

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 614 872**

51 Int. Cl.:

C07D 473/32 (2006.01)

A61K 31/52 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.02.2014 PCT/EP2014/000371**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.09.2014 WO2014135245**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.02.2014 E 14705029 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.11.2016 EP 2964648**

54 Título: **Derivados de 9-(aril o heteroaril)-2-(pirazolilo, pirrolidinilo o ciclopentilo) aminopurina como agentes anticancer**

30 Prioridad:

05.03.2013 EP 13001111

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

02.06.2017

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**HOELZEMANN, GUENTER;
DORSCH, DIETER;
WEGENER, ANSGAR;
POESCHKE, OLIVER;
BUSCH, MICHAEL y
SEENISAMY, JEYAPRAKASHNARAYANAN**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 614 872 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

Derivados de 9-(aril o heteroaril)-2-(pirazolilo, pirrolidinilo o ciclopentilo) aminopurina como agentes anticancer

Antecedentes de la invención

5 La invención tuvo el objeto de encontrar nuevos compuestos que tengan propiedades valiosas, particularmente los que se pueden usar para la preparación de medicamentos.

10 La presente invención se refiere a compuestos y al uso de compuestos en los que la inhibición, regulación y/o modulación de la transducción de señales por proteínas quinasas, particularmente quinasas inmunomoduladoras o de respuesta al estrés, además de composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, y al uso de los compuestos para el tratamiento de enfermedades inducidas por quinasas. Debido a que las proteínas quinasas regulan casi todos los procesos celulares, incluyendo el metabolismo, la proliferación celular, la diferenciación celular y la supervivencia celular, son objetivos atractivos para la intervención terapéutica para diversos estados de enfermedad. Por ejemplo, el control del ciclo celular, la modulación inmunológica, la respuesta al estrés y la angiogénesis, en los que las proteínas quinasas desempeñan un papel fundamental son los procesos celulares asociados con numerosas enfermedades tales como, pero sin limitarse a, cáncer, enfermedades inflamatorias, enfermedades neurodegenerativas, infecciones crónicas, angiogénesis y enfermedades relacionadas con la misma, aterosclerosis, degeneración macular, diabetes, obesidad y dolor.

15 Los compuestos de fórmula I inhiben la respuesta de estrés eIF2 quinasa EIF2AK4 denominada control general no desrepresible 2 (GCN2).

20 Muchas estrategias de tratamiento del cáncer de tumores sólidos se centran en la extirpación quirúrgica de la masa tumoral en la medida de lo posible y la posterior erradicación de cualesquiera células tumorales residuales por radioterapia y quimioterapia con agentes citotóxicos o inhibidores que se dirigen específicamente a las vías celulares cancerígenas. Sin embargo, el éxito de este enfoque es limitado y a menudo no persiste. Esto se debe principalmente a la estrecha ventana terapéutica para tales agentes citotóxicos (especificidad y efectos secundarios) y a la capacidad de los llamados cáncer para adaptarse a la presión selectiva aplicada por agentes citotóxicos u otros agentes inhibidores. La supervivencia de un pequeño número de células (madre) tumorales que adquieren resistencia al tratamiento inicial puede ser suficiente para sembrar el rebrote de un tumor. Estas recaídas son en la mayoría de los casos más difíciles de tratar en comparación con la de los tumores iniciales. Como consecuencia, el objetivo más exitoso de las células tumorales puede requerir la orientación mecanismo de escape y múltiple supervivencia de las células tumorales en paralelo (Muller & Prendergast 2007).

30 El desarrollo de tumores malignos se acompaña de un mayor enrollamiento de la fisiología celular. Durante este proceso varias cualidades son adquiridas por las células cancerosas que son base para la inmortalización o insensibilidad a las señales inhibitorias del crecimiento. Además, las células tumorales también modifican la interacción con el microambiente y más allá. Esta última área incluye las estrategias de las células tumorales para escapar de la vigilancia inmunológica (Muller & Prendergast 2007). La vigilancia inmunológica limita el crecimiento maligno, pero también proporciona una presión selectiva que desencadena la evolución de los mecanismos para evadir la respuesta inmune según lo revisado por [Dunn et al. 2004]. Esencialmente, se ha observado frecuentemente que la ablación de la inmunidad de las células T es suficiente para aumentar la incidencia del tumor [Shankaran et al. 2001] y se cree que la evacuación inmune está afectando la latencia del tumor frente a la progresión, promoviendo la invasión y la metástasis e impactando negativamente en la respuesta terapéutica.

40 Varios estudios mecánicos descubrieron que el escape inmune tiene una importante interfase con alteraciones metabólicas dentro del microambiente tumoral. Aquí los papeles importantes en la mediación de la tolerancia inmune a los antígenos se han asociado al catabolismo de los aminoácidos esenciales triptófano y arginina, llevado a cabo por las enzimas indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO) y arginasa I (ARG), respectivamente (Bronte and Zanovello, 2005; Muller et al., 2005b; Muller and Prendergast, 2007; Munn and Mellor, 2007; Popovic et al., 2007).

45 La IDO es una oxidoreductasa de cadena sencilla que cataliza la degradación del triptófano en quinurenina. IDO no es responsable de catabolizar el exceso de triptófano en la dieta sino de modular el nivel de triptófano en un entorno local. Las elevaciones en el catabolismo de triptófano en pacientes con cáncer se manifiestan en concentraciones séricas significativamente alteradas de triptófano o catabolitos y esto se correlacionó con IDO que comúnmente se eleva en tumores y drenaje de los ganglios linfáticos. De acuerdo con varias publicaciones, la sobreexpresión IDO está asociada con un mal pronóstico en el cáncer [Okamoto et al 2005; Brandacher et al, 2006]. Las células T parecen ser preferiblemente sensibles a la activación de IDO, de tal manera que cuando se privan del triptófano no pueden dividirse y como resultado no pueden ser activadas por un antígeno que se les presenta. Munn y Mellor y sus colegas, revelaron que IDO modula la inmunidad mediante la supresión de la activación de las células T y mediante la creación de tolerancia periférica a los antígenos tumorales (Mellor and Munn, 2004). Estos mecanismos abarcan la subversión de las células inmunitarias reclutadas por la célula tumoral a su microambiente inmediato o a los ganglios linfáticos que drenan el tumor. Aquí los antígenos tumorales que fueron eliminados por las células presentadoras de antígeno se presentan en forma cruzada al sistema inmune adaptativo. Además de ser

directamente toleragénicas, las DC maduras tienen la capacidad de expandir las células T reguladoras (Tregs) [Moser 2003].

Además del catabolismo del triptófano, la conversión de arginina se aumenta en un microambiente condicionado por tumores, y numerosos informes indican un papel para la activación de arginasas durante el crecimiento y desarrollo del tumor. En la infiltración en tumor de las células mieloides, la arginina se convierte en arginasa I (ARG1), arginasa II (ARG2), la actividad acumulativa de ARG y NOS en células mieloides asociadas a tumores puede generar señales inhibitorias a linfocitos T específicos de antígenos que conducen eventualmente a apoptosis [Bronte 2003a; 2003b].

El aumento de la actividad de ARG se observa con frecuencia en pacientes con cáncer de colon, mama, pulmón y próstata [Cederbaum 2004] en correlación con la sobreexpresión de ARG y NOS encontrada en los cánceres de próstata [Keskinen et al. 2001, Aaltoma et al. 2001, Wang et al. 2003]. Se demostró que la actividad de ARG en macrófagos infiltrantes altera las respuestas de células T específicas de antígeno y la expresión del receptor CD3. Además, la actividad acumulativa de ARG y NOS en células mieloides asociadas a tumores puede generar señales inhibitorias a linfocitos T específicos de antígenos que conducen eventualmente a apoptosis [Bronte 2003a; 2003b].

Ambos, el mecanismo relacionado con ARG y la IDO se fusionan en el punto de detectar la concentración agotada de la respectiva concentración de aminoácidos. Durante la privación de aminoácidos, la quinasa eIF2 EIF2AK4 denominada control general no desrepresible 2 (GCN2) está interactuando con el ARNt desacilado de acumulación intracelular. Como consecuencia, se supone que el GCN2 cambia de una conformación autoinhibida a una conformación activa y además se activa por autofosforilación. Entonces, la única proteína de sustrato conocida eIF2a se fosforila y como consecuencia se inhibe el complejo para la iniciación de la traducción [Harding et al. 2000,]. Esto disminuye la iniciación de la traducción general dependiente de Cap y por esto la producción de proteína correspondiente. Por otro lado, esto induce la expresión específica de los genes objetivos relacionados con el estrés, principalmente mediante la iniciación independiente de cap a través del factor de transcripción activador 4 (ATF4). Mediante la expresión de las respectivas proteínas de respuesta al estrés, por ejemplo, enzimas en el metabolismo de aminoácidos, la célula trata de compensar el estrés celular particular [Wek et al. 2006]. Si el estrés persiste, la misma vía cambiará a la promoción de la muerte celular a través de la transcripción del factor de transcripción proapoptótica, CCAAT/potenciador de proteína de unión proteína homóloga (CHOP) [Oyadomari 2004]. Se demostró que la privación de triptófano desencadena una ruta de señalización de estrés dependiente de GCN2. En células T que alteran la fosforilación de eIF2 y la iniciación de la traducción conduce a un paro del crecimiento celular (Munn et al., 2005). Sharma, et al. [2007] publicado sobre la activación dependiente de GCN2 e inducida por IDO directa de Tregs maduras. De manera análoga, Fallarino et al [2006] encontraron una conversión dependiente de GCN2 de células CD4+CD25- a CD25+FoxP3+ Tregs que producen IL-10 y TGFβ. Rodriguez et al. [2007] identificaron que la activación de la vía de GCN2 a través de depleción de triptófano o arginina en combinación con señalización de TCR conduce a inhibición de la expresión de cadena CD3ζ, detención del ciclo celular y anergia.

Es importante destacar que la vía de GCN2 no sólo es importante para el escape inmune tumoral, sino que también desempeña un papel activo en la modulación de la supervivencia del tumor directamente. Ye et al [2010] encontraron que el factor de transcripción ATF4 antes mencionado es sobreexpresado en tumores sólidos humanos, lo que sugiere una función importante en la progresión tumoral. La privación de aminoácidos y de glucosa son tensiones típicas encontrados en tumores sólidos y activan la vía de GCN2 para favorecer la expresión de manera ascendente los genes diana ATF4 implicados en la síntesis y transporte de aminoácidos. La activación/sobreexpresión de GCN2 y el aumento de fosfo-eIF2a se observaron en tumores humanos y de ratón comparados con tejidos normales y la abrogación de la expresión de ATF4 o GCN2 inhibió significativamente el crecimiento tumoral in vivo. Se concluyó que la vía GCN2-eIF2a-ATF4 es crítica para el mantenimiento de la homeostasis metabólica en las células tumorales.

En general la biología actual hace que una interferencia con la vía ARG/IDO sea atractiva para frenar el escape inmune tumoral mediante un mecanismo adaptativo. La interferencia de la función GCN2 es aquí de particular interés, ya que es un punto de fusión de las dos vías, la IDO y ARG, así como proporciona oportunidades adicionales para impedir directamente con el metabolismo del tumor.

Varios inhibidores de vía ya se consideran como moduladores inmunes. Estos inhibidores abordan principalmente la función enzimática de las proteínas IDO o ARG (Muller and Scherle, 2006). La aplicación del inhibidor de la arginasa, N-hidroxi-nor-L-Arg bloquea el crecimiento de s.c. 3LL carcinoma de pulmón en ratones [Rodriguez 2004]. Se ha informado que las aspirinas que donan NO, como NCX 4016 (éster 3-(nitrooximetil) fenílico del ácido (2-(acetiloxi)-benzoico), interfieren con las actividades enzimáticas inhibitorias de las células mieloides. La aspirina NO administrada por vía oral normalizó el estado inmunitario de los huéspedes portadores de tumores, aumentó el número y la función de los linfocitos T específicos del antígeno tumoral y mejoró la eficacia preventiva y terapéutica de la inmunidad antitumoral provocada por la vacunación de anticancerosos (DeSanto 2005).

El análogo de sustrato 1 metil-triptófano (1 MT) y las moléculas relacionadas se han utilizado ampliamente para orientar la IDO en el contexto del cáncer y otros contextos. Los estudios de Friberg et al. (2002) y Uyttenhove et al. (2003) demostraron que 1 MT puede limitar el crecimiento de tumores que sobreexpresan IDO. Sin embargo, 1 MT fue incapaz de provocar la regresión tumoral en varios modelos tumorales, lo que sugiere una eficacia antitumoral

sólo modesta cuando se aplicó inhibición de IDO como una monoterapia. Por el contrario, el tratamiento combinatorio con 1 MT y una variedad de agentes quimioterapéuticos citotóxicos provocó la regresión de tumores de MMTV-neu/HER2 establecidos, los cuales respondieron mal a cualquier terapia monoterapia [Muller et al 2005a]. La inmunodepleción de células T CD4+ o CD8+ de los ratones antes del tratamiento abolió la eficacia combinatoria observada en este modelo, confirmando la expectativa de que 1 MT actuó indirectamente a través de la activación de la inmunidad antitumoral mediada por células T. La demostración de que 1 MT carece de actividad antitumoral en ratones que son genéticamente deficientes para IDO [Hou et al., 2007] proporciona evidencia importante de que la orientación de IDO es esencial para la acción de 1 MT.

La inhibición de GCN2 permitiría combinar las dos ramas de la vía de la privación de aminoácidos induce inmunoección y reduciría las opciones para el tumor para eludir la inhibición de cualquiera de las ramas. Además, como se ha detallado anteriormente, la inhibición de GCN2 proporciona la oportunidad de interferir con el metabolismo tumoral al mismo tiempo que puede mejorar la eficacia de una monoterapia o una terapia de combinación con otros enfoques anticancerosos.

Como se mencionó anteriormente, la eIF2 quinasa GCN2 se activa interaccionando con ARNt desacilado que se acumula como consecuencia directa del estrés de privación nutricional. Otros factores de estrés celular como la irradiación UV, el estrés redox o la inhibición del proteasoma pueden inducir indirectamente la activación de GCN2 [Wek et al 2006]. En todos los casos conocidos, eIF2a se fosforila y esto induce la expresión específica de los genes diana relacionados con el estrés, principalmente mediante la iniciación independiente de cap a través del factor de transcripción activador 4 (ATF4). Mitsuda et al (2007) demostraron que la presenilina-1 es inducida por la activación del factor de transcripción 4 (ATF4), regulado por GCN2. La acumulación de amiloide- β ($A\beta$), que se genera a partir de la proteína precursora amiloide por γ -secretasa, en la corteza cerebral es un incidente común y crítico en la enfermedad de Alzheimer.

Específicamente, la presenilina es esencial para la actividad de γ -secretasa. Ohata et al. (2010) describen un papel de la señalización de GCN2-eIF2 α -ATF4 en la regulación de la actividad γ -secretasa en células alteradas por autofagia: El deterioro del sistema autofagia-lisosómico puede causar desequilibrio de aminoácidos en la célula porque se requiere autofagia para el mantenimiento del nivel de aminoácido. El sistema autofagia-lisosómico se discute como un modulador vital de la actividad γ -secretasa a través de GCN2, dando lugar a la acumulación de $A\beta$ en el deterioro de la autofagia, que puede ser un posible objetivo terapéutico para reducir la producción de $A\beta$. La γ -secretasa desempeña un papel importante en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer (AD). La actividad de γ -secretasa se enriquece en vacuolas autofágicas y aumenta la síntesis de β amiloide ($A\beta$).

Las placas seniles se componen principalmente de péptidos β -amiloides ($A\beta$) derivados de la proteína precursora amiloide (APP) que ha sido sometida a procesamiento proteolítico por β -secretasa (BACE-1) y γ -secretasa. O'Connor et al (2008) encontraron que los niveles de BACE-1 son incrementados en translación por la fosforilación de eIF2 α .

La inhibición de GCN2 en tales enfermedades que promueven la activación de γ -secretasa o la inducción de BACE-1 con consecuencia de la acumulación de $A\beta$ y la formación de placa en el cerebro proporcionaría una valiosa vía para templar o incluso detener la progresión de enfermedades neurodegenerativas.

Se describió que las infecciones persistentes, no agudas, parasitarias o virales están asociadas al establecimiento de afecciones inmunitarias privilegiadas de incluso huésped inmune competente frente al organismo o partículas infecciosas. Esto se ha asociado con la inducción local de la expresión de IDO. Makala et al (J Infect Dis. 2011 Mar 1;203(5):715-25) muestran que la infección cutánea de Leishmania principal estimuló la expresión de la enzima reguladora inmune indolamina 2,3 dioxigenasa (IDO) en los ganglios linfáticos locales. La IDO inducida atenuó las funciones estimuladoras de células T de las células dendríticas y suprimió las respuestas de células T locales a antígenos exógenos y de parásitos nominales. La ablación IDO redujo la inflamación local y las cargas de parásitos, al igual que la inhibición farmacológica de IDO en ratones con infecciones establecidas. de Souza Sales (Clin Exp Immunol. 2011 Aug; 165(2): 251-63) corroboró el papel de la indolamina 2, 3-dioxigenasa en la inmunosupresión lepra lepromatosa. Boasso et al (Blood. 2007 Apr 15;109(8):3351-9) encontraron que el VIH inhibe la proliferación de células T CD4+ induciendo indolamina 2,3-dioxigenasa en células dendríticas plasmacitoides y que la inhibición in vitro de IDO da lugar a un aumento de respuesta proliferativa de células T CD4(+) en PBMCs de pacientes infectados con VIH.

Los fármacos inhibidores de la vía IDO/GCN2 se podrían usar para aumentar la inmunidad del huésped a infecciones crónicas y persistentes.

Literatura:

1. Aaltoma, S.H., P.K. Lipponen, and V.M. Kosma. 2001. Inducible nitric oxide synthase (iNOS) expression and its prognostic value in prostate cancer. *Anticancer Res.* 21:3101-3106.

2. Brandacher, G.; Perathoner, A.; Ladurner, R.; Schneeberger, S.; Obrist, P.; Winkler, C.; Werner, E. R.; Werner-Felmayer, G.; Weiss, H. G.; Gobel, G.; Margreiter, R.; Konigsrainer, A.; Fuchs, D.; Amberger, A. Prognostic value of indoleamine 2,3- dioxygenase expression in colorectal cancer: effect on tumorinfiltrating T cells. *Clin. Cancer Res.* 2006, 12, 1144-1151.
- 5 3. Bronte V, Zanovello P. (2005). Regulation of immune responses by L-arginine metabolism. *Nat Rev Immunol* 5:641-654.
4. Bronte, V., P. Serafini, C. De Santo, I. Marigo, V. Tosello, A. Mazzoni, D.M. Segal, C. Staib, M. Lowel, G. Sutter, et al. 2003a. IL-4- induced arginase 1 suppresses alloreactive T cells in tumor-bearing mice. *J. Immunol.* 170:270-278.
- 10 5. Bronte, V., P. Serafini, A. Mazzoni, D.M. Segal, and P. Zanovello. 2003b. L-arginine metabolism in myeloid cells controls T-lymphocyte functions. *Trends Immunol.* 24:302-306
6. Carmela De Santo, Paolo Serafini, Ilaria Marigo, Luigi Dolcetti, Manlio Bolla,§ Piero Del Soldato, Cecilia Melani, Cristiana Guiducci, Mario P. Colombo, Manuela Iezzi, Piero Musiani, Paola Zanovello, and Vincenzo Bronte. Nitroaspirin corrects immune dysfunction in tumor-bearing hosts and promotes tumor eradication by cancer vaccination. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005 March 15; 102(11): 4185-4190
- 15 7. Cederbaum, S.D., H. Yu, W.W. Grody, R.M. Kern, P. Yoo, and R.K. Iyer. 2004. Arginases I and II: do their functions overlap? *Mol. Genet. Metab.* 81:S38-44.
8. T. O'Connor, K.R. Sadleir, E. Maus, R.A. Velliquette, J. Zhao, S.L. Cole, W.A. Eimer, B. Hitt, L.A. Bembinster, S. Lammich, S.F. Lichtenthaler, S.S. Hebert, S.B. De, C. Haass, D.A. Bennett, R. Vassar, Phosphorylation of the translation initiation factor eIF2alpha increases BACE1 levels and promotes amyloidogenesis. *Neuron*, 60 (2008), pp. 988-1009
- 20 9. Dey, M., Cao, C., Sicheri, F. and T.E. Dever. Conserved Intermolecular Salt Bridge Required for Activation of Protein Kinases PKR, GCN2, and PERK. *JBC* 282(9): 6653, 2007.
10. Dunn, G. P.; Old, L. J.; Schreiber, R. D. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity* 2004, 21, 137-148.
- 25 11. Fallarino, F. U. Grohmann, S. You, B.C. et al. The combined effects fo tryptophan starvation and tryptophan catabolites down-regulate T cell receptor zeta-chain and induce a regulatory phenotype in naïve T cells. *J. Immunol.* 176:6752, 2006.
12. Friberg M, Jennings R, Alsarraj M, Dessureault S, Cantor A, Extermann M et al. (2002). Indoleamine 2,3-dioxygenase contributes to tumor cell evasion of T cell-mediated rejection. *Int. J Cancer* 101: 151-155
- 30 13. Harding HP, Novoa I, Zhang Y, Zeng H, Wek R, Schapira M, Ron D. Regulated translation initiation controls stress-induced gene expression in mammalian cells. *Mol Cell.* 2000 Nov;6(5):1099-108.
14. Hou DY, Muller AJ, Sharma MD, DuHadaway J, Banerjee T, Johnson M et al. (2007). Inhibition of indoleamine 2,3-dioxygenase in dendritic cells by stereoisomers of 1-methyl-tryptophan correlates with antitumor responses. *Cancer Res* 67: 792-801.
- 35 15. Keskiner, A., S. Elgun, and E. Yilmaz. 2001. Possible implications of arginase and diamine oxidase in prostatic carcinoma. *Cancer Detect. Prev.* 25:76-79.
16. Mellor AL, Munn DH. (2004). IDO expression by dendritic cells: tolerance and tryptophan catabolism. *Nat Rev Immunol* 4: 762-774.
- 40 17. Mitsuda T, Hayakawa Y, Itoh M, Ohta K, Nakagawa T. ATF4 regulates gamma-secretase activity during amino acid imbalance, *Biochem Biophys Res Commun.* 2007 Jan 19;352(3):722-7.
18. Moser, M. Dendritic cells in immunity and tolerance-do they display opposite functions? *Immunity* 2003, 19, 5-8.
19. Muller, A.J. and P.A. Scherle. Targeting the mechanisms of tumoral immune tolerance with small-molecule inhibitors. *Nat. Rev. Cancer.* 6:613, 2006.
- 45 20. Muller AJ, Prendergast GC. (2007). Indoleamine 2,3-dioxygenase in immune suppression and cancer. *Curr Cancer Drug Targets* 7: 31-40.

21. Muller AJ, DuHadaway JB, Sutanto-Ward E, Donover PS, Prendergast GC. (2005a). Inhibition of indoleamine 2,3-dioxygenase, an immunomodulatory target of the tumor suppressor gene Bin1, potentiates cancer chemotherapy. *Nature Med* 11: 312-319.
- 5 22. Muller AJ, Malachowski WP, Prendergast GC. (2005b). Indoleamine 2,3-dioxygenase in cancer: targeting pathological immune tolerance with small-molecule inhibitors. *Expert Opin Ther Targets* 9: 831-849.
23. Munn, D.H., M.D. Sharma, B. Baban, H.P. Harding, Y. Zhang, D. Ron, A.L. Mellor. GCN2 kinase in T cells mediates proliferative arrest and anergy induction in response to indoleamine 2,3-dioxygenase. *Immunity*. 22:633, 2005
- 10 24. Ohta K, Mizuno A, Ueda M, Li S, Suzuki Y, Hida Y, Hayakawa-Yano Y, Itoh M, Ohta E, Kobori M, Nakagawa T. Autophagy impairment stimulates PS1 expression and gamma-secretase activity. *Autophagy*. 2010 ;6(3):345-52
25. Okamoto, A.; Nikaïdo, T.; Ochiai, K.; Takakura, S.; Saito, M.; Aoki, Y.; Ishii, N.; Yanaihara, N.; Yamada, K.; Takikawa, O.; Kawaguchi, R.; Isonishi, S.; Tanaka, T.; Urashima, M. Indoleamine 2,3-dioxygenase serves as a marker of poor prognosis in gene expression profiles of serous ovarian cancer cells. *Clin. Cancer Res*. 2005, 11, 6030-6039.
- 15 26. Oyadomari S, Mori M. Roles of CHOP/GADD153 in endoplasmic reticulum stress. *Cell Death Differ*. 2004 Apr;11(4):381-9.
27. GC Prendergast, Immune escape as a fundamental trait of cancer: focus on IDO. *Oncogene* (2008) 27, 3889-3900
28. Popovic PJ, Zeh III HJ, Ochoa JB. (2007). Arginine and immunity. *J Nutr* 137: 1681S-1686 S.
- 20 29. Rodriguez, P.C., D.G. Quiceno, J. Zabaleta, B. Ortiz, A.H. Zea, M.B. Piazuelo, A. Delgado, P. Correa, J. Brayer, E.M. Sotomayor, S. Antonia, J.B. Ochoa, and A.C. Ochoa. Arginase I Production in the Tumor Microenvironment by Mature Myeloid Cells Inhibits T-Cell Receptor Expression and Antigen-Specific T-Cell Responses. *Canc. Res*. 64:5839, 2004
- 25 30. Rodriguez, P.C., D.G. Quiceno, and A.C. Ochoa. L-arginine availability regulates T-lymphocyte cell-cycle progression. *Blood*. 109:1568, 2007.
31. Shankaran, V.; Ikeda, H.; Bruce, A. T.; White, J. M.; Swanson, P. E.; Old, L. J.; Schreiber, R. D. IFN γ and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity. *Nature* 2001, 410, 1107-1111.
32. Sharma, M.D., B. Baban, P. Chandler, D-Y. Hou, N. Singh, H. Yagita, M. Azuma, B.R. Blazar, A.L. Mellor, and D.H. Munn. Plasmacytoid dendritic cells from mouse tumor-draining lymph nodes directly activate mature Tregs via indoleamine 2,3-dioxygenase. *J. Clin. Invest*. 117:2570, 2007.
- 30 33. Uyttenhove C, Pilotte L, Theate I, Stroobant V, Colau D, Parmentier N et al. (2003). Evidence for a tumoral immune resistance mechanism based on tryptophan degradation by indoleamine 2,3- dioxygenase. *Nat Med* 9: 1269-1274
34. Wang, J., M. Torbenson, Q. Wang, J.Y. Ro, and M. Becich. 2003. Expression of inducible nitric oxide synthase in paired neoplastic and non-neoplastic primary prostate cell cultures and prostatectomy specimen. *Urol. Oncol*. 21:117-122.
- 35 35. Wek RC, Jiang HY, Anthony TG. Coping with stress: eIF2 kinases and translational control. *Biochem Soc Trans*. 2006 Feb;34 (Pt 1):7-11.
36. Ye J, Kumanova M, Hart LS, Sloane K, Zhang H, De Panis DN, Bobrovnikova-Marjon E, Diehl JA, Ron D, Koumenis C. The GCN2-ATF4 pathway is critical for tumour cell survival and proliferation in response to nutrient deprivation. *EMBO J*. 2010 Jun 16;29(12):2082-96.
- 40
- En particular, la presente invención se refiere a compuestos y al uso de compuestos en los que la inhibición, regulación y/o modulación de la transducción de señales por GCN2 desempeña un papel.
- 45 Por lo tanto, es deseable la síntesis de pequeños compuestos que específicamente inhiben, regulan y/o modulan la transducción de señales por quinasas inmunomoduladoras o de respuesta al estrés en particular GCN2 y un objetivo de la presente invención.

Además, el objetivo de esta invención es la síntesis de nuevos compuestos para la prevención y tratamiento de neoplasias malignas incluyendo, pero sin limitarse a, cánceres de tumores sólidos, cánceres del sistema linfático o sanguíneo, enfermedades neurodegenerativas e infecciones crónicas.

5 Se ha encontrado que los compuestos de acuerdo con la invención y sales de los mismos tienen propiedades farmacológicas muy valiosas mientras que son bien toleradas.

Los compuestos de la fórmula I se pueden utilizar además para el aislamiento e investigación de la actividad o expresión de GCN2. Además, son particularmente apropiados para uso en métodos de diagnóstico para enfermedades relacionadas con la actividad de GCN2 no regulada o perturbada.

10 Los compuestos de fórmula I también pueden inhibir las tirosina quinasas FMS (CSF1 R), GSK3 α , GMK3 β , FLT3 o FLT4 o combinaciones de estas quinasas, preferiblemente además de la actividad inhibitoria hacia GCN2.

15 La tirosina quinasa 3 de tipo FMS (FLT3), que también se conoce como FLK-2 (quinasa hepática fetal 2) y STK-I (quinasa de células madre 1), desempeña un papel importante en la proliferación y diferenciación de células madre hematopoyéticas. La cinética del receptor FLT3 se expresa a niveles muy elevados en las células de más del 80% de pacientes mielógenos y de una fracción de células de leucemia linfoblástica aguda. Además, la enzima también se puede encontrar en células de pacientes con leucemia mielógena crónica en la crisis blástica linfóide. Se ha informado que la quinasa FLT3 se ha mutado en el 30% de la leucemia mieloide aguda (AML) y en un subconjunto de leucemia linfoblástica aguda (AML) también Gilliland et al, Blood 100, 1532-1542 (2002); Stirewalt et al., Nat. Rev. Cancer, 3, 650-665 (2003). Las mutaciones activadoras en mutaciones de FLT3 se han asociado con un mal pronóstico (Malempati et al., Blood, 104, 11 (2004). Se están desarrollando inhibidores de FLT3 y algunos han mostrado efectos clínicos prometedores contra AML (Levis et al Int. J. Hematol, 52, 100-107 (2005).

20

Se ha informado de que algunos de los inhibidores de FLT3 de molécula pequeña son eficaces para inducir la apoptosis en líneas celulares con mutaciones activadoras de FLT3 y prolongar la supervivencia de ratones que expresan FLT3 mutante en sus células de médula ósea (Levis et al, Blood, 99, 3885-3891 (2002); Kelly et al, Cancer Cell, 1, 421-432 (2002); Weisberg et al, Cancer Cell, 1, 433-443 (2002); Yee et al, Blood, 100, 2941-2949 (2002).

25 La Solicitud de Patente de los Estados Unidos 20090054358 describe inhibidores de Flt3 para la supresión inmunitaria y en particular para el tratamiento de trastornos relacionados con el sistema inmune como rechazo de órganos, rechazo de trasplante de médula ósea, rechazo de mieloablativo de trasplante de médula ósea, espondilitis anquilosante, artritis, anemia aplásica, enfermedad de Behcet, diabetes mellitus tipo 1, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedad de Graves, anemia hemolítica autoinmune, granulomatosis de Wegener, síndrome de hiper IgE, púrpura trombocitopénica idiopática, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, miastenia gravis, psoriasis y lupus, entre otras enfermedades autoinmunes. Los inhibidores de Flt3 también se pueden usar para tratar el trastorno neurológico como enfermedad neurodegenerativa, por ejemplo, una enfermedad causada por degeneración axonal. Las enfermedades neurodegenerativas incluyen, por ejemplo, esclerosis múltiple; trastornos de la desmielinización del núcleo, tales como la esclerosis múltiple, la mielitis transversa aguda sin limitarse a esta.

30

35 Scott et al (Bioorg. Med Chem Let. (2008) 18 (17) p4794) describen los inhibidores de CSF-1R para el tratamiento del cáncer. CSF-1R es un miembro del receptor tirosina quinasas de la clase III. El factor estimulador de colonias 1 (CSF-1), también conocido como factor estimulador de las colonias de macrófagos/monocitos (M-CSF), se une al CSF-1R, dando como resultado la dimerización, autofosforilación y activación de la transducción de señales. La señalización de 1 CSF-1/CSF-1R es esencial para el desarrollo normal de monocitos. En el cáncer, los macrófagos protumorigénicos han sido identificados y relacionados con un mal pronóstico en los cánceres de mama, ovario y próstata. Se han notificado niveles elevados de CSF-1 y CSF-1R en varios tipos de tumores, incluyendo cánceres de mama, ovario y endometrio, y también se han relacionado con invasión y metástasis. Por lo tanto, la inhibición de la actividad de CSF-1R podría tener múltiples efectos sobre el tumor mediante la reducción de los niveles de macrófagos asociados a tumores (TAM) y tener efectos directos sobre el propio tumor (C.E. Lewis, J.W. Pollard, Cancer Res., 66 (2006), p. 605; I. Bingle, N. et al., J. Pathol., 196 (2002), p. 254; B.M. Kacinski, Ann. Med., 27 (1995), p. 79; E. Garwood et al. J Clin Oncol 26: 2008).

40

45

Su JL et al. (Cancer Cell. 2006 Mar; 9(3):209-23) informan que el eje VEGF-C/Flt-4 promueve la invasión y la metástasis de las células cancerosas. Flt-4, un receptor de VEGF, es activado por su ligando específico, VEGF-C. La ruta de señalización resultante promueve la angiogénesis y/o la linfangiogénesis. El eje de VEGF-C/Flt-4 mejora la movilidad de las células cancerosas y la invasividad y contribuye a la promoción de la metástasis de células cancerígenas. El examen de los tejidos tumorales de diversos tipos de cáncer reveló altos niveles de la expresión Flt-4 y VEGF-C que se correlaciona estrechamente con metástasis clínico y la supervivencia del paciente. La inhibición de la quinasa Flt-4 podría reducir la capacidad invasiva en diferentes tipos de cáncer

50

La combinación de la especificidad inhibitoria hacia GCN2 con respecto a FMS (CSF1R), FLT3 o FLT4 o combinaciones de estas quinasas puede ser de ventajas particulares para el tratamiento de neoplasias malignas en diferentes etapas de la enfermedad. Podría combinar los efectos de estimular la respuesta inmune hacia cáncer/células tumorales, reducir los niveles de macrófagos asociados con tumores, así como la capacidad invasiva

55

de cánceres para la formación de metástasis. En un aspecto adicional, la combinación de actividades inhibitoras sobre GCN2 particularmente con la inhibición de FLT3 podría ser ventajosa para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos ya que podría sinergizar efectos supresores sobre procesos inflamatorios con la modulación de la generación de depósitos de proteínas en el cerebro. En otro aspecto, la combinación de actividades inhibitoras sobre GCN2 particularmente con la inhibición de FLT3 podría proporcionar ventajas para modular la respuesta inmune para tratar trastornos relacionados con el sistema inmune y enfermedades inflamatorias o autoinmunes.

En una realización adicional, la presente invención se refiere específicamente a compuestos de la fórmula I que inhiben, regulan y/o modulan la transducción de señales por GCN2, FMS (CSF1R), GSK3 α , GMK3 β , FLT3 o FLT4 o combinaciones de estas quinasas, a composiciones que comprenden estos compuestos y a procesos para uso de los mismos para el tratamiento de enfermedades y dolencias que son inducidas o moduladas por GCN2, FMS (CSF1R), GSK3 α , GMK3 β , FLT3 o FLT4 o combinaciones de estas quinasas.

Otro objetivo de esta invención es la síntesis de nuevos compuestos para la prevención y el tratamiento de neoplasias malignas incluyendo, pero sin limitarse a, cánceres de tumores sólidos, cánceres del sistema linfático o sanguíneo, enfermedades neurodegenerativas, trastornos inmunológicos como artritis, psoriasis, lupus, esclerosis múltiple u otras enfermedades autoinmunes, así como infecciones crónicas.

Los compuestos de la fórmula I se pueden utilizar además para el aislamiento e investigación de la actividad o expresión de GCN2, GSK3 α , GSK3 β , FMS (CSF1R), FLT3 o FLT4. Además, son particularmente apropiados para su uso en métodos de diagnóstico para enfermedades relacionadas con la actividad GCN2, FMS (CSF1R), GSK3 α , GMK3 β , FLT3 o FLT4 no regulada o perturbada. El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo, una especie de primate, particularmente humanos; roedores, incluyendo ratones, ratas y hámsteres; conejos; caballos, vacas, perros, gatos, etc. Los modelos animales son de interés para las investigaciones experimentales, proporcionando un modelo para el tratamiento de la enfermedad humana.

La susceptibilidad de una célula particular al tratamiento con los compuestos de acuerdo con la invención se puede determinar por ensayos in vitro. Por lo general, un cultivo de la célula se combina con un compuesto de acuerdo con la invención a diversas concentraciones durante un período de tiempo que es suficiente para permitir que agentes activos tales como anti-IgM induzcan una respuesta celular tal como la expresión de un marcador de superficie, usualmente entre aproximadamente una hora y una semana. Las pruebas in vitro se pueden realizar utilizando células cultivadas de sangre o de una muestra de biopsia. La cantidad de marcador de superficie expresada se evalúa mediante citometría de flujo utilizando anticuerpos específicos que reconocen el marcador.

La dosis varía dependiendo del compuesto específico utilizado, de la enfermedad específica, del estado del paciente, etc. Una dosis terapéutica es por lo general suficiente considerablemente para reducir la población celular indeseada en el tejido diana mientras se mantiene la viabilidad del paciente. El tratamiento se continúa generalmente hasta que se ha producido una reducción considerable, por ejemplo, una reducción de al menos aproximadamente el 50% en la carga celular, y puede continuar hasta que esencialmente no se detecten más células no deseadas en el cuerpo.

Para la identificación de una ruta de transducción de señales y para la detección de interacciones entre diversas rutas de transducción de señales, varios científicos han desarrollado modelos apropiados o sistemas modelo, por ejemplo, modelos de cultivo celular (por ejemplo, Khwaja et al., EMBO, 1997, 16, 2783-93) y modelos de animales transgénicos (por ejemplo, White et al., Oncogene, 2001, 20, 7064-7072). Para la determinación de ciertas etapas en la cascada de transducción de señales, se pueden utilizar compuestos que interactúan con el fin de modular la señal (por ejemplo, Etapahens et al., Biochemical J., 2000, 351, 95-105). Los compuestos de acuerdo con la invención también se pueden usar como reactivos para ensayar rutas de transducción de señales dependientes de la quinasa en modelos de animales y/o cultivo celular o en las enfermedades clínicas mencionadas en esta solicitud.

La medición de la actividad quinasa es una técnica que es bien conocida por el experto en la técnica. Los sistemas de ensayo genéricos para la determinación de la actividad quinasa utilizando sustratos, por ejemplo, histona (por ejemplo, Alessi et al., FEBS Lett. 1996, 399, 3, páginas 333-338) o la proteína de mielina básica, se describen en la literatura. Por ejemplo Campos-González, R. and Glenney, Jr., JR 1992, J. Biol. Chem. 267, página 14535).

Para la identificación de inhibidores de quinasa, están disponibles varios sistemas de ensayo. En el ensayo de proximidad de centelleo (Sorg et al., J. of. Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19) y el ensayo con placa instantáneo, se mide la fosforilación radiactiva de una proteína o péptido como sustrato con γ ATP. En presencia de un compuesto inhibidor, es detectable una señal radiactiva disminuida, o ninguna en absoluto. Además, como métodos de ensayo son apropiadas las tecnologías de transferencia de energía de resonancia de fluorescencia (HTR-FRET) y polarización de fluorescencia (FP) homogéneas resueltas en el tiempo (Sills et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

Otros métodos de ensayo ELISA no radiactivos utilizan anticuerpos fosfo específicos (fosfo-ABs). El fosfo-AB se une sólo al sustrato fosforilado. Esta unión se puede detectar por quimioluminiscencia utilizando un segundo anticuerpo anti-oveja conjugado con peroxidasa (Ross et al., 2002, Biochem. J.).

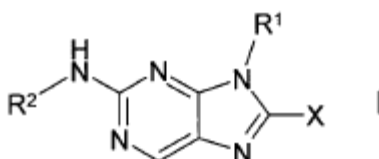
Técnica anterior

- 5 Otros heterociclos aromáticos bicíclicos se describen en los documentos WO 2005/012307 A1, WO 2006/045828 y en WO 2006/075023 A2.

Las aminopurinas se describen en el documento WO 2006/076595 A1.

Resumen de la invención

La invención se refiere a compuestos de la fórmula I



- 10 en la que
- X representa H, CH₃ o NH₂,
- R¹ representa Ar o Het,
- 15 R² representa pirazolilo, pirrolidinilo o ciclopentilo, cada uno de los cuales es no sustituido o monosustituido por A, [C(R³)₂]_pAr, [C(R³)₂]_pHet¹, Cyc, CO[C(R³)₂]_pN(R³)₂, o CO[C(R³)₂]_pHet¹,
- R³ representa H o alquilo no ramificado o ramificado con 1-4 átomos de C,
- Ar representa fenilo, que es no sustituido o mono-, di- o trisustituido por Hal, A, [C(R³)₂]_pHet¹, CONH₂, CONHA y/o CONA₂,
- 20 Het representa pirazolilo, piridilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, quinolilo, o isoquinolilo, cada uno de los cuales es no sustituido o mono- o disustituido por A y/o =O,
- Het¹ representa pirazolilo, piridilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tetrahidropirranilo o piperazinilo, cada uno de los cuales es no sustituido o mono- o disustituido por A y/o [C(R³)₂]_pHet²,
- Het² representa pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, o piperazinilo, cada uno de los cuales es no sustituido o monosustituido por A,
- 25 Cyc representa cicloalquilo con 3-7 átomos de C, que es no sustituido o monosustituido por NH₂,
- A representa alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C, en donde uno o dos grupos CH- y/o CH₂ no adyacentes se pueden reemplazar por átomo de N-, O- y/o S- y en donde 1-7 átomos de H se pueden reemplazar por F o Cl,
- Hal representa F, Cl, Br o I,
- 30 p representa 0, 1, 2, 3 o 4,
- y solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.
- La invención se refiere también a las formas ópticamente activas (estereoisómeros), los enantiómeros, los racematos, los diastereómeros y a los hidratos y solvatos de estos compuestos.
- 35 La invención también se refiere a los solvatos de las sales de los compuestos de fórmula I, por ejemplo, el mono- o deshidrato del clorhidrato.
- Además, la invención se refiere a derivados farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula I.

El término solvatos de los compuestos se entiende como aducción de moléculas de solvente inerte sobre los compuestos que se forman debido a su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, mono- o dihidratos o alcoholatos.

5 Por derivados farmacéuticamente aceptables se entiende, por ejemplo, las sales de los compuestos de acuerdo con la invención y también los llamados compuestos profármacos.

10 Como se utiliza en este documento y a menos que se indique otra cosa, el término profármaco significa un derivado de un compuesto de fórmula I que puede hidrolizar, oxidar o reaccionar de otro modo bajo condiciones biológicas (in vitro o in vivo) para proporcionar un compuesto activo, particularmente un compuesto de fórmula I. Ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados y metabolitos de un compuesto de fórmula I, que incluyen unidades estructurales biohidrolizables tales como amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidos biohidrolizables y análogos de fosfato biohidrolizables. En ciertas realizaciones, los profármacos de compuestos con grupos funcionales carboxilo son los ésteres alquílicos inferiores del ácido carboxílico. Los ésteres de carboxilato se forman convenientemente esterificando cualquiera de las unidades estructurales de ácido carboxílico presentes en la molécula. Los profármacos se pueden preparar por lo general utilizando métodos bien conocidos, tales como los descritos por Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6th ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley) y Design and Application of Prodrugs (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers GmH).

20 La expresión "cantidad eficaz" representa la cantidad de un medicamento o de un ingrediente activo farmacéutico que provoca en un tejido, sistema, animal o humano una respuesta biológica o médica que se busca o desea, por ejemplo, por un investigador o médico.

Además, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" representa una cantidad que, comparada con un sujeto correspondiente que no ha recibido esta cantidad, tiene la siguiente consecuencia:

tratamiento mejorado, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, síndrome, condición, queja, trastorno o efectos secundarios o también la reducción en el avance de una enfermedad, queja o trastorno.

25 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" también abarca las cantidades que son eficaces para aumentar la función fisiológica normal.

La invención se refiere también al uso de mezclas de los compuestos de la fórmula I, por ejemplo, mezclas de dos diastereoisómeros, por ejemplo, en la proporción 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000.

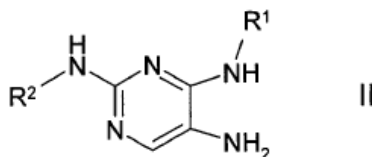
Son de forma especialmente preferentes mezclas de compuestos estereoisoméricos.

30 "Tautómeros" se refiere a formas isoméricas de un compuesto que están en equilibrio entre sí. Las concentraciones de las formas isoméricas dependerán del ambiente en el que se encuentre el compuesto y pueden ser diferentes dependiendo, por ejemplo, de si el compuesto es un sólido o está en una solución orgánica o acuosa.

35 La invención se refiere a los compuestos de fórmula I y a sales de los mismos y a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula I y sales de los mismos, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables, caracterizado porque

a) en donde en la fórmula I X representa H,

un compuesto de la fórmula II



en la que R¹ y R² tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

40 se hace reaccionar con ortoformiato de trimetilo o trietilo

o

b) en donde en la fórmula I, X representa NH₂,

un compuesto de la fórmula II se hace reaccionar con CN-Br

y/o

una base o ácido de la fórmula I se convierte en una de sales de los mismos.

- 5 Por encima y por debajo, los radicales R^1 y R^2 tienen los significados indicados para la fórmula I, a menos que se indique expresamente lo contrario.

A representa alquilo, éste es no ramificado (lineal) o ramificado, y tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. A representa preferiblemente metilo, además etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o tert-butilo, además también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, además preferiblemente, por ejemplo, trifluorometilo.

A representa muy particularmente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1,1,1-trifluoroetilo.

Además, A representa, por ejemplo, CH_2OCH_3 , CH_2CH_2OH , $OCH_2CH_2NH_2$, CH_2NHCH_2 o $NHCH_2CH_3$.

- 15 Cicloalquilo con 3-7 átomos de C preferiblemente representa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

R^1 representa preferiblemente Ar.

R^3 representa H o alquilo que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de C, preferiblemente H o metilo.

- 20 Ar representa, por ejemplo, o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-tert-butilfenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-aminofenilo, o-, m- o p-(N-metilamino) fenilo, o-, m- o p-(N-metilaminocarbonil)fenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-etoxifenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilamino)fenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilaminocarbonil)fenilo, o-, m- o p-(N-etilamino)fenilo, o-, m- o p-(N,N-dietilamino)fenilo, o-, m- o p-fluorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, además preferiblemente 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,5- o 3,4-dimetoxifenilo, 3-amino-4-cloro-, 2-amino-3-cloro-, 2-amino-4-cloro-, 2-amino-5-cloro- o 2-amino-6-clorofenilo, 2,3-diaminofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-hidroxi-3,5-diclorofenilo, p-yodofenilo, 3,6-dicloro-4-aminofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-amino-6-metilfenilo, o 2,5-dimetil-4-clorofenil.

Het representa preferiblemente pirazolilo, piridilo, indolilo, isoindolilo, quinolilo o isoquinolilo, cada uno de los cuales está no sustituido o mono- o disustituido por A,

- 30 o Het representa indolinilo, que es no sustituido o mono- o disustituido por A y/o =O.

Het² preferiblemente representa piperidinilo.

Hal representa preferiblemente F, Cl o Br, pero también I, de forma especialmente preferente F o Cl. A lo largo de la invención, todos los radicales que se producen más de una vez pueden ser idénticos o diferentes, esto es, independientes entre sí.

- 35 Los compuestos de la fórmula I pueden tener uno o más centros quirales y por lo tanto pueden presentarse en diversas formas estereoisoméricas. La fórmula I abarca todas estas formas.

De acuerdo con lo anterior, la invención se refiere, en particular, a los compuestos de fórmula I, en la que al menos uno de dichos radicales tiene uno de los significados preferidos indicados anteriormente.

- 40 Los compuestos de fórmula I y también los materiales de partida para su preparación se preparan adicionalmente por métodos conocidos per se, como se describe en la literatura (por ejemplo, en los trabajos estándar, tales como Houben-Weyl, Methoden der Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), para ser preciso. También se puede hacer uso aquí de variantes conocidas per se que no se mencionan aquí con mayor detalle.

- 45 Los compuestos de partida de las fórmulas II son generalmente conocidos. Sin embargo, si son nuevos, se pueden preparar por métodos conocidos per se.

Los compuestos de la fórmula I se pueden obtener preferiblemente haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula II con ortoformiato de trimetilo o trietilo o con CN-Br.

La reacción se lleva a cabo generalmente bajo condiciones conocidas por el experto en la técnica y que son conocidas y apropiadas para esta reacción. Dependiendo de las condiciones utilizadas, el tiempo de reacción se sitúa entre unos pocos minutos y 14 días, la temperatura de reacción está entre aproximadamente 0 y 140°, normalmente entre 20 y 120°, en particular entre aproximadamente 80 y aproximadamente 110°. Ejemplos de solventes inertes apropiados son hidrocarburos, tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, tales como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o tert-butanol; éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres de glicol, tales como monometil o monoetiléter de etilenglicol, éter dimetílico de etilenglicol (diglima); cetonas, tales como acetona o butanona; amidas, tales como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos, tales como acetonitrilo; sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos, tales como ácido fórmico o ácido acético; compuestos nitro, tales como nitrometano o nitrobenceno; ésteres, tales como acetato de etilo, o mezclas de dichos solventes.

Se da una preferencia particular al acetonitrilo y al agua.

Los grupos amino libres pueden además ser acilados de una manera convencional utilizando un cloruro o anhídrido de ácido o alquilados utilizando un haluro de alquilo no sustituido o sustituido, ventajosamente en un solvente inerte, tal como diclorometano o THF, y/o en presencia de una base, tal como trietilamina o piridina, a temperaturas entre -60 y +30°.

Los compuestos de la fórmula I se pueden obtener además liberándolos de sus derivados funcionales por solvolisis, en particular hidrólisis, o por hidrogenolisis.

Los materiales de partida preferidos para la solvolisis o la hidrogenolisis son aquellos que contienen grupos amino y/o hidroxilo protegidos correspondientes en lugar de uno o más grupos amino y/o hidroxilos libres, preferiblemente aquellos que portan un grupo protector amino en lugar de un átomo de H unido a un átomo de N, por ejemplo, los que se ajustan a la fórmula I, pero contienen un grupo NHR' (en el que R' es un grupo protector amino, por ejemplo, BOC o CBZ) en lugar de un grupo NH₂.

También se da preferencia a materiales de partida que portan un grupo protector hidroxilo en lugar del átomo H de un grupo hidroxilo, por ejemplo, los que se ajustan a la fórmula I, pero que contienen un grupo R"O-fenilo (en el que R" es un grupo protector hidroxilo) en lugar de un grupo hidroxifenilo.

También es posible que una pluralidad de grupos amino y/o hidroxilo protegidos, idénticos o diferentes, estén presentes en la molécula del material de partida. Si los grupos protectores presentes son diferentes entre sí, en muchos casos pueden escindirse selectivamente.

El término "grupo protector amino" se conoce en términos generales y se refiere a grupos que son apropiados para proteger (bloquear) un grupo amino frente a reacciones químicas, pero son fáciles de eliminar después de que la reacción química deseada se haya llevado a cabo en otras partes de la molécula. Típicos de tales grupos son, en particular, grupos acilo, arilo, aralcoximetilo o aralquilo no sustituidos o sustituidos. Dado que los grupos protectores amino se eliminan después de la reacción deseada (o secuencia de reacción), su tipo y tamaño tampoco son cruciales; Sin embargo, se da preferencia a aquellos que tienen 1-20, en particular 1-8, átomos de carbono. El término "grupo acilo" se debe entender en el sentido más amplio en proporción con el presente procedimiento. Incluye grupos acilo derivados de ácidos carboxílicos alifáticos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos o ácidos sulfónicos, y, en particular, grupos alcóxicarbonilo, arilóxicarbonilo y especialmente aralcoxycarbonilo. Ejemplos de tales grupos acilo son alcanóilo, tal como acetilo, propionilo y butirilo; aralcanoilo, tal como fenilacetilo; aroilo, tal como benzoilo y tolilo; ariloxialcanoilo, tal como POA; alcóxicarbonilo, tal como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, BOC y 2-yodoetoxycarbonilo; aralcoxycarbonilo, tal como CBZ ("carbobenzoxi"), 4-metoxibenciloxycarbonilo y FMOC; y arilsulfonilo, tales como Mtr, Pbf y Pmc. Los grupos protectores amino preferidos son BOC y Mtr, además CBZ, Fmoc, bencilo y acetilo.

El término "grupo protector hidroxilo" también se conoce en términos generales y se refiere a grupos que son apropiados para proteger un grupo hidroxilo frente a reacciones químicas, pero son fáciles de eliminar después de que la reacción química deseada se haya llevado a cabo en otra parte de la molécula. Típicos de tales grupos son los grupos arilo, aralquilo o acilo no sustituidos o sustituidos antes mencionados, además, también grupos alquilo. La naturaleza y el tamaño de los grupos protectores hidroxilo no son cruciales puesto que se eliminan de nuevo después de la reacción química deseada o de la secuencia de reacción; se da preferencia a grupos que tienen 1-20, en particular 1-10, átomos de carbono. Ejemplos de grupos protectores hidroxilo son, entre otros, tert-butoxycarbonilo, bencilo, p-nitrobenzoilo, p-toluenosulfonilo, tert-butilo y acetilo, siendo particularmente preferidos el bencilo y el tert-butilo. Los grupos COOH en ácido aspártico y ácido glutámico se protegen preferiblemente en forma de sus ésteres de tert-butilo (por ejemplo, Asp(OBut)).

Los compuestos de la fórmula I se liberan a partir de sus derivados funcionales -dependiendo del grupo protector usado- por ejemplo, utilizando ácidos fuertes, ventajosamente utilizando TFA o ácido perclórico, pero también

utilizando otros ácidos inorgánicos fuertes, tales como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, ácidos carboxílicos orgánicos fuertes, tales como ácido tricloroacético, o ácidos sulfónicos, tales como ácido benceno o p - toluenosulfónico. La presencia de un solvente inerte adicional es posible, pero no siempre es necesario. Los solventes inertes apropiados son preferiblemente orgánicos, por ejemplo, ácidos carboxílicos, tales como ácido acético, éteres, tales como tetrahidrofurano o dioxano, amidas, tales como DMF, hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, además también alcoholes, tales como metanol, etanol o isopropanol, y agua. Además, son apropiadas mezclas de los solventes antes citados. El TFA se utiliza preferiblemente en exceso sin adición de otro solvente, y el ácido perclórico se utiliza preferiblemente en forma de una mezcla de ácido acético y ácido perclórico al 70% en la proporción 9:1. Las temperaturas de reacción para la escisión están ventajosamente entre aproximadamente 0 y aproximadamente 50°, preferiblemente entre 15 y 30° (temperatura ambiente).

Los grupos BOC, OBut, Pbf, Pmc y Mtr pueden ser, por ejemplo, escindidos preferiblemente utilizando TFA en diclorometano o utilizando aproximadamente HCl 3 a 5N en dioxano a 15-30°, y el grupo FMOC puede escindirse utilizando una solución de aproximadamente 5 a 50% de dimetilamina, dietilamina o piperidina en DMF a 15-30°.

El grupo tritilo se emplea para proteger los aminoácidos histidina, asparagina, glutamina y cisteína. Se escinden, dependiendo del producto final deseado, utilizando TFA/10% de tiofenol, siendo el grupo tritilo separado de todos los aminoácidos mencionados; En el uso de TFA/anisol o TFA/tioanisol, sólo el grupo tritilo de His, Asn y Gln se escinde, mientras que permanece en la cadena lateral de Cys. El grupo Pbf (pentametilbenzofuranilo) se emplea para proteger Arg. Se escinde utilizando, por ejemplo, TFA en diclorometano.

Los grupos protectores hidrogenolíticamente desprendibles (por ejemplo, CBZ o bencilo) se pueden escindir, por ejemplo, mediante tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo, un catalizador de metal noble, tal como paladio, ventajosamente sobre un soporte, tal como carbono). Los solventes apropiados son los indicados anteriormente, en particular, por ejemplo, alcoholes, tales como metanol o etanol, o amidas, tales como DMF. La hidrogenólisis se lleva a cabo generalmente a temperaturas entre aproximadamente 0 y 100° y presiones entre aproximadamente 1 y 200 bar, preferiblemente a 20-30° y 1-10 bar. La hidrogenólisis del grupo CBZ tiene éxito, por ejemplo, en Pd/C al 5% al 10% en metanol o utilizando formiato de amonio (en lugar de hidrógeno) sobre Pd/C en metanol/DMF a 20-30°.

Salas farmacéuticas y otras formas

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar en su forma final no salina. Por otra parte, la presente invención también abarca el uso de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, que pueden derivarse de diversos ácidos y bases orgánicos e inorgánicos mediante procedimientos conocidos en la técnica. Las formas de sal farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I se preparan en su mayor parte mediante métodos convencionales. Si el compuesto de la fórmula I contiene un grupo carboxilo, una de sus sales apropiadas puede formarse haciendo reaccionar el compuesto con una base apropiada para proporcionar la sal de adición de base correspondiente. Tales bases son, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, incluyendo hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos, tales como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcóxidos de metales alcalinos, por ejemplo, etóxido de potasio y propóxido de sodio; y diversas bases orgánicas, tales como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. También se incluyen las sales de aluminio de los compuestos de fórmula I. En el caso de ciertos compuestos de la fórmula I, sales de adición de ácido se pueden formar mediante el tratamiento de estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo haluros de hidrógeno, tales como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno, otros ácidos minerales y correspondientes sales de los mismos, tales como sulfato, nitrato o fosfato y similares, y alquil- y monoarilsulfonatos, tales como etanosulfonato, toluenosulfonato y bencenosulfonato, y otros ácidos orgánicos y sales correspondientes de los mismos, tales como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. De acuerdo con lo anterior, las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I incluyen los siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, canforato, canforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, galacturato (del ácido místico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, palmoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, pero esto no representa una restricción.

Por otra parte, las sales de base de los compuestos de acuerdo con la invención incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro(III), hierro(II), litio, magnesio, manganeso(III), manganeso(II), potasio, sodio y zinc, pero esto no pretende representar una restricción. De las sales anteriormente mencionadas, se da preferencia al amonio; las sales de metales alcalinos de sodio y de potasio, y sales de metales alcalinotérreos calcio y magnesio. Las sales de los compuestos de la fórmula I que se derivan de bases farmacéuticamente aceptables orgánicas no tóxicas incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo también aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, y resinas básicas de intercambio iónico, por ejemplo arginina, betaína,

cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina (benzatina), diciclohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y tris (hidroximetil) metilamina (trometamina), pero esto no está destinado a representar una restricción.

Los compuestos de la presente invención que contienen grupos que contienen nitrógeno básico pueden ser cuaternizados utilizando agentes tales como haluros de alquilo (C_1-C_4), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y tert-butilo; sulfatos de di alquilo (C_1-C_4), por ejemplo dimetilo, dietil y diamil sulfato; haluros de alquilo ($C_{10}-C_{18}$), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; y arilalquilo (C_1-C_4), por ejemplo, cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Los compuestos solubles en agua y aceite de acuerdo con la invención se pueden preparar utilizando tales sales.

Entre las sales farmacéuticas mencionadas anteriormente se incluyen acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trometamina, pero esto no pretende representar una restricción.

Se prefieren especialmente clorhidrato, diclorhidrato, bromhidrato, maleato, mesilato, fosfato, sulfato y succinato.

Las sales de adición de ácido de compuestos básicos de fórmula I se preparan poniendo la forma de base libre en contacto con una cantidad suficiente del ácido deseado, provocando la formación de la sal de una manera convencional. La base libre se puede regenerar poniendo la forma de sal en contacto con una base y aislando la base libre de una manera convencional. Las formas de base libre difieren en cierto aspecto de las correspondientes formas salinas con respecto a ciertas propiedades físicas, tales como la solubilidad en solventes polares; para los propósitos de la invención, sin embargo, las sales corresponden a las respectivas formas de base libre de las mismas.

Como se ha mencionado, las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I se forman con metales o aminas, tales como metales alcalinos y metales alcalinotérreos o aminas orgánicas. Los metales preferidos son sodio, potasio, magnesio y calcio. Las aminas orgánicas preferidas son N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

Las sales de adición de bases de compuestos ácidos de acuerdo con la invención se preparan poniendo en contacto la forma de ácido libre con una cantidad suficiente de la base deseada, provocando la formación de la sal de una manera convencional. El ácido libre se puede regenerar poniendo la forma de sal en contacto con un ácido y aislando el ácido libre de una manera convencional. Las formas de ácido libre difieren en cierto aspecto de las correspondientes formas de sales de las mismas con respecto a ciertas propiedades físicas, tales como la solubilidad en solventes polares; para los propósitos de la invención, sin embargo, las sales corresponden a las respectivas formas de ácido libre de las mismas.

Si un compuesto de acuerdo con la invención contiene más de un grupo que es capaz de formar sales farmacéuticamente aceptables de este tipo, la invención también abarca sales múltiples. Las formas de sal múltiples típicas incluyen, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disódico y triclorhidrato, pero esto no pretende representar una restricción.

Con respecto a lo expuesto anteriormente, se puede ver que la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" en la presente conexión se entiende como un ingrediente activo que comprende un compuesto de la fórmula I en forma de una de sales de los mismos. En particular si esta forma de sal imparte propiedades farmacocinéticas mejoradas al ingrediente activo en comparación con la forma libre del ingrediente activo o cualquier otra forma de sal del ingrediente activo usado anteriormente. La forma de sal farmacéuticamente aceptable del ingrediente activo también puede proporcionar este ingrediente activo por primera vez con una propiedad farmacocinética deseada que no tuvo antes e incluso puede tener una influencia positiva en la farmacodinámica de este ingrediente activo con respecto a su eficacia terapéutica en el cuerpo.

Isótopos

Además, se pretende que un compuesto de la fórmula I incluya formas marcadas con isótopos del mismo. Una forma marcada con isótopo de un compuesto de la fórmula I es idéntica a este compuesto aparte del hecho de que uno o más átomos del compuesto han sido reemplazados por un átomo o átomos que tienen una masa atómica o número de masa que difiere de la masa atómica o el número de masa del átomo que normalmente ocurre naturalmente. Ejemplos de isótopos que están fácilmente disponibles comercialmente y que se pueden incorporar en un compuesto de la fórmula I por métodos bien conocidos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, fluoro y cloro, por ejemplo, 2H , 3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Se pretende que un compuesto de la fórmula I, un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de

cualquiera de los cuales contenga uno o más de los isótopos antes mencionados y/u otros iso-topos de otros átomos, sean parte de la presente invención. Un compuesto marcado con isótopos de la fórmula I, se puede utilizar en una serie de formas beneficiosas. Por ejemplo, un compuesto marcado con isótopos con la fórmula I en el que, por ejemplo, un radioisótopo, tal como ^3H o ^{14}C , ha sido incorporado, es apropiado para ensayos de distribución de tejidos de medicamentos y/o sustratos. Estos radioisótopos, esto es el tritio (^3H) y el carbono 14 (^{14}C), son particularmente preferidos debido a la preparación simple y a la excelente detectabilidad. La incorporación inorgánica de isótopos más pesados, por ejemplo, deuterio (^2H), en un compuesto de fórmula I tiene ventajas terapéuticas debido a la mayor estabilidad metabólica de este compuesto marcado con isótopos. Una mayor estabilidad metabólica se traduce directamente en una semivida in vivo aumentada o dosis menores, lo que en la mayoría de las circunstancias representaría una realización preferida de la presente invención. Un compuesto marcado con isótopos de la fórmula I puede usualmente prepararse llevando a cabo los procedimientos descritos en los esquemas de síntesis y la descripción relacionada, en la parte del ejemplo y en la parte de preparación en el presente texto, que sustituye a un reactante marcado sin isótopo, por un reactivo marcado con isótopos disponible fácilmente.

El deuterio (^2H) también se puede incorporar en un compuesto de la fórmula I con el fin de manipular el metabolismo oxidativo del compuesto por medio del efecto isotópico cinético primario. El efecto del isótopo cinético primario es un cambio de la velocidad de una reacción química que resulta del intercambio de núcleos isotópicos, que a su vez es causado por el cambio en las energías del estado fundamental necesarias para la formación del enlace covalente después de este intercambio isotópico. El intercambio de un isótopo más pesado generalmente da lugar a una disminución de la energía del estado fundamental para un enlace químico y, por tanto, provoca una reducción en la velocidad de rotura del enlace limitante de velocidad. Si la ruptura del enlace se produce en o en las proximidades de una región de punto de sillín a lo largo de la coordenada de una reacción de múltiples productos, las relaciones de distribución del producto pueden alterarse sustancialmente. Para explicación: si el deuterio está unido a un átomo de carbono en una posición no intercambiable, las diferencias de velocidad de $k_M/k_D = 2-7$ son típicas. Si esta diferencia de velocidad se aplica con éxito a un compuesto de la fórmula I que es susceptible de oxidación, el perfil de este compuesto in vivo puede ser drásticamente modificado y resultar en propiedades farmacocinéticas mejoradas.

Cuando se descubren y desarrollan agentes terapéuticos, el experto en la técnica intenta optimizar los parámetros farmacocinéticos conservando al mismo tiempo las propiedades in vitro deseables. Es razonable suponer que muchos compuestos con perfiles farmacocinéticos deficientes son susceptibles al metabolismo oxidativo. Los ensayos in vitro de microsomas hepáticos actualmente disponibles proporcionan información valiosa sobre el curso del metabolismo oxidativo de este tipo, lo que a su vez permite el diseño racional de compuestos deuterados de fórmula I con una estabilidad mejorada a través de la resistencia a dicho metabolismo oxidativo. Se obtienen así mejoras significativas en los perfiles farmacocinéticos de los compuestos de la fórmula I y se pueden expresar cuantitativamente en términos de aumentos en la semivida in vivo ($t/2$), concentración en el efecto terapéutico máximo ($C_{\max}$), área bajo la curva de respuesta a la dosis (AUC), y F; y en términos de costos reducidos de limpieza, dosis y materiales.

A continuación, se pretende ilustrar lo anterior: se prepara un compuesto de la fórmula I que tiene múltiples sitios potenciales de ataque para el metabolismo oxidativo, por ejemplo, átomos de hidrógeno bencílico y átomos de hidrógeno unidos a un átomo de nitrógeno, como una serie de análogos en el que diversas combinaciones de átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de deuterio, de modo que algunos, la mayoría o todos estos átomos de hidrógeno han sido reemplazados por átomos de deuterio. Las determinaciones de la semivida permiten una determinación favorable y precisa de la medida en que la mejora en la resistencia al metabolismo oxidativo ha mejorado. De esta manera, se determina que la semivida del compuesto original se puede extender hasta un 100% como resultado del intercambio deuterio-hidrógeno de este tipo.

También se puede utilizar intercambio de deuterio-hidrógeno en un compuesto de la fórmula I para conseguir una modificación favorable del espectro de metabolitos del compuesto de partida con el fin de disminuir o eliminar metabolitos tóxicos no deseados. Por ejemplo, si un metabolito tóxico surge a través de la división oxidativa del enlace carbono-hidrógeno (C-H), puede suponerse razonablemente que el análogo deuterado disminuirá o eliminará en gran medida la producción del metabolito no deseado, incluso si la oxidación particular no es una determinación de velocidad paso. Puede encontrarse información adicional sobre el estado de la técnica con respecto al intercambio deuterio-hidrógeno, por ejemplo, en Hanzlik et al., J. Org. Chem. 55, 3992-3997, 1990, Reider et al., J. Org. Chem. 52, 3326-3334, 1987, Foster, Adv. Drug Res. 14, 1-40, 1985, Gillette et al, Biochemistry 33(10) 2927-2937, 1994, y Jarman et al. Carcinogenesis 16(4), 683-688, 1993.

La invención se refiere además a medicamentos que comprenden al menos un compuesto de la fórmula I y/o sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, y opcionalmente excipientes y/o adyuvantes.

Las formulaciones farmacéuticas se pueden administrar en forma de unidades de dosificación que comprenden una cantidad predeterminada de ingrediente activo por unidad de dosificación. Dicha unidad puede comprender, por ejemplo, de 0.5 mg a 1 g, preferiblemente de 1 mg a 700 mg, de forma especialmente preferente de 5 mg a 100 mg,

de un compuesto de acuerdo con la invención, dependiendo de la afección tratada, del método de administración y de la edad, peso y estado del paciente, o formulaciones farmacéuticas se pueden administrar en forma de unidades de dosificación que comprenden una cantidad predeterminada de ingrediente activo por unidad de dosificación. Las formulaciones de unidad de dosificación preferidas son aquellas que comprenden una dosis diaria o dosis parcial, como se ha indicado anteriormente, o una fracción correspondiente de la misma de un ingrediente activo. Además, las formulaciones farmacéuticas de este tipo se pueden preparar utilizando un procedimiento que es generalmente conocido en la técnica farmacéutica.

Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para su administración a través de cualquier método apropiado deseado, por ejemplo, por vía oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, Intravenosa o intradérmica). Tales formulaciones se pueden preparar utilizando todos los procedimientos conocidos en la técnica farmacéutica, por ejemplo, combinando el ingrediente activo con el(los) excipiente(s) o adyuvante(s).

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración oral se pueden administrar como unidades separadas, tales como, por ejemplo, cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; Espumas comestibles o alimentos espumosos; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

Así, por ejemplo, en el caso de administración oral en forma de comprimido o cápsula, el componente de ingrediente activo puede combinarse con un excipiente inerte oral, no tóxico y farmacéuticamente aceptable, tal como, por ejemplo, etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos se preparan triturando el compuesto hasta un tamaño fino apropiado y mezclándolo con un excipiente farmacéutico triturado de una manera similar, tal como, por ejemplo, un carbohidrato comestible, tal como, por ejemplo, almidón o manitol. Un sabor, un conservante, un dispersante y un colorante también pueden estar presentes.

Las cápsulas se producen preparando una mezcla en polvo tal como se ha descrito anteriormente y llenando vainas de gelatina conformadas con la misma. Se pueden adicionar a la mezcla de polvo antes de la operación de llenado deslizantes y lubricantes, tales como, por ejemplo, ácido silícico altamente disperso, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida. Igualmente se puede adicionar un desintegrante o solubilizante, tal como, por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio, con el fin de mejorar la disponibilidad del medicamento después de haberse tomado la cápsula.

Además, si se desea o es necesario, también se pueden incorporar en la mezcla aglutinantes, lubricantes y desintegrantes apropiados, así como colorantes. Los aglutinantes apropiados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como, por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, edulcorantes hechos de maíz, caucho natural y sintético, tales como, por ejemplo, goma arábica, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes utilizados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los desintegrantes incluyen, sin estar restringidos a ellos, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o prensando en seco la mezcla, añadiendo un lubricante y un desintegrante y presionando toda la mezcla para proporcionar comprimidos. Se prepara una mezcla en polvo mezclando el compuesto triturado de una manera apropiada con un diluyente o una base, como se ha descrito anteriormente, y opcionalmente con un aglutinante, tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de disolución, tales como, por ejemplo, parafina, un acelerador de absorción, tal como, por ejemplo, una sal cuaternaria, y/o un absorbente, tal como, por ejemplo, bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo se puede granular humedeciéndola con un aglutinante, tal como, por ejemplo, jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de materiales de celulosa o polímero y presionándolo a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación, la mezcla en polvo se puede pasar a través de una máquina de formación de comprimidos, dando grumos de forma no uniforme, que se rompen para formar gránulos. Los gránulos pueden lubricarse por adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral con el fin de evitar el pegado a los moldes de colada del comprimido. La mezcla lubricada se prensa a continuación para proporcionar comprimidos. Los compuestos de acuerdo con la invención también se pueden combinar con un excipiente inerte fluido y luego se presionan directamente para proporcionar comprimidos sin llevar a cabo las etapas de granulación o prensado en seco. Puede estar presente una capa protectora transparente u opaca que consiste en una capa de sellado de goma laca, una capa de azúcar o material polimérico y una capa de cera brillante. Se pueden adicionar colorantes a estos revestimientos para poder diferenciar entre diferentes unidades de dosificación.

Los líquidos orales, tales como, por ejemplo, solución, jarabes y elixires, se pueden preparar en forma de unidades de dosificación de manera que una cantidad dada comprenda una cantidad preespecificada del compuesto. Los jarabes se pueden preparar disolviendo el compuesto en una solución acuosa con un sabor apropiado, mientras que los elixires se preparan utilizando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones se pueden formular por dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. También se pueden adicionar solubilizantes y emulsionantes, tales como, por ejemplo, alcoholes de isoestearilo etoxilado y éteres de polioxietilen sorbitol, conservantes, aditivos

de sabor, tales como, por ejemplo, aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina, u otros edulcorantes artificiales y similares.

- 5 Las formulaciones de unidad de dosificación para administración oral pueden, si se desea, encapsularse en microcápsulas. La formulación también puede prepararse de tal manera que la liberación se extienda o se retrase, tal como, por ejemplo, mediante revestimiento o incrustación de material particulado en polímeros, cera y similares.

Los compuestos de la fórmula I y sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de los mismos también se pueden administrar en forma de sistemas de liberación de liposomas, tales como, por ejemplo, pequeñas vesículas unilamelares, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas se pueden formar a partir de diversos fosfolípidos, tales como, por ejemplo, colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

- 10 Los compuestos de la fórmula I y las sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de los mismos también se pueden suministrar utilizando anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que se acoplan las moléculas del compuesto. Los compuestos también pueden acoplarse a polímeros solubles como portadores de medicamentos dirigidos. Tales polímeros pueden abarcar polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidofenol, polihidroxietilaspirtamidofenol o polilisina de óxido de polietileno, sustituidos por radicales palmitoilo. Los compuestos pueden estar además acoplados a una clase de polímeros biodegradables que son apropiados para conseguir la liberación controlada de un medicamento, por ejemplo, ácido poliláctico, poli-épsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloques reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

- 20 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración transdérmica se pueden administrar como yesos independientes para un contacto prolongado y estrecho con la epidermis del receptor. Así, por ejemplo, el ingrediente activo puede liberarse del yeso mediante iontoforesis, como se describe en términos generales en Pharmaceutical Research, 3(6), 318(1986).

Los compuestos farmacéuticos adaptados para administración tópica pueden formularse como ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, atomizadores, aerosoles o aceites.

- 25 Para el tratamiento del ojo u otro tejido externo, por ejemplo, boca y piel, las formulaciones se aplican preferiblemente como ungüento o crema tópica. En el caso de la formulación para proporcionar un ungüento, el ingrediente activo se puede emplear bien con una base de crema parafínica o miscible en agua. Alternativamente, el ingrediente activo puede formularse para proporcionar una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.

- 30 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para aplicación tópica al ojo incluyen gotas oculares, en las que el ingrediente activo se disuelve o suspende en un vehículo apropiado, en particular, un solvente acuoso.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para aplicación tópica en la boca incluyen comprimidos para deshacer en la boca, pastillas y enjuagues bucales.

- 35 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración rectal se pueden administrar en forma de supositorios o enemas.

- 40 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración nasal en las que la sustancia portadora es un sólido comprenden un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 20-500 micrómetros, que se administra de la manera en que se toma el tabaco, esto es por inhalación rápida a través de los conductos nasales de un recipiente que contiene el polvo mantenido cerca de la nariz. Las formulaciones apropiadas para la administración como pulverización nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia portadora abarcan soluciones de ingrediente activo en agua o aceite.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración por inhalación abarcan polvo o nieblas de partículas finas, que pueden generarse por diversos tipos de dispensadores presurizados con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

- 45 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración vaginal se pueden administrar como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en aerosol.

- 50 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas que comprenden antioxidantes, soluciones reguladoras, bacteriostáticos y solutos, por medio de los cuales la formulación se vuelve isotónica con la sangre del receptor que se va a tratar; y suspensiones acuosas y no acuosas estériles, que pueden comprender medios de suspensión y espesantes. Las formulaciones se pueden administrar en recipientes de dosis única o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y almacenarse en estado deshidratado por congelación (liofilizado), de manera que solamente la adición del líquido portador estéril, por ejemplo, agua para inyección, inmediatamente antes de su uso sea necesaria. Las soluciones

de inyección y las suspensiones preparadas de acuerdo con la receta se pueden preparar a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

5 No hace falta decir que, además de los constituyentes mencionados anteriormente, las formulaciones pueden comprender también otros agentes habituales en la técnica con respecto al tipo particular de formulación; por lo tanto, por ejemplo, las formulaciones que son apropiadas para la administración oral pueden comprender sabores.

10 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I depende de una serie de factores, incluyendo, por ejemplo, la edad y el peso del animal, la afección precisa que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación y el método de administración, y es finalmente determinado por el médico o veterinario que trata. Sin embargo, una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención está generalmente en el intervalo de 0.1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día y particularmente por lo general en el intervalo de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. Por lo tanto, la cantidad real diaria para un mamífero adulto que pesa 70 kg está comprendida normalmente entre 70 y 700 mg, donde esta cantidad puede administrarse como una dosis única al día o usualmente en una serie de dosis parciales (tales como, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de manera que la dosis diaria total es la misma. Una cantidad eficaz de una sal, solvato, tautómero y estereoisómero del mismo puede determinarse como la fracción de la cantidad eficaz del compuesto de acuerdo con la invención *per se*. Se puede suponer que dosis similares son apropiadas para el tratamiento de otras afecciones mencionadas anteriormente.

20 Los compuestos descritos de la fórmula I se pueden administrar en combinación con otros agentes terapéuticos conocidos que incluyen agentes para el tratamiento de la RA (artritis reumatoide). Como se utiliza en este documento, el término "agentes para el tratamiento de la RA" se refiere a cualquier agente que se administre a un paciente con RA con el propósito de tratar la RA.

Los medicamentos a continuación están preferiblemente, pero no exclusivamente, combinados con los compuestos de la fórmula I:

1. NSAID (antiinflamatorios no esteroideos) y analgésicos
- 25 2. Glucocorticoides (dosis orales bajas)
3. Los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad convencional (DMARD)
 - Metotrexato
 - Leflunomida
 - Sulfasalazina
 - 30 - Hidroxicloroquina
 - Azatioprina
 - Ciclosporina
 - Minociclina
 - Oro
 - 35 4. Modificadores de la respuesta biológica (BRMs) -> moléculas diana/células inmunitarias implicadas en el proceso inflamatorio, e incluyen los siguientes agentes:
 - Inhibidores de TNF
 - etanercept (Enbrel)
 - infliximab (Remicade)
 - 40 - adalimumab (Humira)
 - Terapia dirigida a células B
 - rituximab (Rituxan)
 - Inhibidor de la señal de coactivación de células T/células B

- abatacept (Orencia)
- Antagonista del receptor de IL-1
- anakinra (Kineret)

	Mecanismo de acción
Golimumab	Anticuerpo monoclonal completamente humanizado contra el TNF
Certolizumab pegol	Agente anti-TNF con sólo la porción Fab unida al polietilenglicol
Tocilizumab	Anticuerpo anti-IL-6 monoclonal humanizado que se une al receptor de IL-6 soluble y que expresa la membrana
Ocrelizumab	Anticuerpo anti-CD20 de segunda generación humanizados que agota las células B
Ofatumumab	Anticuerpo monoclonal humano anti-CD20 IgG1
Denosumab	Anticuerpo monoclonal completamente humanizado que se une e inhibe el activador del receptor para el enlace del factor nuclear kB
TRU-015	Nueva clase de terapias proteicas dirigidas a CD20
Pequeñas moléculas orales (inhibidores de JAK, Syk, MAP Quinasa)	Objetivos citoplasmáticos
Tolerógenos (dnaJP1)	Inmunoterapia basada en la tolerancia de las células T

- 5 Se puede conseguir un tratamiento combinado de este tipo con la ayuda de dispensación simultánea, consecutiva o separada de los componentes individuales del tratamiento. Los productos combinados de este tipo emplean los compuestos de acuerdo con la invención.

10 La invención se refiere además a medicamentos que comprenden al menos un compuesto de fórmula I y/o sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones y al menos un ingrediente activo de medicamento adicional.

La invención también se refiere a un conjunto (kit) que consiste en paquetes separados de

(a) una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I y/o sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones,

y

- 15 (b) una cantidad eficaz de un ingrediente activo de medicamento adicional.

El conjunto comprende recipientes apropiados, tales como cajas, botellas individuales, bolsas o ampollas. El conjunto puede comprender, por ejemplo, ampollas separadas, conteniendo cada una, una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I y/o sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, y una cantidad eficaz de un ingrediente activo de medicamento adicional en forma disuelta o liofilizada.

"Tratamiento", como se utiliza en este documento, representa un alivio, total o parcial, de síntomas asociados con un trastorno o enfermedad, o retardar o detener la progresión o empeoramiento de dichos síntomas, o la prevención o profilaxis de la enfermedad o trastorno en un sujeto en riesgo de desarrollar la enfermedad o trastorno.

25 El término "cantidad eficaz" en relación con un compuesto de fórmula (I) puede significar una cantidad capaz de aliviar, total o parcialmente, síntomas asociados con un trastorno o enfermedad, o retardar o detener una progresión o empeoramiento adicional de aquellos síntomas, o prevenir o proporcionar profilaxis para la enfermedad o trastorno en un sujeto que tiene o está en riesgo de desarrollar una enfermedad descrita en la presente, tales como afecciones inflamatorias, afecciones inmunológicas, cáncer, afecciones metabólicas, afecciones

neurodegenerativas, infecciones crónicas o afecciones tratables o evitables por inhibición de una vía de quinasa o una quinasa, en una realización, la ruta de GCN2. En otra realización, esto se refiere a afecciones tratables o evitables por inhibición de una ruta de quinasa o quinasa, del grupo de GCN2, FMS (CSF1R), FLT3 o FLT4 o combinaciones de las mismas. En una realización, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) es una cantidad que inhibe una quinasa en una célula, tal como, por ejemplo, in vitro o in vivo. En algunas realizaciones, la cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) inhibe la quinasa en una célula en un 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% o 99 %, en relación con la actividad de la quinasa en una célula no tratada. La cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I), por ejemplo, en una composición farmacéutica, puede estar en un nivel que ejercerá el efecto deseado; por ejemplo, aproximadamente 0.005 mg/kg de peso corporal de un sujeto a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal de un sujeto en dosis unitaria para administración oral y parenteral.

Uso

Los presentes compuestos son apropiados como ingredientes activos farmacéuticos para mamíferos, especialmente para seres humanos, en el tratamiento de enfermedades inducidas por inmunomoduladores y quinasas provocadas por el estrés. Estas enfermedades incluyen neoplasias malignas incluyendo, pero sin limitarse a, cánceres de tumores sólidos, cánceres del sistema linfático o sanguíneo, proliferación de células tumorales, neovascularización patológica (o angiogénesis) que promueve el crecimiento de tumores sólidos, enfermedades neurodegenerativas (Alzheimer, trastornos de la desmielinización del núcleo, esclerosis múltiple y similares), trastornos relacionados con el sistema inmune tales como artritis, psoriasis, lupus u otras enfermedades autoinmunes, así como infecciones crónicas.

La presente invención abarca el uso de los compuestos de la fórmula I y/o sales y solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención del cáncer. Los carcinomas preferidos para el tratamiento se originan del grupo carcinoma cerebral, carcinoma del tracto urogenital, carcinoma del sistema linfático, carcinoma del estómago, carcinoma laríngeo y carcinoma pulmonar. Otro grupo de formas preferidas de cáncer son leucemia monocítica, adenocarcinoma de pulmón, carcinomas de pulmón de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas, melanomas y carcinoma de mama. Otro grupo de formas preferidas de cáncer incluyen, pero no se limita a, cáncer cervical, neuroblastoma, cáncer testicular, macroglobulinemia y sarcomas.

También se abarca el uso de los compuestos según la reivindicación 1, de acuerdo con la invención y/o sales y solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de un trastorno neurológico, particularmente una enfermedad neurodegenerativa, para por ejemplo una enfermedad causada por degeneración axonal o por deposición de placa de proteína. Las enfermedades neurodegenerativas incluyen, por ejemplo, trastornos de la desmielinización del núcleo, tales como esclerosis múltiple, mielitis transversa aguda, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob o enfermedad de Alzheimer.

Se abarca además el uso de los compuestos según la reivindicación 1, de acuerdo con la invención y/o sales y solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos para la preparación de un medicamento para el tratamiento de infecciones crónicas. Dicha infección crónica podría relacionarse con parásitos como la leishmania con la lepra o con la infección viral por el VIH y similares.

Se abarca además el uso de los compuestos según la reivindicación 1, de acuerdo con la invención y/o sales y solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos para la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad en la que está implicada la angiogénesis. Dicha enfermedad en la que está implicada la angiogénesis es una enfermedad ocular, tal como vascularización retiniana, retinopatía diabética, degeneración macular inducida por edad y similares.

La presente invención abarca el uso de los compuestos de la fórmula I y/o sales y solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de trastornos relacionados con el sistema inmune, como la espondilitis anquilosante, la artritis, la anemia aplásica, la enfermedad de Behcet, diabetes mellitus tipo 1, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedad de Graves, anemia hemolítica autoinmune, granulomatosis de Wegener, síndrome de hiper IgE, púrpura trombocitopénica idiopática, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, Miastenia gravis, psoriasis y lupus, entre otras enfermedades autoinmunes. También se pueden utilizar para tratar el rechazo de órganos, el rechazo de trasplante de médula ósea, el rechazo de trasplante de médula ósea no mieloablativo, mejorar el injerto de médula ósea después de regímenes de acondicionamiento no mieloablativos y combinaciones de los mismos

También se abarca el uso de los compuestos de la fórmula I y/o sales y solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad inducida por quinasa inducida por el estrés o inmunomoduladora o afección inducida por la quinasa de respuesta al estrés o inmunomoduladora en un mamífero, en el que a este método se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención a un mamífero enfermo que necesita dicho tratamiento. La cantidad

terapéutica varía de acuerdo con la enfermedad específica y puede ser determinada por el experto en la técnica sin esfuerzo indebido.

La presente invención también abarca los compuestos de uso de la fórmula I y/o sales y solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de la vascularización retiniana. La expresión "enfermedades o afecciones inducidas por quinasa inducida por el estrés o inmunomoduladora" se refiere a estados patológicos que dependen de la actividad de una o más quinasas inmunomoduladoras o de respuesta al estrés. Las quinasas inmunomoduladoras o de respuesta al estrés participan directa o indirectamente en las rutas de transducción de señales de una variedad de actividades celulares, incluyendo proliferación, adhesión y migración y diferenciación. Las enfermedades asociadas con la actividad quinasa inmunomoduladora o de respuesta al estrés incluyen neoplasias malignas (cánceres de tumores sólidos, cánceres del sistema linfático o sanguíneo y similares), enfermedades neurodegenerativas, trastornos inmunológicos como artritis, psoriasis, lupus, esclerosis múltiple u otras enfermedades autoinmunes como Infecciones crónicas.

La presente invención se refiere específicamente a compuestos de fórmula I y sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, para el uso para el tratamiento de enfermedades en las que la inhibición, la regulación y/o la inhibición de la modulación de GCN2 juegan un papel.

La presente invención se refiere específicamente a compuestos de fórmula I y sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, para el uso para la inhibición de GCN2.

La presente invención se refiere específicamente a compuestos de la fórmula I y sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, para el uso para el tratamiento de neoplasias malignas (cánceres de tumores sólidos, cánceres del sistema linfático o sanguíneo y similares), de enfermedades neurodegenerativas, trastornos relacionados con el sistema inmune tales como artritis, psoriasis, lupus, esclerosis múltiple u otras enfermedades autoinmunes, así como infecciones crónicas.

Se da preferencia especial al uso para el tratamiento de una enfermedad en la que la enfermedad es una neoplasia maligna.

Las neoplasias malignas se seleccionan preferiblemente del grupo de tumores de pulmón, epitelio escamoso, la vejiga, el estómago, los riñones, la cabeza y cuello, el esófago, el cuello del útero, la tiroides, el intestino, el hígado, el cerebro, la próstata, el tracto urogenital, el sistema linfático, el estómago y/o la laringe.

Las neoplasias malignas se seleccionan además preferiblemente del grupo de adenocarcinoma de pulmón, carcinomas de pulmón de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas, carcinoma de colon y carcinoma de mama.

Se prefiere además el uso para el tratamiento de neoplasias malignas de la sangre y del sistema inmunitario, preferiblemente para el tratamiento de un tumor seleccionado del grupo de leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfática aguda y/o leucemia linfática crónica.

La presente invención se refiere específicamente a métodos para tratar o prevenir una afección inflamatoria, afección inmunológica, enfermedad autoinmune, afección alérgica, afección reumática, afección trombótica, cáncer, infección, enfermedad neurodegenerativa, enfermedad neuroinflamatoria, enfermedad cardiovascular o condición metabólica, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal, tautómero, estereoisómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto se proporcionan en este documento los métodos para inhibir una quinasa en una célula que expresa dicha quinasa, que comprende poner en contacto dicha célula con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal, tautómero, estereoisómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización la quinasa es GCN2 o sus mutantes o isoformas, o combinaciones de dos o más de los mismos.

Las afecciones inmunológicas representativas que los compuestos de fórmula I son útiles para tratar o prevenir incluyen, pero no se limitan a, síndrome de Behcet, enfermedades de mastocitos no alérgicos (por ejemplo, mastocitosis y tratamiento de anafilaxis), espondilitis anquilosante, osteoartritis, artritis reumatoide (RA), esclerosis múltiple, lupus, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, miastenia gravis, enfermedad de Grave, rechazo de trasplante, rechazo de trasplante humoral, rechazo de trasplante no humoral, rechazo de trasplante celular, púrpura trombocitopénica immune (ITP), púrpura trombocitopénica idiopática, diabetes, respuesta inmunológica a infecciones bacterianas, parasitarias, infestación de helmintos o infecciones virales, eccema, dermatitis, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedad de Goodpasture, enfermedad hemolítica del recién nacido, anemia hemolítica autoinmune, síndrome antifosfolípido, vasculitis asociada a ANCA, Síndrome de Churg-Strauss, Wegeners granulomatosis, pemphigus vulgaris, enfermedad del suero,

crioglobulinemia mixta, neuropatía periférica asociada con anticuerpos IgM, poliangiitis microscópica, tiroiditis de Hashimoto, síndrome de Sjögrens, afecciones fibrosantes (tales como las que dependen del sistema inmune innato o adaptativo o células mesénquimales locales) o cirrosis biliar primaria.

5 Las enfermedades autoinmunes representativas que los compuestos de fórmula I son útiles para tratar o prevenir incluyen, pero no se limitan a, anemia hemolítica autoinmune (A1HA), síndrome de Behcet, enfermedad de Crohn, diabetes tipo I, enfermedad de Goodpasture, enfermedad de Grave, tiroiditis de Hashimoto, púrpura trombocitopénica idiopática, lupus, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, miastenia gravis, pemphigus vulgaris, cirrosis biliar primaria, artritis reumatoide, esclerodermia, síndrome de Sjogren, colitis ulcerosa o Wegeners granulomatosus.

10 Las afecciones alérgicas representativas que los compuestos de fórmula I son útiles para tratar o prevenir incluyen, pero no se limitan a, anafilaxia, fiebre del heno, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica, asma alérgica, dermatitis atópica, eczema, urticaria, trastornos mucosos, trastornos del tejido y ciertos trastornos gastrointestinales.

Las afecciones reumáticas representativas que los compuestos de fórmula I son útiles para tratar o prevenir incluyen, pero no se limitan a, artritis reumatoide, gota, espondilitis anquilosante u osteoartritis.

15 Las afecciones inflamatorias representativas que los compuestos de fórmula I son útiles para tratar o prevenir incluyen, pero no se limitan a, vasculitis no ANCA (anticuerpos anti-neutrófilos citoplásmicos) (por ejemplo, en donde la función GCN2 está asociada con adhesión de neutrófilos, diapédesis y/o la activación), psoriasis, asma, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, urticaria crónica, urticaria, anafilaxis, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome del intestino irritable, gota, enfermedad de Crohn, colitis mucosa, colitis ulcerosa, alergia a antígenos intestinales (como enteropatía por gluten), diabetes (por ejemplo, diabetes tipo I y diabetes tipo II) y obesidad. En algunas realizaciones, la afección inflamatoria es una condición dermatológica, tal como, por ejemplo, psoriasis, urticaria, urticaria, eczema, esclerodermia o dermatitis. En otras realizaciones, la afección inflamatoria es una afección pulmonar inflamatoria, tal como, por ejemplo, asma, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o síndrome de dificultad respiratoria aguda/adulta (ARDS). En otras realizaciones, la afección inflamatoria es una afección gastrointestinal, tal como, por ejemplo, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria intestinal idiopática, síndrome del intestino irritable o colon espástico.

Las infecciones representativas que los compuestos de fórmula I son útiles para tratar o prevenir incluyen, pero no se limitan a infecciones bacterianas, parasitarias, priónicas, virales o infestación por helmintos.

30 Los cánceres representativos que los compuestos de fórmula I son útiles para tratar o prevenir incluyen, pero no se limitan a, cáncer de cabeza, cuello, ojo, boca, garganta, esófago, bronquio, laringe, faringe, pecho, hueso, pulmón, colon, recto, estómago, próstata, vejiga urinaria, útero, cuello uterino, mama, ovarios, testículos u otros órganos reproductores, piel, tiroides, sangre, ganglios linfáticos, riñón, hígado, páncreas, cerebro, sistema nervioso central, tumores sólidos y tumores sanguíneos.

35 Las enfermedades cardiovasculares representativas que los compuestos de fórmula I son útiles para tratar o prevenir incluyen, pero no se limitan a, restenosis, aterosclerosis y sus consecuencias tales como accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, daño isquémico al corazón, pulmón, intestino, riñón, hígado, páncreas, bazo o cerebro.

40 Las afecciones metabólicas representativas que los compuestos de fórmula I son útiles para tratar o prevenir incluyen, pero no se limitan a, obesidad y diabetes (por ejemplo, diabetes de Tipo I y II). En una realización particular, se proporcionan en este documento métodos para el tratamiento o prevención de la resistencia a la insulina. En ciertas realizaciones, se proporcionan en este documento métodos para el tratamiento o la prevención de la resistencia a la insulina que conduce a la diabetes (por ejemplo, diabetes de Tipo II). En otra realización, se proporcionan en este documento métodos para el tratamiento o prevención del síndrome X o síndrome metabólico.

45 En otra realización, se proporcionan en este documento métodos para el tratamiento o prevención de la diabetes tipo II, diabetes tipo I, diabetes tipo I de inicio lento, diabetes insípida (por ejemplo, diabetes insípida neurogénica, diabetes insípida nefrogénica, diabetes insípida dipsogénica o diabetes insípida gestagénica, Diabetes mellitus gestacional, síndrome de ovario poliquístico, diabetes de inicio de madurez, diabetes juvenil, diabetes dependiente de insulina, diabetes no dependiente de insulina, diabetes relacionada con malnutrición, diabetes predisponible a la cetosis, prediabetes (por ejemplo, metabolismo alterado de la glucosa), diabetes relacionada con fibrosis quística, hemocromatosis y diabetes resistente a cetosis.

50

Las enfermedades neurodegenerativas y neuroinflamatorias representativas que los compuestos de fórmula I son útiles para tratar o prevenir incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, virus (por ejemplo, VIH) o encefalitis asociada a bacterias y daño.

55 En otra realización, se proporcionan en este documento métodos para el tratamiento o la prevención de enfermedades y trastornos fibróticos. En una realización particular, se proporcionan en este documento métodos

para el tratamiento o la prevención de fibrosis pulmonar idiopática, mielofibrosis, fibrosis hepática, esteatofibrosis y esteatohepatitis.

En otra realización, se proporcionan en este documento métodos para el tratamiento o prevención de enfermedades asociadas con eventos trombóticos tales como, pero sin limitarse a, aterosclerosis, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular isquémico.

La presente invención se refiere específicamente a compuestos de fórmula I y sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, para el uso para el tratamiento y/o la prevención de afecciones inflamatorias, afecciones inmunológicas, enfermedades autoinmunes, afecciones alérgicas, afecciones reumáticas, afecciones trombóticas, cáncer, infecciones, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades neuroinflamatorias, enfermedades cardiovasculares y afecciones metabólicas, comprendiendo los métodos la administración a un sujeto que lo necesite de una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.

Además, la presente invención se refiere específicamente a compuestos para el uso para el tratamiento y/o la prevención del cáncer, donde el cáncer que se va a tratar es un tumor sólido o un tumor de la sangre y del sistema inmunológico.

Además, la presente invención se refiere específicamente a compuestos, para el uso para el tratamiento y/o la prevención del cáncer, donde el tumor se origina del grupo de leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfática aguda y/o leucemia linfática crónica.

Además, la presente invención se refiere específicamente a compuestos, para el uso para el tratamiento y/o la prevención del cáncer, donde el tumor sólido se origina del grupo de tumores del epitelio, la vejiga, el estómago, los riñones, de cabeza y cuello, el esófago, el cuello uterino, la tiroides, el intestino, el hígado, el cerebro, la próstata, el tracto urogenital, el sistema linfático, el estómago, la laringe y los huesos, incluyendo el chondrosarcoma y el sarcoma de Ewing, células de germen, incluyendo tumores de tejido embrionario y/o el pulmón, del grupo de leucemia monocítica, adenocarcinoma de pulmón, carcinomas de pulmón de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas, neurofibroma, angiosarcoma, carcinoma de mama y/o melanoma maligno.

Además, la presente invención se refiere específicamente al uso para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades seleccionadas del grupo artritis reumatoide, lupus sistémico, asma, esclerosis múltiple, osteoartritis, lesión isquémica, arteritis de células gigantes, enfermedad inflamatoria del intestino, diabetes, fibrosis quística, psoriasis, síndrome de Sjögrens y rechazo de órganos trasplantados.

Además, la presente invención se refiere específicamente a compuestos para el uso para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades seleccionadas del grupo enfermedad de Alzheimer, síndrome de Down, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis tipo holandés, angiopatía amiloide cerebral, enfermedad Creutzfeldt-Jakob, demencia frontotemporal, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson. Además, la presente invención se refiere específicamente a compuestos para el uso para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades seleccionadas del grupo de leishmania, micobacterias, incluyendo *M. leprae*, *M. tuberculosis* y/o *M. avium*, leishmania, plasmodium, virus de inmunodeficiencia humana, virus de Epstein Barr, virus del Herpes simplex, virus de la hepatitis C.

Los compuestos descritos de la fórmula I se pueden administrar en combinación con otros agentes terapéuticos conocidos, incluyendo agentes anticancerosos. Como se utiliza en este documento, el término "agente anticanceroso" se refiere a cualquier agente que se administra a un paciente con cáncer con el propósito de tratar el cáncer.

El tratamiento anticanceroso definido en este documento se puede aplicar como terapia exclusiva o puede implicar, además del compuesto de la invención, cirugía convencional o radioterapia o quimioterapia. Tal quimioterapia puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes antitumorales:

(i) agentes antiproliferativos/antineoplásicos/dañinos del ADN y combinaciones de los mismos, como se utilizan en oncología médica, tales como agentes alquilantes (por ejemplo cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, melfalán, cloroambucilo, busulfano y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo antifolatos tales como fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosina arabinósido, hidroxiurea y gemcitabina); antibióticos antitumorales (por ejemplo antraciclinas, como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimitóticos (por ejemplo alcaloides vinca, como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina, y taxoides, como taxol y taxotere); inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas, como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán, irinotecán y camptotecina) y agentes diferenciadores de células (por ejemplo ácido all-trans-retinoico, ácido 13-cis-retinoico y fenretinida);

- (ii) agentes citostáticos, tales como antiestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), o inhibidor de la expresión del receptor del estrógeno (por ejemplo fulvestrant), antiandrógenos (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo, goserelina, leuprorelina y buserelina), progesteronas (por ejemplo acetato de megestrol), inhibidores de la aromatasas (por ejemplo como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de la 5 α -reductasa, tal como finasterida;
- (iii) agentes que inhiben la invasión de células cancerígenas (por ejemplo, inhibidores de metaloproteinasas, como el marimastat, e inhibidores de la función del receptor del activador del plasminógeno uroquinasa);
- (iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento, por ejemplo tales inhibidores incluyen anticuerpos del factor de crecimiento, anticuerpos del receptor del factor de crecimiento (por ejemplo, el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab [Herceptin™] y el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [C225]), inhibidores de la farnesil transferasa, inhibidores de la tirosina quinasa e inhibidores de la serina/treonina quinasa, por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo inhibidores de la tirosina quinasa de la familia EGFR, tales como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi) quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis (2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), por ejemplo inhibidores de la familia de factores de crecimiento derivados de plaquetas y por ejemplo inhibidores de la familia de factores de crecimiento de hepatocitos;
- (v) agentes antiangiogénicos, tales como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo, el anticuerpo anti-vascular del factor de crecimiento de células endoteliales bevacizumab [Avastin™], compuestos tales como los descritos en las Solicitudes de Patente Internacional WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) y compuestos que funcionan por otros mecanismos (por ejemplo, linomida, inhibidores de la función $\alpha v\beta 3$ integrina y angiostatina);
- (vi) agentes dañinos de los vasos, tales como combretastatina A4 y compuestos descritos en las Solicitudes de Patente Internacionales WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;
- (vii) terapias antisentido, por ejemplo, las que están dirigidas a las dianas enumeradas anteriormente, tales como ISIS 2503, un antisentido anti-Ras;
- (viii) enfoques de terapia génica, incluyendo, por ejemplo, enfoques para la sustitución de genes aberrantes, tales como enfoques de p53 aberrante o BRCA1 aberrante o BRCA2, GDEPT (terapia de pro-fármacos de enzimas dirigida a genes), tales como los que utilizan citosina desaminasa, timidina quinasa o una enzima nitrorreductasa bacteriana, y enfoques para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia, tal como la terapia génica de resistencia a múltiples fármacos; y
- (ix) enfoques de inmunoterapia, por ejemplo, enfoques ex vivo e in vivo para aumentar la inmunogenicidad de células tumorales de pacientes, tales como transfección con citoquinas, tales como interleucina 2, interleucina 4 o factor estimulante de colonias de macrófagos-granulocito, aproximaciones para disminuir la anergia de las células T, se aproxima utilizando células inmunitarias transfectadas, tales como células dendríticas transfectadas con citoquinas, enfoques que usan líneas celulares tumorales transfectadas con citoquinas, y enfoques utilizando anticuerpos anti-idiotípicos.

Los medicamentos de la Tabla 1 a continuación están preferiblemente, pero no exclusivamente, combinados con los compuestos de la fórmula I.

Tabla 1.		
Agentes alquilantes	Ciclofosfamida Busulfán Ifosfamida Melfalano Hexametilmelamina Thiotepa Cloroambucil Dacarbazina Carmustina	Lomustina Procarbazina Altretamina Fosfato de estramustina Mecloroetamina Estreptozocina Temozolomida Semustina
Agentes de platino	Cisplatino Oxaliplatino Espiropatino Carboxifalatoplatino	Carboplatino ZD-0473 (AnorMED) Lobaplatino (Aetema) Satraplatino (Johnson)

	Tetraplatino Ormiplatino Iproplatino	Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
Antimetabolitos	Azacitidina Gemcitabina Capecitabina 5-fluorouracilo Floxuridina 2-clorodesoxiadenosina 6-Mercaptopurina 6-Tioguanina Citarabina 2 – fluorodesoxicidina Metotrexato Idatrexato	Tomudex Trimetrexato Deoxicoformicina Fludarabina Pentostatina Raltitrexed Hidroxiurea Decitabina (SuperGen) Clofarabina (Bioenvision) Irofulven (MGI Pharrna) DMDC (Hoffmann - La Roche) Etinilcitidina (Taiho)
Inhibidores de la topoisomerasa	Amsacrina Epirubicina Etopósido Tenipósido o Mitoxantrona Irinotecan (CPT-11) 7-etil-10– hidroxicamptotecina Topotecan Dexrazoxanet (TopoTarget) Pixantrona (Novuspharrna) Análogo de la rebeccamicina (Exelixis) BBR - 3576 (Novuspharrna)	Rubitecan (SuperGen) Mesilato de Exatecan (Daiichi) Quinamed (ChemGenex) Gimatecan (Sigma - Tau) Diflomotecan (Beaufour- Ipsen) TAS-103 (Taiho) Elsamitruicin (Spectrum) J - 107088 (Merck & Co) BNP - 1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)
Antibióticos antitumorales	Dactinomicina (Actinomicina D) Doxorrubicina (Adriamicina) Desoxirubicina Valrubicina Daunorrubicina (Daunomicina) Epirubicina Terarrubicina Idarrubicina Rubidazona Plicamicina Porfirromicina Cianomorfolinodoxo rubicina Mitoxantrona (Novantron)	Amonafida Azonafida Antrapirazol Oxantrazol Losoxantrona Sulfato de bleomicina (Blenoxano) Ácido bleomícínico Bleomicina A Bleomicina B Mitomicina C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
Agentes antimetabólicos	Paclitaxel Docetaxel Colquicina Vinblastina Vincristina Vincristina Vindesina Dolastatina 10 (NCI) Rizoxina (Fujisawa)	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF)

	Mivobulina (Warner-Lambert) Cemadotina (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) Epotilona B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) Criptoficina 52 (Eli Lilly) Vinflunina (Fabre) Auristatina PE (hormona Teikoku) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexina (Protarga)	D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) Combretastatina A4 (BMS) Isohomohalichondrina-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paclitaxel (Enzon) AZ10992 (Asahi) !DN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) Azaepotilona B (BMS) BNP- 7787 (BioNumerik) CA-4-Profármaco (OXiGENE) Dolastatina-10 (Nrh) CA-4 (OXiGENE)
Inhibidores de la aromataasa	Aminoglutetimida Letrozol Anastrozol Formestan	Exemestano Atamestano (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
Inhibidores de timidilato sintasa	Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Nolatrexed (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
Antagonistas del ADN	Trabectedina (PharmaMar) Glufofamida (Baxter International) Albúmina + 32P (Isótopo Soluciones) Tiemetacina (NewBiotics) Edotreotid (Novartis)	Mafofamida (Baxter International) Apaziquone (Spectrum Pharmaceuticals) O6-bencilguanina (Paligent)
Inhibidores de farnesil transferasa	Arglabin (NuOncology Labs) Lonafarnib (Schering-Plough) BAY - 43 - 9006 (Bayer)	Tipifarnib (Johnson & Johnson) Alcohol de Perillyl (DOR BioPharma)
Inhibidores de bombas	CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Triclorhidrato de zosuquidar- (Eli Lilly) Biricodar-Dicitrato (Vertex)
Inhibidores de la histona acetil transferasa	Tacedinalina (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Pivaloioximetilbutirato (Titan) Depsipéptido (Fujisawa)
Inhibidores de metaloproteinasas Inhibidores de ribonucleósidos reductasa	Neovastat (Aeterna Laboratories) Marimastat (British Biotech) Maltolato de galio (Titan) Triapina (Vion)	CMT -3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) Tezacitabina (Aventis) Didox (Molecules for Health)
Agonistas/antagonistas de TNF-alfa	Virulizin (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Revimid (Celgene)
Antagonistas del receptor de la endotelina -A	Atrasentan (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Agonistas del receptor del ácido	Fenretinida (Johnson &	Alitretinoína (Ligand)

retinoico	Johnson) LGD-1550 (Ligand)	
Inmunomoduladores	Interferon Oncophage (Antigenics) GMK (Progenics) Vacuna - adenocarcinoma (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Vacunas Synchrovax (CTL Immuno) Vacuna contra Melanoma (CTL Immuno) p21-Vacuna -RAS (GemVax)	Terapia de dexosoma (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) Vacuna contra el cáncer (Intercell) Norelina (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) β-Aletina (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
Agentes hormonales y antihormonales	Estrógeno Estrógeno conjugado Etinilestradiol Clortrianiseno Idenestrol Hidroxiprogesterona caproato Medroxiprogesterona Testosterona Propionato de testosterona Fluoximesterona Metiltestosterona Dietilstilbestrol Megestrol Tamoxifeno Toremofina Dexametasona	Prednisona Metilprednisolona Prednisolona Aminoglutetimida Leuprolida Goserelina Leuporelina Bicalutamida Flutamida Octreotida Nilutamida Mitotano P-04 (Novogen) 2-Metoxiestradiol (EntreMed) Arzoxifeno (Eli Lilly)
Agentes fotodinámicos	Talaporfina (Light Sciences) Theralux (Theratechnologies) Gadolinio motexafina (Pharmacyclics)	Pd- bacteriofeoforbido (Yeda) Lutecio texafirina (Pharmacyclics) Hipericina
Inhibidores de tirosina quinasa	Imatinib (Novartis) Leflunomida (Sugen/Pharmacia) ZD1839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene Science) Canertinib (Pfizer) Escualamina (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	Kahalid F (PharmaMar) CEP- 701 (Cefalona) CEP-751 (Cefalona) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Fenoxodiol O Trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)

Diversos agentes	SR-27897 (inhibidor de CCK-A-, Sanofi-Synthelabo) Tocladesina (agonista cíclico de AMP, Ribapharm) Alvocidib (inhibidor de CDK, Aventis) CV-247 (inhibidor de COX-2; Ivy Medical) P54 (inhibidor de COX-2, Phytopharm) CapCell™ (CYP450-Stimulans, Bavarian Nordic) GCS-100 (antagonista de gal3, GlycoGenesys) G17DT-inmunógeno (inhibidor de gastrina, Apton) Efaproxiral (oxigenador, Allos Therapeutics) PI-88 (inhibidor de heparanasa, Progen) Tesmilifen (antagonista de histamina, YM BioSciences) Histamina (receptor H2 de histamina- agonista, Maxim) Tiazofurina (inhibidor de IMPDH, Ribapharm) Cilengitida (antagonista de integrina, Merck KGaA) SR-31747 (antagonista de IL-1, Sanofi-Synthelabo) CCI-779 (inhibidor de mTOR-quinasa, Wyeth) Exisulind (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways) CP-461 (inhibidor de PDEV, Cell Pathways) AG-2037 (inhibidor de GART, Pfizer) WX-UK1 (activador/inhibidor de plasminógeno, Willex) PBI-1402 (estimulante de PMN, ProMetic LifeSciences) Bortezomib (inhibidor de proteasoma, Millennium) SRL-172 (estimulante de células T, SR Pharma) TLK-286 (inhibidor de glutatión-S transferasa, Telik) PT-100 (agonista del factor de crecimiento,	BCX-1777 (inhibidor de PNP, BioCryst) Ranpirnasa (estimulante de ribonucleasa, Alfacell) Galarubicina (inhibidor de síntesis de RNA, Dong-A) Tirapazamina (agente reductor, SRI International) N-acetilcisteína (agente reductor, Zambon) R-Flurbiprofeno (NF-inhibidor de kappaB, Encore) 3CPA (NF-inhibidor de kappaB, Active Biotech) Seocalcitol (receptoragonista de vitamina-D, Leo) 131-I-TM-601 (antagonista de ADN, TransMolecular) Eflornitina (inhibidor de ODC, ILEX Oncology) Ácido minodróico (inhibidor de osteoclastos, Yamanouchi) Indisulam (estimulante de p53, Eisai) Aplidina (inhibidor de PPT, PharmaMar) Rituximab (CD20-anticuerpo, Genentech) Gemtuzumab (CD33-anticuerpo, Wyeth Ayerst) PG2 (reforzante de hematopoyesis, Pharmagenesis) Immunol™ (enjuague bucal de triclosán, Endo) Triacetiluridina (profármaco-uridina, Wellstat) SN-4071 (agente de sarcoma, Signature BioScience) TransMID-107™ (Inmunotoxina, KS Biomedix) PCK-3145 (promotor de apoptosis, Procyon) Doranidazol promotor de apoptosis, Pola) CHS-828 (agente citotóxico, Leo) Ácido trans-retinoico (diferenciador, NIH) MX6 (promotor de
------------------	---	---

	Point Therapeutics) Midostaurina (inhibidor de PKC, Novartis) Briostatina-1 (estimulante de PKC, GPC Biotech) CDA-II (promotor de apoptosis, Everlife) SDX-101 (promotor de apoptosis, Salmedix) Ceflatonina (promotor de apoptosis, ChemGenex)	apoptosis, MAXIA) Apomina (promotor de apoptosis, ILEX Oncology) Urocidina (promotor de apoptosis, Bioniche) Ro-31-7453 (promotor de apoptosis, La Roche) Brostalicina (promotor de apoptosis, Pharmacia)
--	--	---

El tratamiento anticanceroso definido anteriormente se puede aplicar como una monoterapia o puede implicar, además de los compuestos de fórmula I descritos en la presente invención, cirugía convencional o radioterapia o terapia medicinal. Dicha terapia medicinal, por ejemplo, una quimioterapia o una terapia dirigida, puede incluir uno o más, pero preferiblemente uno, de los siguientes agentes antitumorales:

5

Agentes alquilantes

Tales como altretamina, bendamustina, busulfano, carmustina, clorambucilo, clometina, ciclofosfamida, dacarbazina, ifosfamida, improsulfano, tosilato, lomustina, melfalan, mitobronitol, mitolactol, nimustina, ranimustina, temozolomida, tiotepa, treosulfan, mechloretemina, carboquona; apaziquona, fotemustina, glufosfamida, palifosfamida, pipobromano, trofosfamida, uramustina, TH-302⁴, VAL-083⁴;

10

Compuestos de platino

tales como carboplatino, cisplatino, eptaplatino, hidrato de miriplatino, oxaliplatino, lobaplatino, nedaplatino, picoplatino, satraplatino;

lobaplatino, nedaplatino, picoplatino, satraplatino;

15

Agentes alteradores del ADN

tales como amrubicina, bisantreno, decitabina, mitoxantrona, procarbazona, trabectedina, clofarabina;

amsacrina, brostalicina, pixantrona, laromustina^{1,3};

Inhibidores de topoisomerasa

tales como etopósido, irinotecán, razoxano, sobuzoxano, tenipósido, topotecán; amonafida, belotecán, acetato de eliptinio, voreloxina;

20

Modificadores de microtúbulos

tales como cabazitaxel, docetaxel, eribulina, ixabepilona, paclitaxel, vinblastina, vincristina, vinorelbina, vindesina, vinflunina;

fosbretabulina, tesetaxel;

25

Antimetabolitos

tales como asparaginase³, azacitidina, levofolinato de calcio, capecitabina, cladribina, citarabina, enocitabina, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo, gemcitabina, mercaptopurina, metotrexato, nelarabina, pemetrexed, pralatrexato, azatioprina, tioguanina, carmofur;

doxifluridina, elacitarabina, raltitrexed, sapacitabina, tegafur^{2,3}, trimetrexato;

30

Antibióticos anticancerosos

tales como bleomicina, dactinomicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, levamisol, miltefosina, mitomicina C, romidepsin, estreptozocina, valrubicina, zinostatina, zorubicina, daunorubicina, plicamicina;

aclarubicina, peplomicina, pirarubicina;

Hormonas/antagonistas

- tales como abarélix, abiraterona, bicalutamida, buserelina, calusterona, clorotrianiseno, degarelix, dexametasona, estradiol, fluoximesterona, fluocortolona, flutamida, fulvestrant, goserelina, histrelin, leuprorelina, megestrol, mitotano, nafarelin, nandrolona, nilutamida, octreotida, prednisolona, raloxifeno, tamoxifeno, tiotropina alfa, toremifeno, trilostano, triptorelina, dietilestilbestrol; acolbifeno, danazol, deslorelin, epitioestanol, orterona, enzalutamida^{1,3};
- 5 Inhibidores de la aromatasa
- tales como aminoglutetimida, anastrozol, exemestano, fadrozol, letrozol, testolcatona;
- formestano;
- Inhibidores de quinasa de pequeñas moléculas
- 10 tales como crizotinib, dasatinib, erlotinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, regorafenib, ruxolitinib, sorafenib, sunitinib, vandetanib, vemurafenib, bosutinib, gefitinib, axitinib;
- afatinib, alisertib, dabrafenib, dacomitinib, dinaciclib, dovitinib, enzastaurina, nintedanib, lenvatinib, linifanib, linsitinib, masitinib, midostaurina, motesanib, neratinib, orantinib, perifosina, ponatinib, radotinib, rigosertib, tipifarnib, tivantinib, tivozanib, trametinib, pimasertib, alaninato, brivanib, cediranib, apatinib⁴, cabozantinib S-malato^{1,3}, ibrutinib^{1,3}, icotinib⁴, buparlisib², cipatinib⁴, cobimetinib^{1,3}, idelalisib^{1,3}, fedratinib¹, XL-647⁴;
- 15 Fotosensibilizadores
- tales como metoxsalen³;
- porfímero sódico, talaporfin, temoporfin;
- Anticuerpos
- 20 tales como alemtuzumab, besilesumab, brentuximab vedotina, cetuximab, denosumab, ipilimumab, ofatumumab, panitumumab, rituximab, tositumomab, trastuzumab, bevacizumab, pertuzumab^{2,3};
- catumaxomab, elotuzumab, epratuzumab, farletuzumab, mogamulizumab, necitumumab, nimotuzumab, obinutuzumab, ocaratuzumab, oregovomab, ramucirumab, rilotumumab, siltuximab, tocilizumab, zalutumumab, zanolimumab, matuzumab, dalotuzumab^{1,2,3}, onartuzumab^{1,3}, racotumomab¹, tabalumab^{1,3}, EMD 525797⁴,
- 25 nivolumab^{1,3};
- Citoquinas
- tales como aldesleucina, interferón alfa², interferón alfa2a³, interferón alfa2b^{2,3}; celmoleucina, tasonermina, teceleucina, oprelvekin^{1,3}, interferón recombinante beta-1a⁴;
- Conjugados de fármacos
- 30 tales como denileukin diftotox, ibritumomab tiuxetan, iobenguane I123, prednimustina, trastuzumab emtansina, estramustina, gemtuzumab, ozogamicina, aflibercept; cintredekin besudotox, edotreotide, inotuzumab ozogamicina, naptumomab estafenatox, oportuzumab monatox, tecnecio (99mTc) arcitumomab^{1,3}, vintafolida^{1,3};
- Vacunas
- tales como sipuleucel³; Vitespen³, emepepimut-S³, oncoVAX⁴, rindopepimut³, troVax⁴, MGN - 1601⁴, MGN - 1703⁴;
- 35 Varios
- alitreinoína, bexaroteno, bortezomib, everolimus, ácido ibandronico, imiquimod, lenalidomida, lentinan, metirosina, mifamurtida, ácido pamidronico, pegaspargasa, pentostatina, sipuleucel³, sizofiran, tamibarotene, temsirolimus, la talidomida, tretinoína, vismodegib, ácido zoledronico, vorinostat;
- 40 celecoxib, cilengitide, entinostat, etanidazol, ganetespib, idronoxil, iniparib, ixazomib, lonidamina, nimorazol, panobinostat, peretinoina, plitidepsin, pomalidomida, procodazol, ridaforolimus, tasquinimod, telotristat, timalfasina, tirapazamina, tosedostat, trabedersen, ubenimex, valspodar, gendicina⁴, Picibanil⁴, reolisina⁴, clorhidrato de retaspimicina^{1,3}, trebananib^{2,3}, virulizina⁴, carfilzomib^{1,3}, endostatina⁴, inmucothel⁴, belinostat³, MGN-1703⁴;

¹ Prop. INN (Propuesta de denominación común internacional)

² Rec. INN (Nombres comunes internacionales recomendados)

³ USAN (Nombre adoptado por los Estados Unidos)

⁴ no INN.

- Las siguientes abreviaturas se refieren respectivamente a las siguientes definiciones: aq (acuoso), h (hora), g (gramo), L (litro), mg (miligramo), MHz (Megahertz), min. (minuto), mm (milímetro), mmol (milimol), mM (milimolar), p.f. (punto de fusión), eq (equivalentes), mL (mililitro), μ L (microlitro), ACN (acetonitrilo), AcOH (ácido acético), CDCl_3 (cloroformo deuterado), CD_3OD (metanol deuterado), CH_3CN (acetonitrilo), c-hex (ciclohexano), DCC (diciclohexil carbodiimida), DCM (diclorometano), DIC (carbodiimida de diisopropilo), DIEA (diisopropiletilamina), DMF (dimetilformamida), DMSO (dimetilsulfóxido), DMSO- d_6 (dimetilsulfóxido deuterado), EDC (1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etilcarbodiimida), ESI (ionización de electroaspersión), EtOAc (acetato de etilo), Et_2O (éter dietílico), EtOH (etanol), HATU (dimetilamino-([1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)-metileno]-dimetil-amonio hexafluorofosfato), HPLC (cromatografía líquida de alta resolución), i-PrOH (2-propanol), K_2CO_3 (carbonato de potasio), LC (cromatografía líquida), MeOH (metanol), MgSO_4 (sulfato de magnesio), MS (espectrometría de masas), MTBE (Metil tert-butil éter), NaHCO_3 (bicarbonato de sodio), NaBH_4 (borohidruro de sodio), NMM (N-metil morfolina), RMN (Resonancia magnética nuclear), PyBOP (benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio hexafluorofosfato), RT (temperatura ambiente), Rt (tiempo de retención), SPE (extracción de fase sólida), TBTU (2-(1-H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio tetrafluoro borato), TEA (triethylamina), TFA (ácido trifluoroacético), THF (tetrahidrofurano), TLC (Cromatografía de capa delgada), UV (Ultravioleta).

Descripción de los ensayos in vitro

20 GCN2: Principio y condiciones del ensayo

Este ensayo puede cuantificar la actividad de la serina quinasa GCN2 (control general no-desrepreable-2).

- Esta quinasa está implicada en el metabolismo de estrés de las células. Se activa bajo privación (agotamiento de aminoácidos). Su sustrato natural es eIF2a (factor de iniciación eucariótica 2 subunidad alfa), un factor de traducción, que se activa (fosforilado) por GCN2 en caso de un cuello de botella de aminoácidos en las células. Esto a su vez conduce a una suspensión de la síntesis de proteínas. La inhibición de los resultados de GCN2 en la detención de este mecanismo: La célula no puede detener la producción de proteínas sobre el estrés "privación".

El ensayo se lleva a cabo en dos etapas: la reacción enzimática y la etapa de detección. En la primera etapa GCN2 se incuba con ATP 10 μ M y 80 nM del sustrato eIF2alfa marcado con GFP a temperatura ambiente.

- La reacción enzimática se detiene por adición de EDTA. La cantidad de eIF2alpha fosforilado se determina mediante TR-FRET (Lanthascreen): Se forma un complejo formado por anticuerpo y fosfo-eIF2a marcado con GFP, que permite un FRET tras la excitación a 340 nm.

La actividad de GCN2 es directamente proporcional a la proporción de unidades de fluorescencia a la longitud de onda de emisión de 520 nm (longitud de onda sensible al fosféptido = emisión de GFP) a las unidades a 495 nm (longitud de onda de referencia = emisión de quelato de terbio).

35 Concentraciones finales en la reacción enzimática

Hepes, pH 7.0 50 mM

MgCl_2 10 mM

MnCl_2 5 mM

BSA 0.1%

- 40 DMSO 1%

ATP 10 μ M

DTT 2 mM

GFP-eIF2a 80 nM (sustrato)

GCN2 30 nM (enzima)

45 Procedimiento de ensayo

4 uL solución de enzima (en solución reguladora de ensayo)
 1.5 uL compuesto (en solución reguladora de dilución de compd/DMSO al 6,3%),
 Incubación 20 min a RT
 4 uL mezcla de sustrato/ATP (en solución reguladora de ensayo)
 5 Incubación 90 min a RT
 10 uL mezcla de parada/detección (en solución reguladora de dilución de anticuerpo)
 Incubación 60 min a RT
 Lectura Lanthascreen 340/495/520

Ensayo celular para la determinación de actividades del compuesto

10 Se sembraron células U2OS humanas (2000 células/pozo) en placas de 384 pozos y se incubaron durante 20 horas.

Al día siguiente, las células se tratan con los compuestos de ensayo y se incuban durante 2 horas. A continuación, se adiciona triptofanol, a una concentración final de 600 µM, a las células y se incuban durante 30 minutos.

15 El análisis de las actividades de GCN2 celular se realiza por inmunocitoquímica. En pocas palabras, las células se fijan en las superficies de los pozos por formaldehído y se permeabilizan con Triton X-100. El anticuerpo primario (anti-fosfo-eIF2alpha (Ser51, Cell Signalling Technology, # 3398) se incuba en las células tratadas durante 20 horas, seguido de una incubación de 60 minutos del anticuerpo secundario (anti-conejo-IgG-Alexa 488; Molecular Probes # 11008). El análisis y la cuantificación de la GCN2 fosforilada se realiza mediante barrido de las placas en el sistema Acumen Explorer (TTPLabtech). Los datos obtenidos se normalizan frente a los pozos de control no tratados (DMSO solamente) y se expresan como % de valores de efecto. La determinación de los valores de IC₅₀ se realiza utilizando el software Graph Pad Prism.

20 LCMS
 Método A
 Método: A-0.1% de TFA en H₂O, B-0.1% de TFA en ACN; Flujo: 2.0 mL/min.
 Columna: XBridge C8 (50 x 4.6 mm, 3.5 µm), +ve mode.

25 Método B
 A: NH₄HCO₃ 10 mM en H₂O, B: ACN; Velocidad de flujo: 0.8 mL/min.
 Columna: XBridge C8 (150 x 4.6) mm, 3.5 µm.

¹H RMN:
 Bruker 400 MHz

30 HPLC:
 Método A
 Método A: 0.1% de TFA en H₂O, B: 0.1% de TFA en ACN; Flujo: 2.0 mL/min.
 Columna: XBridge C8 (50 x 4.6 mm, 3.5 µm).

Método B

35 Método A: NH₄HCO₃ 10 mM en H₂O, B: ACN; Velocidad de flujo: 0.8 mL/min.
 columna: XBridge C8 (150 x 4.6) mm, 3.5 µm.
 condiciones A HPLC/MS

columna: Chromolith PerformanceROD RP-18e, 100 x 3 mm²

gradiente: A:B = 99:1 a 0:100 en 1.8 min

velocidad de flujo: 2.0 mL/min

eluyente A: agua + ácido fórmico al 0.05%

5 eluyente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0.04%

longitud de onda: 220 nm

espectrometría de masas: modo positivo

condiciones B HPLC/MS

columna: Chromolith PerformanceROD RP-18e, 50 x 4.6 mm²

10 gradiente: A:B = 96:4 a 0:100 en 2.8 min

velocidad de flujo: 2.40 mL/min

eluyente A: agua + ácido fórmico al 0.05%

eluyente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0.04%

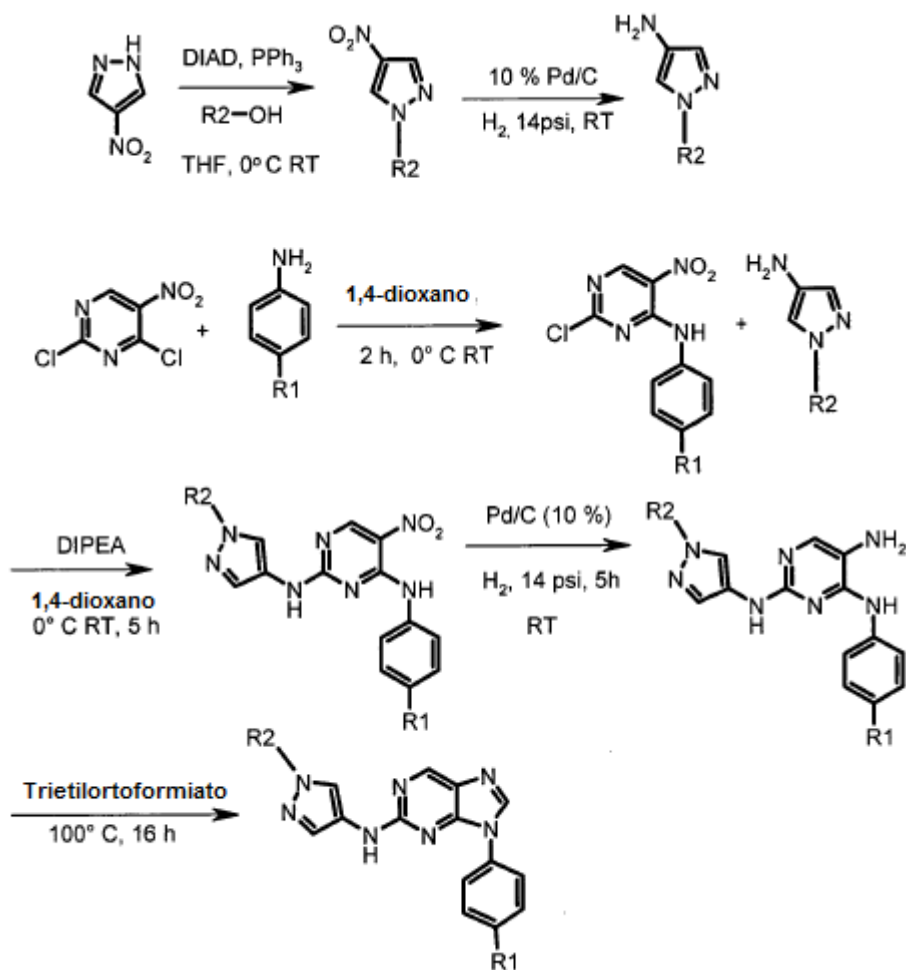
longitud de onda: 220 nm

15 espectrometría de masas: modo positivo

Por encima y por debajo, todas las temperaturas se indican en °C. En los siguientes ejemplos, "tratamiento convencional" significa: se adiciona agua si es necesario, el pH se ajusta, si es necesario, a valores entre 2 y 10, dependiendo de la constitución del producto final, la mezcla se extrae con acetato de etilo o diclorometano, se separan las fases, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evapora, y el residuo se purifica por cromatografía sobre sílica gel y/o por cristalización. Los valores de R_f en sílica gel; eluyente: acetato de etilo/metanol 9:1.

20

Resumen de la síntesis de imidazopirimidinas

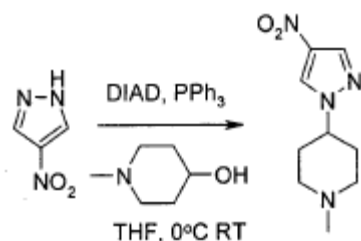


Ejemplo 1

Síntesis de 9-(4-etoxifenil)-N-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-2-amina ("A1")

Etapas 1:

- 5 1-metil-4-(4-nitro-1H-pirazol-1-il) piperidina

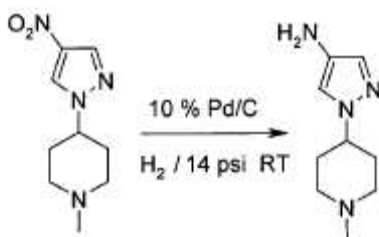


Procedimiento: Se adicionó gota a gota DIAD (6.32 mL, 0.026 mol) a una solución agitada de 4-nitro pirazol (3.23 g, 0.0286 mol), 1-metilpiperidin-4-ol (3 g, 0.026 mol) y PPh₃ (10.49 g, 0.039 mol) en THF (50 mL) enfriado a 0°C en atmósfera de N₂. La solución resultante se agitó a 0°C, durante 10 minutos luego se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con hexano (80 mL) y EtOAc (20 mL) y luego se agitó vigorosamente. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con hexano. Los filtrados combinados se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía para proporcionar 1-metil-4-(4-nitro-1H-pirazol-1-il) piperidina;

rendimiento: 38 % (2.1 g, sólido de color amarillo pálido); LCMS: (Método A) 210.1 (M+H).

Etapa 2:

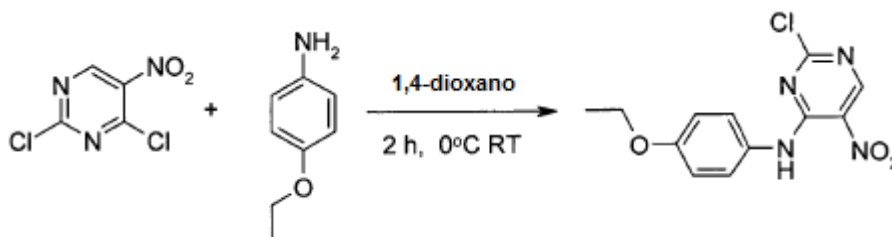
1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-amina



Procedimiento: 1-metil-4-(4-nitro-1H-pirazol-1-il) piperidina (2.1 g, 0.01 mol), se disolvió en metanol (20 mL) y se adicionó Pd/C (10%, 300 mg) y se hidrogenó bajo un balón de H₂ (14 psi), durante 5 hr. Después de completarse la reacción como se evidenció por TLC, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite, se lavó con etanol (10 mL). El filtrado se concentró para obtener el compuesto deseado 1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-amina; rendimiento: 81% (1.5 g, líquido de color amarillo); LCMS: (Método A) 181.1 (M+H).

Etapa 3:

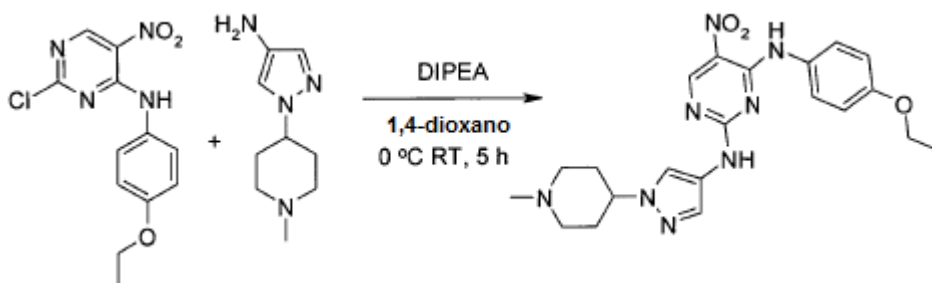
2-cloro-N-(4-etoxifenil)-5-nitropirimidin-4-amina



Procedimiento: A una solución de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina (1.5 g, 0.0077 mol) en 1,4-dioxano (10 mL) a 0°C se le adicionó una solución de (4-etoxifenil) amina (0.37 g, 0.0077 mol) en 1,4-dioxano (5 mL). La reacción se agitó durante 2 h. Después de completarse la reacción como se evidenció por TLC, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna para proporcionar la 2-cloro-N-(4-etoxifenil)-5-nitropirimidin-4-amina; rendimiento: 66% (1.5 g, sólido de color amarillo); LCMS: (Método A) 295.0 (M+H).

Etapa 4:

N⁴-(4-etoxifenil)-N²-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-5-nitropirimidina-2,4-diamina

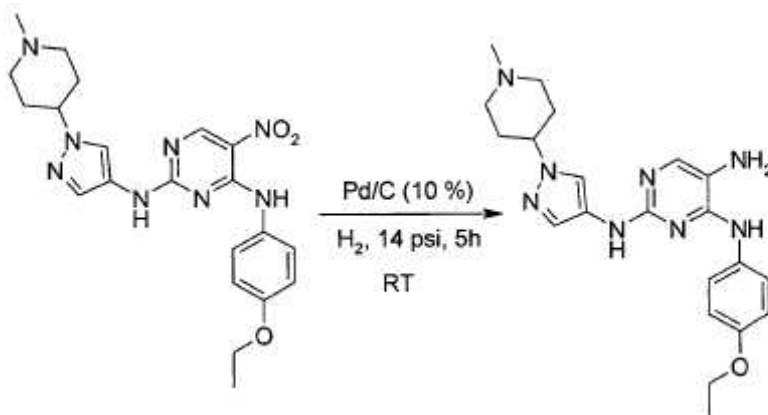


Procedimiento: A una solución agitada de 2-cloro-N-(4-etoxifenil)-5-nitropirimidin-4-amina (1.5 g, 0.0053 mol) en 1,4-dioxano (10 mL) a 0°C se le adicionó una solución de 1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-amina (0.96 g, 0.0053 mol), DIPEA (1 mL, 0.016 mol) en 1,4-dioxano (2 mL) y se dejó agitar, durante 5 h. Después de completarse la reacción como se evidenció por TLC, el solvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna para proporcionar N⁴-(4-etoxifenil)-N²-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-5-nitropirimidina-2,4-diamina;

rendimiento: 65% (1.5 g, sólido de color amarillo); LCMS: (Método A) 439.0 (M+H).

Etapa 5:

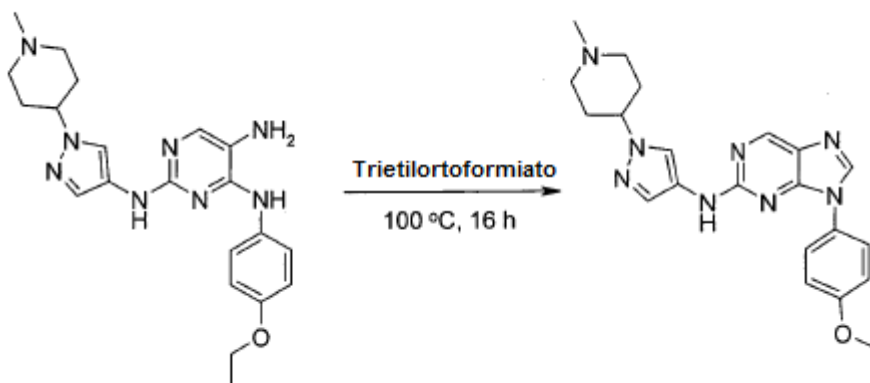
N⁴-(4-etoxifenil)-N²-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il) pirimidina-2, 4, 5-triamina



Procedimiento: A una mezcla de N⁴-(4-etoxifenil)-N²-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-5-nitropirimidina-2, 4-diamina (1.5 g, 0.0034 mol), en metanol (20 mL) se le adicionó Pd/C (10%, 300 mg) y se hidrogenó en atmósfera de H₂ durante 5h. Después de completarse la reacción como se evidenció por TLC, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con etanol (10 mL). El filtrado se concentró para obtener el compuesto deseado N⁴-(4-etoxi-fenil)-N²-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il) pirimidina-2,4,5-triamina; rendimiento: 65% (0.9 g, sólido gomoso de color amarillo pálido); LCMS: (Método A) 409.0 (M+H).

Etapa 6:

9-(4-etoxifenil)-N-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-2-amina ("A1")



Procedimiento: A una solución agitada de N⁴-(4-etoxifenil)-N²-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1 H-pirazol-4-il) pirimidina-2,4,5-triamina (0.1 g, 0.000245 mol) se le adicionó trimetil ortoformiato (5 mL, 9.7 mol) y se calentó a 100°C. Después de 16 h el solvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna para proporcionar 9-(4-etoxifenil)-N-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-2-amina; rendimiento: 24% (25 mg, sólido de color blanco crema);

LCMS: (Método A) 419.0 (M+H), RT 2.53 min, 94.8 % (Max), 92.9 % (254 nm); HPLC: (Método A) RT, 2.69 min 94.8 %, (Max), 92.6 % (254 nm);

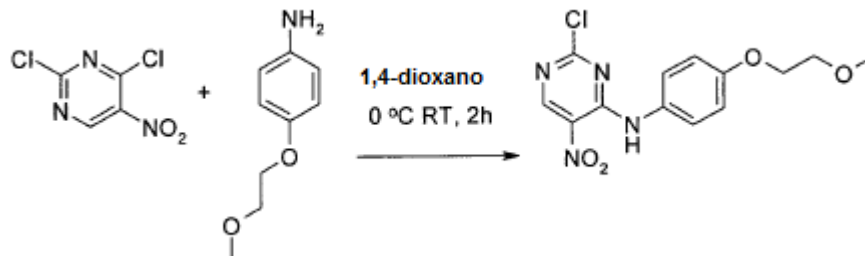
¹H RMN: (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 9.62 (s, 1 H), 8.84 (s, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 8.02 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.15-4.10 (m, 2H), 4.02-3.99 (m, 1 H), 2.87-2.84 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.96-2.05 (m, 4H), 1.87-1.82 (m, 2H), 1.38 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

Ejemplo 2

Síntesis de 9-(4-(2-metoxietoxi)fenil)-N-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-2-amina ("A2")

Etapa 1:

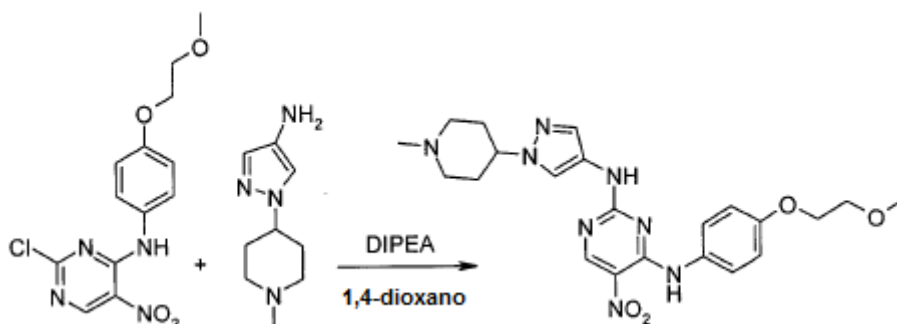
2-cloro-N-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-5-nitropirimidin-4-amina



- 5 Procedimiento: A una solución agitada de 2, 4-dicloro-5-nitropirimidina (0.25 g, 0.013 mol) en 1,4-dioxano (10 mL) a 0°C se le adicionó una solución de [4-(2-metoxi etil) fenil] amina (0.217 g, 0.0013 mol) en 1,4-dioxano (5 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h. Después de completarse la reacción como se evidenció por TLC, el solvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna para proporcionar la 2-cloro-N-[4-(2-metoxietoxi) fenil]-5-nitropirimidin-4-amina; rendimiento: 40% (0.17 g, sólido de color amarillo); LCMS: (Método A) 325.0 (M+H).

10 Etapa 2:

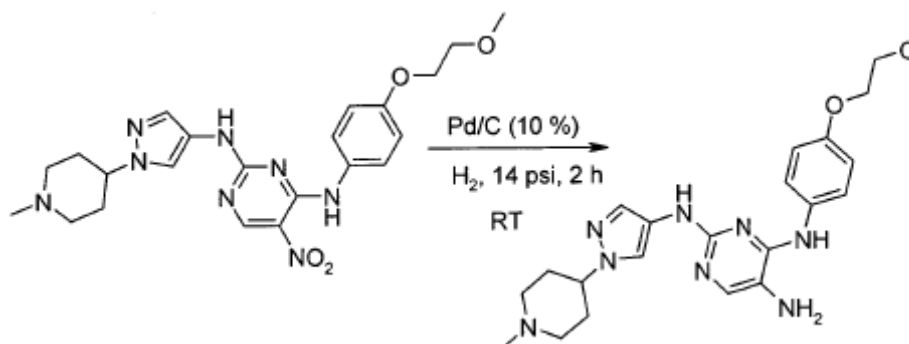
N⁴-(4-(2-metoxietoxi)fenil)-N²-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-5-nitropirimidina-2,4-diamina



- 15 Procedimiento: A una solución agitada de 2-cloro-N-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-5-nitropirimidin-4-amina (0.17 g, 0.00052 mol) en 1,4-dioxano (10 mL) a 0°C, se le adicionó una solución de 1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-amina (obtenida del ejemplo 1 etapa 2; 0.096 g, 0.00052 mol), DIPEA (0.1 mL, 0.00057 mol) en 1,4-dioxano (2.0 mL) y se agitó, durante 12 h. Después de completarse la reacción, el solvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna para proporcionar N⁴-(4-(2-metoxietoxi)fenil)-N²-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-5-nitro pirimidina-2,4-diamina; rendimiento: 82% (0.20 g, sólido de color amarillo pálido);
- 20 LCMS: (Método A) 469.1 (M+H).

Etapa 3:

N⁴-(4-(2-metoxietoxi)fenil)-N²-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2,4,5-triamina

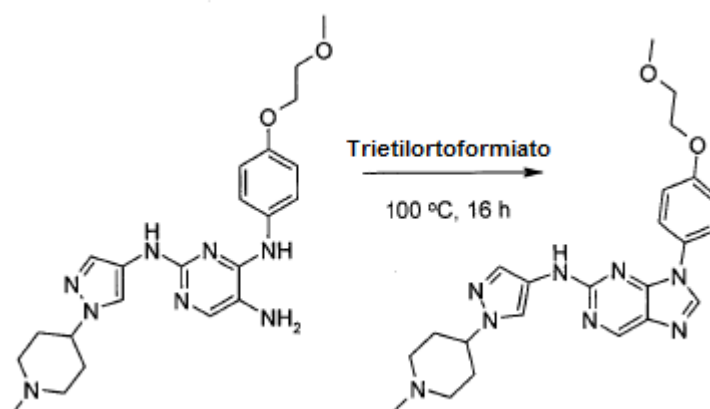


Una mezcla de N^4 -(4-(2-metoxietoxi) fenil)- N^2 -(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1 H-pirazol-4-il)-5-nitropirimidina-2,4-diamina (0.2 g, 0.00042 mol), Pd/C (10%, 25 mg) en metanol (20 mL) se hidrogenó, durante 2 h en atmósfera de H_2 . Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite, se lavó con etanol (10 mL). El filtrado se concentró para obtener el compuesto deseado N^4 -(4-(2-metoxietoxi) fenil)- N^2 -(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1pirazol-4-il) pirimidina-2,4,5-triamina;

rendimiento: 54% (0.10 g, líquido de color amarillo); LCMS: (Método A) 439.1 (M+H).

Etapas 4:

9-(4-(2-metoxietoxi)fenil)-N-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-2-amina ("A2")



Procedimiento: A una solución agitada de N^4 -(4-(2-metoxietoxi)fenil)- N^2 -(1-(1-metil piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2,4,5-triamina (0.1 g, 0.00022 mol) se le adicionó trimetil ortoformiato (5 mL, 9.7 mol) y se calentó a 100°C. Después de 18 h, el solvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna para proporcionar la 9-(4-(2-metoxi-etoxi)fenil)-N-(1-(1-metil piperidin-4-il)-1 H-pirazol-4-il)-9H-purin-2-amina; rendimiento: 10 % (10 mg, sólido de color marrón pálido); LCMS: (Método A) 449.3 (M+H), RT, 2.24 min, 91.1 % (Max), 94.4% (254 nm);

HPLC: (Método A) RT 2.46 min 96.2 % (Max), 96.4 % (254 nm);

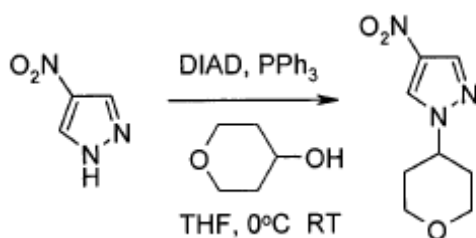
1H RMN: (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 8.77 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.75 (dd, J = 2.2, 6.7 Hz, 2H), 7.61 (s, 1 H), 7.23 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.25-4.23 (m, 2H), 4.19-4.16 (m, 1H), 3.83-3.81 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.14-3.12 (m, 2H), 2.47-2.43 (m, 5H), 2.19-2.16 (m, 2H), 2.04-2.02 (m, 2H).

Ejemplo 3

Síntesis de 4-(2-((1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)-9H-purin-9-il)benzamida ("A3")

Etapas 1:

4-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol

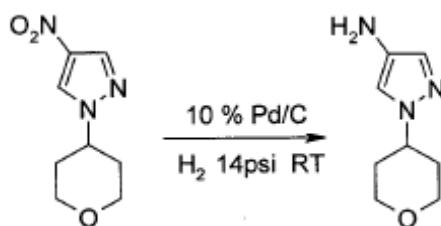


Procedimiento: A una solución agitada de di-tert-butil azodicarboxilato (2.6 g, 11.5 mmol) en THF (5 mL) se le adicionó tetrahidro-piran-4-ol (903 mg, 8.85 mmol), 4-nitro-1H-pirazol (1.0 g, 8.85 mmol) y PPh₃ (2.8 g, 10.62 mmol) en THF (35 mL) a RT, durante 16 h. Después de completarse la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto que se purificó por cromatografía de columna para proporcionar el producto; rendimiento: 91% (1.59 g, sólido de color blanco);

¹H RMN: (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 2.04-1.90 (m, 4 H), 3.44-3.41 (m, 2 H), 3.99-3.92 (m, 2 H), 4.55-4.46 (m, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 8.96 (s, 1 H).

Etapa 2:

1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-amina

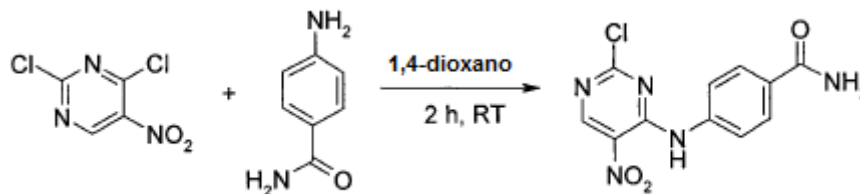


Procedimiento: A una solución de 4-nitro-1-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-pirazol (1.59 g, 8.07 mmol) se le adicionó Pd/C al 10% (300 mg) en etanol (30 mL) y se agitó, durante 16 h en atmósfera de H₂. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite y el filtrado se concentró para proporcionar el producto; rendimiento: 98% (1.33 g, sólido de color púrpura);

¹H RMN: (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 1.76-1.94 (m, 4 H), 3.29-3.48 (m, 2 H), 3.80 (s, 2 H), 4.00-3.48 (m, 2 H), 4.16-4.12 (m, 1 H), 6.90 (s, 1 H), 7.06 (s, 1 H).

Etapa3:

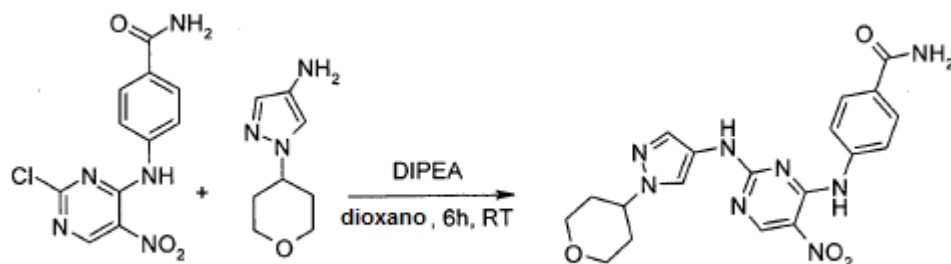
4-((2-cloro-5-nitropirimidin-4-il) amino) benzamida



Procedimiento: A una solución agitada de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina (0.5 g, 0.0025 mol) en 1, 4-dioxano (10 mL) a 0°C se le adicionó una solución de 4-aminobenzamida (0.35 g, 0.0025 mol) en 1,4-dioxano (5 mL). La reacción se agitó durante 2 h. Después de completarse la reacción, el solvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna para proporcionar la 4-((2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)amino)benzamida; rendimiento: 41% (0.3 g, sólido de color amarillo); LCMS: (Método A) 294.0 (M+H).

Etapa 4:

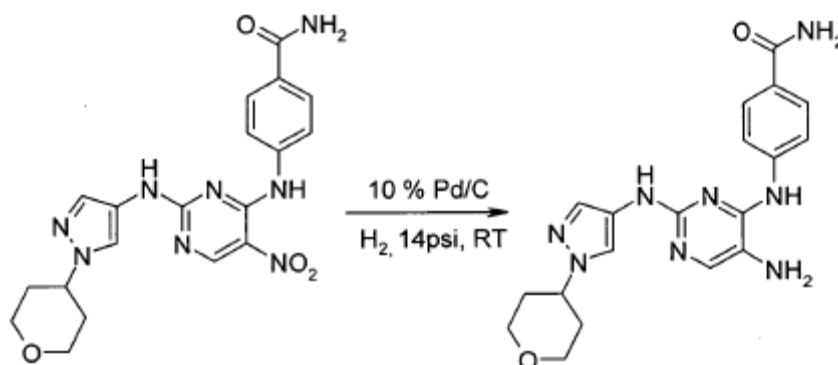
4-((5-nitro-2-((1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il) amino) benzamida



Procedimiento: A una solución agitada de 4-(2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)amino)-benzamida (0.3 g, 0.0010 mol) en 1,4-dioxano (10 mL) a 0°C, se le adicionó una solución de 1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-amina (0.17 g, 0.0010 mol) y DIPEA (0.5 mL, 0.003 mol) en 1,4-dioxano (2 mL). La reacción se agitó durante 8 h. Después de completarse la reacción, el solvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna para proporcionar 4-(5-nitro-2-((1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il) amino)pirimidin-4-il)amino)benzamida; rendimiento: 47% (0.2 g, sólido de color amarillo); LCMS: (Método A) 425.1 (M+H).

Etapas 5:

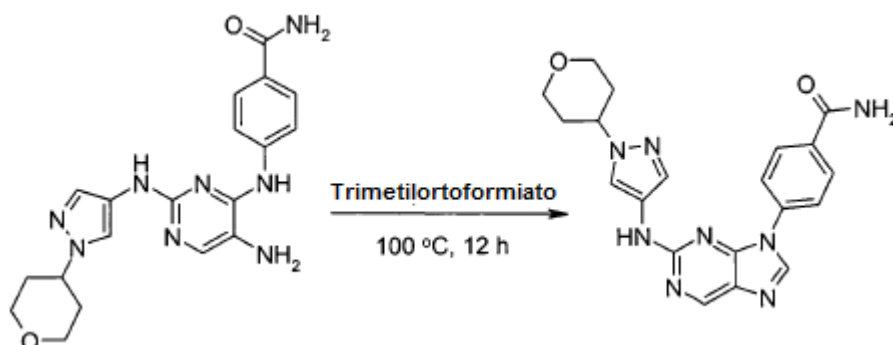
4-((5-amino-2-((1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)benzamida



Procedimiento: Una mezcla de 4-((5-nitro-2-((1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il) amino) pirimidin-4-il)amino) benzamida (0.2 g, 0.00047 mol), Pd/C (1033%, 25 mg) en CH₃OH (20 mL) se hidrogenó en atmósfera de H₂, durante 5 hr. Después de completarse la reacción como se evidenció por TLC, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se lavó con etanol (10 mL). El filtrado se concentró para obtener el compuesto deseado 4-((5-amino-2-((1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol-4-il)amino) irimidin-4-il)amino)benzamida; rendimiento: 54 % (0.1 g, líquido de color amarillo); LCMS: (Método A) 395.0 (M+H).

Etapas 6:

4-(2-((1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)-9H-purin-9-il)benzamida



Procedimiento: Una solución de 4-((5-amino-2-((1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-il)amino) pirimidin-4-il)amino) benzamida (0.1 g, 0.00025 mol) y trimetil ortoformiato (5 mL, 9.7 mol) se agitó a 100°C, durante 12 h. Después de completarse la reacción, el solvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna para proporcionar la 4-(2-((1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)-9H-purin-9-il)-benzamida; rendimiento: 24% (25 mg, sólido de color marrón pálido);

LCMS: (Método A) 405.2 (M+H), RT, 2.26 min, 97.3 % (Max), 97.4 % (254 nm); HPLC: (Método A) RT 2.22 min 98.0 % (Max), 98.0 % (254 nm);

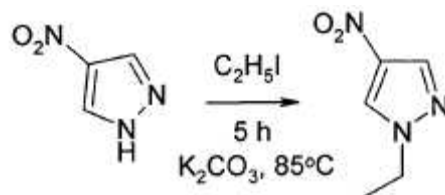
¹H RMN: (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 9.67 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.14-8.12 (m, 3H), 8.06-8.01 (m, 3H), 7.54-7.52 (m, 2H), 4.32-4.28 (m, 1H), 3.98-3.95 (m, 2H), 3.47 (t, J = 1.96 Hz, 2H), 2.02-1.98 (m, 2H), 1.85-1.83 (m, 2H).

Ejemplo 4

Síntesis de N,9-bis-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-2-amina ("A4")

Etapas 1:

1-etil-4-nitro-1H-pirazol

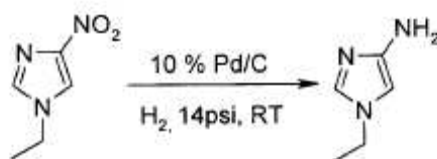


Procedimiento: A una solución agitada de 4-nitro-1H-pirazol (2 g, 0.0176 mol) en CH₃CN (50 mL) se adicionaron K₂CO₃ (4.88 g 0.035 mol) y yodoetano (2.7 g, 0.0176 mol). La mezcla resultante se agitó a 85°C, durante 5 h. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite, se lavó con metanol (10 mL). El filtrado se concentró para proporcionar 1-etil-4-nitro-1 H-pirazol; rendimiento: 24% (1.50 g, sólido de color blanco);

¹H RMN: (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 1.55 (t, J= 7.3 Hz, 3H), 4.22 (m, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.14 (s, 1 H).

Etapas 2:

1-etil-1H-pirazol-4-amina

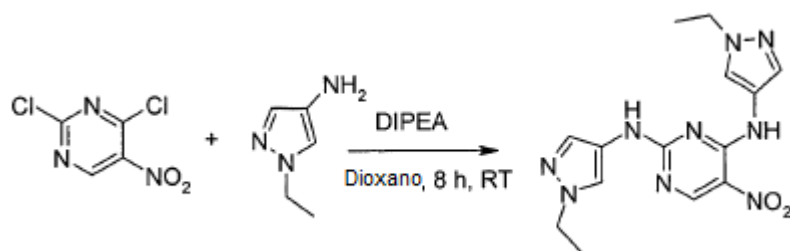


Procedimiento: A una solución de 1-etil-4-nitro-1 H-pirazol (2 g, 0.014 mol) se le adicionó Pd/C al 10% (300 mg) en etanol (30 mL) y se agitó, durante 16 h en atmósfera de H₂. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite y el filtrado se concentró para proporcionar 1-etil-1H-pirazol-4-amina; rendimiento: 81% (1.50 g, líquido de color amarillo pálido).

¹H RMN: (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 7.15 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.05-4.02 (m, 2H), 2.88 (br s, 2H), 1.43 (t, 3H, J= 7.2 Hz).

Etapas 3:

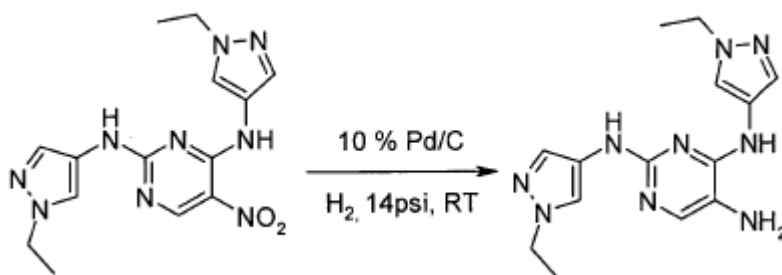
N², N⁴-bis(1-etil-1H-pirazol-4-il)-5-nitropirimidina-2,4-diamina



5 Procedimiento: A una solución agitada de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina (1 g, 0.0051 mol) en 1,4-dioxano (10 mL) a 0°C se le adicionó una solución de 1-etil-1H-pirazol-4-amina (0.288 g, 0.010 mol) y DIPEA (2.7 mL, 0.015 mol) en 1,4-dioxano (2 mL). La reacción se agitó durante 8 h. Después de completarse la reacción, el solvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna para proporcionar N²,N⁴-bis(1-etil-1H-pirazol-4-il)-5-nitropirimidina-2,4-diamina; rendimiento: 45% (0.8 g, sólido de color amarillo); LCMS: (Método A) 344.0 (M+H).

Etapa 4:

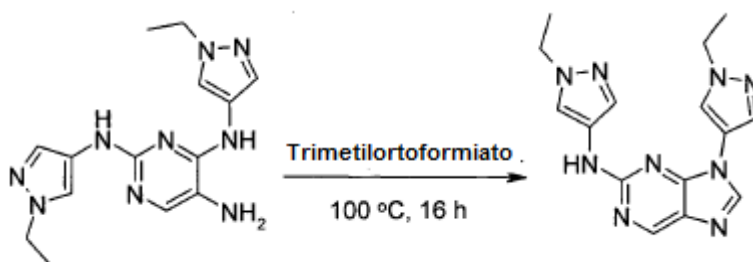
N², N⁴-bis(1-etil-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2,4,5-triamina



10 Procedimiento: Una mezcla de N²,N⁴-bis(1-etil-1H-pirazol-4-il)-5-nitropirimidina-2,4-diamina (0.8 g, 0.0023 mol), Pd/C (10%, 150 mg) en CH₃OH (20 mL) se hidrogenó en atmósfera de H₂, durante 5 hr. Después de completarse la reacción como se evidenció por TLC, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se lavó con etanol (10 mL). El filtrado se concentró para proporcionar N², N⁴-bis(1-etil-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2,4,5-triamina; rendimiento: 83% (0.6 g, líquido de color amarillo pálido); LCMS: (Método A) 314.0 (M+H).

Etapa 5:

N,9-bis(1-etil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-2-amina



20 Procedimiento: Una solución de N²,N⁴-bis(1-etil-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2,4,5-triamina (0.1 g, 0.00032 mol) y trimetil ortoformiato (5 mL, 9.7 mol) se agitaron a 100°C, durante 16 h. Después de completarse la reacción, el solvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna para proporcionar N,9-bis(1-etil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-2-amina; rendimiento: 38% (40 mg, sólido de color blanco crema); LCMS: (Método A) 324.0 (M+H), RT, 2.31 min, 99.9% (Max), 99.9% (254 nm);

HPLC: (Método A) RT 2.44 min 99.5 % (Max), 99.2 % (254 nm);

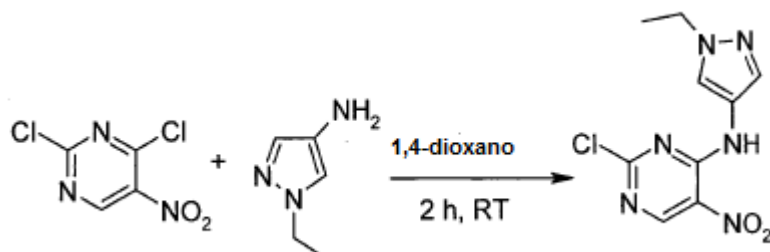
25 ¹H RMN: (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 9.55 (s, 1 H), 8.82 (s, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.52 (s, 1H), 4.24 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.09 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.45 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.36 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

Ejemplo 5

Síntesis de 9-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-N-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-2-amina ("A5")

Etapla 1:

2-cloro-N-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-5-nitropirimidin-4-amina



5

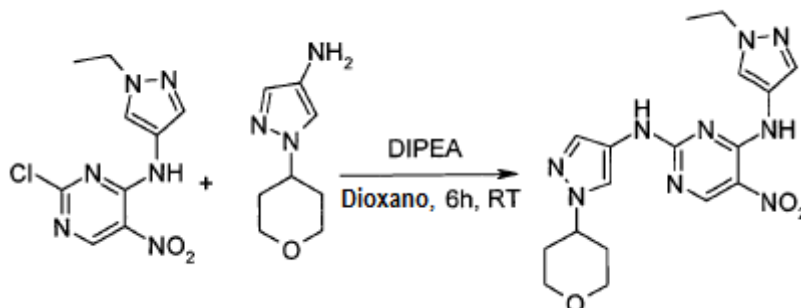
Procedimiento: A una solución agitada de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina (0.25 g, 0.0013 mol) en 1,4-dioxano (10 mL) a 0°C se adicionó una solución de 1-etil-1H-pirazol-4-amina (0.14 g, 0.0013 mol) en 1,4-dioxano (5 mL). La reacción se agitó durante 2 h. Después de completarse la reacción, el solvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna para proporcionar 2-cloro-N-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-5-nitropirimidin-4-amina; rendimiento: 57% (0.2 g, sólido de color amarillo):

10

LCMS: (Método A) 269.0 (M+H).

Etapla 2:

N⁴-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-5-nitro-N²-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il) pirimidina-2,4-diamina



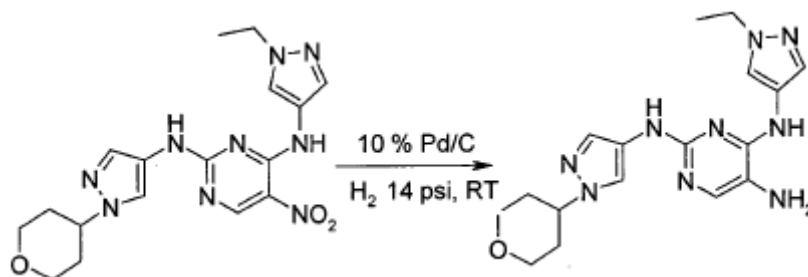
15

Procedimiento: A una solución agitada de 2-cloro-N-(1-etil-1 H-pirazol-4-il)-5-nitro pirimidina-4-amina (0.3 g, 0.0012 mol) en 1,4-dioxano (10 mL) a 0°C se le adicionó una solución de 1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-amina (0.22 g, 0.0012 mol) y DIPEA (0.2 mL, 0.002 mol) en 1,4-dioxano (2 mL). La reacción se agitó durante 6 h. Después de completarse la reacción, el solvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna para proporcionar N⁴-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-5-nitro-N²-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il) pirimidina-2, 4-diamina; rendimiento: 42% (0.2 g, sólido de color amarillo); LCMS: (Método A) 400.0 (M+H).

20

Etapla 3:

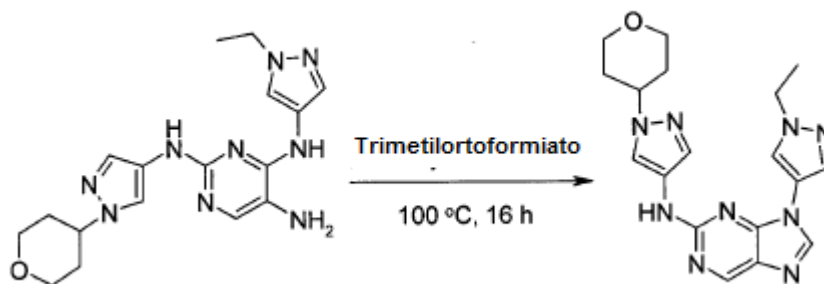
N⁴-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-N²-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il) pirimidina-2, 4, 5-triamina



Procedimiento: Una mezcla de N^4 -(1-etil-1H-pirazol-4-il)-5-nitro- N^2 -(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il) pirimidina-2,4-diamina (0.2 g, 0.0005 mol), Pd/C (10%, 50 mg) en CH_3OH (20 mL) se hidrogenó en atmósfera de H_2 , durante 5 hr. Después de completarse la reacción como se evidenció por TLC, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se lavó con etanol (10 mL). El filtrado se concentró para obtener el compuesto deseado N^4 -(1-etil-1H-pirazol-4-il)- N^2 -(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il) pirimidina-2,4,5-triamina; rendimiento: 54% (0.1 g, líquido gomoso de color blanco); LCMS: (Método A) 370.0 (M+H).

Etapa 4:

9-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-N-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-2-amina



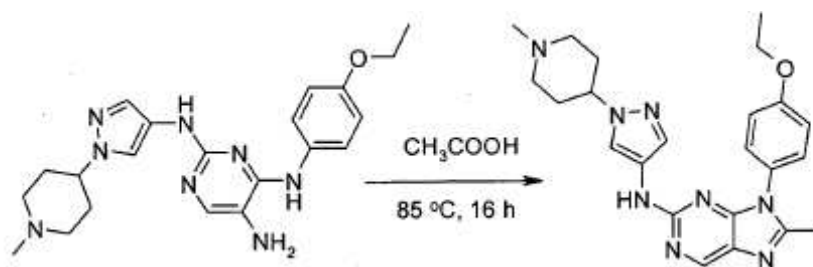
Procedimiento: Una solución de N^4 -(1-etil-1H-pirazol-4-il)- N^2 -(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2,4,5-triamina (0.1 g, 0.00027 mol) y trimetil ortoformiato (5 mL, 9.7 mol) se agitaron a 100°C, durante 16 h. Después de completarse la reacción, el solvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna para proporcionar 9-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-N-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)-9Hpurin-2-amina; rendimiento: 49% (50 mg, sólido de color blanco crema); LCMS: (Método A) 380.0 (M+H), RT 2.31 min, 95.5% (Max), 95.3% (254 nm);

HPLC: (Método A) RT, 2.50 min 95.6 % (Max), 94.6 % (254 nm);

^1H RMN: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ [ppm] 9.58 (s, 1 H), 8.82 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 8.01 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 4.34-4.30 (m, 1H), 4.24 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.95-3.94 (m, 2H), 3.46-3.45 (m, 2H), 1.97-1.90 (m, 4H), 1.45 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

Ejemplo 6

Síntesis de 9-(4-etoxifenil)-8-metil-N-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-2-amina ("A6")



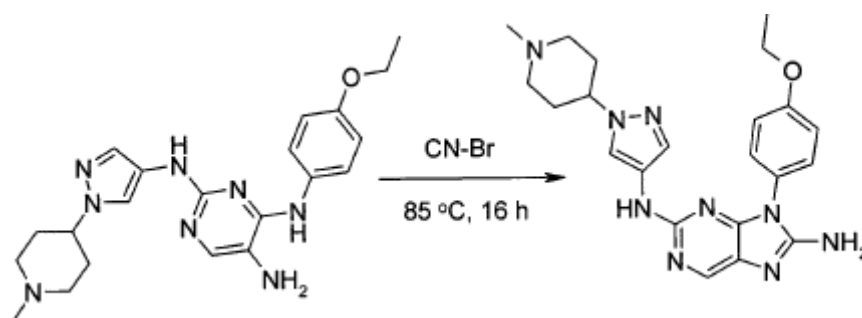
Procedimiento: Una solución de (N⁴-(4-etoxifenil)-N²-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2,4,5-triamina (0.1 g, 0.00024 mol) y ácido acético glacial (10 mL, 9.7 mol) se agitaron a 85°C, durante 16 h. Después de completarse la reacción, el solvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna para proporcionar 9-(4-etoxifenil)-8-metil-N-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-2-amina; rendimiento: 49% (22 mg, sólido de color amarillo pálido); LCMS: (Método A) 433.2 (M+H), RT, 2.43 min, 96.2% (Max), 93.6% (254 nm);

HPLC: (Método A) RT 2.45 min 95.5% (Max), 93.0% (254 nm);

¹H RMN: (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 9.42 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.12-4.10 (m, 2H), 3.93-3.91 (m, 1H), 2.84-2.81 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.02-2.00 (m, 2H), 1.91-1.88 (m, 2H), 1.74-1.72 (m, 2H), 1.50-1.49 (m, 3H).

Ejemplo 7

Síntesis de 9-(4-etoxifenil)-N²-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-9H-purina-2,8-diamina ("A7")

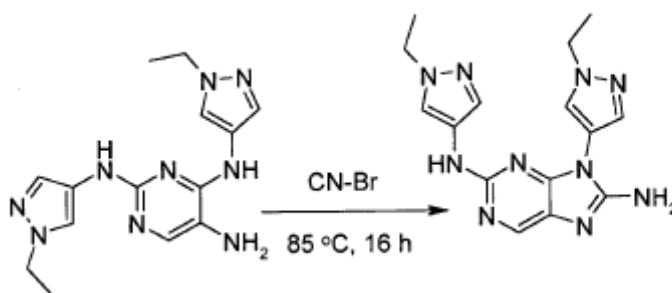


Procedimiento: Una solución de 9-(4-etoxifenil)-8-metil-N-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-2-amina (0.1 g, 0.00024 mol) y bromuro cianico (0.026 g, 0.00024 mmol) en MeCN (10 mL) y agua (1 mL) se agitaron a 85°C, durante 16 h. Después de completarse la reacción, el solvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna para proporcionar 9-(4-etoxifenil)-8-metil-N-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-2-amina; rendimiento: 6% (62 mg, sólido de color marrón pálido); LCMS: (Método A) 434.2 (M+H), RT 1.98 min, 96.3 % (Max), 94.6% (254 nm); HPLC: (Método A) RT 2.13 min 95.9% (Max), 95.0% (254 nm);

¹H RMN: (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 8.96 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.31 (s, 1 H), 7.13 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.45 (s, 1 H), 4.12 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.96-3.90 (m, 1 H), 2.85-2.82 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.03-2.00 (m, 2H), 1.91-1.88 (m, 2H), 1.88-1.74 (m, 2H), 1.39 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

Ejemplo 8

Síntesis de N²,9-bis (1-etil-1H-pirazol-4-il)-9H-purina-2, 8-diamina ("A8")



Procedimiento: Una solución de 9-(4-etoxifenil)-8-metil-N-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1 H-pirazol-4-il)-9H-purin-2-amina (0.1 g, 0.00032 mol) y bromuro cianico (0.034 g, 0.00032 mmol) en MeCN (10 mL) y agua (1 mL) se agitaron a 85°C, durante 16 h. Después de completarse la reacción, el solvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna para proporcionar N²,9-bis (1-etil-1H-pirazol-4-il)-9H-purina-2,8-diamina; rendimiento: 7% (73 mg, sólido de color amarillo pálido); LCMS: (Método A) 339.0 (M+H), RT 1.93 min, 98.0% (Max), 97.8% (254 nm).

HPLC: (Método A) RT 2.04 min 97.6% (Max), 97.5% (254 nm);

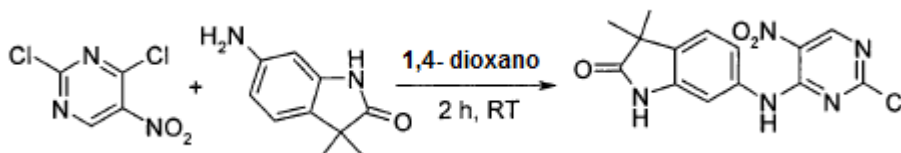
¹H RMN: (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 8.97 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 5.00 (s, H), 4.20-4.18 (m, 2H), 4.02-4.01 (m, 2H), 1.44 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

Ejemplo 9

Síntesis de 6-((2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-9H-purin-9-il)-3,3-dimetilindolin-2-ona ("A9")

5 Etapa 1:

6-((2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)amino)-3,3-dimetilindolin-2-ona

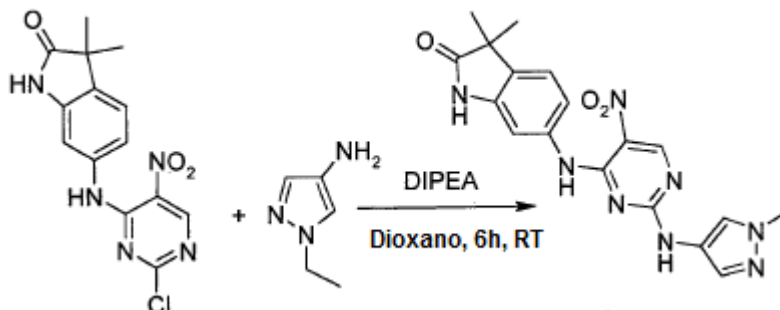


10 Procedimiento: A una solución agitada de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina (0.3 g, 0.00154 mol) en 1,4-dioxano (10 mL) a 0°C se le adicionó una solución de 6-amino-3,3-dimetilindolin-2-ona (0.3 g, 0.00154 mol) en 1,4-dioxano (5 mL). La reacción se agitó durante 2 h. Después de completarse la reacción, el solvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna para proporcionar 6-((2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)amino)-3,3-dimetilindolin-2-ona; rendimiento: 78% (0.4 g, sólido de color amarillo);

LCMS: (Método A) 334.0 (M+H).

Etapa 2:

15 6-((2-((1-etil-1H-pirazol-4-il) amino)-5-nitropirimidin-4-il) amino)-3, 3-dimetilindolin-2-ona

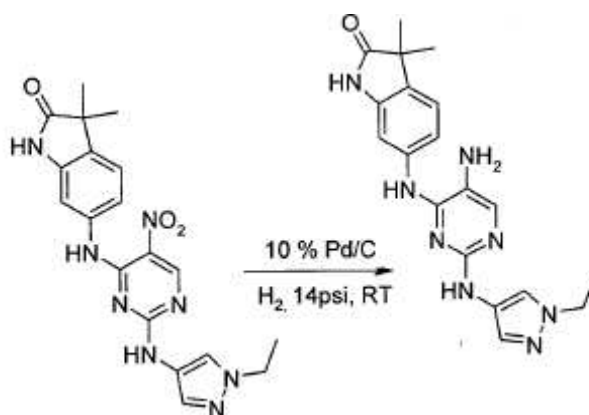


20 Procedimiento: A una solución agitada de 6-((2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)amino)-3,3-dimetilindolin-2-ona (0.4 g, 0.0012 mol) en 1,4-dioxano (10 mL) a 0°C se le adicionó una solución de 1-etil-4-aminopirazol (0.133 g, 0.0012 mol) y DIPEA (0.5 mL, 0.003 mol) en 1,4-dioxano (2 mL). La reacción se agitó durante 6 h. Después de completarse la reacción, el solvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna para proporcionar 6-((2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-5-nitropirimidin-4-il)amino)-3,3-dimetilindolin-2-ona; rendimiento: 61% (0.3 g, sólido de color amarillo);

LCMS: (Método A) 409.0 (M+H).

Etapa 3:

25 6-((5-amino-2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-3,3-dimetilindolin-2-ona

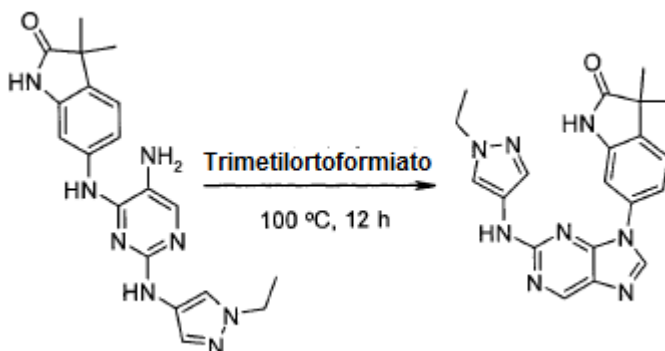


Procedimiento: Una mezcla de 6-((2-((1-etil-1H-pirazol-4-il) amino)-5-nitro-pirimidin-4-il)amino)-3,3-dimetilindolin-2-ona (0.3 g, 0.00073 mol), Pd/C (10%, 70 mg) en CH₃OH (20 mL) se hidrogenó en atmósfera de H₂, durante 5 hr. Después de completarse la reacción como se evidenció por TLC, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se lavó con etanol (10 mL). El filtrado se concentró para obtener 6-((5-amino-2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-3,3-dimetilindolin-2-ona; rendimiento: 54% (0.15 g, líquido de color marrón);

LCMS: (Método A) 379.0 (M+H).

Etapas 4:

6-(2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-9H-purin-9-il)-3,3-dimetilindolin-2-ona



Procedimiento: Una solución de 6-((5-amino-2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)-3,3-dimetilindolin-2-ona (0.15 g, 0.00039 mol) y trimetil ortoformiato (5 mL, 9.7 mol) se agitaron a 100°C, durante 12 h. Después de completarse la reacción, el solvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna para proporcionar 6-(2-((1-etil-1 H-pirazol-4-il)amino)-9H-purin-9-il)-3,3-dimetilindolin-2-ona; rendimiento: 23% (33 mg, sólido de color blanco); LCMS: (Método A) 389.0 (M+H), RT 2.74 min, 99.5% (Max), 99.5% (254 nm);

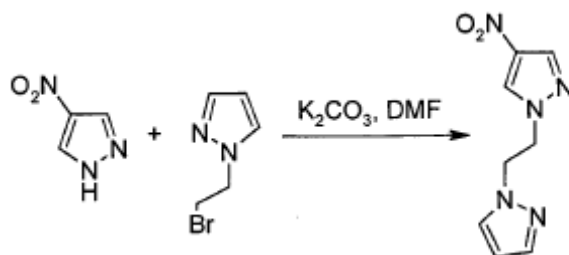
HPLC: (Método A) RT 2.76 min 99.3 % (Max), 98.8 % (254 nm); ¹H RMN: (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 10.66 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.52 (s, 1 H), 7.95 (s, 1H), 7.54 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.48 (s, 1 H), 7.40 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.34 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 4.81-4.80 (m, 2H), 1.31 (s, 6H).

Ejemplo 10

Síntesis de N-(1-(2-(1H-pirazol-1-il)etil)-1H-pirazol-4-il)-9-(4-etoxifenil)-9H-purin-2-amina ("A10")

Etapas 1:

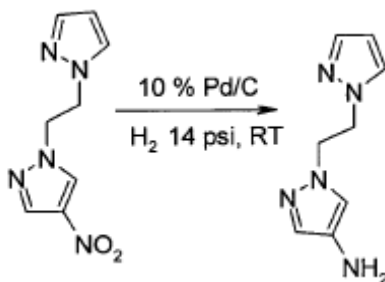
1-(2-(1H-pirazol-1-il)etil)-4-nitro-1H-pirazol



Procedimiento: A una solución agitada de 4-nitro-1H-pirazol (1 g, 0.0176 mol) en DMF (5 mL) se le adicionaron K_2CO_3 (3.6 g 0.035 mol) y 1-(2-bromoetil)-1H-pirazol (1.7 g, 0.0097 mol). La mezcla se agitó a 100°C, durante 5 h. Después de completarse la reacción, el solvente se evaporó y el residuo se sometió a partición entre DCM (20 mL) y H_2O (20 mL). La capa orgánica se extrajo seca utilizando Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo en bruto se purificó por cromatografía de columna para proporcionar 1-(2-metoxi-4-nitrofenil)-4-metilpiperazina; rendimiento: 81% (1.5 g, sólido de color blanco crema); LCMS: (Método A) 208.0 (M+H).

Etapas 2:

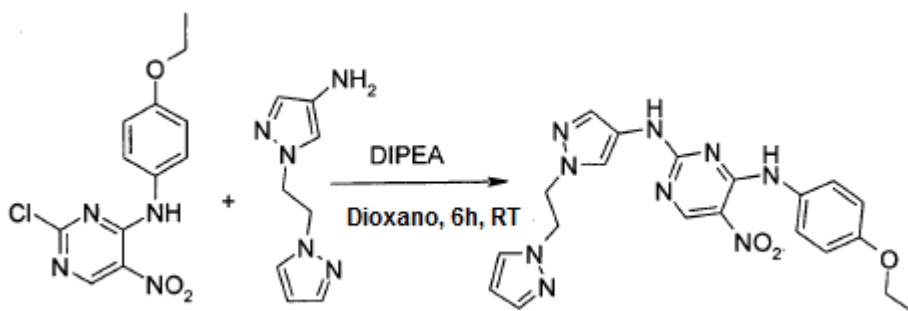
1-(2-pirazol-1-il-etil)-1H-pirazol-4-ilamina



Procedimiento: Una mezcla de 1-(2-(1H-pirazol-1-il)etil)-4-nitro-1H-pirazol (1.5 g, 0.0072 mol), Pd/C (10%, 300 mg) en CH_3OH (20 mL) se hidrogenó en atmósfera de H_2 , durante 5 hr. Después de completarse la reacción como se evidenció por TLC, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se lavó con CH_3OH (10 mL). El filtrado se concentró para obtener el compuesto deseado 1-(2-pirazol-1-il-etil)-1H-pirazol-4-ilamina; rendimiento: 70 % (0.9 g, líquido de color amarillo); LCMS: (Método A) 178.0 (M+H).

Etapas 3:

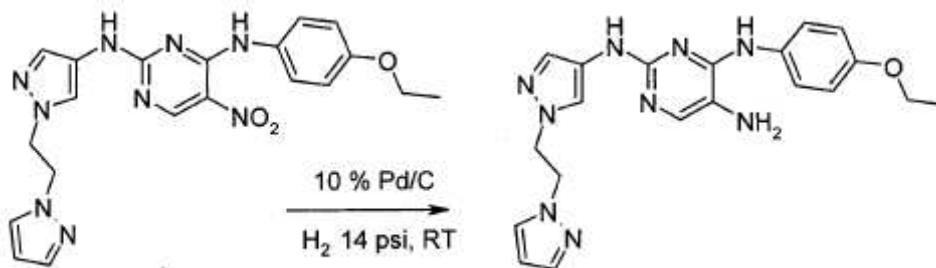
N^2 -(1-(2-(1H-pirazol-1-il)etil)-1H-pirazol-4-il)- N^4 -(4-etoxifenil)-5-nitropirimidina-2,4-diamina



Procedimiento: A una solución agitada de 2-cloro-N-(4-etoxifenil)-5-nitro-pirimidin-4-amina (0.25 g, 0.00085 mol) en 1,4-dioxano (10 mL) a 0°C se le adicionó una solución de 1-(2-pirazol-1-il-etil)-1H-pirazol-4-ilamina (0.15 g, 0.00085 mol) y DIPEA (0.45 mL, 0.0025 mol) en 1,4-dioxano (2 mL). La reacción se agitó durante 8 h. Después de completarse la reacción, el solvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna para proporcionar N^2 -(1-(2-(1H-pirazol-1-il)etil)-1H-pirazol-4-il)- N^4 -(4-etoxifenil)-5-nitropirimidina-2,4-diamina; rendimiento: 54% (0.2 g, sólido de color amarillo); LCMS: (Método A) 436.3(M+H).

Etapas 4:

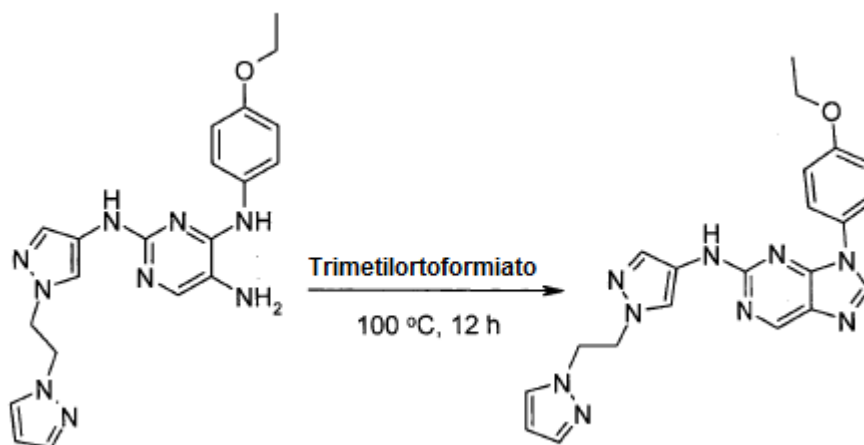
N²-(1-(2-(1H-pirazol-1-il)etil)-1H-pirazol-4-il)-N⁴-(4-etoxifenil)pirimidina-2,4,5-triamina



Procedimiento: Una mezcla de N²-(1-(2-(1H-pirazol-1-il) etil)-1H-pirazol-4-il)-N⁴-(4-etoxifenil)-5-nitropirimidina-2,4,5-triamina (0.2 g, 0.00046 mol), Pd/C (10%, 75 mg) en CH₃OH (20 mL) se hidrogenó en atmósfera de H₂, durante 5 hr. Después de completarse la reacción como se evidenció por TLC, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se lavó con etanol (10 mL). El filtrado se concentró para obtener el compuesto deseado N²-(1-(2-(1H-pirazol-1-il)etil)-1H-pirazol-4-il)-N⁴-(4-etoxifenil) pirimidina-2,4,5-triamina; rendimiento: 53% (0.1 g, líquido de color amarillo); LCMS: (Método A) 406.0 (M+H).

Etapas:

N-(1-(2-(1H-pirazol-1-il)etil)-1H-pirazol-4-il)-9-(4-etoxifenil)-9H-purin-2-amina



Procedimiento: Una solución de N²-(1-(2-(1H-pirazol-1-il)etil)-1H-pirazol-4-il)-N⁴-(4-etoxifenil)pirimidina-2,4,5-triamina (0.1 g, 0.00024 mol) y trimetil ortoformiato (5 mL, 9.7 mol) se agitaron a 100°C, durante 12 h. Después de completarse la reacción, el solvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna para proporcionar N-(1-(2-(1H-pirazol-1-il)etil)-1H-pirazol-4-il)-9-(4-etoxifenil)-9H-purin-2-amina; rendimiento: 25% (25 mg, sólido de color blanco crema); LCMS: (Método A) 416.2 (M+H), RT 3.20 min, 97.7% (Max), 96.6% (254 nm);

HPLC: (Método A) RT 3.17 min 97.6% (Max), 96.5% (254 nm);

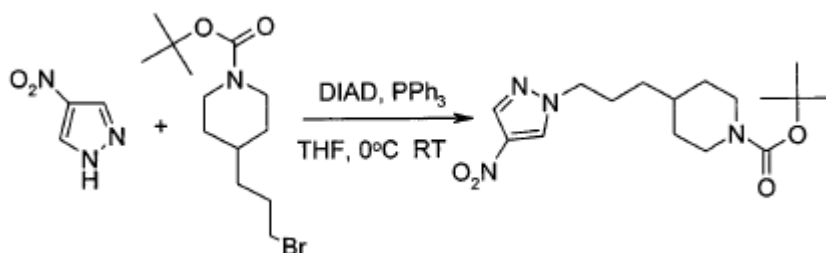
¹H RMN: (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 9.57 (s, 1H), 8.83 (s, 1 H), 8.50 (s, 1H), 7.76-7.72 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.41-7.40 (m, 2H), 7.19 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.12 (s, 1 H), 4.50 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.44 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.13-4.10 (m, 2H), 1.38 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

Ejemplo 11

Síntesis de 9-(4-etoxifenil)-N-(1-(3-(piperidin-4-il)propil)-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-2-amina clorhidrato ("A11")

Etapas:

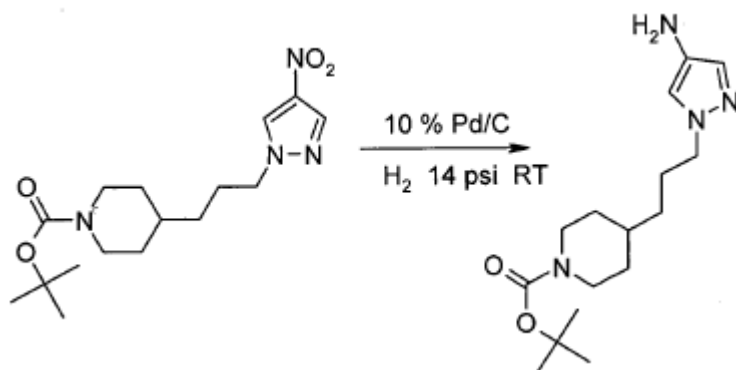
tert-butil 4-(3-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)propil)piperidina-1-carboxilato



Procedimiento: Se adicionó gota a gota DIAD (6.32 mL, 0.026 mol) a una solución agitada de 4-nitro-pirazol (1 g, 0.0088 mol), tert-butil éster del ácido (3-aminopropil)-piperidina-1-carboxílico (2.9 g, 0.0088 mol) y PPh₃ (3.5 g, 0.013 mol) en THF (50 mL) enfriado a 0°C en atmósfera de N₂. La solución resultante se agitó a 0°C, durante 10 minutos luego se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con hexano (80 mL) y EtOAc (20 mL) y luego se agitó vigorosamente. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con hexano. Los filtrados combinados se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía para proporcionar el tert-butil 4-(3-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)propil)piperidina-1-carboxilato; rendimiento: 67% (2.0 g, sólido de color amarillo pálido); LCMS: (Método A) 339.0 (M+H).

Etapa 2:

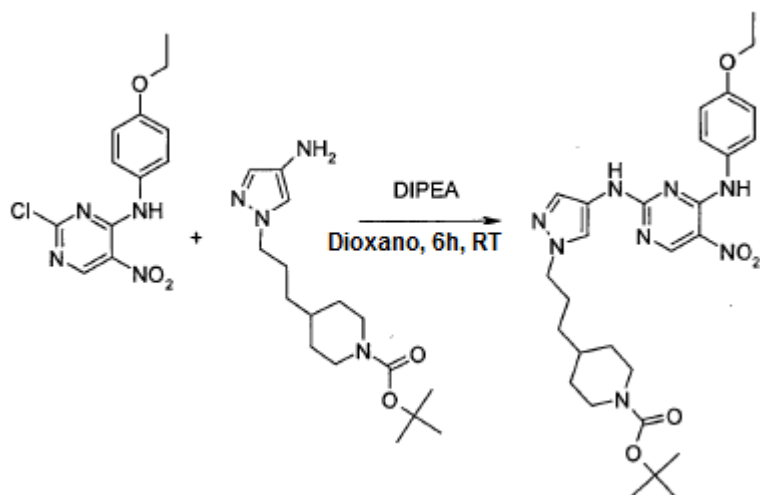
tert-butil 4-(3-(4-amino-1H-pirazol-1-il)propil)piperidina-1-carboxilato



Procedimiento: Una mezcla de tert-butil 4-(3-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)propil)-piperidina-1-carboxilato (2.0 g, 0.0059 mol), Pd/C (10%, 300 mg) en CH₃OH (20 mL) se hidrogenó en atmósfera de H₂, durante 5 hr. Después de completarse la reacción como se evidenció por TLC, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se lavó con etanol (10 mL). El filtrado se concentró para obtener el compuesto deseado tert-butil 4-(3-(4-amino-1H-pirazol-1-il)propil)piperidina-1-carboxilato; rendimiento: 55% (1 g, líquido de color amarillo); LCMS: (Método A) 309.0 (M+H).

Etapa 3:

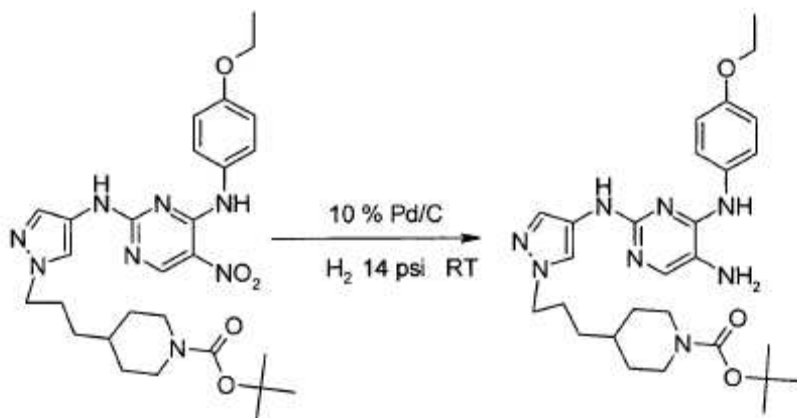
tert-butil 4-(3-(4-((4-(4-etoxifenil) amino)-5-nitropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)propil)piperidina-1-carboxilato



Procedimiento: A una solución agitada de N2-(1-(2-(1H-pirazol-1-il)etil)-1H-pirazol-4-il)-N4-(4-etoxifenil)-5-nitropirimidina-2,4-diamina (0.4 g, 0.0015 mol) en 1,4-dioxano (10 mL) a 0°C se le adicionó una solución de tert-butil 4-(3-(4-amino-1H-pirazol-1-il)propil)piperidina-1-carboxilato (0.51 g, 0.00016 mol) y DIPEA (0.8 mL, 0.004 mol) en 1,4-dioxano (2 mL). La reacción se agitó durante 8 h. Después de completarse la reacción, el solvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna para proporcionar tert-butil 4-(3-(4-((4-(4-etoxifenil) amino)-5-nitropirimidin-2-il) amino)-1H-pirazol-1-il)propil)piperidina-1-carboxilato; rendimiento: 47% (0.2 g, sólido de color amarillo); LCMS: (Método A) 425.1 (M+H).

Etapas 4:

tert-butil 4-(3-(4-((5-amino-4-((4-etoxifenil) amino) pirimidin-2-il) amino)-1H-pirazol-1-il) propil) piperidina-1-carboxilato

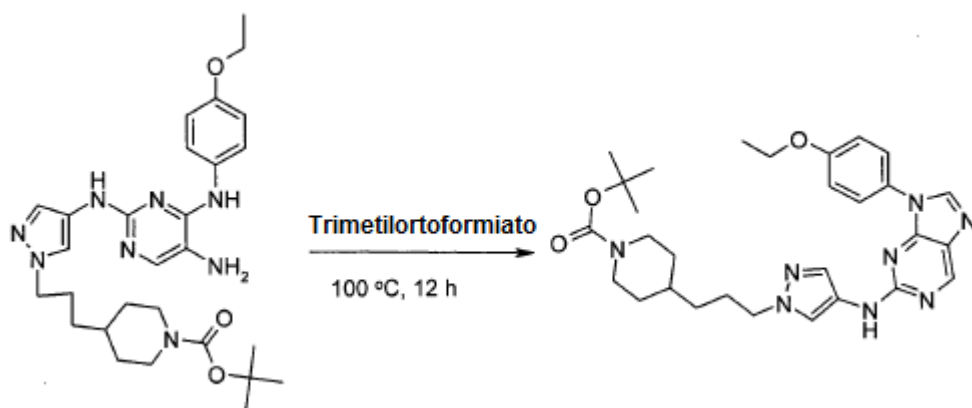


Procedimiento: Una mezcla de tert-butil 4-(3-(4-((4-(4-etoxifenil) amino)-5-nitro pirimidin-2-il) amino)-1H-pirazol-1-il) propil) piperidina-1-carboxilato (0.2 g, 0.00035 mol), Pd/C (10%, 75 mg) en CH₃OH (20 mL) se hidrogenó en atmósfera de H₂, durante 5 hr. Después de completarse la reacción como se evidenció por TLC, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se lavó con metanol (10 mL). El filtrado se concentró para obtener el compuesto deseado tert-butil 4-(3-(4-((5-amino-4-((4-etoxifenil) amino) pirimidin-2-il) amino)-1H-pirazol-1-il) propil) piperidina-1-carboxilato;

rendimiento: 40% (75 mg, líquido de color amarillo); LCMS: (Método A) 537.2 (M+H).

Etapas 5:

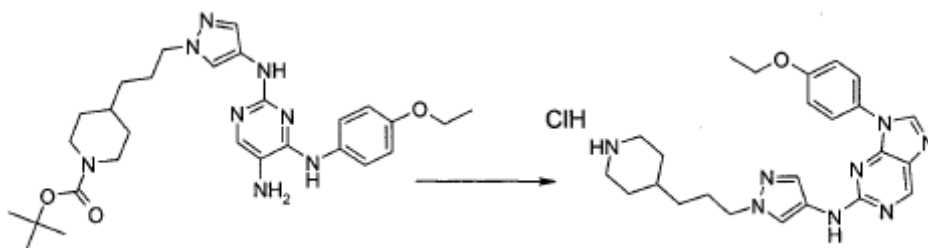
tert-butil 4-(3-(4-((9-(4-etoxifenil)-9H-purin-2-il) amino)-1H-pirazol-1-il) propil) piperidina-1-carboxilato



Procedimiento: Una solución de tert-butil 4-(3-(4-((5-amino-4-((4-etoxifenil)amino) pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)propil)piperidina-1-carboxilato (0.15 g, 0.00027 mol) y trimetil ortoformiato (5 mL, 9.7 mol) se agitaron a 100°C, durante 12 h. Después de completarse la reacción, el solvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna para proporcionar tert-butil 4-(3-(4-((9-(4-etoxifenil)-9H-purin-2-il)amino)-1 H-pirazol-1-il)propil)piperidina-1-carboxilato; rendimiento: 40% (0.075 mg, líquido de color amarillo); LCMS: (Método A) 547.2 (M+H).

Etapas 6:

9-(4-etoxifenil)-N-(1-(3-(piperidin-4-il)propil)-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-2-amina clorhidrato



Procedimiento: A una solución agitada de tert-butil 4-(3-(4-((9-(4-etoxifenil)-9H-purin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)propil)piperidina-1-carboxilato (75 mg, 0.0018 mol) en DCM (10 mL) se enfrió a 0°C, a continuación, 5 mL de HCl en 1,4 dioxano se adicionaron a la mezcla de reacción durante 2 h a temperatura ambiente, a continuación, solvente se retiró a presión reducida, se tritura con éter dietílico para proporcionar 9-(4-etoxifenil)-N-(1-(3-(piperidin-4-il)propil)-1H-pirazol-4-il)-9Hpurin-2-amina clorhidrato; rendimiento: 16% (10 mg, sólido de color blanco crema);

LCMS: (Método A) 447.3 (M+H), RT 2.82 min, 93.5% (Max), 91.3% (254 nm); HPLC: (Método A) RT 3.21 min 93.6% (Max), 91.0% (254 nm);

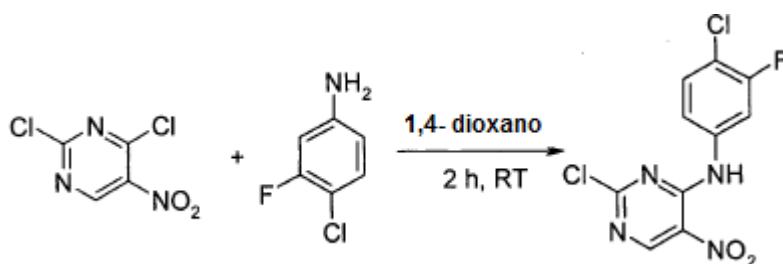
¹H RMN: (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 9.61 (s, 1 H), 8.84 (s, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 7.90 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.11-4.10 (m, 2H), 4.01 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.94-2.91 (m, 2H), 2.46-2.43 (m, 2H), 1.74-1.71 (m, 2H), 1.56-1.53 (m, 2H), 1.37 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.27-1.26 (m, 2H), 1.00-0.99 (m, 2H).

Ejemplo 12

Síntesis de 9-(4-cloro-3-fluorofenil)-N-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)-9H-purina-2-amina ("A12")

Etapas 1:

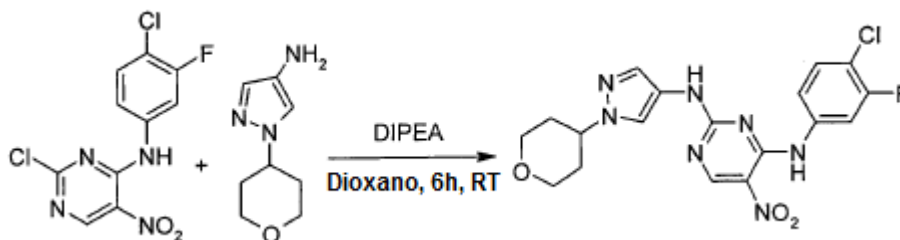
2-cloro-N-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-nitropirimidin-4-amina



Procedimiento: A una solución agitada de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina (0.4 g, 0.0020 mol) en 1,4-dioxano (10 mL) a 0°C se adicionó una solución de 2-cloro-N-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-nitropirimidin-4-amina (0.3 g, 0.0020 mol) en 1,4-dioxano (5 mL). La reacción se agitó durante 2 h. Después de completarse la reacción, el solvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna para proporcionar la 2-cloro-N-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-nitropirimidin-4-amina; rendimiento: 50% (0.3 g, sólido de color amarillo); LCMS: (Método A) 303.0 (M+H).

Etap 2:

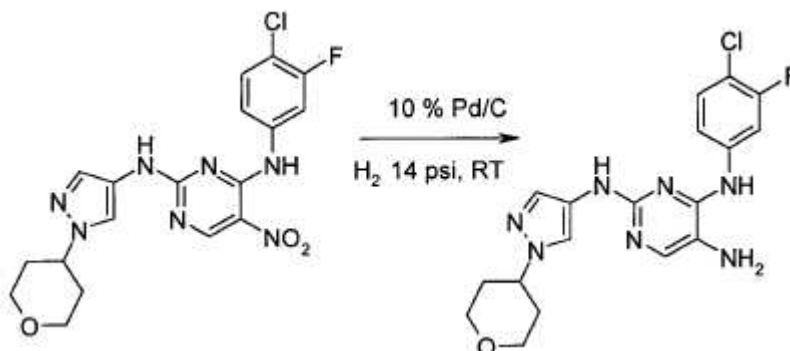
N⁴-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-nitro-N²-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il) pirimidina-2, 4-diamina



Procedimiento: A una solución agitada de 2-cloro-N-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-nitropirimidin-4-amina (0.3 g, 0.00099 mol) en 1,4-dioxano (10 mL) a 0°C se le adicionó una solución de 1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-amina (0.162 g, 0.00099 mol) y DIPEA (0.5 mL, 0.003 mol) en 1,4-dioxano (2 mL). La reacción se agitó durante 5 h. Después de completarse la reacción, el solvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna para proporcionar N⁴-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-nitro-N²-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2,4-diamina; rendimiento: 58% (0.25 g, sólido de color amarillo); LCMS: (Método A) 434.0(M+H).

Etap 3:

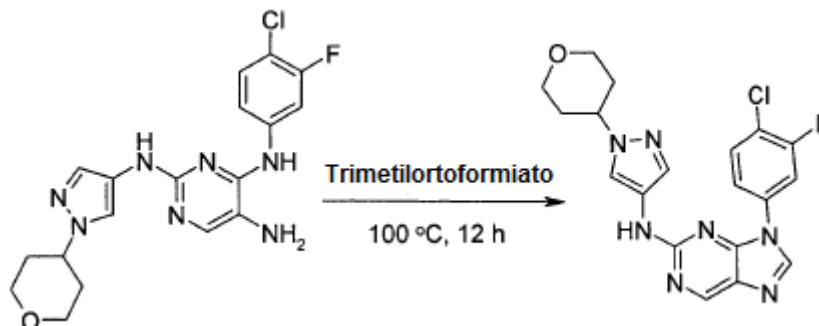
N⁴-(4-cloro-3-fluorofenil)-N²-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il) pirimidina-2, 4, 5-triamina



Procedimiento: Una mezcla de N⁴-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-nitro-N²-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2,4-diamina (0.25 g, 0.00057 mol), Pd/C (10%, 75 mg) en CH₃OH (20 mL) se hidrogenó en atmósfera de H₂, durante 5 hr. Después de completarse la reacción como se evidenció por TLC, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se lavó con etanol (10 mL). El filtrado se concentró para obtener el compuesto deseado N⁴-(4-cloro-3-fluorofenil)-N²-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2,4,5-triamina; rendimiento: 65% (0.15 g, líquido gomoso incoloro); LCMS: (Método A) 404.0 (M+H).

Etapa 4:

9-(4-cloro-3-fluorofenil)-N-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)-9H-purina-2-amina



5 Procedimiento: Una solución de N⁴-(4-cloro-3-fluorofenil)-N²-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2,4,5-triamina (0.15 g, 0.00037 mol) y trimetil ortoformiato (5 mL, 9.7 mol) se agitó a 100°C, durante 12 h. Después de completarse la reacción, el solvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna para proporcionar 9-(4-cloro-3-fluorofenil)-N-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1 H-pirazol-4-il)-9Hpurin-2-amina; rendimiento: 46% (70 mg, sólido de color blanco crema); LCMS: (Método A) 414.2 (M+H), RT 3.47 min, 97.7% (Max), 97.9% (254 nm);

10 HPLC: (Método A) RT 3.46 min 98.1 % (Max), 97.8 % (254 nm);

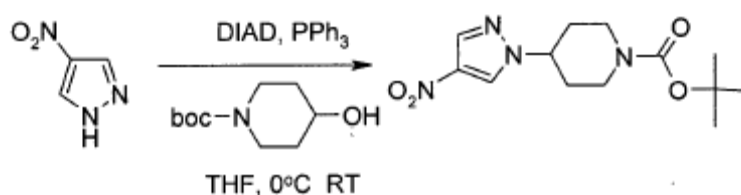
¹H RMN: (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 9.68 (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H), 8.66 (s, 1 H), 8.20-8.18 (m, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.87 (s, 2H), 7.53 (s, 1 H), 4.35-4.30 (m, 1 H), 3.96-3.94 (m, 2H), 3.46-3.42 (m, 2H), 1.99-1.97 (m, 2H), 1.90-1.85 (m, 2H).

Ejemplo 13

15 Síntesis de N-(1-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-9-(4-metoxifenil)-9H-purin-2-amina ("A13")

Etapa 1:

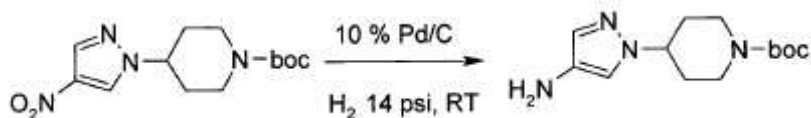
tert-butil 4-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato



20 Procedimiento: A una solución agitada de 4-nitro-1H-pirazol (1.5 g, 13.27 mmol), tert-butil 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato (2.67 g, 13.27 mmol) y PPh₃ (5.22 g, 19.90 mmol) en THF (30 mL) a 0°C en atmósfera de N₂ se le adicionó DIAD (3.92 mL, 19.90 mmol). La solución resultante se agitó a 0°C, durante 10 minutos luego se dejó calentar a RT y se agitó durante la noche. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con hexano (80 mL) y EtOAc (20 mL) y luego se agitó vigorosamente. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con hexano (20 mL). Los filtrados combinados se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía para proporcionar tert-butil 4-(4-nitropirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato; rendimiento: 92% (3.63 g, sólido de color amarillo pálido); ¹H RMN: (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 1.42 (9H, s), 1.84-1.79 (2H, m), 2.05-2.01 (2H, m), 2.97-2.87 (2H, m), 4.47-4.40 (1H, m), 8.28 (1H, s), 8.95 (1H, s).

Etapa 2:

tert-butil 4-(4-amino-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato

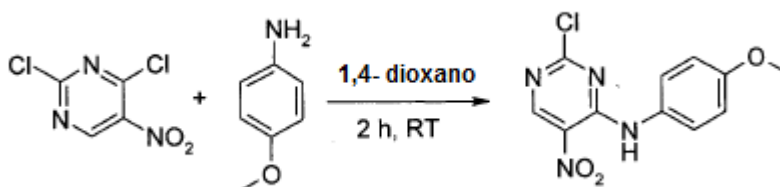


Procedimiento: tert-butil 4-(4-nitropirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato (3.63 g, 12.25 mmol), se disolvió en CH₃OH (20 mL) y se adicionó Pd/C (10%, 300 mg) y se hidrogenó en atmósfera de H₂ (14 psi) durante 18 h. Después de completarse la reacción como se evidenció por TLC, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite, se lavó con etanol (10 mL). El filtrado se concentró para proporcionar tert-butil 4-(4-aminopirazol-1-il) piperidina-1-carboxilato; rendimiento: 64% (2.1 g, líquido de color amarillo pálido);

¹H RMN: (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 1.41 (s, 9H), 1.74-1.65 (m, 2H), 1.92-1.89 (m, 2H), 2.93-2.81 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.99-3.92 (m, 2H), 4.16-4.09 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.06 (s, 1 H).

Etapas 3 :

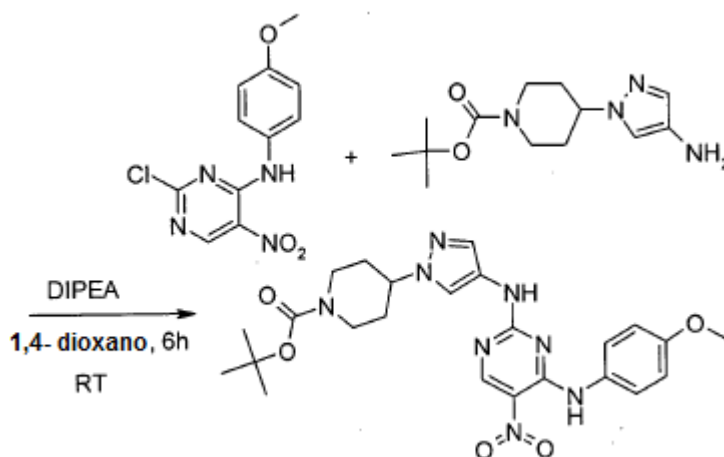
2-cloro-N-(4-metoxifenil)-5-nitropirimidin-4-amina



Procedimiento: A una solución agitada de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina (0.3 g, 0.00155 mol) en 1,4-dioxano (10 mL) a 0°C se le adicionó una solución de (4-metoxifenil)amina (0.19 g, 0.00155 mol) en 1,4-dioxano (5 mL). La reacción se agitó durante 2 h. Después de completarse la reacción, el solvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna para proporcionar 2-cloro-N-(4-metoxifenil)-5-nitro-pirimidin-4-amina; rendimiento: 58% (0.25 g, sólido de color amarillo); LCMS: (Método A) 281.0 (M+H).

Etapas 4:

tert-butil éster del ácido 4-{4-[4-(4-metoxi-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-2-ilamino]-pirazol-1-il}-piperidina-1-carboxílico

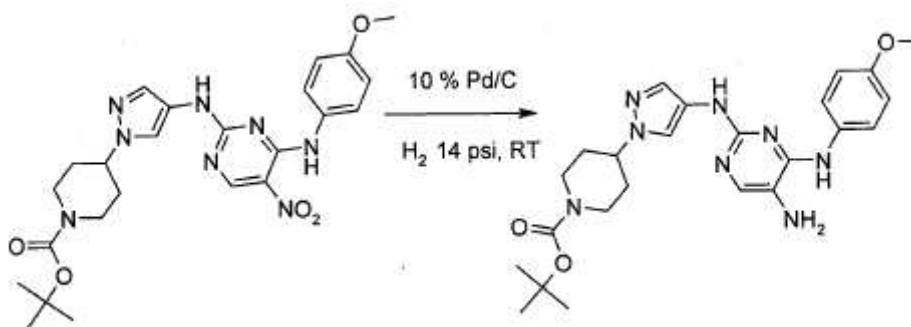


Procedimiento: A una solución agitada de 2-cloro-N-(4-metoxifenil)-5-nitro-pirimidin-4-amina (0.5 g, 0.00178 mol) en 1,4-dioxano (10 mL) a 0°C se le adicionó una solución de tert-butil 4-(4-amino-1H-pirazol-1-il) piperidina-1-carboxilato (0.5 g, 0.00178 mol), DIPEA (0.9 mL, 0.0050 mol) en 1,4-dioxano (5 mL). La reacción se agitó durante 6 h. El solvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna para proporcionar tert-butil éster del ácido 4-{4-[4-(4-metoxi-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-2-ilamino]-pirazol-1-il}-piperidina-1-carboxílico;

rendimiento: 20% (0.35 g, sólido de color amarillo); LCMS: (Método A) 511.2 (M+H).

Etapa 5:

tert-butil éster del ácido 4-{4-[5-amino-4-(4-metoxi-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]pirazol-1-il}-piperidina-1-carboxílico

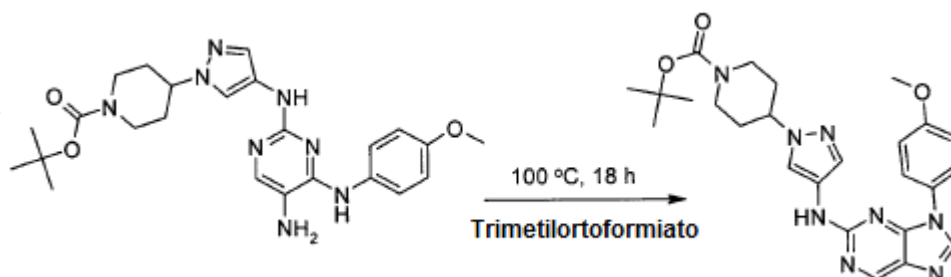


Procedimiento: tert-butil éster del ácido 4-{4-[4-(4-Metoxi-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-2-ilamino]-pirazol-1-il}-piperidina-1-carboxílico (0.35 g, 0.00068 mol), se disolvió en CH₃OH (20 mL) y se adicionó Pd/C (10%, 300 mg) y se hidrogenó en atmósfera de H₂ (14 psi), durante 16 h. Después de completarse la reacción como se evidenció por TLC, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite, se lavó con etanol (10 mL). El filtrado se concentró para proporcionar tert-butil éster del ácido 4-{4-[5-amino-4-(4-metoxi-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-pirazol-1-il}-piperidina-1-carboxílico;

rendimiento: 92% (0.3 g, líquido de color amarillo); LCMS: (Método A) 481.0 (M+H).

Etapa 6:

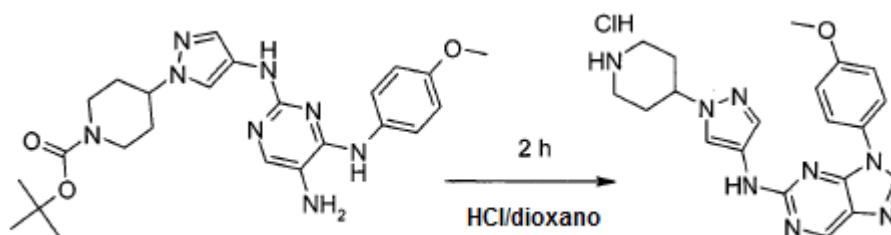
tert-butil éster del ácido 4-{4-[9-(4-metoxi-fenil)-9H-purin-2-ilamino]-pirazol-1-il}-piperidina-1-carboxílico



Procedimiento: Una solución de 4-{4-[5-amino-4-(4-metoxi-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-pirazol-1-il}-piperidina-1-carboxílico tert-butil éster del ácido (0.3 g, 0.00062 mol) y trimetil ortoformiato (5 mL) se agitó a 100°C, durante 18 h. Después de completarse la reacción como se evidenció por TLC, el solvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna a tert-butil éster del ácido 4-{4-[9-(4-metoxi-fenil)-9H-purin-2-ilamino]-pirazol-1-il}-piperidina-1-carboxílico; rendimiento: 66% (0.2 g, sólido de color blanco crema); LCMS: (Método A) 491.3 (M+H).

Etapa 7:

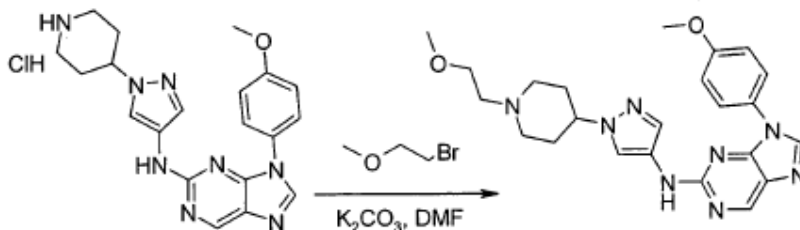
9-(4-metoxifenil)-N-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-2-amina clorhidrato



Procedimiento: A una solución agitada de tert-butil 4-(4-((9-(4-metoxifenil)-9H-purin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato (0.2 g, 0.0004 mol) en una mezcla de diclorometano (10 mL) a 0°C se le adicionó HCl 4M en dioxano (5 mL) y se agitó durante 2 h. El sólido que se había formado se separó por filtración, se lavó con Et₂O y se secó para proporcionar la sal HCl de 9-(4-metoxifenil)-N-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-2-amina clorhidrato; rendimiento: 88% (0.15 g, sólido de color blanco); LCMS: (Método A) 391.3 (M+H).

Etapa 8:

N-(1-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-9-(4-metoxifenil)-9H-purin-2-amina

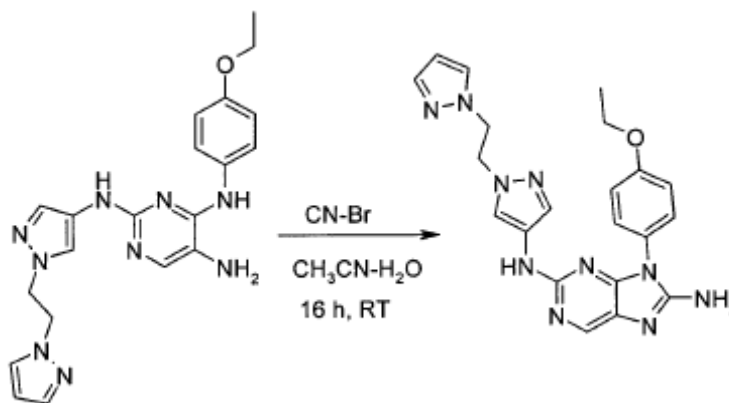


Procedimiento: A una solución agitada de 9-(4-metoxifenil)-N-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-2-amina clorhidrato (0.15 g, 0.00038 mol) en DMF (5 mL) se le adicionó K₂CO₃ (0.160 g, 0.0011 mol) y se adicionó 1-bromo-2-metoxietano (0.1 mL, 0.00076 mol). La mezcla se agitó a 100°C, durante 4 h. Después de completarse la reacción, el solvente se evaporó y el residuo se sometió a partición entre DCM (20 mL) y H₂O (20 mL). La capa orgánica se extrajo seca utilizando Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo en bruto se purificó por cromatografía de columna para proporcionar N-(1-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-9-(4-metoxifenil)-9H-purin-2-amina; rendimiento: 88% (0.15 g, sólido de color amarillo pálido); LCMS: (Método A) 449.2 (M+H), RT 2.45 min, 94.8% (Max), 94.9% (254 nm); HPLC: (Método A) RT. 2.64 min 94.8%, (Max), 93.8% (254 nm);

¹H RMN: (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9.60 (s, 1 H), 8.84 (s, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.45 (s, 1 H), 7.18 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.04-3.98 (m, 1 H), 3.85 (s, 3H), 3.45 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.97-2.94 (m, 2H), 2.50-2.49 (m, 2H), 2.16-2.10 (m, 2H), 1.99-1.96 (m, 2H), 1.81-1.79 (m, 2H).

Ejemplo 14

Síntesis de 9-(4-etoxi-fenil)-N²-[1-(2-pirazol-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-9H-purina-2,8-diamina ("A14")



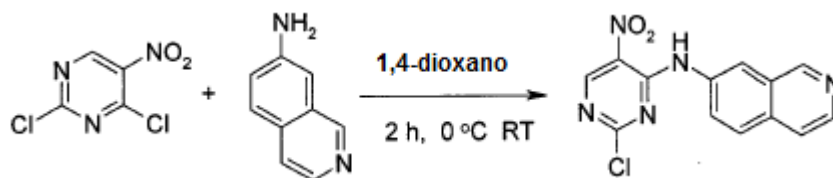
A una solución agitada de N⁴-(4-etoxi-fenil)-N²-[1-(2-pirazol-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidina-2,4,5-triamina (0.1 g, 0.00024 mol) se le adicionó bromuro de cianógeno (0.034 g, 0.00024 mmol) en MeCN (10 mL) y H₂O (1 mL) y se agitó, durante 16 h a RT. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción a continuación, se diluyó con EtOAc (50 mL) y se extrajo con NaHCO₃ saturado (3 x 25 mL) y salmuera (25 mL). La capa orgánica se separó y se secó sobre Na₂SO₄ se filtró y evaporó. El residuo en bruto se purificó por cromatografía de columna para proporcionar 9-(4-etoxi-fenil)-N²-[1-(2-pirazol-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-9H-purina-2,8-diamina; rendimiento: 20% (20 mg, sólido de color amarillo pálido); LCMS: (Método A) 431.2 (M+H), RT 2.64 min, 95.5% (Max), 94.9% (254 nm); HPLC: (Método A) RT 2.64 min 94.8%, (Max), 93.6 % (254 nm); ¹H RMN: (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8.93 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.43-7.39 (m, 5H), 7.12-7.10 (m, 2H), 6.44 (s, 2H), 6.14 (s, 1 H), 4.47-4.44 (m, 2H), 4.36-4.32 (m, 2H), 4.11-4.09 (m, 2H), 1.37-1.35 (m, 3H).

Ejemplo 15

Síntesis de N-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-9-(quinolin-6-il)-9H-purin-2-amina ("A15")

Etapla 1:

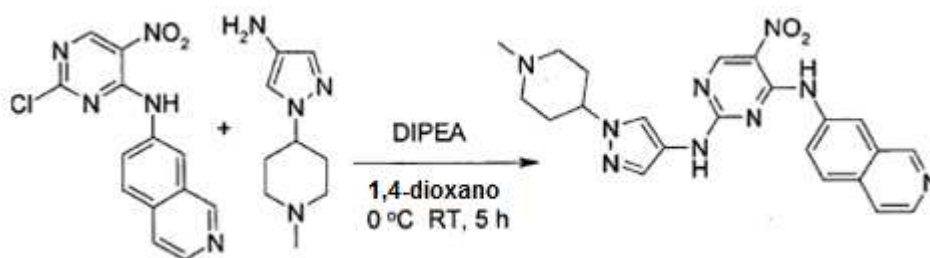
N-(2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)quinolin-6-amina



- 5 Procedimiento: A una solución agitada de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina (1 g, 0.00515 mol) en 1,4-dioxano (10 mL) a 0°C se adicionó una solución de quinolin-6-amina (0.81 g, 0.00567 mol) en 1,4-dioxano (5 mL). La reacción se agitó durante 2 h. Después de completarse la reacción como se evidenció por TLC, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna para proporcionar la N-(2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)-quinolin-6-amina; rendimiento: 32% (0.5 g, sólido de color amarillo); LCMS: (Método A) 302.0 (M+H).
- 10

Etapla 2:

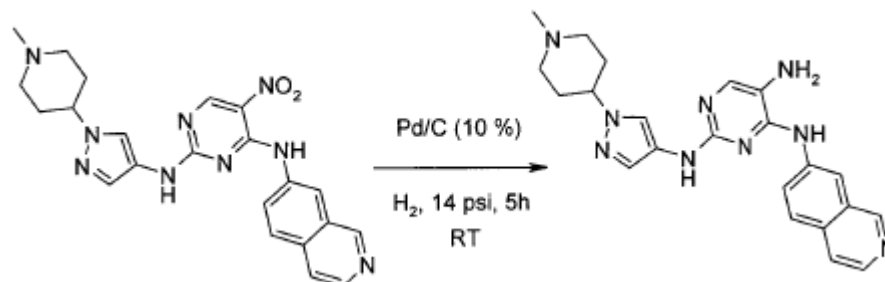
N²-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-5-nitro-N4-(quinolin-6-il)-pirimidina-2,4- diamina



- 15 Procedimiento: A una solución agitada de N-(2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)quinolin-6-amina (0.5 g, 0.00166 mol) en 1,4-dioxano (10 mL) a 0°C se le adicionó una solución de 1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-amina (0.32 g, 0.00182 mol), DIPEA (0.6 mL, 0.003 mol) en 1,4-dioxano (2 mL) y se dejó agitar, durante 5 h. Después de completarse la reacción como se evidenció por TLC, el solvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna para proporcionar N2-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1 H-pirazol-4-il)-5-nitro-N4-(quinolin-6-il)pirimidina-2,4-diamina;
- 20 rendimiento: 67 % (0.5 g, sólido de color amarillo); LCMS: (Método A) 446.2 (M+H).

Etapla 3:

N²-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-N4-(quinolin-6-il)pirimidina-2,4,5-triamina



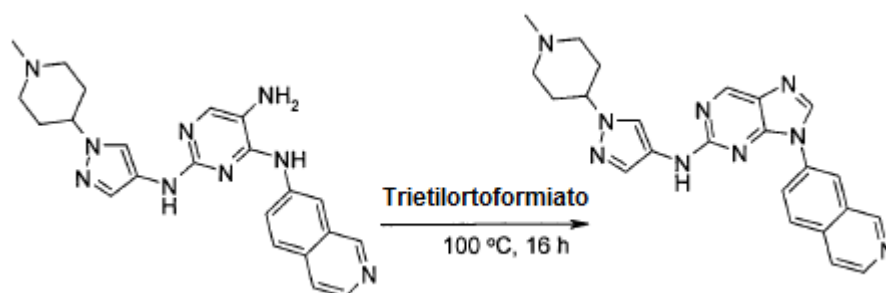
- 25 Procedimiento: A una mezcla de N²-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1 H-pirazol-4-il)-5-nitro-N4-(quinolin-6-il)pirimidina-2,4-diamina (0.5 g, 0.00112 mol), en CH₃OH (20 mL) se le adicionó Pd/C (10%, 300 mg) y se hidrogenó en atmósfera de H₂, durante 5h. Después de completarse la reacción como se evidenció por TLC, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite, se lavó con CH₃OH (10 mL). El filtrado se concentró para obtener el compuesto

deseado N2-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-N4-(quinolin-6-il)pirimidina-2,4,5-triamina; rendimiento: 64% (0.3 g, sólido gomoso de color marrón pálido); LCMS:

(Método A) 416.3 (M+H).

Etapas 4:

5 N-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-9-(quinolin-6-il)-9H-purin-2-amina



Procedimiento: A una solución agitada de N2-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-N4-(quinolin-6-il)pirimidina-2,4,5-triamina (0.2 g, 0.00045 mol) se le adicionó trietil ortoformiato (5 mL, 0.0072 mol) y se calentó a 100°C. Después de 16 h el solvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna para proporcionar N-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-9-(quinolin-6-il)-9H-purin-2-amina; rendimiento: 24% (47 mg, sólido de color blanco crema); LCMS: (Método A) 426.2 (M+H), RT 1.72 min, 96.3% (Max), 95.5% (254 nm); HPLC: (Método A) RT 1.76 min, 92.9%, (Max), 94.6% (254 nm).

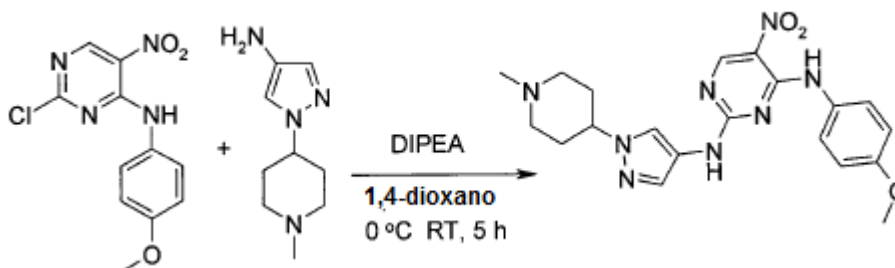
¹H RMN 400 MHz, DMSO-d₆: δ [ppm] 9.68 (s, 1 H), 9.01 (dd, J = 1.5, 4.1 Hz, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 8.73 (s, 1 H), 8.57 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 8.51 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 8.33 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 8.31 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.66 (dd, J = 4.2, 8.3 Hz, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 3.99 (s, 1 H), 2.85-2.83 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.14-2.12 (m, 2H), 1.95-1.92 (m, 2H), 1.84-1.82 (m, 2H).

Ejemplo 16

Síntesis de 9-(4-metoxifenil)-N-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-2-amina ("A16")

Etapas 1:

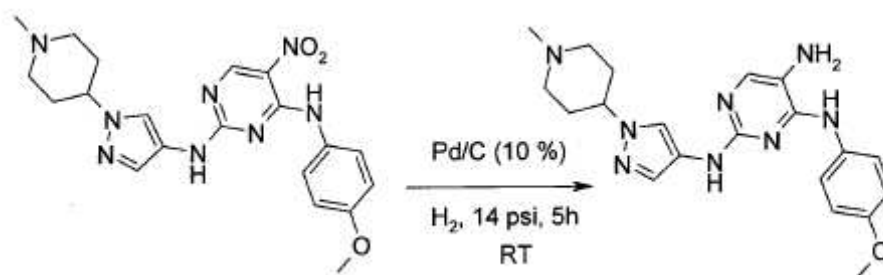
20 N⁴-(4-metoxifenil)-N²-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-5-nitropirimidina-2,4-diamina



Procedimiento: A una solución agitada de 2-cloro-N-(4-metoxifenil)-5-nitro-pirimidin-4-amina (1.5 g, 0.0053 mol) en 1,4-dioxano (10 mL) a 0°C se le adicionó una solución de 1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-amina (0.36 g, 0.002 mol), DIPEA (0.7 mL, 0.004 mol) en 1,4-dioxano (2 mL) y se dejó agitar, durante 5 h. Después de completarse la reacción como se evidenció por TLC, el solvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna para proporcionar N⁴-(4-metoxifenil)-N²-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-5-nitropirimidina-2,4-diamina; rendimiento: 59% (0.5 g, sólido de color amarillo); LCMS: (Método A) 425.2 (M+H).

Etapas 2:

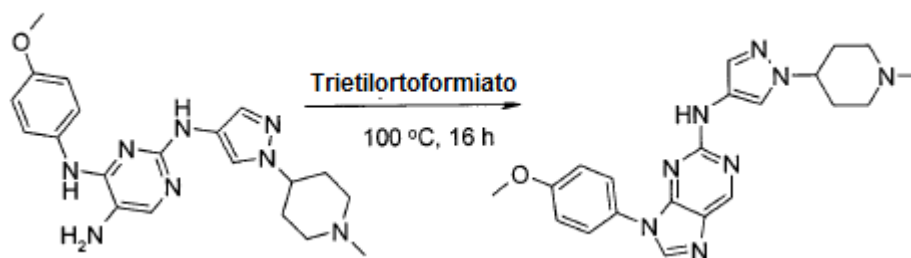
N4-(4-metoxifenil)-N2-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidina-2,4,5-triamina



Procedimiento: A una mezcla de N4-(4-metoxifenil)-N2-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-5-nitropirimidina-2,4-diamina (0.5 g, 0.0011 mol), en CH₃OH (20 mL) se adicionó Pd/C (10%, 150 mg) y se hidrogenó en atmósfera de H₂, durante 5h. Después de completarse la reacción como se evidenció por TLC, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con CH₃OH (10 mL). El filtrado se concentró para obtener el compuesto deseado N4-(4-metoxifenil)-N2-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-2-amina; rendimiento: 69% (0.3 g, sólido gomoso de color marrón pálido); LCMS: (Método A) 395.0 (M+H).

Etapa 3:

9-(4-metoxifenil)-N-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-2-amina



Procedimiento: A una solución agitada de N4-(4-metoxifenil)-N2-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-2-amina (0.25 g, 0.00076 mol) se adicionó trietil ortoformiato (5 mL, 9.7 mol) y se calentó a 100°C. Después de 16 h el solvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna para proporcionar 9-(4-metoxifenil)-N-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-2-amina; rendimiento: 49% (122 mg, sólido de color blanco crema); LCMS: (Método A) 405.3 (M+H), RT 2.29 min, 95.9% (Max), 95.4% (254 nm); HPLC: (Método A) RT 2.27 min 98.5%, (Max), 98.3% (254 nm);

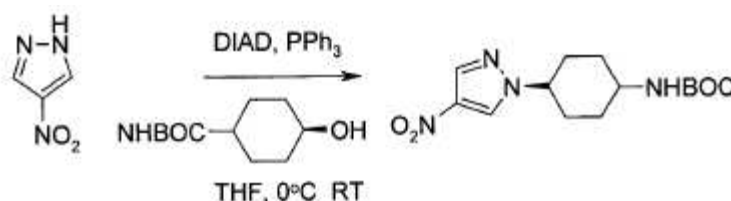
¹H RMN: 400 MHz, DMSO-d₆: δ [ppm] 9.61 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.80 (d, J= 8.8 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.18 (d, J= 8.9 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.05-3.97 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.84-2.82 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.06-2.00 (m, 4H), 1.88-1.81 (m, 2H).

Ejemplo 17

Síntesis de N-(1-(4-aminociclohexil)-1H-pirazol-4-il)-9-(4-etoxifenil)-9H-purin-2-amina clorhidrato ("A17")

Etapa 1:

tert-butil (4-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)ciclohexil)carbamato

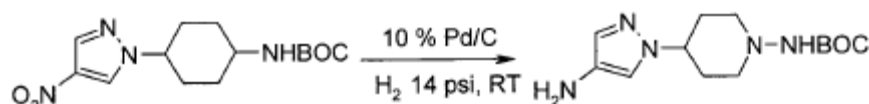


Procedimiento: se adicionó gota a gota DIAD (2.3 mL, 0.0132 mol) a una solución agitada de 4-nitro pirazol (1.0 g, 0.0088 mol), trans-4-Boc-amino-ciclohexanol (2.09 g, 0.00972 mol) y PPh₃ (3.47 g, 0.0132 mol) en THF (50 mL)

enfriado a 0°C en atmósfera de N₂. La solución resultante se agitó a 0°C, durante 10 minutos, luego se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con hexano (80 mL) y EtOAc (20 mL) y luego se agitó vigorosamente. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con hexano. Los filtrados combinados se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía para proporcionar 1-metil-4-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)piperidina; rendimiento: 36% (1 g, sólido de color amarillo pálido); LCMS: (Método A) 311.0 (M+H).

Etapa 2:

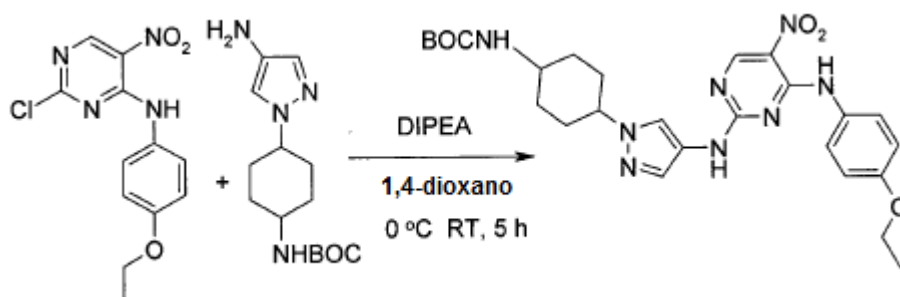
tert-butil (4-(4-amino-1H-pirazol-1-il)ciclohexil)carbamato



Procedimiento: tert-butil (4-(4-nitro-1 H-pirazol-1-il) ciclohexil)carbamato (1 g, 0.0032 mol), se disolvió en CH₃OH (20 mL) y se adicionó Pd/C (10%, 300 mg) y se hidrogenó bajo un balón de H₂ (14 psi), durante 5 h. Después de completarse la reacción como se evidenció por TLC, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite y se lavó con CH₃OH (10 mL). El filtrado se concentró para obtener el compuesto deseado tert-butil (4-(4-amino-1 H-pirazol-1-il) ciclohexil) carbamato; rendimiento: 51% (0.5 g, líquido de color amarillo); LCMS: (Método A) 281.1 (M+H).

Etapa 3:

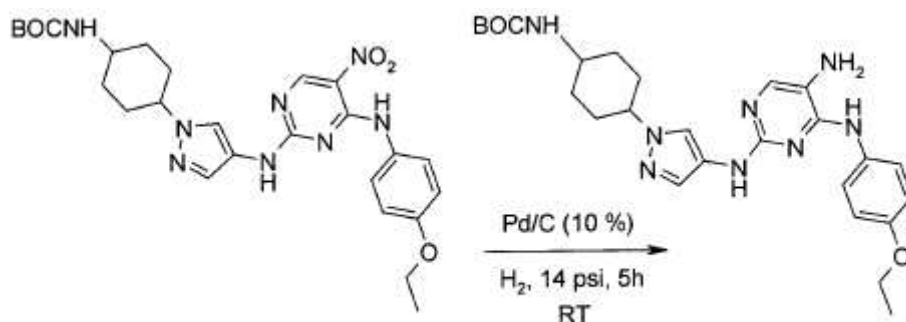
tert-butil (4-(4-((4-(4-etoxifenil)amino)-5-nitropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)ciclohexil)carbamato



Procedimiento: A una solución agitada de 2-cloro-N-(4-etoxifenil)-5-nitro-pirimidin-4-amina (0.5 g, 0.0018 mol) en 1,4-dioxano (10 mL) a 0°C se le adicionó una solución de tert-butil (4-(4-amino-1 H-pirazol-1-il)ciclohexil)-carbamato (0.51 g, 0.0018 mol), DIPEA (0.63 mL, 0.036 mol) en 1,4-dioxano (2 mL) y se dejó agitar, durante 5 h. Después de completarse la reacción como se evidenció por TLC, el solvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna para proporcionar tert-butil (4-(4-((4-(4-etoxifenil) amino)-5-nitro pirimidin-2-il) amino)-1H-pirazol-1-il)-ciclohexil)carbamato; rendimiento: 51% (0.5 g, sólido de color amarillo); LCMS: (Método A) 539.2 (M+H).

Etapa 4:

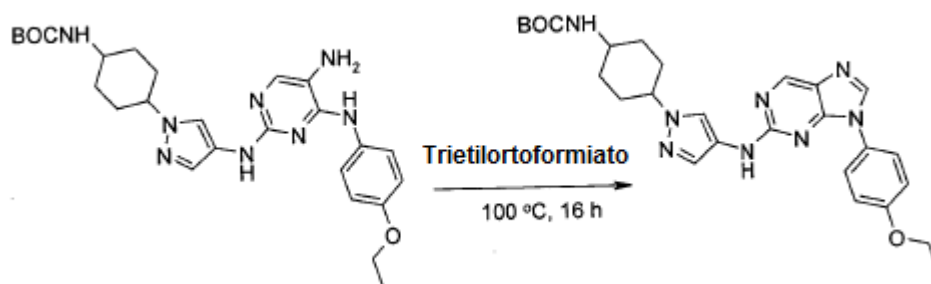
tert-butil (4-(4-((5-amino-4-((4-etoxifenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il) ciclohexil)carbamato



Procedimiento: A una mezcla de tert-butil (4-(4-((4-(4-etoxifenil) amino)-5-nitropirimidin-2-il) amino)-1H-pirazol-1-il)ciclohexil)carbamato (0.5 g, 0.00092 mol), en CH₃OH (20 mL) se adicionó Pd/C (10%, 300 mg) y se hidrogenó en atmósfera de H₂, durante 5 h. Después de completarse la reacción como se evidenció por TLC, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con CH₃OH (10 mL). El filtrado se concentró para obtener el compuesto deseado tert-butil (4-(4-((5-amino-4-((4-etoxifenil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)ciclohexil)carbamato; rendimiento: 66 % (0.3 g, sólido gomosos de color marrón pálido); LCMS: (Método A) 509.2 (M+H).

Etapa 5:

tert-butil (4-(4-((9-(4-etoxifenil)-9H-purin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-ciclohexil)carbamato

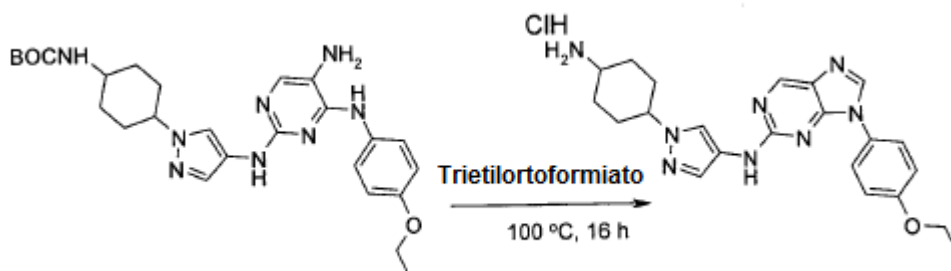


Procedimiento: A una solución agitada de tert-butil (4-(4-((5-amino-4-((4-etoxi-fenil)amino)pirimidin-2-il) amino)-1H-pirazol-1-il)ciclohexil)carbamato (0.3 g, 0.00058 mol) se adicionó trietil ortoformiato (5 mL, 9.7 mol) y se calentó a 100°C. Después de 16 h el solvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna para proporcionar tert-butil (4-(4-((9-(4-etoxifenil)-9H-purin-2-il) amino)-1H-pirazol-1-il)ciclohexil)-carbamato;

rendimiento: 53 % (160 mg, sólido de color blanco crema); LCMS: (Método A) 519.2 (M+H).

Etapa 6:

N-(1-(4-aminociclohexil)-1H-pirazol-4-il)-9-(4-etoxifenil)-9H-purin-2-amina clorhidrato



Procedimiento: Una solución agitada de tert-butil (4-(4-((9-(4-etoxifenil)-9H-purin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)ciclohexil) carbamato (160 mg, 0.00030 mol) en DCM (10 mL) se enfrió a 0°C, a continuación, 5 mL de HCl en 1,4 dioxano se adicionaron a la mezcla de reacción y se mantuvieron, durante 2 h a temperatura ambiente, a continuación, el solvente se retiró a presión reducida, se trituró con éter dietílico para proporcionar N-(1-(4-aminociclohexil)-1H-pirazol-4-il)-9-(4-etoxifenil)-9H-purin-2-amina clorhidrato;

rendimiento: 85% (120 mg, sólido de color blanco crema); LCMS: (Método A) 419.3 (M+H), RT 2.65 min, 98.1% (Max), 97.9% (254 nm); HPLC: (Método A) RT 2.66 min 97.7%, (Max), 96.5% (254 nm);

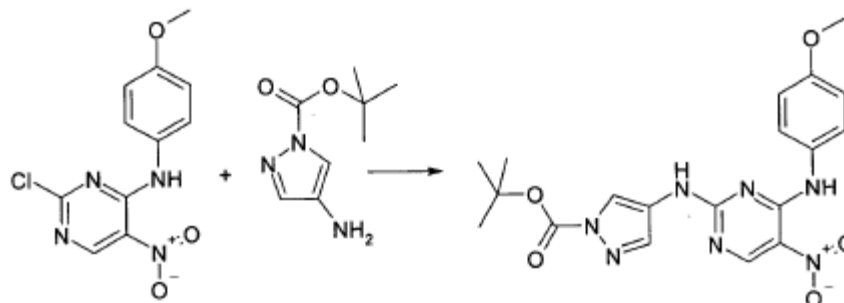
¹H RMN: 400 MHz, DMSO-d₆: δ [ppm] 9.68 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 8.02 (s, 1H), 7.76 (d, J= 8.8 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.15 (d, J= 8.9 Hz, 2H), 4.20 (s, 1H), 4.12-4.10 (m, 2H), 2.23-2.21 (m, 2H), 1.09-1.85 (m, 4H), 1.78-1.67 (m, 2H), 1.37 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

Ejemplo 18

Síntesis de [9-(4-metoxi-fenil)-9H-purin-2-il]-(1 H-pirazol-4-il)-amina ("A18")

Etapa 1:

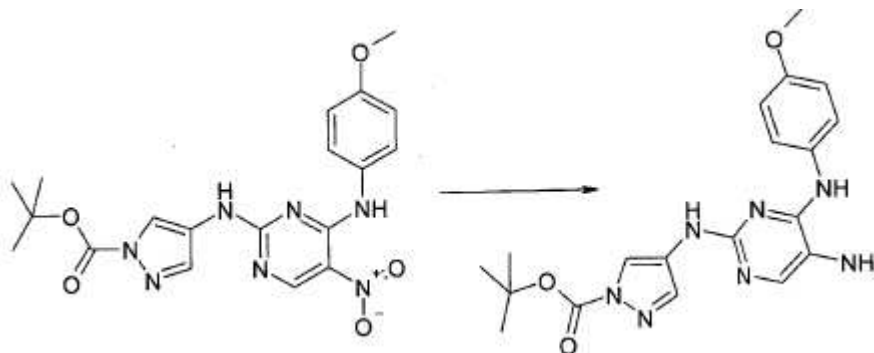
tert-butil éster del ácido 4-[4-(4-metoxi-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-2-ilamino]-pirazol-1-carboxílico



- 5 Procedimiento: 2-cloro-5-nitro-pirimidin-4-il)-(4-metoxi-fenil)-amina (223,20 mg; 0,80 mmol; 1,00 eq.) y tert-butil éster del ácido 4-amino-pirazol-1-carboxílico (160,27 μ g; 0,87 mmol; 1,10 eq.) se pesaron en un vial de reacción. A continuación, se adicionaron N-etildisopropilamina (148,76 mL; 0,87 mmol; 1,10 eq.) y 1,4-dioxano (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante seis horas. Se adicionó agua a la mezcla de reacción. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó a vacío para proporcionar tert-butil éster del ácido 4-[4-(4-metoxi-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-2-ilamino]-pirazol-1-carboxílico; rendimiento: 286 mg de cristales de color naranja (84%); condiciones B HPLC/MS: 428.2 (M+H), RT 2.443 min.

Etapa 2:

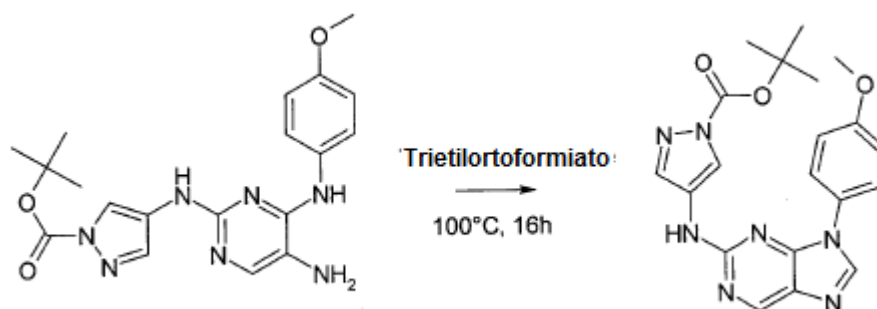
tert-butil éster del ácido 4[5-Amino-4-(4-metoxi-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-pirazol-1-carboxílico



- 15 Procedimiento: A una mezcla de tert-butil éster del ácido 4-[4-(4-metoxi-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-2-ilamino]-pirazol-1-carboxílico (0.278 g, 0.00065 mol) en CH₃OH (5 mL) y THF (5 mL) se le adicionó Pd/C (5%, 300 mg) y la mezcla se hidrógeno en atmósfera de H₂, durante 5 h. Después de completarse la reacción como se evidenció por HPLC, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con CH₃OH (10 mL). El filtrado se concentró para obtener el compuesto deseado tert-butil éster del ácido 4-[5-amino-4-(4-metoxi-fenil-amino)-pirimidin-2-ilamino]-pirazol-1-carboxílico; rendimiento: 245 mg de cristales de color gris (95%); HPLC/MS condiciones A: 398.2 (M+H), RT 1.436 min.

Etapa 3:

4[9-(4-Metoxi-fenil)-9H-purin-2-ilamino]-pirazol-1-carboxílico tert-butil éster del ácido

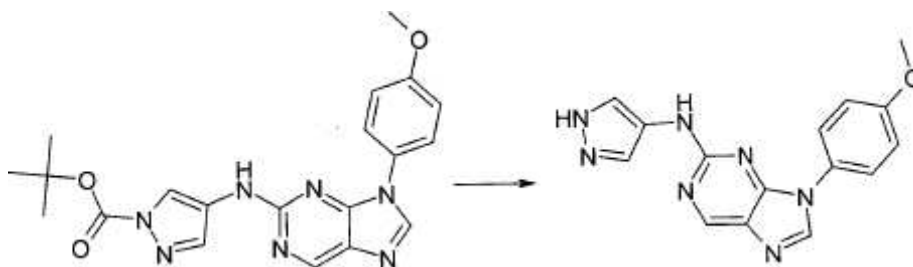


Procedimiento: tert-butil éster del ácido 4-[5-amino-4-(4-metoxi-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-pirazol-1-carboxílico (39,74 mg; 0,10 mmol; 1,00 eq.) se pesó en un vial de reacción. A continuación, se adiciona dietoximetoxi-etano (0,95 mL). Por último, la mezcla de reacción se agitó a 100°C, durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó a través de cromatografía utilizando diclorometano/metanol: 95/5; rendimiento: 64 mg de material de color blanco (95%);

HPLC/MS condiciones A: 408.2 (M+H), RT 1.799 min.

Etapas 4:

[9-(4-metoxi-fenil-9H-purin-2-il)]-(1H-pirazol-4-il)-amina



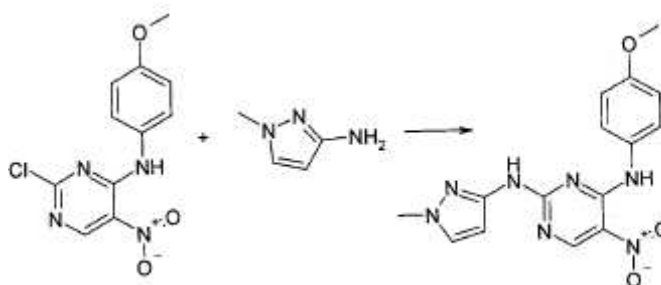
Procedimiento: tert-butil éster del ácido 4-[9-(4-Metoxi-fenil)-9H-purin-2-ilamino]-pirazol-1-carboxílico (60,00 mg; 0,15 mmol; 1,00 eq.) se disolvió en 1,4-dioxano (3 mL). A continuación, se adicionó HCl en dioxano (288,00 mL; 9,40 mmol; 63,83 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos días. Se realizó una extracción con DCM e hidróxido de sodio. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se concentró y se evaporó a vacío; Rendimiento: 45 mg de material de color amarillo (99%); condiciones A de HPLC/MS: 308.2 (M+H), RT 1.448 min; ¹H RMN: (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9.50 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.45 (s, 1 H), 7.78 (m, 4H), 7.17 (d, 2H), 3.86 (s, 3H).

Ejemplo 19

Síntesis de [9-(4-metoxi-fenil)-9H-purin-2-il]-(1-metil-1 H-pirazol-3-il)-amina ("A19")

Etapas 1:

N4-(4-metoxi-fenil)-N2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-nitro-pirimidina-2,4-diamina

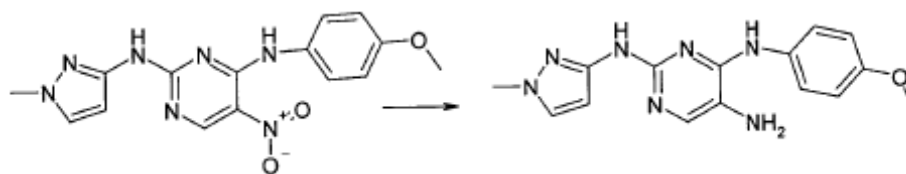


Procedimiento: (2-cloro-5-nitro-pirimidin-4-il)-(4-metoxi-fenil)-amina (561,33 mg; 2,00 mmol; 1,00 eq.) se disolvió en 1,4-dioxano (4 mL). A continuación, se adicionaron 1-metil-1H-pirazol-3-ilamina (220,27 mg; 2,20 mmol; 1,10 eq.) y N-etildiisopropilamina (374,13 μ L; 2,20 mmol; 1,10 eq.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. Se adicionó agua a la mezcla de reacción. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó a vacío para proporcionar N4-(4-metoxi-fenil)-N2-(1-metil-1 H-pirazol-3-il)-5-nitro-pirimidina-2,4-diamina; rendimiento: 598 mg de cristales de color amarillo (88%);

Condiciones B HPLC/MS: 342.1 (M+H), RT 2.086 min.

Etapas 2:

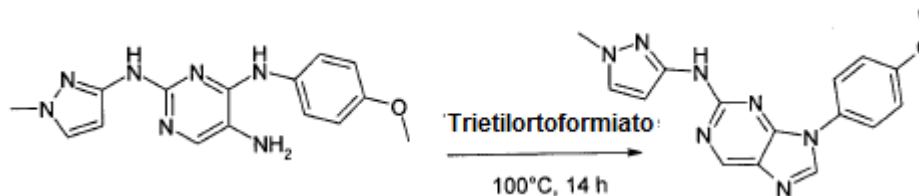
N4-(4-metoxi-fenil)-N2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-pirimidina-2,4,5-triamina



Procedimiento: A una mezcla de N4-(4-metoxi-fenil)-N2-(1-metil-1 H-pirazol-3-il)-5-nitro-pirimidina-2,4-diamina (0.6 g, 0.00018 mol) en THF (10 mL) se le adicionó Pd/C (5 %, 200 mg) y la mezcla se hidrogenó en atmósfera de H₂, durante 19h. Después de completarse la reacción como se evidenció por HPLC, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con CH₃OH (10 mL). El filtrado se concentró para obtener el compuesto deseado N4-(4-metoxifenil)-N2-(1-metil-1 H-pirazol-3-il)-pirimidina-2,4,5-triamina; rendimiento: 560 mg de material de color marrón; condiciones A HPLC/MS: 312.2 (M+H), RT 1.324 min.

Etapas 3:

[9-(4-metoxi-fenil)-9H-purin-2-il]-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



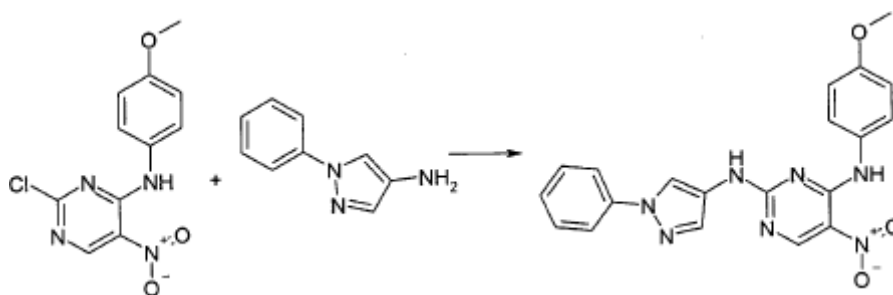
Procedimiento: N4-(4-metoxi-fenil)-N2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-pirimidina-2,4,5-triamina (155,67 mg; 0,50 mmol; 1,00 eq.) se pesó en un vial de reacción. A continuación, se adicionó dietoximetoxi-etano (4,8 mL). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se secó a vacío; rendimiento: 145 mg de material de color beige; condiciones A HPLC/MS: LCMS: 322.2 (M + H), RT 1.559 min; ¹H RMN: (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9.76 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 7.84 - 7.74 (m, 2H), 7.52 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.20 - 7.10 (m, 2H), 6.58 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.74 (s, 3H).

Ejemplo 20

Síntesis de [9-(4-metoxi-fenil)-9H-purin-2-il]-(1-fenil-1 H-pirazol-4-il)-amina ("A20")

Etapas 1:

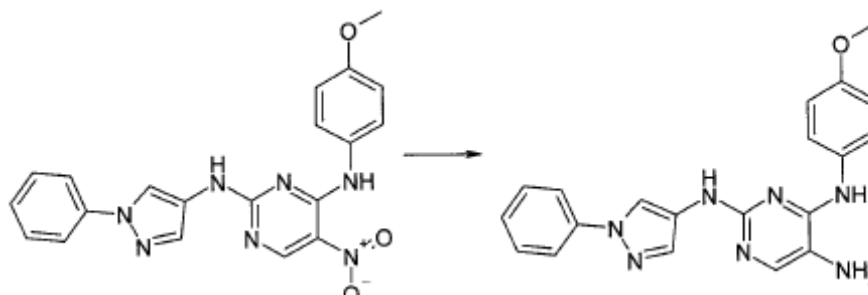
N4-(4-metoxi-fenil)-5-nitro-N2-(1-fenil-1H-pirazol-4-yl)-pirimidina-2,4-diamina



Procedimiento: (2-cloro-5-nitro-pirimidin-4-il)-(4-metoxi-fenil)-amina (561,33 mg; 2,00 mmol; 1,00 eq.) y 1-fenil-1H-pirazol-4-ilamina (350,21 mg; 2,20 mmol; 1,10 eq.) se pesaron en un vial de reacción. A continuación, se adicionaron N-etildisopropilamina (374,13 μ L; 2,20 mmol; 1,10 eq.) y 1,4-dioxano (6 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, durante 14 h. Se adicionó agua a la mezcla de reacción. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó a vacío para proporcionar el compuesto deseado; rendimiento: 857 mg de sólido de color amarillo; condiciones B HPLC/MS: LCMS:404.1 (M+H), RT 2.499 min.

Etapa 2:

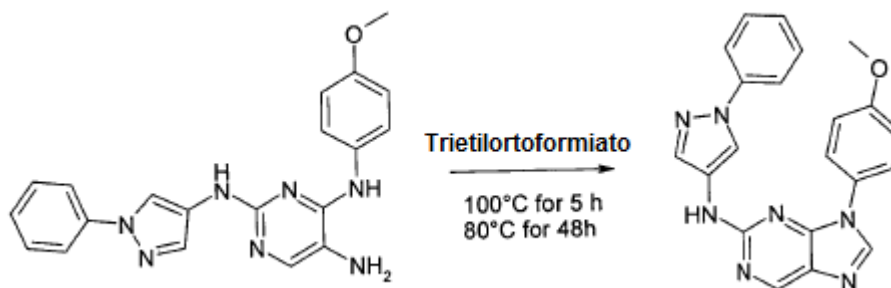
N4-(4-metoxi-fenil)-N2-(1-fenil-1H-pirazol-4-il)-pirimidina-2,4,5-triamina



Procedimiento: A una mezcla N4-(4-metoxi-fenil)-5-nitro-N2-(1-fenil-1H-pirazol-4-il)-pirimidina-2,4-diamina (0.1 g, 0.00025 mol) en THF (10 mL) se le adicionó Pd/C (5%, 200 mg) y la mezcla se hidrogenó en atmósfera de H₂, durante 15 h. Después de completarse la reacción como se evidenció por HPLC, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con CH₃OH (10 mL). El filtrado se concentró para obtener el compuesto deseado N4-(4-metoxi-fenil)-N2-(1-fenil-1 H-pirazol-4-il)-pirimidina-2,4,5-triamina; rendimiento: 93 mg de sólido de color verde; condiciones A HPLC/MS: 374.2 (M+H), RT. 1.447 min.

Etapa 3:

[9-(4-metoxi-fenil)-9H-purin-2-il]-(1-fenil-1H-pirazol-4-il)-amina



Procedimiento: N4-(4-metoxi-fenil)-N2-(1-fenil-1H-pirazol-4-il)-pirimidina-2,4,5-triamina (302 mg; 0,81 mmol; 1,00 eq.) se pesaron en un vial de reacción. A continuación, se adicionó dietoximetoxi-etano (7,70 mL). La mezcla de reacción se agitó a 100°C, durante 5 horas y 48 h a 80°C. La mezcla de reacción se concentró y purificó por cromatografía utilizando diclorometano/metanol: 95/5; rendimiento: 140 mg de sólido de color blanco (45%); HPLC/MS condiciones A: 384.2 (M+H), RT 1.896 min; ¹H RMN: (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9.83 (s, 1 H), 8.91 (s, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 7.84 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.78 (s, 1 H), 7.68 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.33 - 7.26 (m, 1 H), 7.22 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H).

Condiciones C HPLC/MS para los ejemplos 21-31:

columna: Chromolith PerformanceROD RP-18e, 100 x 3 mm

gradiente: A:B = 99:1 a 0:100 in 3.5 min

velocidad de flujo: 2.0 mL/min

5 eluyente A: agua + ácido fórmico al 0.05%

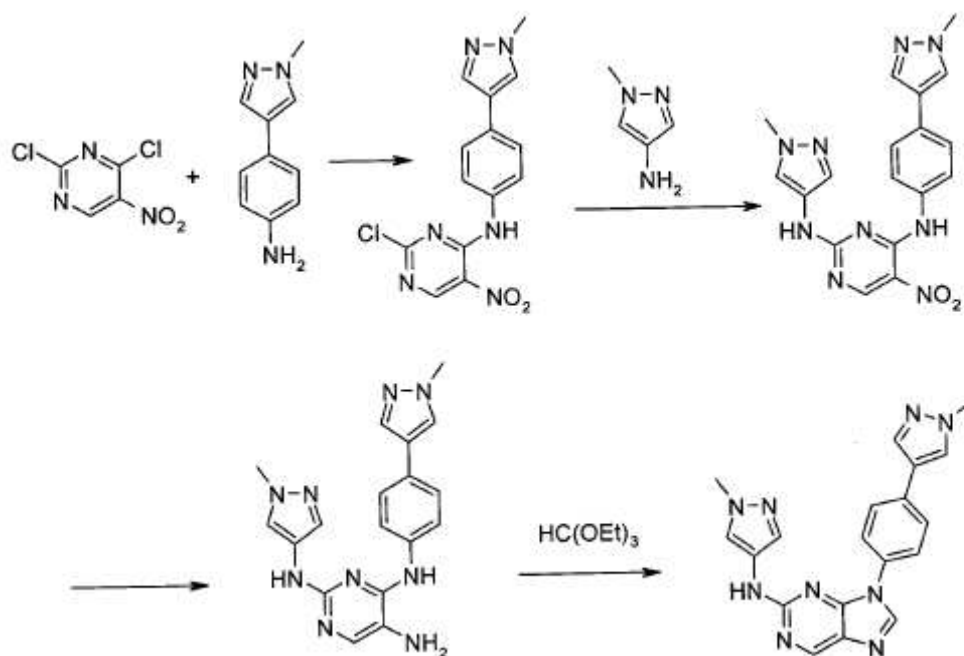
Eluyente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0.04%

longitud de onda: 220 nm

espectrometría de masas: modo positivo

Ejemplo 21

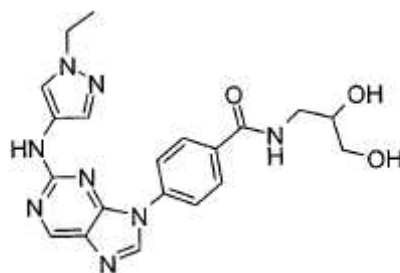
10 Síntesis de (1-metil-1H-pirazol-4-il)-{9-[4-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)-fenil]-9H-purin-2-il}-amina ("A21")



La síntesis se realiza análogamente a los ejemplos previos (1, 2, 3, 4, 5);

LC/MS (método A) 2.66 min, [M+H] 372.

El compuesto N-(2,3-dihidroxi-propil)-4-[2-(1-etil-1H-pirazol-4-ilamino)-purin-9-il]-benzamida ("A22")

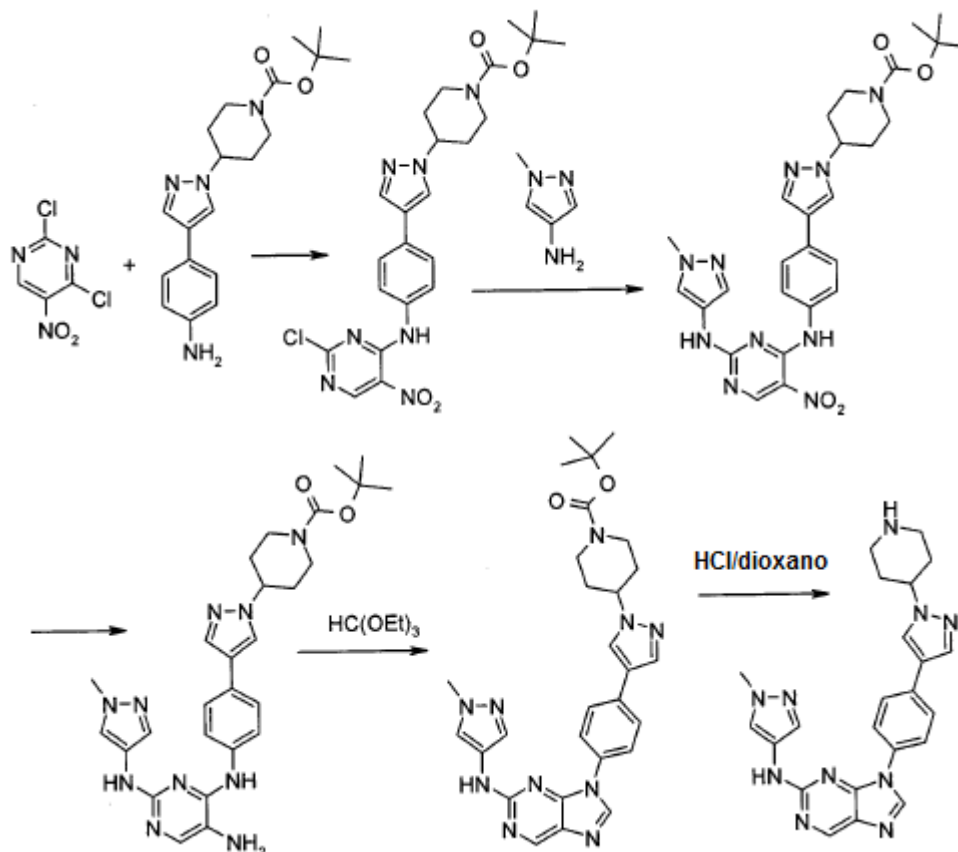


15

se prepara de forma análoga; LC/MS (método A) 3.38 min, [M+H] 423.

Ejemplo 22

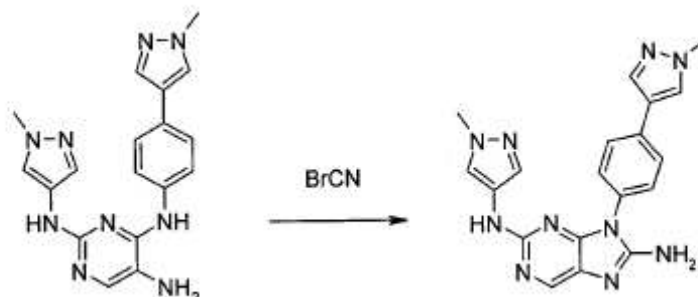
Síntesis de (1-metil-1H-pirazol-4-il)-{9-[4-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-fenil]-9H-purin-2-il}-amina ("A23")



La síntesis se realiza análogamente a los ejemplos previos (1, 2, 3, 4, 5); "A23" trifluoracetato: LC/MS (método A) 2.25 min, [M+H] 441.

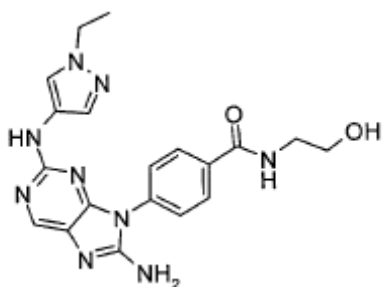
Ejemplo 23

Síntesis de N2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-9H-purina-2,8-diamina ("A24")



La reacción se realiza de forma análoga al ejemplo 7; LC/MS (método A) 2.16 min, [M+H] 387.

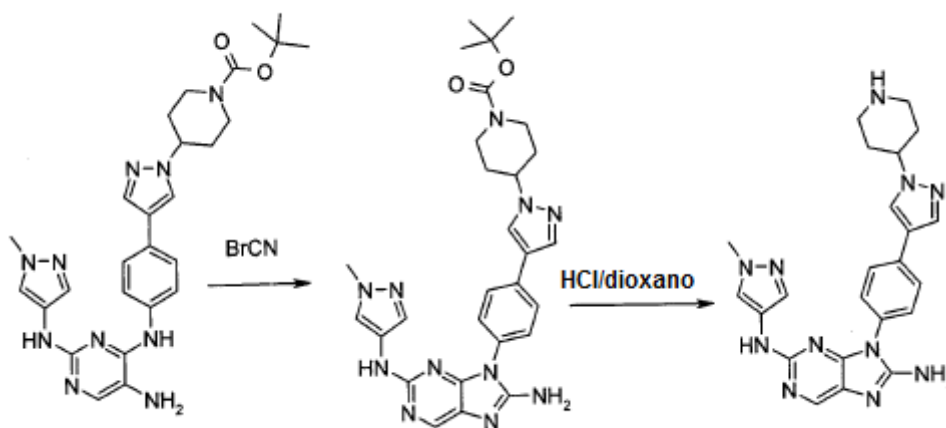
10 El compuesto 4-[8-amino-2-(1-etil-1H-pirazol-4-ilamino)-purin-9-il]-N-(2-hidroxi-etil)-benzamida ("A25")



se prepara de forma análoga; LC/MS(método A) 2.87 min, [M+H] 458.

Ejemplo 24

Síntesis de N2-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)-9-[4-(1-piperidin-4-il-1 H-pirazol-4-il)-fenil]-9H-purina-2,8-diamina ("A26")

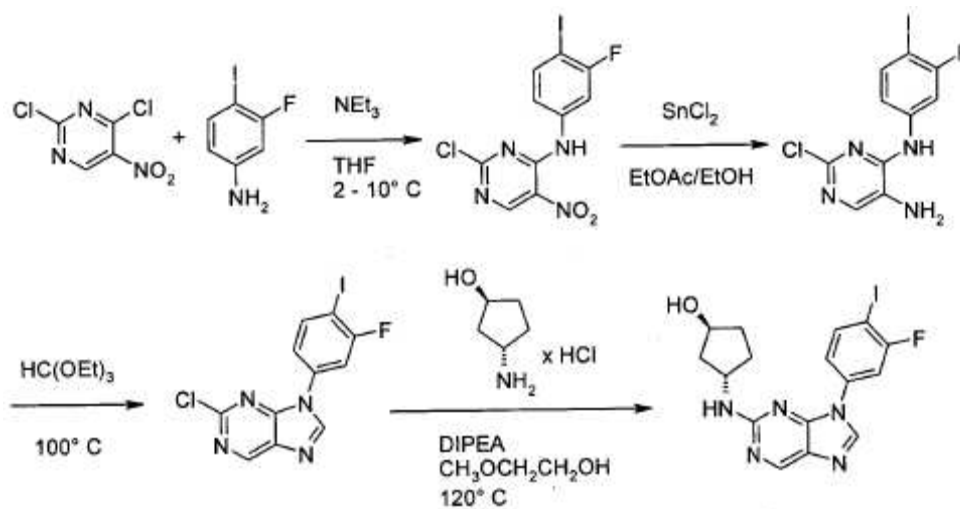


5

La reacción se realiza de forma análoga al ejemplo 7; LC/MS (método A) 1.83 min, [M+H] 456.

Ejemplo 25

Síntesis de (trans)-3-[9-(3-fluoro-4-yodo-fenil)-9H-purin-2-ilamino]-ciclopentanol ("A27")



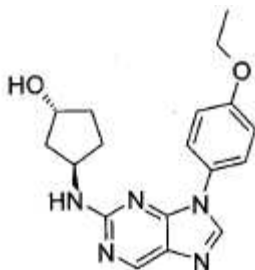
A una solución agitada de 2,4-dicloro-5-nitro-pirimidina (7.56 g, 39.0 mmol) en THF (150 mL) se adiciona una solución de 3-fluoro-4-yodo-anilina (9.24 g, 39.0 mmol) en THF (150 mL) gota a gota y bajo enfriamiento externo con hielo. A continuación, todavía bajo enfriamiento, se adiciona lentamente trietilamina (5.40 mL, 39.0 mmol). La mezcla de reacción se agita, durante 30 minutos a 2-10° C y a continuación, se deja que alcance la temperatura ambiente. Los sólidos se separan por filtración y se lavó con THF. El filtrado se evapora y se tritura con agua. Los sólidos se separan por filtración, se lavan con agua y se secan a vacío para proporcionar (2-cloro-5-nitro-pirimidin-4-il)-(3-fluoro-4-yodo-fenil)-amina; HPLC/MS 3.13 min (C), [M+H] 395.

A una solución de (2-cloro-5-nitro-pirimidin-4-il)-(3-fluoro-4-yodo-fenil)-amina (15.33 g, 38.9 mmol) en una mezcla de acetato de etilo (200 mL) y etanol (50 mL) se adiciona cloruro de estaño(II) (11.1 g, 58.3 mmol) y la mezcla de reacción se agita, durante 90 minutos a 70°C. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se basificó con solución saturada de carbonato de sodio, se filtró sobre una almohadilla de Celite y el residuo se lava con acetato de etilo. La fase orgánica del filtrado se separa, se seca sobre sulfato de sodio y evaporó. El residuo se somete a cromatografía en una columna de sílica gel con ciclohexano/acetato de etilo como eluyente para proporcionar 2-cloro-N4-(3-fluoro-4-yodo-fenil)-pirimidina-4,5-diamina como sólido de color naranja; HPLC/MS 2.78 min (C), [M+H] 365.

Una solución de 2-cloro-N4-(3-fluoro-4-yodo-fenil)-pirimidina-4,5-diamina (2.60 g, 7.13 mmol) en trietil ortoformiato (70 mL) se calienta a 100°C y se agita a esta temperatura, durante 18 horas. La mezcla de reacción se evapora in vacuo y el residuo se cristaliza a partir de acetato de etilo para proporcionar 2-cloro-9-(3-fluoro-4-yodo-fenil)-9H-purina como cristales de color beige; HPLC/MS 2.77 min (C), [M+H] 375. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.23 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.15 (dd, J = 8.5, 7.1 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.65 (ddd, J = 8.5, 2.4, 0.6 Hz, 1H).

A una solución de 2-cloro-9-(3-fluoro-4-yodo-fenil)-9H-purina (1.16 g, 3.08 mmol) en 2-metoxietanol (40 mL) se le adicionan trans-3-amino-ciclopentanol clorhidrato (466 mg, 3.30 mmol) y N-etildiisopropilamina (1.05 mL, 6.17 mmol). La mezcla se calienta a 120°C y se agitó a esta temperatura, durante 30 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y evaporó. El residuo se somete a cromatografía en una columna de sílica gel con acetato de etilo/metanol como eluyente para proporcionar trans-3-[9-(3-fluoro-4-yodofenil)-9H-purin-2-ilamino]-ciclopentanol como sólido de color beige; HPLC/MS 2.33 min (C), [M+H] 440; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8.72 (s, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 8.08 (dd, J = 9.8, 2.4 Hz, 1 H), 8.04 (dd, J = 8.5, 7.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.29 (bs, 1 H), 4.45 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 4.36 (bs, 1H), 4.21 (dq, J = 6.1, 3.1 Hz, 1 H), 2.19 - 2.04 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.71 (dt, J = 13.3, 6.6 Hz, 1H), 1.49 (m, 2H).

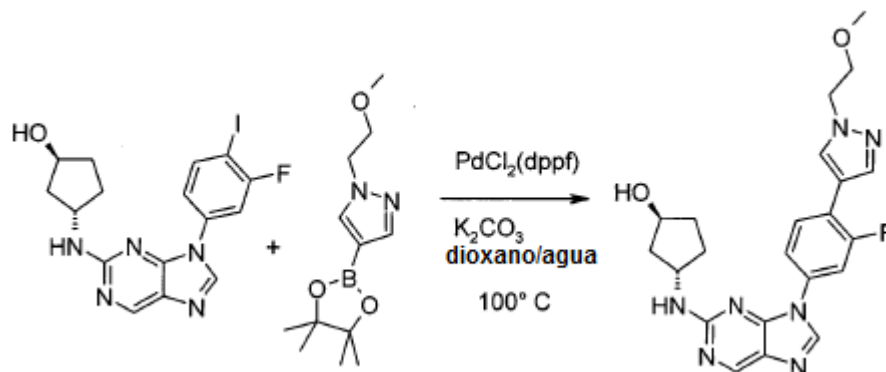
El compuesto (trans)-3-[9-(4-etoxi-fenil)-9H-purin-2-ilamino]-ciclopentanol ("A28")



se prepara de forma análoga; HPLC/MS 2.07 min (B), [M+H] 340.

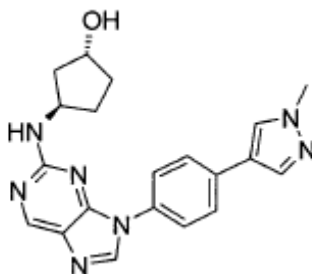
Ejemplo 26

Síntesis de (trans)-3-(9-[3-fluoro-4-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil]-9H-purin-2-ilamino)-ciclopentanol ("A29")



A una solución de trans-3-[9-(3-fluoro-4-yodo-fenil)-9H-purin-2-ilamino]-ciclopentanol (176 mg, 0.40 mmol), 1-(2-metoxi-etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (131 mg, 0.52 mmol) en dioxano (7 mL) se adicionan agua (0.7 mL) y carbonato de potasio (166 mg, 1.20 mmol). La mezcla se purga con nitrógeno y se calienta a 80°C. Se adiciona aducto dicloro[1,1'-bis(di-fenilfosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano (33 mg, 0.04 mmol) y la mezcla se agita en un vial de reacción cerrado durante dos horas a 100°C. Se deja que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente y se evapora. El residuo se somete a cromatografía en una columna de sílica gel con diclorometano/metanol como eluyente para proporcionar trans-3-(9-{3-fluoro-4-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-9H-purin-2-ilamino)-ciclopentanol como polvo de color beige; HPLC/MS 2.06 min (C), [M+H] 438; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, TFA -d₃): δ [ppm] 9.12 (s, 1 H), 9.06 (s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 8.01 (t, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.95 (d, J = 12.2 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 4.43 (p, J = 7.4 Hz, 1 H), 4.37 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 4.30 (dp, J = 5.9, 2.9 Hz, 1 H), 3.77 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.33 - 2.20 (m, 1 H), 2.04 (ddd, J = 13.5, 7.6, 3.0 Hz, 1H), 2.01 - 1.92 (m, 1H), 1.83 (ddd, J = 13.2, 7.2, 5.9 Hz, 1 H), 1.68 - 1.51 (m, 2H).

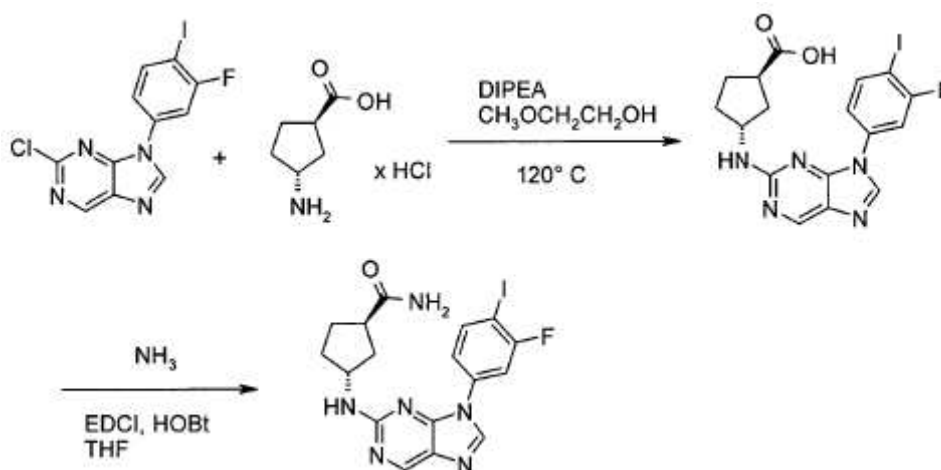
El compuesto (trans)-3-[9-[4-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-9H-purin-2-ilamino]-ciclopentanol ("A30")



se prepara de forma análoga; HPLC/MS 1.66 min (A), [M+H] 376.

Ejemplo 27

Síntesis de amida del ácido (1 R,3R)-3-[9-(3-fluoro-4-yodo-fenil)-9H-purin-2-ilamino]-ciclopentanocarboxílico ("A31 ")

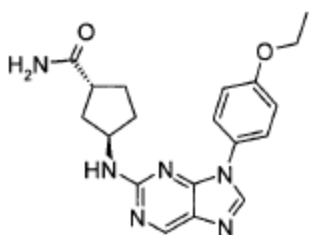


A una solución de 2-cloro-9-(3-fluoro-4-yodo-fenil)-9H-purina (1.12 g, 3.00 mmol) en 2-metoxietanol (40 mL) se adicionan ácido (1R,3R)-3-amino-ciclopentano-carboxílico clorhidrato (488 mg, 3.00 mmol) y N-etildiisopropilamina (1.07 mL, 6.3 mmol). La mezcla se calienta a 120°C y se agita a esta temperatura, durante 40 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se evapora. El residuo se somete a cromatografía en una columna de sílica gel con acetato de etilo/metanol como eluyente para proporcionar ácido (1R,3R)-3-[9-(3-fluoro-4-yodo-fenil)-9H-purin-2-ilamino]-ciclopentanocarboxílico como un sólido de color marrón oscuro; HPLC/MS 2.45 min (C), [M+H] 468.

A una solución del ácido (1R,3R)-3-[9-(3-fluoro-4-yodo-fenil)-9H-purin-2-ilamino]-ciclopentanocarboxílico (406 mg, 0.87 mmol) en THF (10 mL) se le adicionan N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida clorhidrato (334 mg, 1.74 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (235 mg, 1.74 mmol) y amoníaco como una solución 0.5 M en dioxano (8.9 mL, 4.4 mmol). La mezcla de reacción se agita, durante 16 horas a temperatura ambiente. A continuación, se evapora y se somete a partición entre acetato de etilo y solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se somete a cromatografía en una columna de sílica gel con diclorometano/metanol como eluyente para proporcionar amida del ácido (1R,3R)-3-[9-(3-fluoro-4-yodo-fenil)-9H-purin-2-ilamino]-ciclopentanocarboxílico como un polvo de color marrón; HPLC/MS 2.25 min (C), [M+H] 467; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8.74 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.08 (dd, J = 9.8, 2.4 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 8.6, 7.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.26 (s, 1H), 2.77 (p, J = 8.0 Hz, 1H), 2.04 (m, 2H), 1.92 (td, J = 8.3, 4.5 Hz, 1H), 1.78 (ddd, J = 13.4, 8.7, 5.3 Hz, 1H), 1.73 - 1.53 (m, 2H).

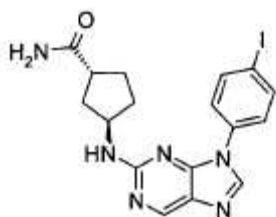
Los siguientes compuestos se preparan de forma análoga:

amida del ácido (1R,3R)-3-[9-(4-etoxi-fenil)-9H-purin-2-ilamino]-ciclopentanocarboxílico ("A32")



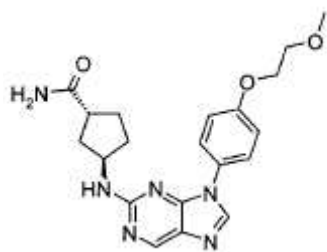
HPLC/MS 1.55 min (A), [M+H] 385;

amida del ácido (1R,3R)-3-[9-(4-yodo-fenil)-9H-purin-2-ilamino]-ciclopentanocarboxílico ("A33")



HPLC/MS 1.62 min (A), [M+H] 449;

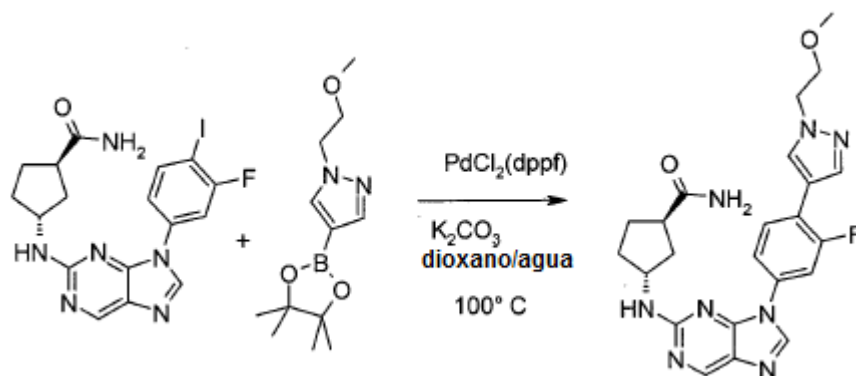
amida del ácido (1R,3R)-3-[9-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-9H-purin-2-ilamino]-ciclopentanocarboxílico ("A34")



HPLC/MS 1.45 min (A), [M+H] 397.

Ejemplo 28

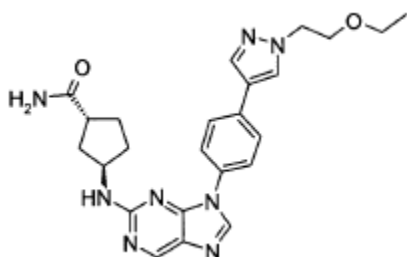
5 Síntesis de amida del ácido (1R,3R)-3-[9-[3-fluoro-4-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil]-9H-purin-2-ilamino]-ciclopentanocarboxílico ("A35")



10 A una solución de amida del ácido (1R,3R)-3-[9-(3-fluoro-4-yodo-fenil)-9H-purin-2-ilamino]-ciclopentanocarboxílico (117 mg, 0.25 mmol), 1-(2-metoxi-etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (80.7 mg, 0.32 mmol) en dioxano (5 mL) se le adicionan agua (0.5 mL) y carbonato de potasio (103 mg, 0.74 mmol). La mezcla se purga con nitrógeno y se calienta a 80°C. Se adiciona el aducto dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano (20 mg, 0.02 mmol) y la mezcla se agita en un vial de reacción cerrado durante tres horas a 100°C. Se deja que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente y evaporó. El residuo se somete a cromatografía en una columna de sílica gel con diclorometano/metanol como eluyente para proporcionar amida del ácido (1R,3R)-3-[9-[3-fluoro-4-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil]-9H-purin-2-ilamino]-ciclopentanocarboxílico como un polvo de color marrón; HPLC/MS 2.01 min (C), [M+H] 465; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8.74 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.22 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.33 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 4.28 (s, 1H), 3.74 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.78 (p, J = 8.0 Hz, 1H), 2.04 (m, 2H), 1.93 (dtd, J = 11.9, 7.8, 4.5 Hz, 1H), 1.87 - 1.77 (m, 1H), 1.73 - 1.56 (m, 2H).

El siguiente compuesto se prepara de forma análoga:

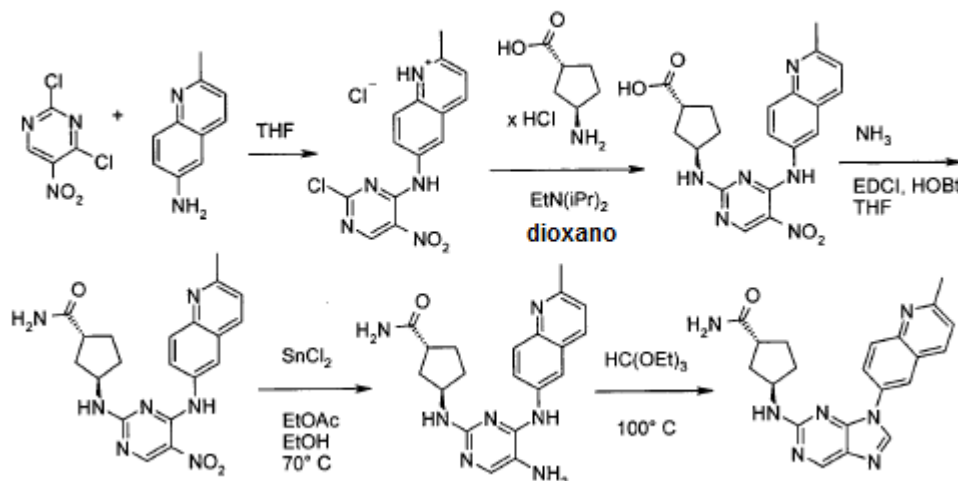
20 amida del ácido (1R,3R)-3-[9-[4-[1-(2-etoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil]-9H-purin-2-ilamino]-ciclopentanocarboxílico ("A36")



HPLC/MS 1.55 min (A), [M+H] 461.

Ejemplo 29

Síntesis de amida del ácido (1R,3R)-3-[9-(2-metil-quinolin-6-il)-9H-purin-2-ilamino]-ciclopentanocarboxílico ("A37")



Una solución de 2,4-dicloro-5-nitro-pirimidina (11.5 g, 59.3 mmol) en THF (25 mL) se enfría a 0°C. A esta solución se le adiciona una solución de 6-amino-2-metilquinolina en THF (95 mL) gota a gota bajo agitación. Se deja que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente. El precipitado que se ha formado se separa por filtración, se lava con agua y se seca a vacío para proporcionar (2-cloro-5-nitro-pirimidin-4-il)-(2-metil-quinolin-6-il)-amina clorhidrato como cristales de color amarillo; HPLC/MS 1.42 min (A), [M+H] 316; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.84 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.94 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.49 - 8.34 (m, 2H), 8.22 (dd, J = 9.1, 2.4 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 2.96 (s, 3H).

A una solución de (2-cloro-5-nitro-pirimidin-4-il)-(2-metil-quinolin-6-il)-amina clorhidrato (1.41 g, 4.01 mmol) en dioxano (20 mL) se le adicionan ácido (1R,3R)-3-amino-ciclopentanocarboxílico clorhidrato (700 mg, 4.23 mmol) y N-etildiisopropilamina (2.0 mL, 11.8 mmol) y la mezcla se agita, durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evapora y el residuo se somete a cromatografía en una columna de sílica gel con diclorometano/metanol como eluyente para proporcionar ácido (1R,3R)-3-[4-(2-metil-quinolin-6-ilamino)-5-nitro-pirimidin-2-ilamino]-ciclopentanocarboxílico como sólido de color amarillo; HPLC/MS 1.52 min (A), [M+H] 409; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.84 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.94 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.49 - 8.34 (m, 2H), 8.22 (dd, J = 9.1, 2.4 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 2.96 (s, 3H).

A una suspensión de ácido (1R,3R)-3-[4-(2-metil-quinolin-6-ilamino)-5-nitro-pirimidin-2-ilamino]-ciclopentanocarboxílico (355 mg, 0.87 mmol) en THF (9 mL) se adicionan N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida clorhidrato (332 mg, 1.73 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (117 mg, 0.87 mmol) y amoníaco como una solución 0.5M en dioxano (9.0 mL, 4.5 mmol). La mezcla de reacción se agita, durante 16 horas a temperatura ambiente. A continuación, se evapora y el residuo se somete a cromatografía en una columna de sílica gel con diclorometano/metanol como eluyente para proporcionar amida del ácido (1R,3R)-3-[4-(2-metilquinolin-6-ilamino)-5-nitro-pirimidin-2-ilamino]-ciclopentanocarboxílico como sólido de color amarillo; HPLC/MS 1.39 min (A), [M+H] 408.

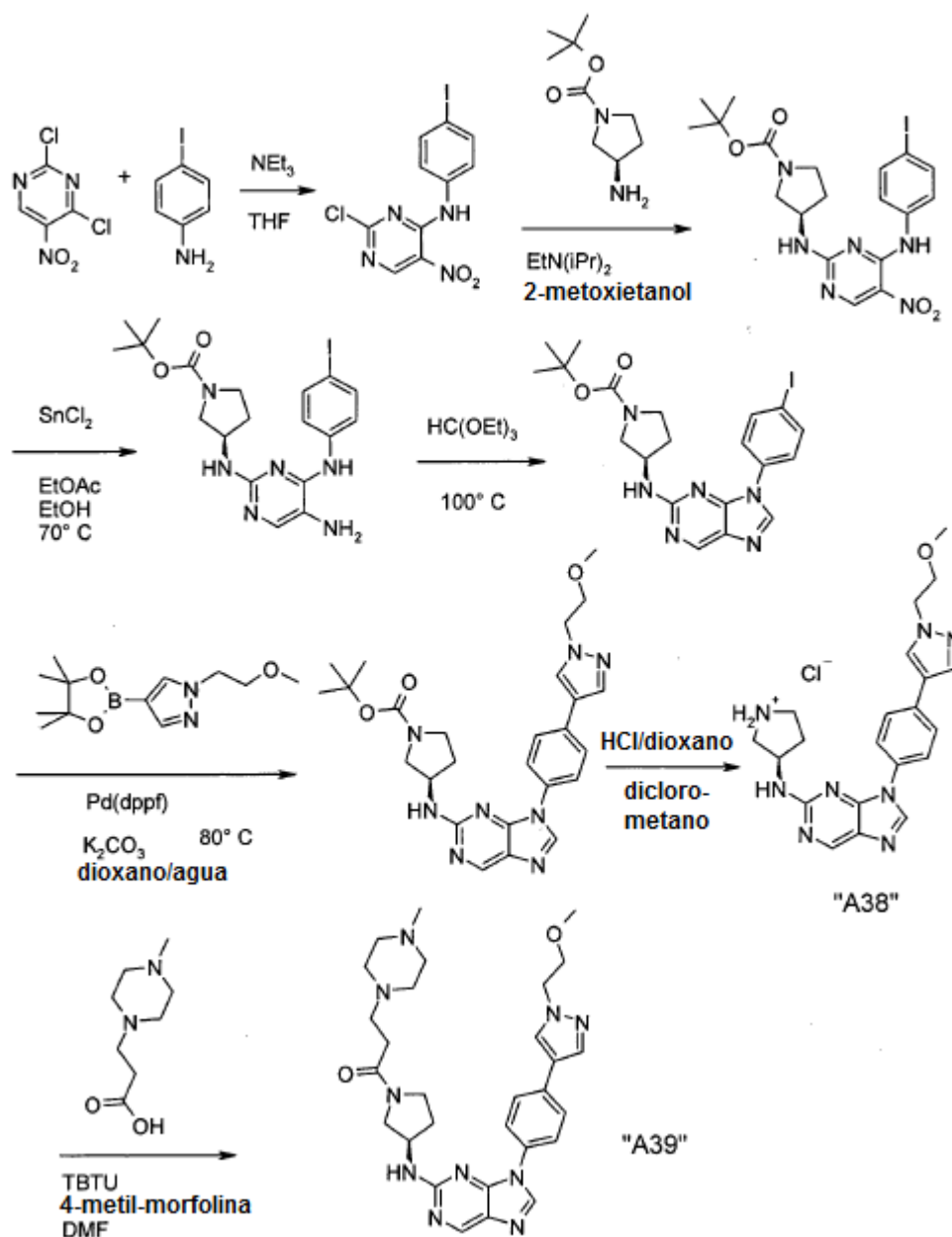
A una suspensión de amida del ácido (1R,3R)-3-[4-(2-metil-quinolin-6-ilamino)-5-nitro-pirimidin-2-ilamino]-ciclopentanocarboxílico (399 mg, 0.98 mmol) en una mezcla de acetato de etilo (4.5 mL) y etanol (1.5 mL) se adiciona cloruro de estaño(II) (555 mg, 2.93 mmol) y la mezcla de reacción se agita, durante 16 horas a 70°C. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se basicifica con solución saturada de carbonato de sodio, se filtra sobre una almohadilla de Celite y el residuo se lava con acetato de etilo y agua. La fase orgánica del filtrado se separa, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora para proporcionar amida del ácido (1R,3R)-3-[5-amino-4-(2-metil-quinolin-6-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-ciclopentanocarboxílico como un sólido de color marrón naranja; HPLC/MS 1.15 min (A), [M+H] 378.

Una solución de amida del ácido (1R,3R)-3-[5-amino-4-(2-metil-quinolin-6-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-ciclopentanocarboxílico (109 mg, 0.29 mmol) en trietil ortoformiato (3 mL) se calienta a 100°C y se agitó a esta temperatura, durante 16 horas. La mezcla de reacción se evapora in vacuo y el residuo se somete a cromatografía en una columna de sílica gel con diclorometano/metanol como sólido de color beige; HPLC/MS 1.29 min (A), [M+H] 388; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8.77 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.34 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.30 (s,

1 H), 8.11 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.25 (m, 2H), 6.68 (s, 1 H), 4.30 (bs, 1H), 2.79 (p, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 2.70 (s, 3H), 2.18 - 1.99 (m, 2H), 1.98 - 1.87 (m, 1H), 1.86 - 1.75 (m, 1H), 1.74 - 1.56 (m, 2H).

Ejemplo 30

5 Síntesis de (9-{4-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-9H-purin-2-il)-(R)-pirrolidin-3-il-amina ("A38") y 1-[(R)-3-(9-{4-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-9H-purin-2-il-amino)-pirrolidin-1-il]-3-(4-metil-piperazin-1-il)-propan-1-ona ("A39")

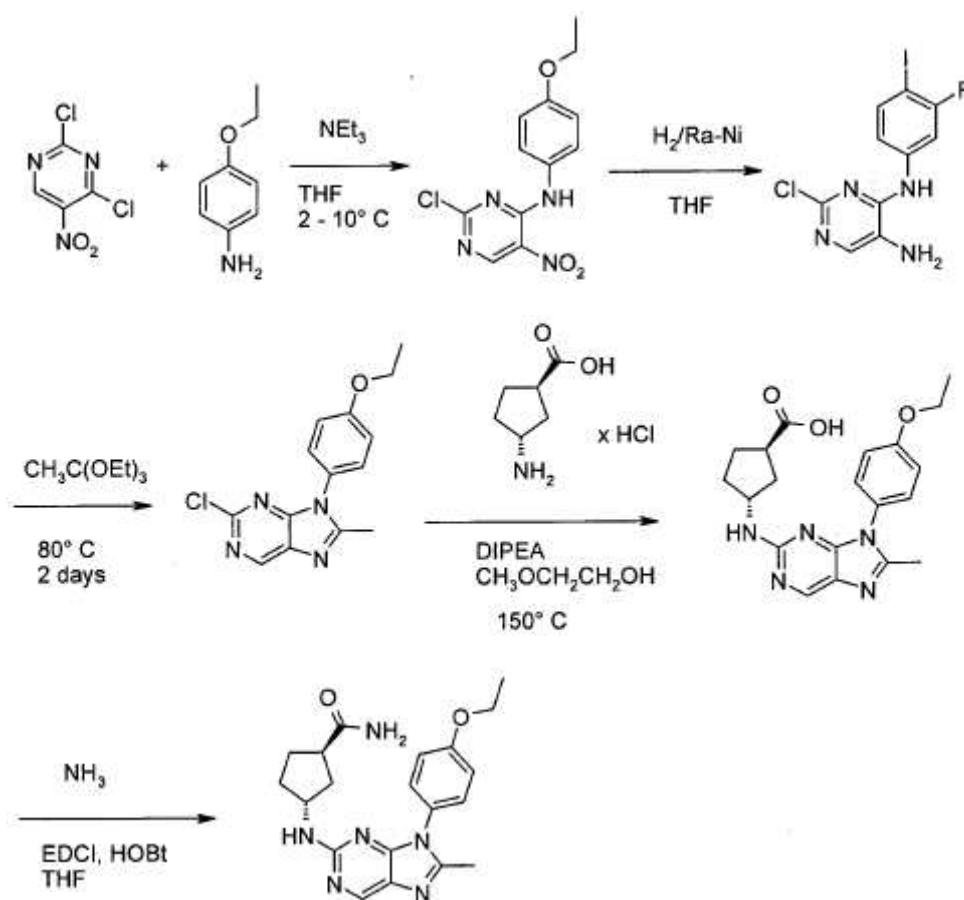


"A38": sólido de color gris; HPLC/MS 1.33 min (A), $[\text{M}+\text{H}]$ 405;

"A39": sólido amorfo incoloro; HPLC/MS 1.34 min (A), $[\text{M}+\text{H}]$ 559.

10 Ejemplo 31

Síntesis de amida del ácido (1R,3R)-3-[9-(4-etoxi-fenil)-8-metil-9H-purin-2-ilamino]-ciclopentanocarboxílico ("A40")



sólido de color ligeramente beige; HPLC/MS 1.49 min (A), [M+H] 381.

Datos farmacológicos

Tabla 2 inhibición de GCN2 de algunos compuestos de la fórmula I representativos

Compuesto No.	IC ₅₀ (ensayo enzimático)	GCN2 (ensayo celular)	Compuesto No.	IC ₅₀ (ensayo enzimático)	GCN2 (ensayo celular)
"A1"	A		"A11"	A	
"A2"	A		"A12"	A	
"A3"	A		"A13"	A	
"A4"	A		"A14"	C	
"A5"	A		"A15"	B	
"A6"	B		"A16"	A	
"A7"	A		"A17"	A	
"A8"	C		"A18"	A	
"A9"	A		"A19"	B	

Compuesto No.	IC ₅₀ GCN2 (ensayo enzimático)	IC ₅₀ GCN2 (ensayo celular)	Compuesto No.	IC ₅₀ GCN2 (ensayo enzimático)	IC ₅₀ GCN2 (ensayo celular)
"A10"	A		"A20"	C	
"A21"	A		"A31"	B	
"A22"	B		"A32"	B	
"A23"	A		"A33"	B	
"A24"	B		"A34"	B	
"A25"	C		"A35"	A	
"A26"	B		"A36"	A	
"A27"	C		"A37"	A	
"A28"			"A38"	C	
"A29"	B		"A39"	B	
"A30"	B		"A40"		

IC₅₀: < 1 µM=A 1-5 µM=B 5-10 µM = C

Los compuestos mostrados en la Tabla 2 son compuestos particularmente preferidos de acuerdo con la invención.

5 Los siguientes ejemplos se refieren a medicamentos:

Ejemplo A: Viales de inyección

10 Una solución de 100 g de un ingrediente activo de la fórmula I y 5 g de hidrogenofosfato disódico en 3 l de agua bidestilada se ajusta a pH 6.5 utilizando ácido clorhídrico 2 N, se filtra de forma estéril, se transfiere a viales de inyección, se liofiliza bajo condiciones estériles y se sella bajo condiciones estériles. Cada vial de inyección contiene 5 mg de ingrediente activo.

Ejemplo B: Supositorios

Se funde una mezcla de 20 g de un ingrediente activo de la fórmula I con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao, se vierte en moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de ingrediente activo.

Ejemplo C: Solución

15 Se prepara una solución a partir de 1 g de un ingrediente activo de la fórmula I, 9.38 g de NaH₂PO₄ · 2 H₂O, 28.48 g de Na₂HPO₄ · 12 H₂O y 0.1 g de cloruro de benzalconio en 940 mL de agua bidestilada. El pH se ajusta a 6.8, y la solución se completa hasta 1 l y se esteriliza por irradiación. Esta solución se puede utilizar en forma de gotas para los ojos.

Ejemplo D: Ungüento

20 Se mezclan 500 mg de un ingrediente activo de la fórmula I con 99.5 g de vaselina, bajo condiciones asépticas.

Ejemplo E: Comprimidos

Se comprime una mezcla de 1 kg de ingrediente activo de la fórmula I, 4 kg de lactosa, 1.2 kg de almidón de patata, 0.2 kg de talco y 0.1 kg de estearato de magnesio de una manera convencional para proporcionar comprimidos de tal manera que cada comprimido contenga 10 mg de ingrediente activo.

5 **Ejemplo F: Grageas**

Los comprimidos se comprimen análogamente al ejemplo E y posteriormente se recubren de manera convencional con un recubrimiento de sacarosa, almidón de patata, talco, tragacanto y colorante.

Ejemplo G: Cápsulas

10 Se introducen 2 kg de ingrediente activo de la fórmula I en cápsulas de gelatina dura de una manera convencional de tal manera que cada cápsula contenga 20 mg del ingrediente activo.

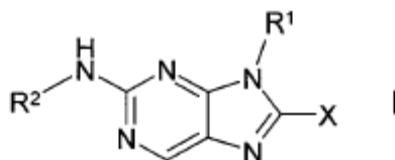
Ejemplo H: Ampollas

Se filtra de forma estéril una solución de 1 kg de ingrediente activo de fórmula I en 60 l de agua bidestilada, se transfiere a ampollas, se liofiliza en condiciones estériles y se sella en condiciones estériles. Cada ampolla contiene 10 mg de ingrediente activo.

15

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula I



en la que

- 5 X representa H, CH₃ o NH₂,
 R¹ representa Ar o Het,
 R² representa pirazolilo, pirrolidinilo o ciclopentilo, cada uno de los cuales es no sustituido o monosustituido por A, [C(R³)₂]_pAr, [C(R³)₂]_pHet¹, Cyc, CO[C(R³)₂]_pN(R³)₂ o CO[C(R³)₂]_pHet¹,
 R³ representa H o alquilo no ramificado o ramificado con 1-4 átomos de C,
- 10 Ar representa fenilo, que es no sustituido o mono-, di- o trisustituido por Hal, A, [C(R³)₂]_pHet¹, CONH₂, CONHA y/o CONA₂,
 Het representa pirazolilo, piridilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, quinolilo o isoquinolilo, cada uno de los cuales es no sustituido o mono- o disustituido por A y/o =O,
- 15 Het¹ representa pirazolilo, piridilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo o piperazinilo, cada uno de los cuales es no sustituido o mono- o disustituido por A y/o [C(R³)₂]_pHet²,
 Het² representa pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo, cada uno de los cuales es no sustituido o monosustituido por A,
 Cyc representa cicloalquilo con 3-7 átomos de C, que es no sustituido o monosustituido por NH₂,
- 20 A representa alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C, en donde uno o dos no adyacentes grupos CH- y/o CH₂ se pueden reemplazar por átomo de N-, O- y/o S- y en donde 1-7 átomos de H se pueden reemplazar por F o Cl,
 Hal representa F, Cl, Br o I,
 p representa 0, 1, 2, 3 o 4,
- 25 y solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionados del grupo

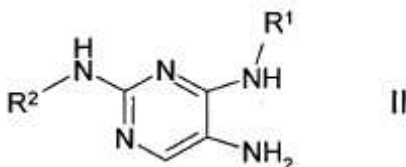
No.	Nombre
"A1"	9-(4-etoxifenil)-N-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-2-amina
"A2"	9-(4-(2-metoxietoxi)fenil)-N-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-2-amina
"A3"	4-(2-((1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)-9H-purin-9-il)benzamida
"A4"	N,9-bis-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-2-amina
"A5"	9-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-N-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-2-amina
"A6"	9-(4-etoxifenil)-8-metil-N-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-2-amina
"A7"	9-(4-etoxifenil)-N2-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-9H-purina-2,8-diamina

No.	Nombre
"A8"	N ² ,9-bis(1-etil-1H-pirazol-4-il)-9H-purina-2,8-diamina
"A9"	6-(2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-9H-purin-9-il)-3,3-dimetilindolin-2-ona
"A10"	N-(1-(2-(1H-pirazol-1-il)etil)-1H-pirazol-4-il)-9-(4-etoxifenil)-9H-purin-2-amina
"A11"	9-(4-etoxifenil)-N-(1-(3-(piperidin-4-il)propil)-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-2-amina
"A12"	9-(4-cloro-3-fluorofenil)-N-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)-9H-purina-2-amina
"A13"	N-(1-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-9-(4-metoxifenil)-9H-purin-2-amina
"A14"	9-(4-etoxi-fenil)-N2-[1-(2-pirazol-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-9H-purina-2,8-diamina
"A15"	N-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-9-(quinolin-6-il)-9H-purin-2-amina
"A16"	9-(4-metoxifenil)-N-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-9H-purin-2-amina
"A17"	N-(1-(4-aminociclohexil)-1H-pirazol-4-il)-9-(4-etoxifenil)-9H-purin-2-amina
"A18"	[9-(4-metoxi-fenil)-9H-purin-2-il]-(1H-pirazol-4-il)-amina
"A19"	[9-(4-metoxi-fenil)-9H-purin-2-il]-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-amina
"A20"	[9-(4-metoxi-fenil)-9H-purin-2-il]-(1-fenil-1H-pirazol-4-il)-amina
"A21"	(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[9-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-9H-purin-2-il]-amina
"A22"	N-(2,3-dihidroxi-propil)-4-[2-(1-etil-1H-pirazol-4-ilamino)-purin-9-il]-benzamida
"A23"	(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[9-[4-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-fenil]-9H-purin-2-il]-amina
"A24"	N2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-9H-purina-2,8-diamina
"A25"	4-[8-amino-2-(1-etil-1H-pirazol-4-ilamino)-purin-9-il]-N-(2-hidroxi-etil)-benzamida
"A26"	N2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9-[4-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-fenil]-9H-purina-2,8-diamina
"A27"	(trans)-3-[9-(3-fluoro-4-yodo-fenil)-9H-purin-2-ilamino]-ciclopentanol
"A28"	(trans)-3-[9-(4-etoxi-fenil)-9H-purin-2-ilamino]-ciclopentanol
"A29"	(trans)-3-(9-{3-fluoro-4-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-9H-purin-2-ilamino)-ciclopentanol
"A30"	(trans)-3-{9-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-9H-purin-2-ilamino}-ciclopentanol
"A31"	amida del ácido (1R,3R)-3-[9-(3-fluoro-4-yodo-fenil)-9H-purin-2-ilamino]-ciclopentanocarboxílico
"A32"	amida del ácido (1R,3R)-3-[9-(4-etoxi-fenil)-9H-purin-2-ilamino]-ciclopentanocarboxílico
"A33"	amida del ácido (1R,3R)-3-[9-(4-yodo-fenil)-9H-purin-2-ilamino]-ciclopentanocarboxílico
"A34"	amida del ácido (1R,3R)-3-{9-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-9H-purin-2-ilamino}-ciclopentanocarboxílico
"A35"	amida del ácido (1R,3R)-3-(9-{3-fluoro-4-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-9H-purin-2-ilamino)-ciclopentanocarboxílico
"A36"	amida del ácido (1R,3R)-3-(9-{4-[1-(2-etoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-9H-purin-2-ilamino)-ciclopentanocarboxílico
"A37"	amida del ácido (1R,3R)-3-[9-(2-metil-quinolin-6-il)-9H-purin-2-ilamino]-ciclopentanocarboxílico

y solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

3. Proceso para la preparación de compuestos de la fórmula I, de acuerdo con las reivindicaciones 1-2 y sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, caracterizados porque

- 5 a) en donde en la fórmula I, X representa H,
un compuesto de la fórmula II



en la que R¹ y R² tienen los significados indicados en la reivindicación 1,
se hace reaccionar con ortoformiato de trimetilo o trietilo

- 10 o
b) en donde en la fórmula I, X representa NH₂
un compuesto de la fórmula II se hace reaccionar con CN-Br
y/o
una base o ácido de la fórmula I se convierte en una de sales de los mismos.

- 15 4. Medicamentos que comprenden al menos un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, y opcionalmente un portador, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptables.

- 20 5. Compuestos de la fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1 y sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, para uso en el tratamiento y/o la prevención de afecciones inflamatorias, afecciones inmunológicas, afecciones autoinmunes, afecciones reumáticas, afecciones trombóticas, cáncer, infecciones, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades neuroinflamatorias, enfermedades cardiovasculares y afecciones metabólicas.

- 25 6. Compuestos para uso de acuerdo con la reivindicación 5, para el tratamiento y/o la prevención del cáncer, donde el cáncer a tratar es un tumor sólido o un tumor de la sangre y del sistema inmune.

- 30 7. Compuestos para uso de acuerdo con la reivindicación 6, donde el tumor sólido se origina del grupo de tumores del epitelio, la vejiga, el estómago, los riñones, de cabeza y cuello, el esófago, el cuello del útero, la tiroides, el intestino, el hígado, el cerebro, la próstata, el tracto uro-genital, el sistema linfático, la laringe, los huesos, incluyendo el condrosarcoma y el sarcoma de Ewing, las células germinales, incluidos los tumores de tejido embrionario y/o el pulmón, del grupo de leucemia monocítica, adenocarcinoma de pulmón, carcinomas de pulmón de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas, neurofibroma, angiosarcoma, carcinoma de mama y/o melanoma maligno.

- 35 8. Compuestos para uso de acuerdo con la reivindicación 5, para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades seleccionadas del grupo artritis reumatoide, lupus sistémico, asma, esclerosis múltiple, osteoartritis, lesión isquémica, arteritis de células gigantes, enfermedad inflamatoria intestinal, diabetes, fibrosis quística, psoriasis, síndrome de Sjögrens y rechazo de órganos trasplantados.

- 40 9. Compuestos para uso de acuerdo con la reivindicación 5, para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades seleccionadas del grupo de la enfermedad de Alzheimer, síndrome de Down, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis tipo holandés, angiopatía amiloide cerebral, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, demencia frontotemporal, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson.

10. Compuestos para uso de acuerdo con la reivindicación 5, para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades causadas por microorganismos seleccionados entre el grupo de leishmania, micobacterias, incluyendo M. leprae, M.

tuberculosis y/o M. avium, plasmodium, virus de inmunodeficiencia humana, virus Epstein Barr, virus Herpes simplex, virus de la hepatitis C.

- 5 11. Medicamentos que comprenden al menos un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, y al menos un ingrediente activo de medicamento adicional.

12. Juego (kit) que consiste en paquetes separados de

(a) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sales, solvatos, sales y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones y

- 10 (b) una cantidad eficaz de un ingrediente activo de medicamento adicional.