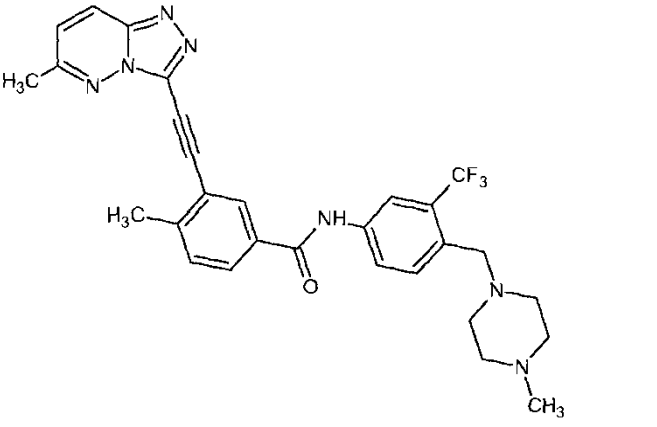
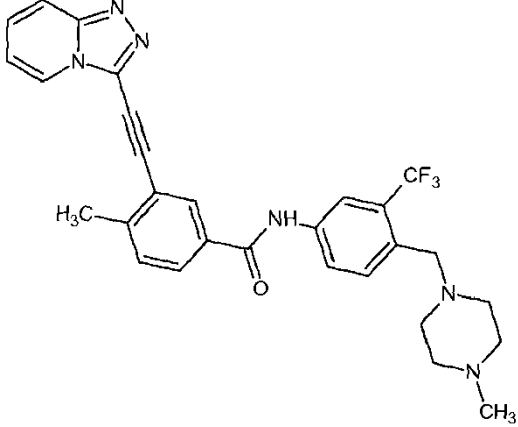
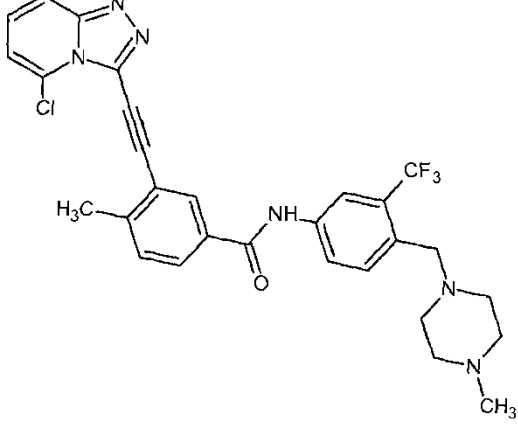
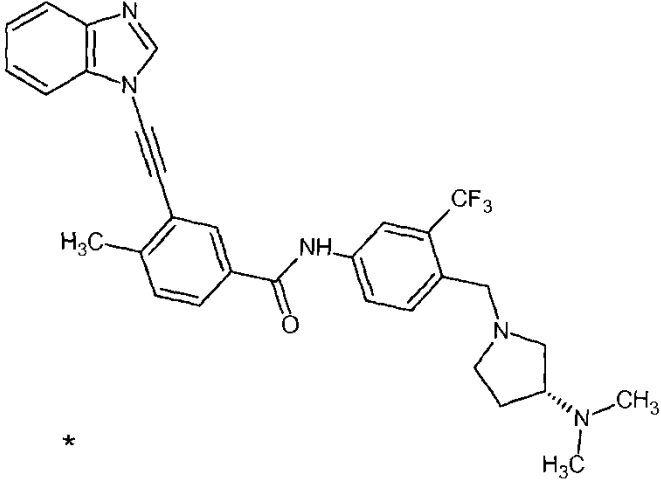
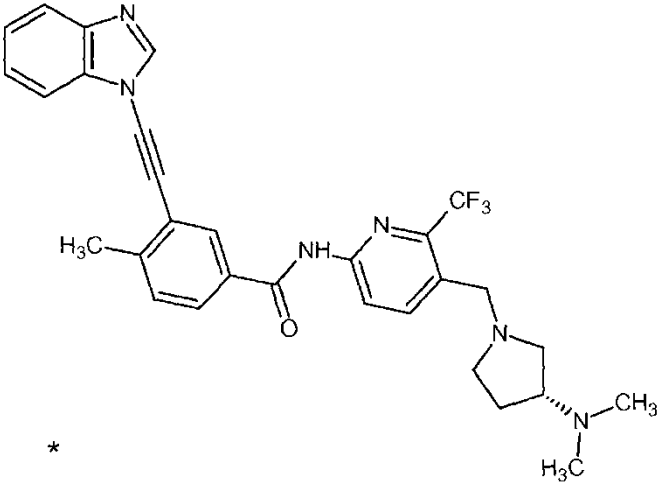
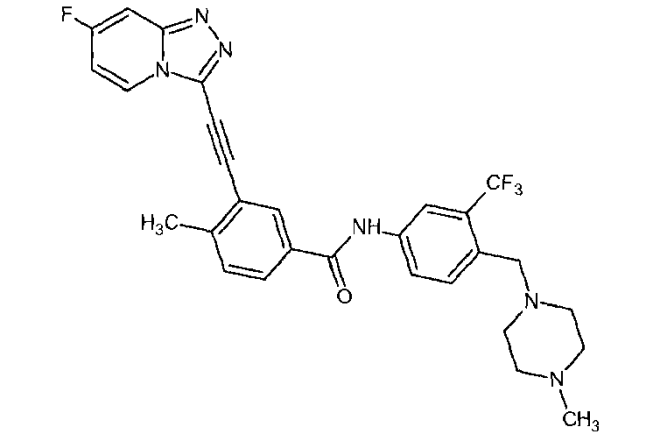
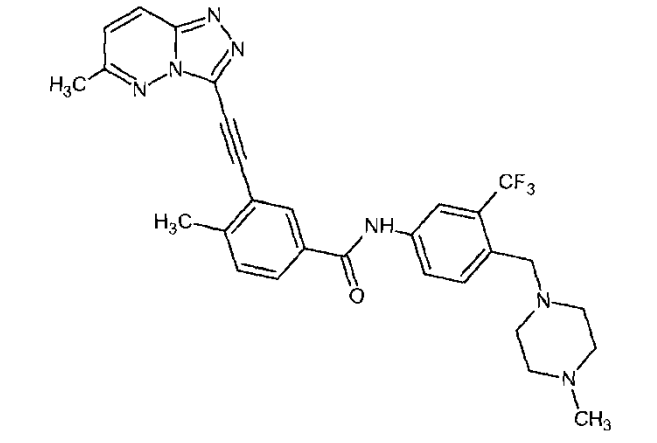
Compuesto	%T/C
 <p data-bbox="496 797 512 819">*</p>	<40
	<40
	<40

Tabla 4

Compuesto	%T/C
 <p>Chemical structure of a compound featuring a benzotriazole ring system connected via a triple bond to a benzene ring. This benzene ring has a methyl group (H₃C) at the 3-position and a trifluoromethyl group (CF₃) at the 4-position. The benzene ring is further substituted with an amide group (-NH-) at the 1-position, which is connected to another benzene ring. This second benzene ring has a trifluoromethyl group (CF₃) at the 3-position and is connected via a methylene group (-CH₂-) to a piperazine ring. The piperazine ring has a methyl group (CH₃) attached to one of its nitrogen atoms.</p>	<40
 <p>Chemical structure of a compound similar to the first one, but with a chlorine atom (Cl) attached to the benzotriazole ring system at the 7-position.</p>	<40
 <p>Chemical structure of a compound featuring a benzimidazole ring system connected via a triple bond to a benzene ring. This benzene ring has a methyl group (H₃C) at the 3-position and a trifluoromethyl group (CF₃) at the 4-position. The benzene ring is further substituted with an amide group (-NH-) at the 1-position, which is connected to another benzene ring. This second benzene ring has a trifluoromethyl group (CF₃) at the 3-position and is connected via a methylene group (-CH₂-) to a pyrrolidine ring. The pyrrolidine ring has two methyl groups (CH₃) attached to one of its nitrogen atoms, one shown with a wedge bond and the other with a dash bond.</p> <p>*</p>	<40

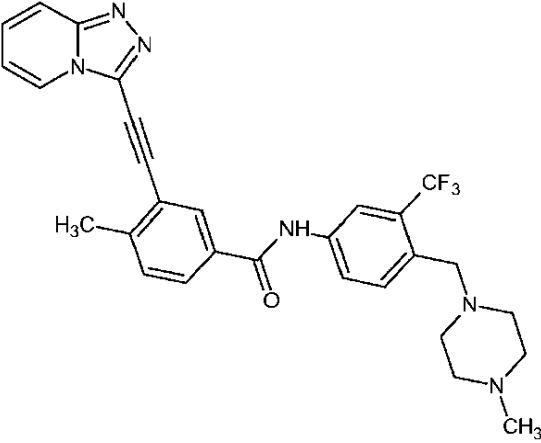
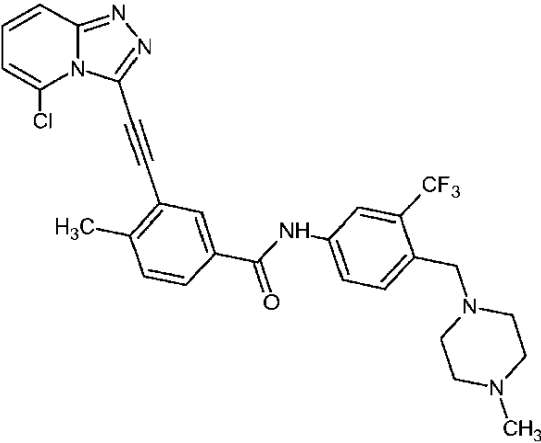
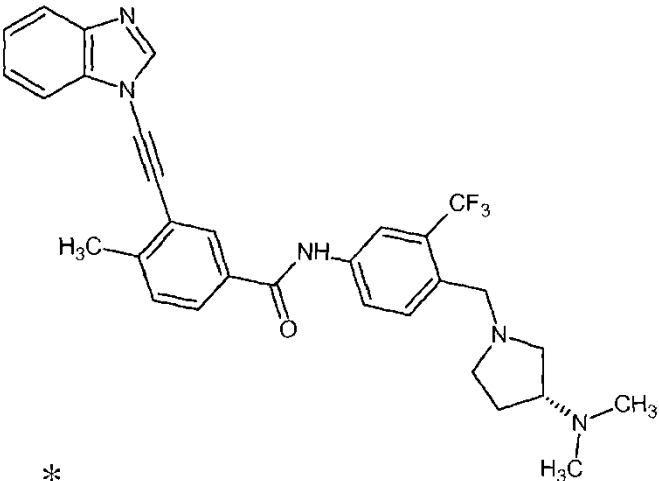
Compuesto	%T/C
 <p data-bbox="491 772 507 795">*</p>	<40
	<40
	<40

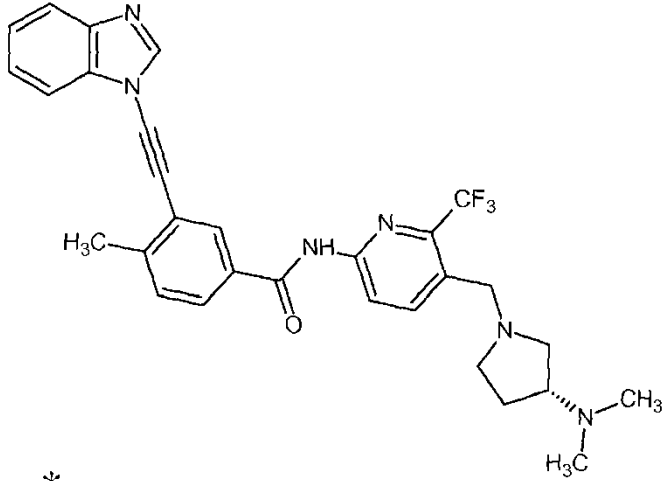
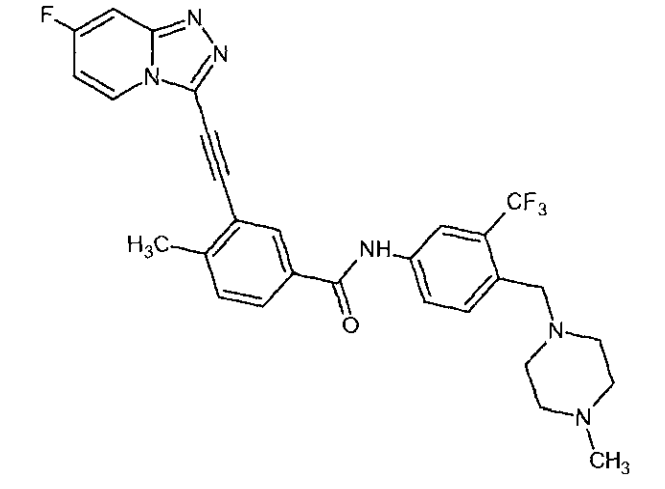
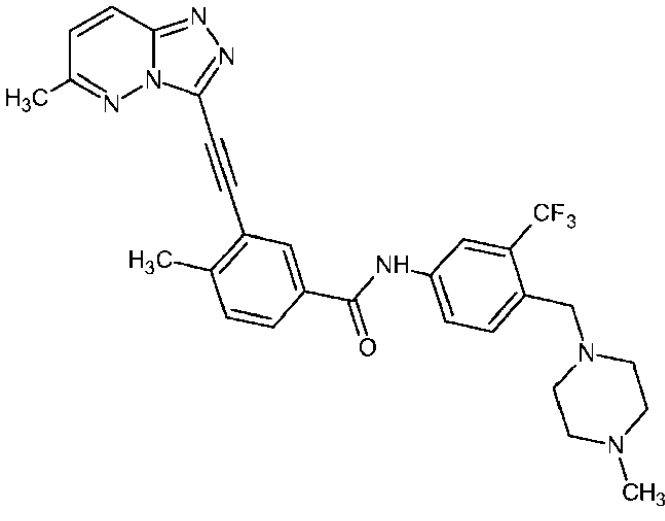
Modelos animales de cáncer de pulmón de célula no pequeña

5 Para este experimento se utilizaron ratones machos con sistema inmunitario deficiente. Se inyectaron células A549 (1×10^7) en 0,2 ml de solución de Matrigel (BD Farmingen) en la pata izquierda de los ratones después de anestesia con ketamina-xilazina. Después de una semana de inoculación de las células, los ratones fueron separados en grupos de control y terapéutico. Los ratones del grupo de control recibieron 0,3 ml de solución de metilcelulosa al 0,5 %, los del grupo terapéutico recibieron 0,3 ml de metilcelulosa al 0,5 % con el compuesto terapéutico en suspensión (30 mg/kg). El volumen del tumor (mm^3) se calculó de la siguiente manera: $V = L \times W^2 \times 0,5$. Los compuestos se administraron utilizando sonda oral. El tratamiento continuó durante 20 días. La relación entre el volumen medio del

tumor en los grupos terapéutico y de control (% T/C) se utilizó para evaluar la eficacia de la inhibición del crecimiento del tumor al final de la terapia (20 días). Los datos obtenidos se sometieron a la prueba de fiabilidad estadística de Dunnett. Las eficacias de los compuestos ensayados en dosis de 30 mg/kg se presentan en la Tabla 5.

Tabla 5

Compuesto	%T/C
	<40
	<40
 <p>*</p>	<40

Compuesto	%T/C
 <p data-bbox="480 801 507 831">*</p>	<40
	<40
	<40

Composiciones farmacéuticas

Los compuestos de la presente invención se pueden usar para la profilaxis y tratamiento de enfermedades humanas en las siguientes composiciones farmacéuticas de ejemplo ("Compuesto" es un ingrediente activo):

ES 2 602 797 T3

	a)	Comprimido I	mg/comprimido
		Compuesto de ejemplo 1.....	100
		Lactosa Ph. Eur.....	182,75
		Croscarmelosa sódica.....	12,0
5		Pasta de almidón de maíz (pasta al 5 % peso/vol.).....	2,25
		Estearato de magnesio.....	3,0
	b)	Comprimido II	mg/comprimido
		Compuesto de ejemplo 2.....	50
		Lactosa Ph. Eur.....	223,75
10		Croscarmelosa sódica.....	6,0
		Almidón de maíz.....	15
		Polivinilpirrolidona (pasta al 5 % peso/vol.).....	2,25
		Estearato de magnesio.....	3,0
	c)	Comprimido III	mg/comprimido
		Compuesto de ejemplo 3.....	1,0
15		Lactosa Ph. Eur.....	93,25
		Croscarmelosa sódica.....	4,0
		Pasta de almidón de maíz (pasta al 5 % peso/vol.).....	0,75
		Estearato de magnesio.....	1,0-76
	d)	Cápsula	mg/cápsula
20		Compuesto de ejemplo 4.....	10
		Lactosa Ph. Eur.....	488,5
		Magnesio.....	1,5
	e)	Inyección I	(50 mg/ml)
25		Compuesto de ejemplo 4.....	5,0 % peso/vol.
		Solución de hidróxido de sodio 1M.....	15 % peso/vol.
		Ácido hidroclórico 0,1 M (para ajustar pH a 7,6)	
		Polietilenglicol 400.....	4,5 % peso/vol.
		Agua para inyección hasta 100%.	
	f)	Inyección II	(10 mg/ml)
30		Compuesto de ejemplo 2.....	1,0 % peso/vol.
		Fosfato sódico BP.....	3,6 % peso/vol.
		Solución de hidróxido de sodio 0,1	15,0 % peso/vol.
		Agua para inyección hasta 100 %	
	g)	Inyección III	(1 mg/ml, tampón con pH 6)
35		Compuesto de ejemplo 1.....	0,1 % peso/vol.
		Fosfato sódico BP.....	2,26 % peso/vol.
		Ácido cítrico.....	0,38 % peso/vol.
		Polietilenglicol 400	3,5 % peso/vol.
	h)	Aerosol I	mg/ml
40		Compuesto de ejemplo 2.....	10
		Trioleato de sorbitan.....	13,5
		Triclorofluorometano.....	910,0
		Diclorodifluorometano.....	490,0
	i)	Aerosol II	mg/ml
45		Compuesto de ejemplo 1.....	0,2
		Trioleato de sorbitan.....	0,27
		Triclorofluorometano.....	70,0
		Diclorodifluorometano.....	280,0
		Diclorotetrafluoroetano.....	1.094,0
	j)	Aerosol III	mg/ml
50		Compuesto de ejemplo 3.....	2,5
		Trioleato de sorbitan.....	3,38
		Triclorofluorometano.....	67,5
		Diclorodifluorometano.....	1.086,0
55		Diclorotetrafluoroetano.....	191,6
	k)	Aerosol IV	mg/ml
		Compuesto de ejemplo 1.....	2,5
		Lecitina de soja.....	2,7

Triclorofluorometano.....	67,5
Diclorodifluorometano.....	1.086,0
Diclorodifluoroetano.....	191,6

5	I) Pomada	ml
	Compuesto de ejemplo 2.....	40 mg
	Etanol.....	300 µl
	Agua.....	300 µl
	1-dodecilazacloheptanona.....	50 µl
	Propilenglicol.....	hasta 1 ml

10 Nota: Estas formulaciones se pueden preparar utilizando procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica farmacéutica. Los comprimidos (a)-(c) se pueden revestir entéricamente por medios convencionales, si se desea, para proporcionar un revestimiento de ftalato acetato de celulosa, por ejemplo. Las formulaciones en aerosol (h)-(k) pueden usarse junto con dispensadores estándar de aerosol de dosis medidas, y los agentes de suspensión trioleato de sorbitán y lecitina de soja pueden reemplazarse por un agente de suspensión alternativo tal como monooleato de sorbitán, sesquioleato de sorbitán, polisorbato 80, oleato de poliglicerol o ácido oleico.

15

Las siguientes tablas 6 y 7 muestran compuestos según la invención y los compuestos de referencia.

Tabla 6

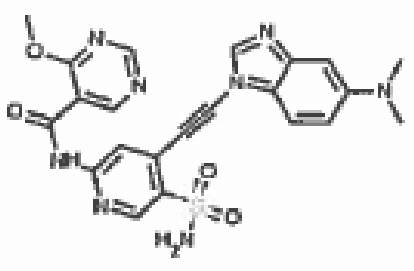

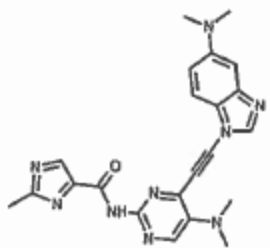
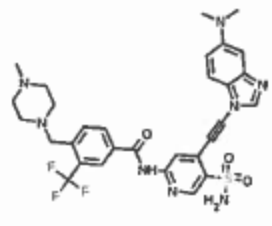
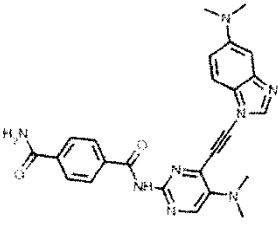
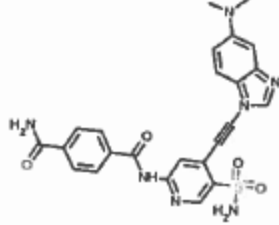
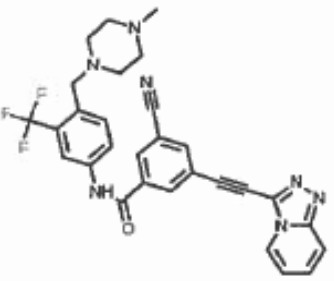
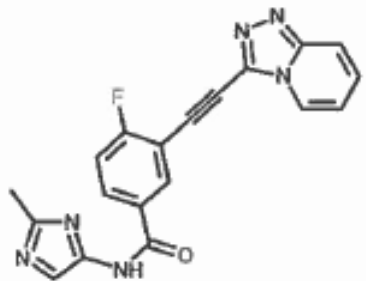
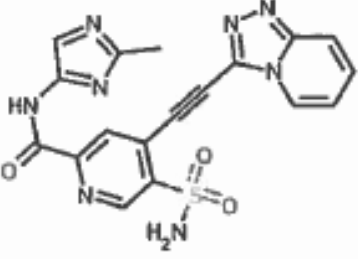
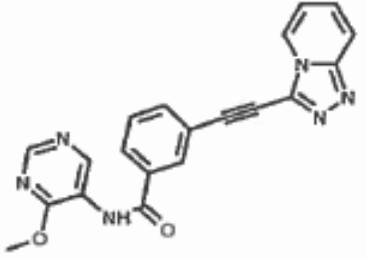
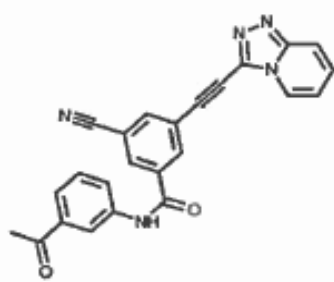
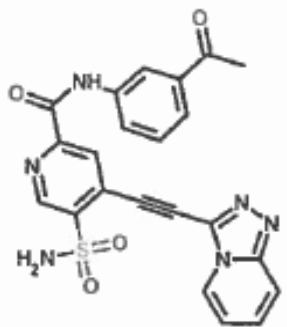
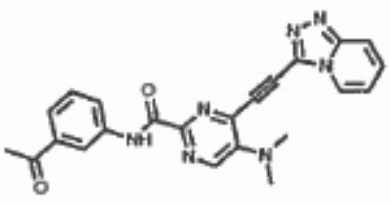
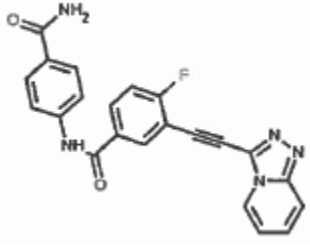
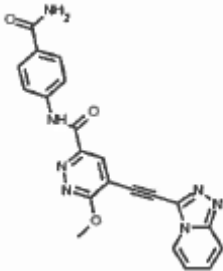
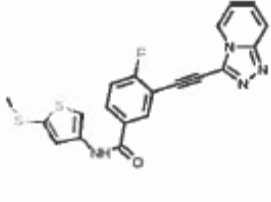
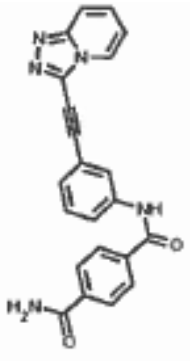
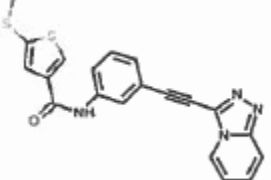
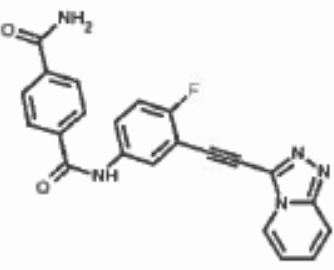
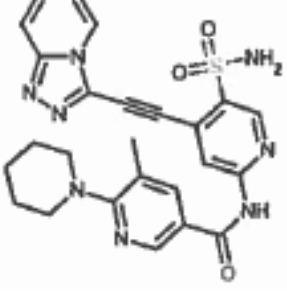
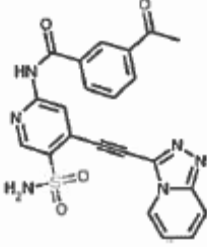
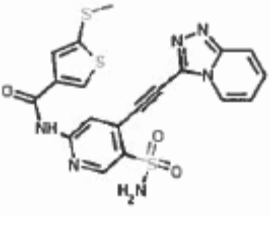
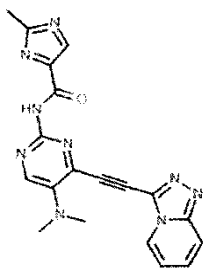
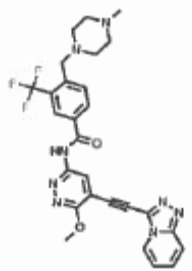
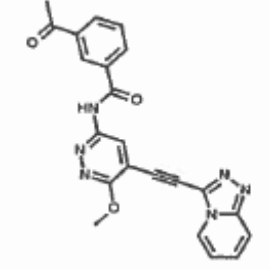
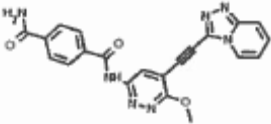
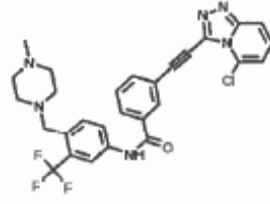
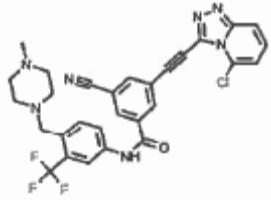
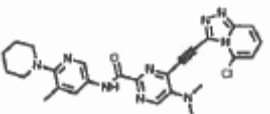
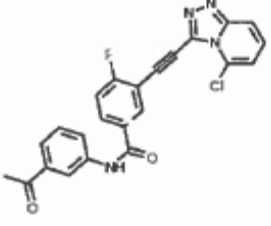
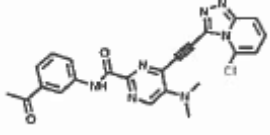
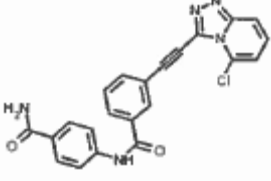
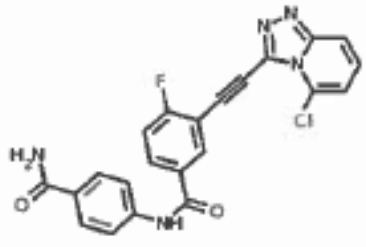
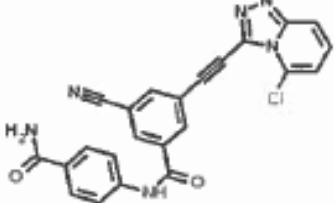
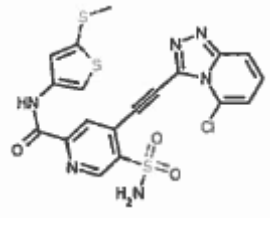
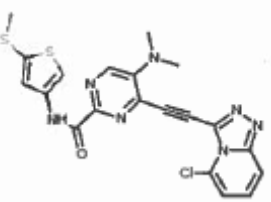
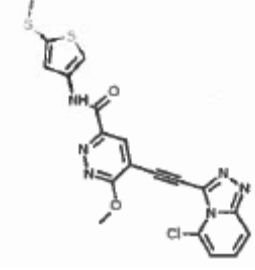
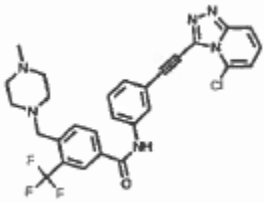
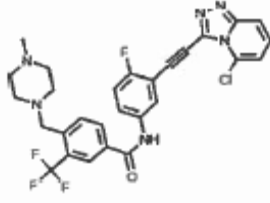
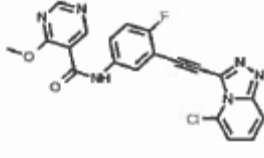
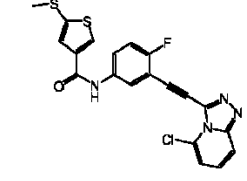
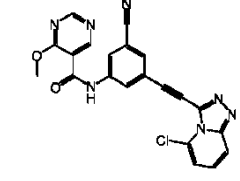
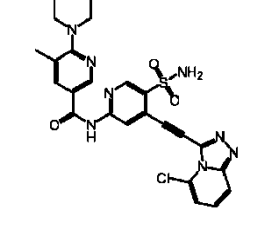
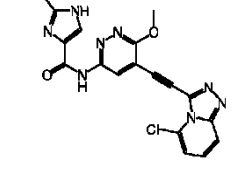
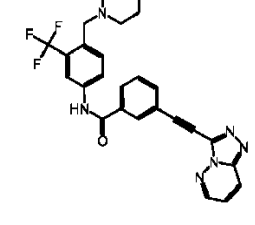
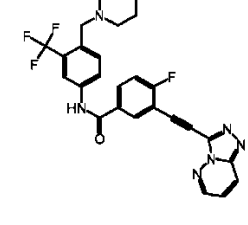
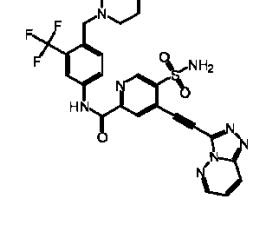
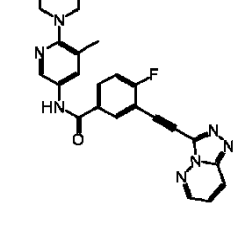
	492,51	493		440,47	441
	428,47	429		640,68	641
	468,51	469		503,53	504

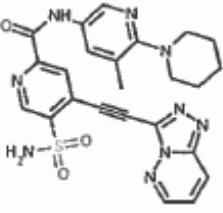
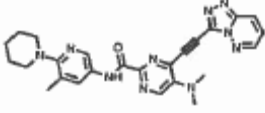
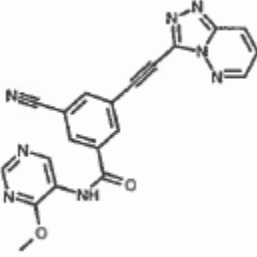
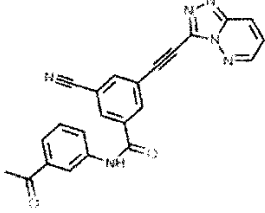
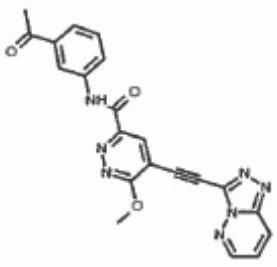
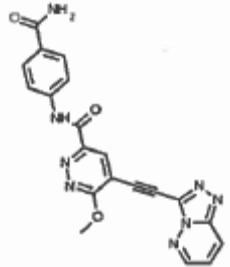
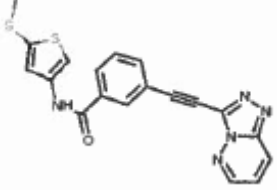
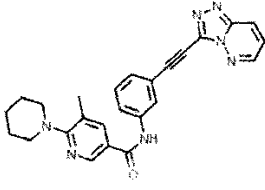
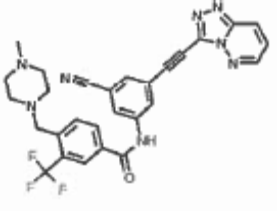
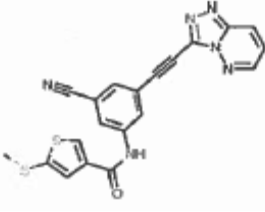
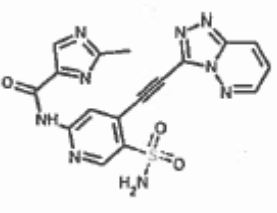
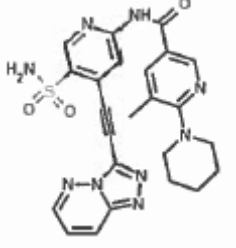
Tabla 7

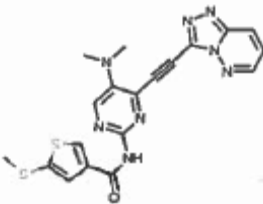
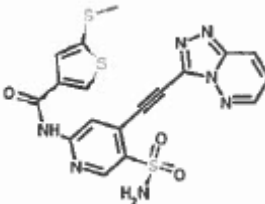
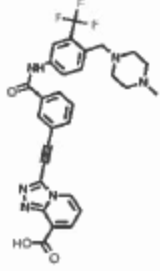
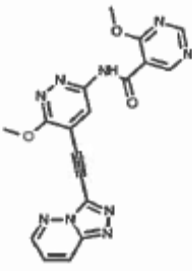
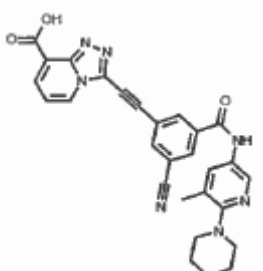
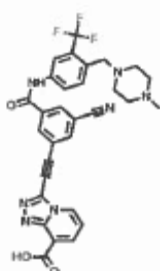
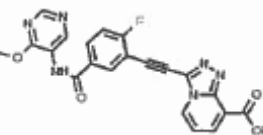
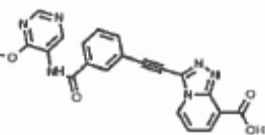
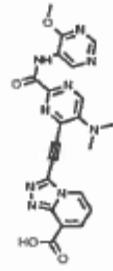
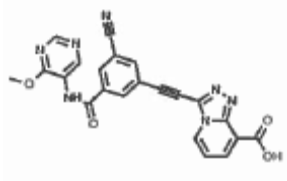
Estructura	PM	m/z	Estructura	PM	m/z
	543,54	544		359,34	360
	421,41	422		370,36	371
	405,41	406		460,47	461
	425,44	426		399,38	400

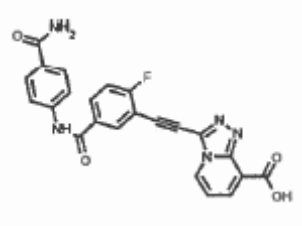
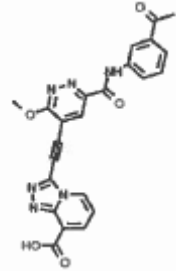
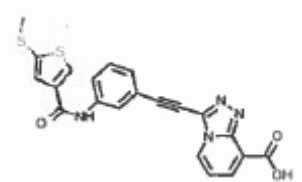
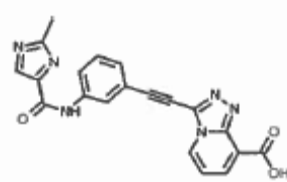
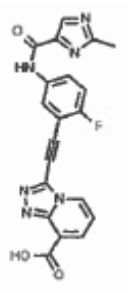
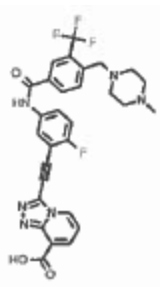
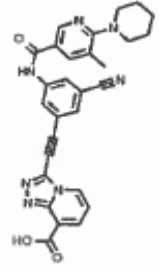
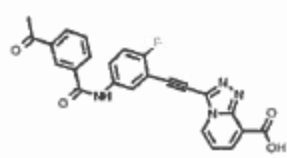
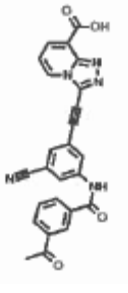
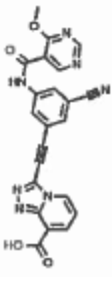
Estructura	PM	m/z	Estructura	PM	m/z
	413,39	414		408,47	409
	381,39	382		390,48	391
	399,38	400		516,58	517
	460,47	461		470,55	471
	386,39	387		550,54	551

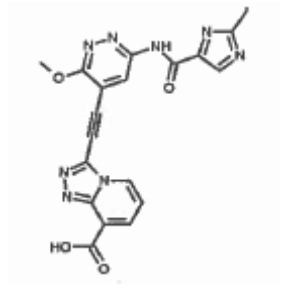
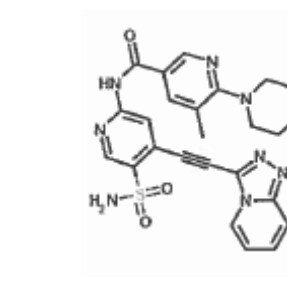
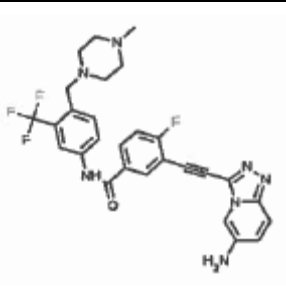
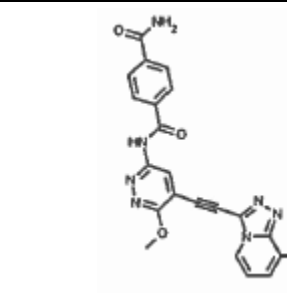
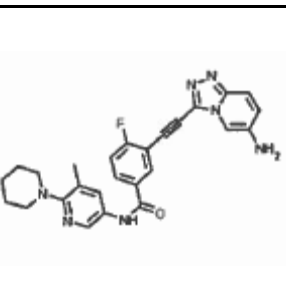
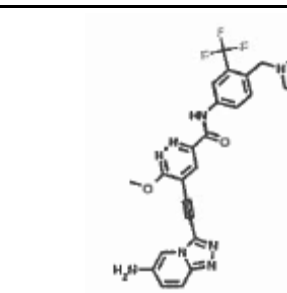
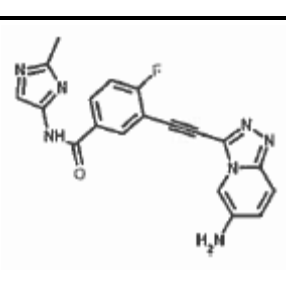
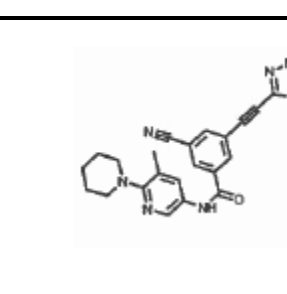
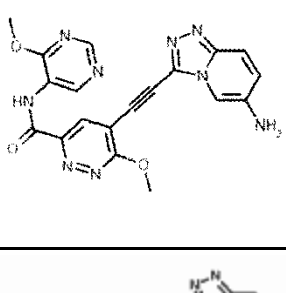
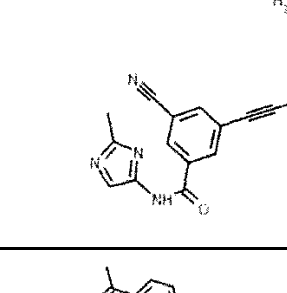
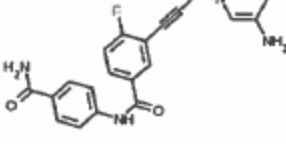
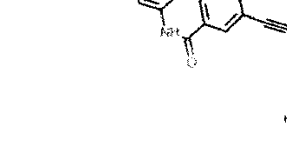
Estructura	PM	m/z	Estructura	PM	m/z
	412,40	413		413,39	414
	552,98	553		577,99	578
	516,00	516		432,83	433
	459,89	460		415,83	416
	433,82	434		440,84	441
	505,00	505		469,97	470

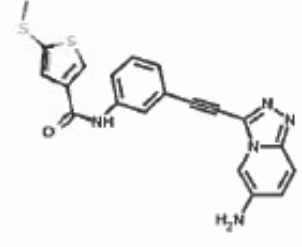
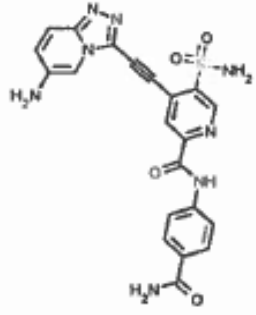
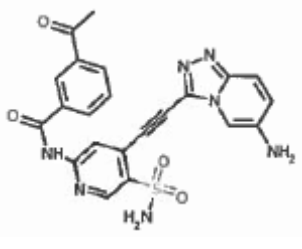
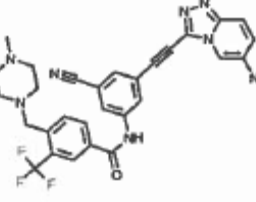
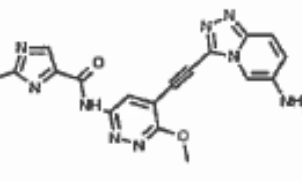
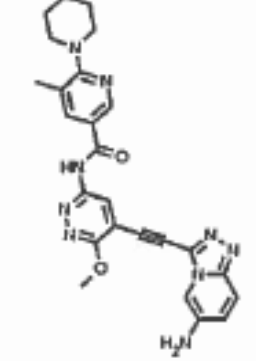
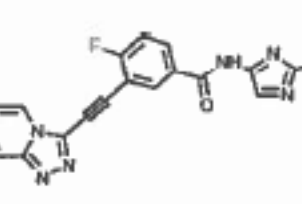
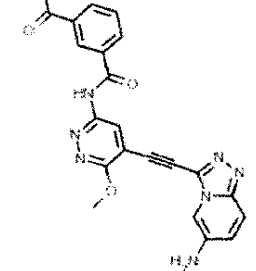
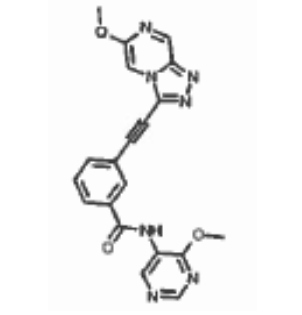
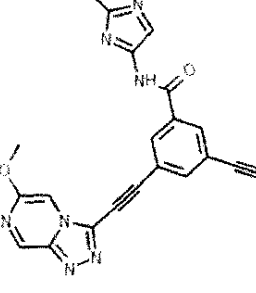
Estructura	PM	m/z	Estructura	PM	m/z
	456,93	457		552,98	553
	570,97	571		422,80	423
	442,92	443		429,82	430
	551,02	552		408,80	409
	519,52	520		537,51	538
	599,59	600		455,49	456

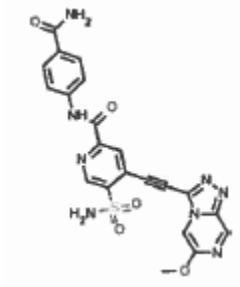
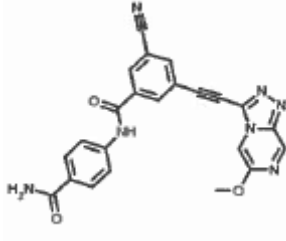
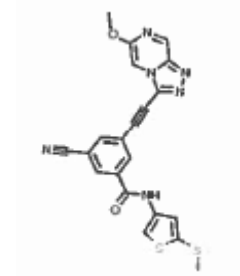
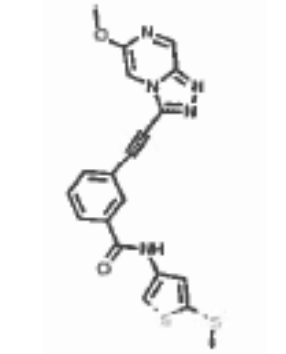
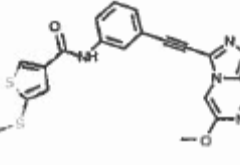
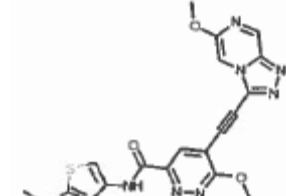
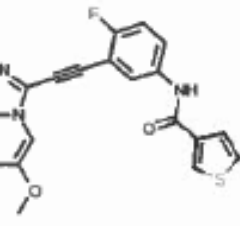
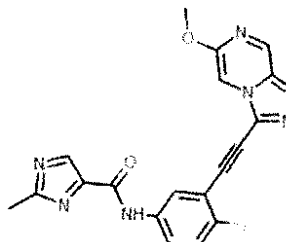
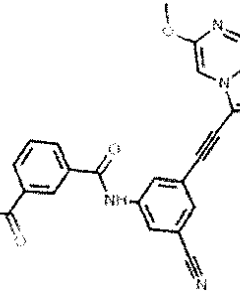
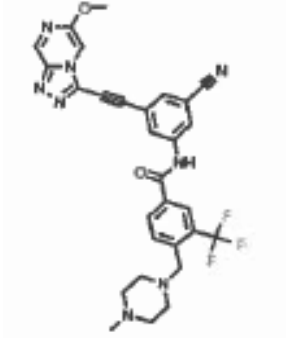
Estructura	PM	m/z	Estructura	PM	m/z
	517,56	518		482,54	483
	396,36	397		406,40	407
	413,39	414		414,38	415
	391,47	392		437,50	438
	544,53	545		416,48	417
	422,40	423		517,56	518

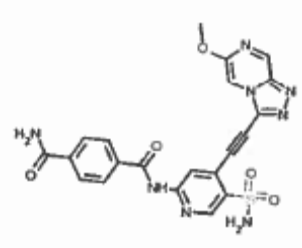
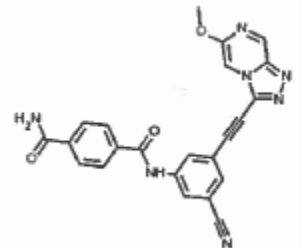
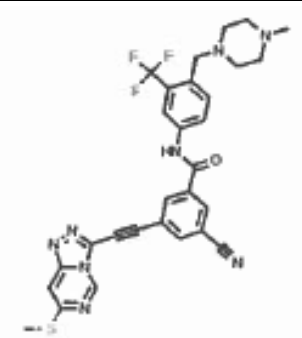
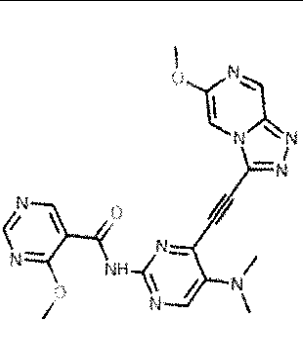
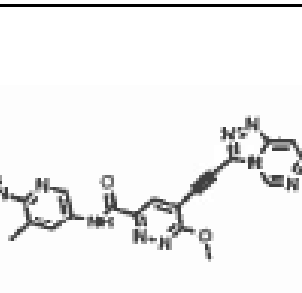
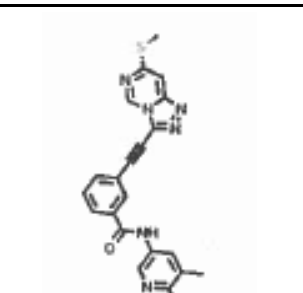
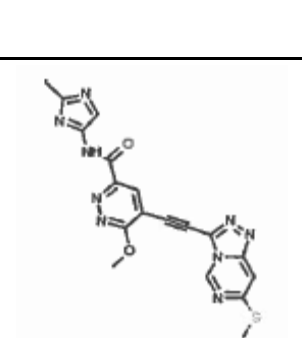
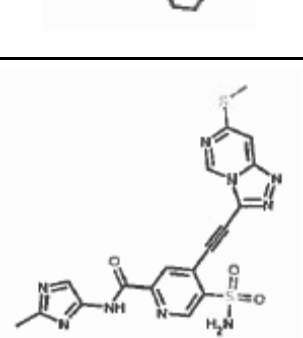
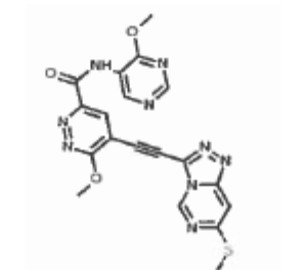
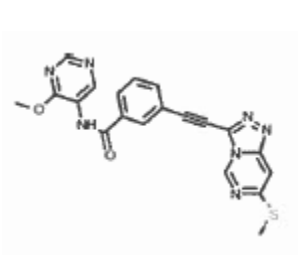
Estructura	PM	m/z	Estructura	PM	m/z
	436,52	437		471,54	472
	562,54	563		403,35	404
	505,53	506		587,55	588
	432,36	433		414,37	415
	459,42	460		439,38	440

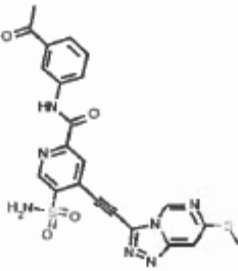
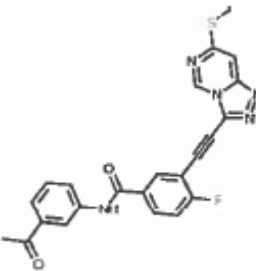
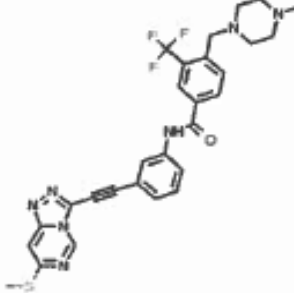
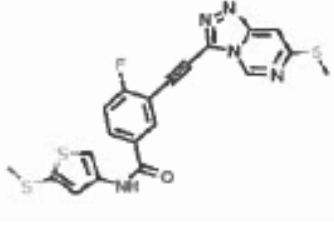

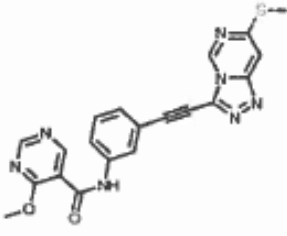
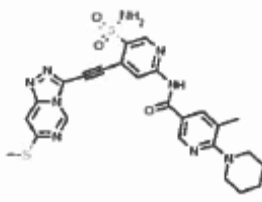
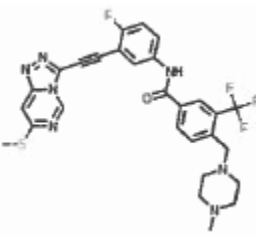
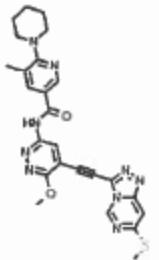
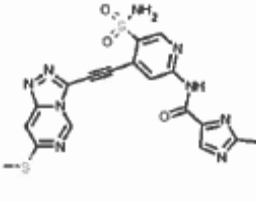
Estructura	PM	m/z	Estructura	PM	m/z
	443,39	444		456,41	457
	434,49	435		385,36	386
	403,35	404		580,53	581
	505,53	506		442,40	443
	449,42	450		439,38	440

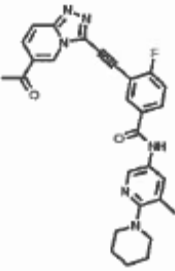
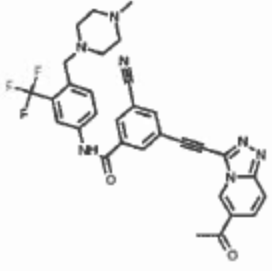
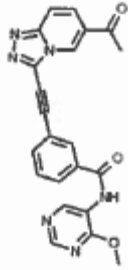
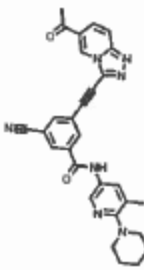
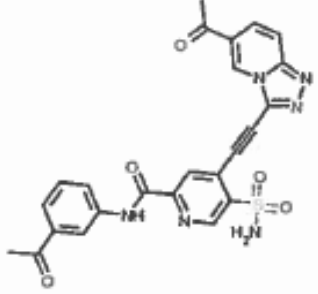
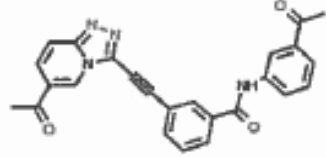
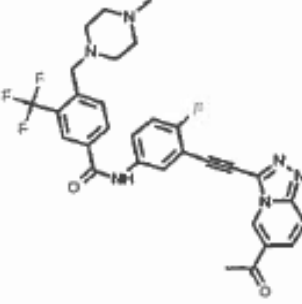
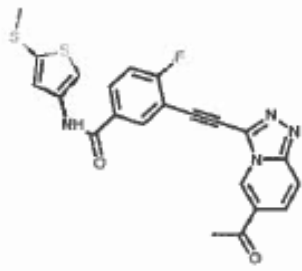
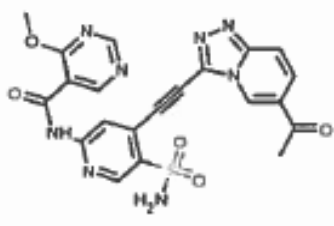
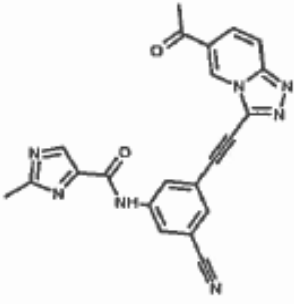
Estructura	PM	m/z	Estructura	PM	m/z
	417,36	418		560,59	561
	551,54	552		457,40	458
	469,51	470		565,55	566
	374,35	375		476,53	477
	417,38	418		381,37	382
	414,39	415		395,41	396

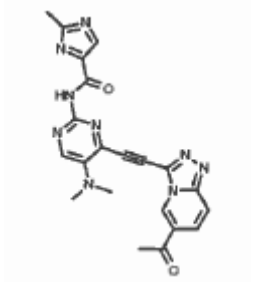
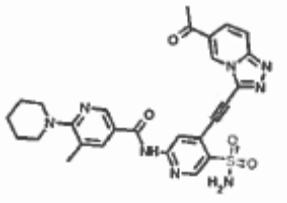
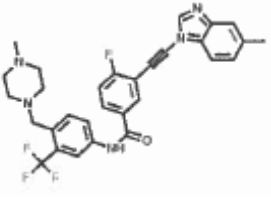
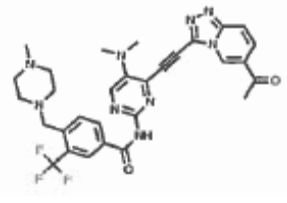
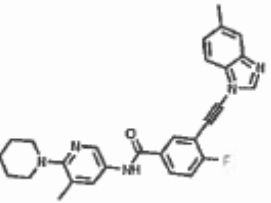
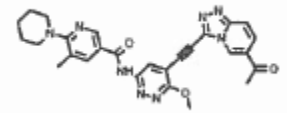
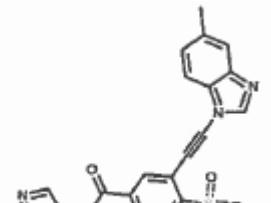
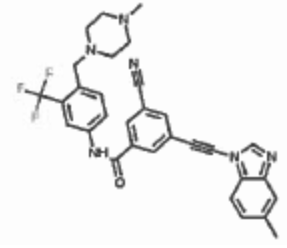
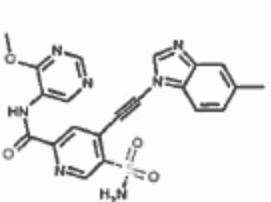
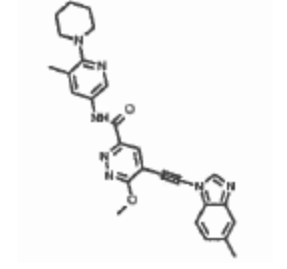
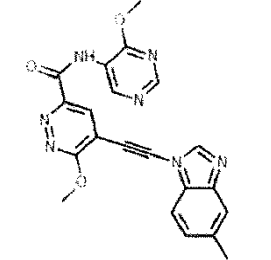
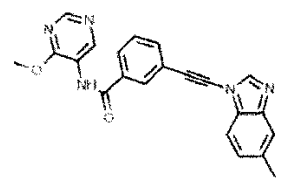
Estructura	PM	m/z	Estructura	PM	m/z
	405,50	406		476,47	477
	475,48	476		558,56	559
	388,36	389		483,53	484
	390,35	391		427,42	428
	401,38	402		397,37	398

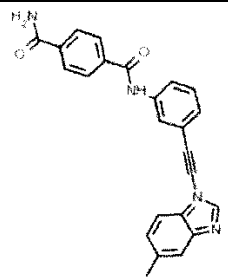
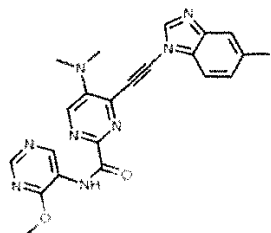
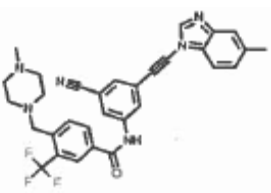
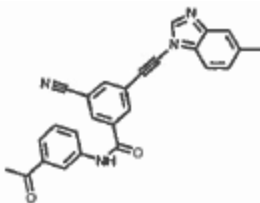
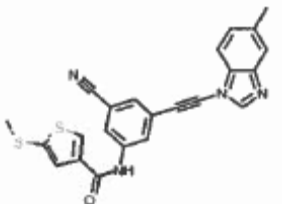
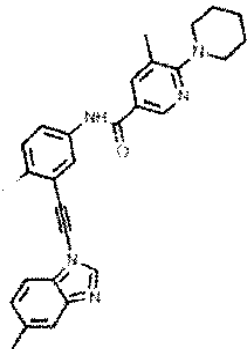
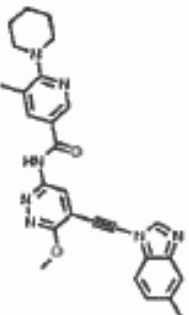
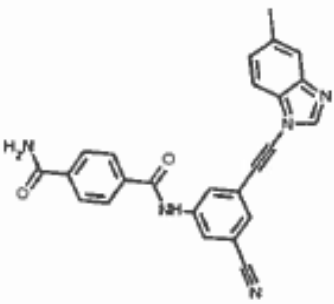
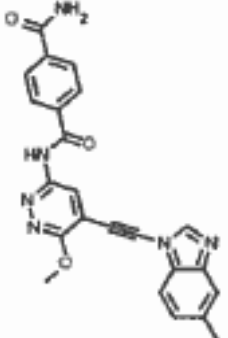
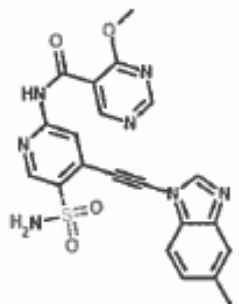
Estructura	PM	m/z	Estructura	PM	m/z
	492,47	493		437,41	438
	446,51	447		421,50	422
	421,50	422		453,50	454
	439,49	440		390,35	391
	436,42	437		574,56	575

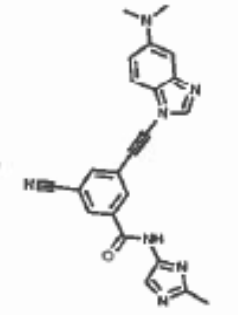
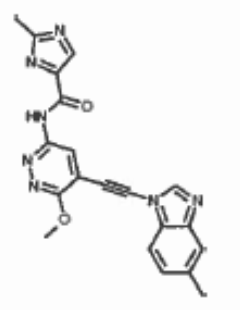
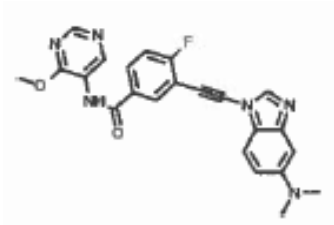
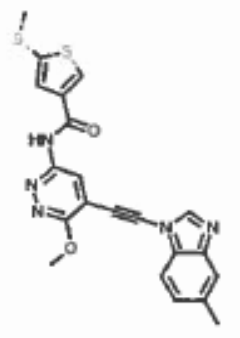
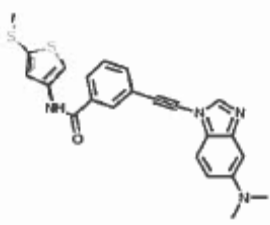
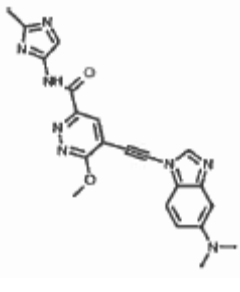
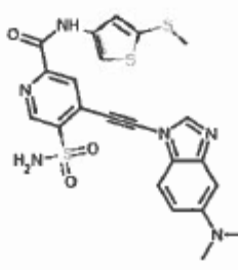
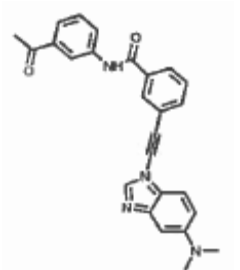
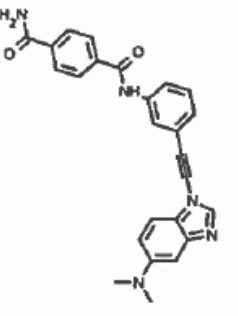
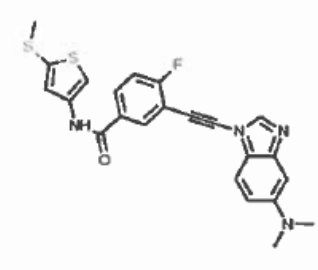
Estructura	PM	m/z	Estructura	PM	m/z
	492,47	493		437,41	438
	590,62	591		446,42	447
	515,59	516		483,59	484
	420,43	421		468,49	469
	449,45	450		417,45	418

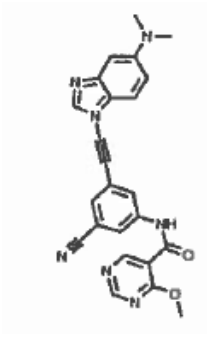
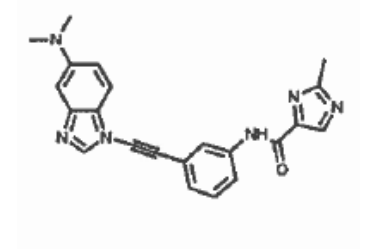
Estructura	PM	m/z	Estructura	PM	m/z
	507,55	508		445,47	446
	565,61	566		455,55	456
	428,47	429		417,45	418
	563,66	564		583,60	584
	515,59	516		468,49	469

Estructura	PM	m/z	Estructura	PM	m/z
	496,54	497		585,58	586
	412,40	413		503,55	504
	502,50	503		422,44	423
	578,56	579		450,51	451
	492,47	493		408,39	409

Estructura	PM	m/z	Estructura	PM	m/z
	428,43	429		558,61	559
	549,56	550		605,61	606
	467,54	468		510,55	511
	434,45	435		556,58	557
	463,47	464		481,55	482
	415,41	416		383,40	384

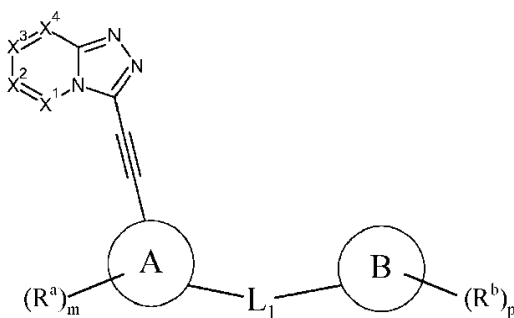
Estructura	PM	m/z	Estructura	PM	m/z
	394,43	395		428,45	429
	556,58	557		418,45	419
	428,53	429		467,54	468
	481,55	482		419,43	420
	426,43	427		463,47	464

Estructura	PM	m/z	Estructura	PM	m/z
	408,44	409		386,39	387
	430,43	431		435,52	436
	432,56	433		415,43	416
	512,63	513		422,48	423
	423,47	424		450,55	451

Estructura	PM	m/z	Estructura	PM	m/z
	437,45	438		383,43	384

REIVINDICACIONES

1. Un inhibidor de proteína cinasa de la Fórmula I



Fórmula I

o un tautómero, un estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros, o una sal, solvato o hidrato de los mismos farmacéuticamente aceptable, en donde:

X_1 es N o CR_t^1 ;

X_2 es N o CR_t^2 ;

X_3 es N o CR_t^3 ;

X_4 es N o CH;

en donde X_1 , X_2 , X_3 y X_4 se seleccionan independientemente;

R_t^1 se selecciona de -H, halo, -COOH, -CN, -CH₂OH, alquilo C₁-C₄, -O(alquilo C₁-C₃);

R_t^2 se selecciona de -H, halo, -CH₃, -CH₂CH₃, -OH, -OCH₃, y -NH₂;

R_t^3 se selecciona de -H, halo, -S(O)_rR⁴, -CN y C(O)YR⁴;

el anillo A es arilo o un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde el heteroarilo que forma el anillo A contiene 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, y en donde el anillo A está opcionalmente sustituido con 1-4 grupos R^a;

el anillo B es un fenilo o anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde el heteroarilo que forma el anillo B contiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados de N o S y en donde el anillo B está opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R^b;

R^a y R^b se seleccionan cada uno independientemente de -H, halo, -CN, -R⁶, -OR⁴, -NR⁴R⁵, -C(O)YR⁴, -S(O)_rR⁴, -SO₂NR⁴R⁵, -NR⁴SO₂NR⁴R⁵;

alternativamente, un sustituyente R^b del anillo B puede ser anillo C, donde el anillo C es un anillo heteroarilo o heterociclilo de 5 o 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S(O)_r, y en donde el anillo C está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^c;

cada R^c se selecciona independientemente de -H, halo, y -R⁶;

alternativamente, uno de los sustituyentes R^b pueden tener una estructura -L₂-D, en donde D es un anillo, L₂ es (CH₂)_z, y z es 1, 2, 3 o 4; o L₂ es (OCH₂)_x, donde x es 0, 1, 2 o 3, y en donde el anillo D es un anillo heteroarilo o heterociclilo de 5 o 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S(O)_r, y en donde el anillo D está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^d;

cada R^d se selecciona independientemente de -H, halo, R⁶, -OR⁴ o -NR⁴R⁵;

L¹ representa un NR³C(O) o C(O)NR³;

cada Y se selecciona independientemente de un enlace químico, -O-, -S-, y -NR⁵;

cada R³, cada R⁴ y cada R⁵ se selecciona independientemente de H y alquilo C₁-C₆, en donde, alternativamente, un grupo NR⁴R⁵ puede representar un anillo de 5 o 6 miembros, saturado o insaturado;

cada R⁶ se selecciona independientemente de alquilo C₁-C₆ o alqueno C₂-C₆; y

r es 0, 1 o 2.

2. El compuesto, tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, o sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato de la reivindicación 1, en donde X^1 es CR_t^1 , X^2 es CR_t^2 , X^3 es CR_t^3 , y X^4 es CH.

3. El compuesto, tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, o sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde R_t^1 es -H o -Cl.

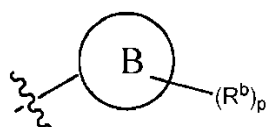
4. El compuesto, tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde R_t^2 es -H.

5. El compuesto, tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, o sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde R_t^3 es -H o halo.

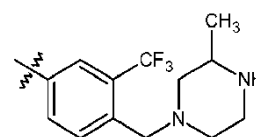
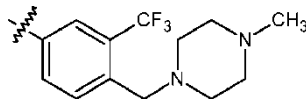
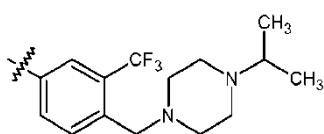
6. El compuesto, tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, o sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde el anillo A es fenilo.

5 7. El compuesto, tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, o sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato de la reivindicación 1, en donde cada R⁶ se selecciona independientemente de fluorometilo, difluorometilo y trifluorometilo.

8. El compuesto, tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde el resto

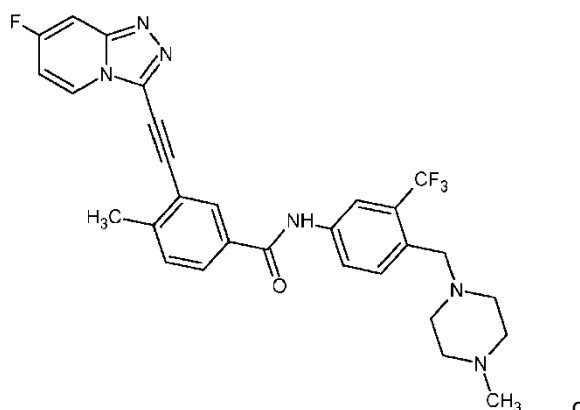
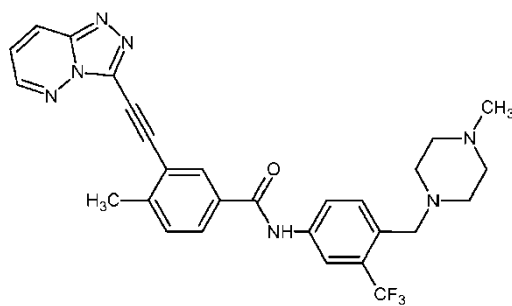
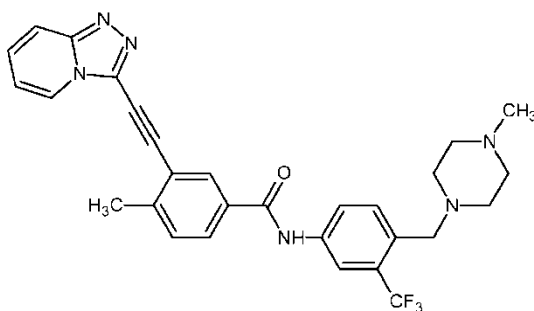


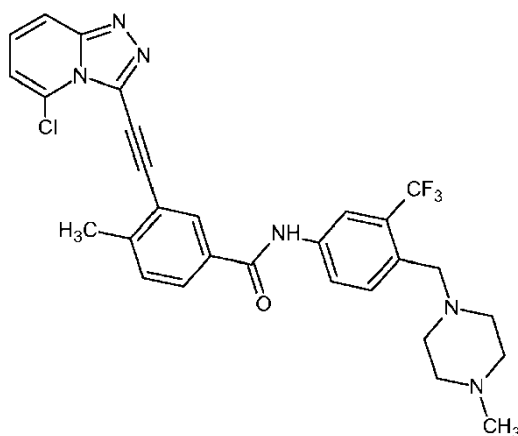
tiene una de las siguientes estructuras:



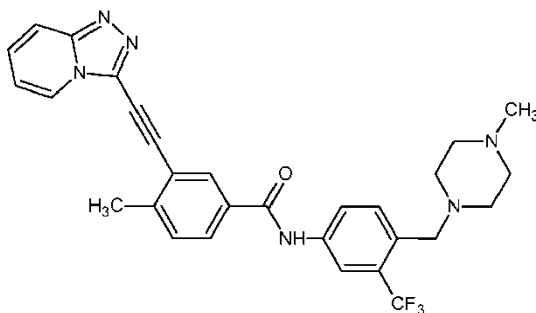
10

9. El compuesto, tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, o sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato de la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene una de las siguientes estructuras:





10. El compuesto, tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, o sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde el compuesto tiene la siguiente estructura:



5

11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto, tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, o sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y un portador, disolvente o carga farmacéuticamente aceptable.

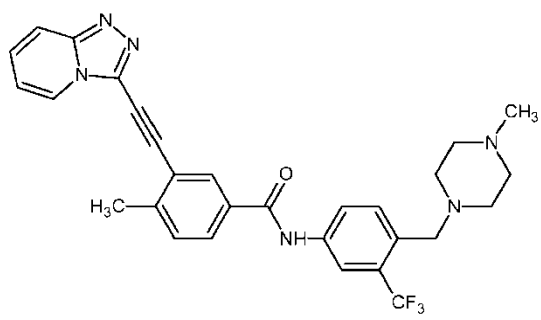
10 12. El compuesto, tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, o sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o la composición farmacéutica de la reivindicación 11 para uso en medicina.

13. El compuesto, tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, o sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o la composición farmacéutica de la reivindicación 11 para uso en el tratamiento de una enfermedad relacionada con la actividad aberrante de la proteína cinasa.

15 14. El compuesto, tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, o sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato, o la composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 13, en donde la enfermedad relacionada con la actividad aberrante de la proteína cinasa es leucemia, leucemia mielógena crónica, carcinoma hepatocelular, cáncer de pulmón de célula no pequeña o un tumor del estroma gastrointestinal.

20 15. El compuesto, tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, o sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato, o la composición farmacéutica para uso según la reivindicación 14, en donde la leucemia es resistente al tratamiento con imatinib u otro inhibidor de cinasa.

16. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo, en donde el compuesto tiene la siguiente estructura:



para uso en el tratamiento de leucemia, leucemia mielógena crónica, carcinoma hepatocelular, cáncer de pulmón de célula no pequeña o un tumor del estroma gastrointestinal.

- 5 17. El compuesto, tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, o sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato, o la composición farmacéutica para uso según la reivindicación 13, 14, o 15, o el compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato para uso según la reivindicación 16, en donde el compuesto se administra en una terapia de combinación con otro agente farmacéutico.