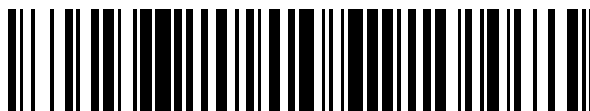


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 617 878**

51 Int. Cl.:

C07D 241/20	(2006.01) A61P 35/00	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01) A61P 37/00	(2006.01)
C07D 403/12	(2006.01) A61P 29/00	(2006.01)
C07D 405/10	(2006.01)	
C07D 405/12	(2006.01)	
C07D 405/14	(2006.01)	
C07D 413/12	(2006.01)	
C07F 9/576	(2006.01)	
A61K 31/4965	(2006.01)	
A61K 31/497	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.12.2003 PCT/AU2003/001661**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **16.11.2016 WO2004052868**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.12.2003 E 03778161 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.12.2016 EP 1569917**

54 Título: **Inhibidores de tubulina basados en la pirazina**

30 Prioridad:

11.12.2002 AU 2002953255
26.06.2003 US 483399 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.06.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

BURNS, CHRISTOPHER, JOHN;
WILKS, ANDREW, FREDERICK;
SIKANYIKA, HARRISON;
HARTE, MICHAEL, FRANCIS y
BU, XIANYONG

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 617 878 T3

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

Inhibidores de tubulina basados en la pirazina**Descripción****5 CAMPO DE LA INVENCION**

[0001] La presente invención implica compuestos definidos en las reivindicaciones, composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos y su uso en métodos de supresión del crecimiento de cánceres y otras enfermedades proliferativas.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] Hay muchas enfermedades humanas y veterinarias que se derivan de los procesos de proliferación celular incontrolada o anormal. La más importante entre estas enfermedades es el cáncer, el nombre genérico dado a una amplia gama de malignidades celulares caracterizadas por el crecimiento no regulado y la falta de diferenciación. La psoriasis es otra enfermedad que se caracteriza por proliferación celular incontrolada o anormal. La psoriasis es una enfermedad crónica común de la piel caracterizada por la presencia de escamas y placas secas. La enfermedad resulta de la hiperproliferación de la epidermis y de la diferenciación incompleta de los queratinocitos. La psoriasis a menudo involucra el cuero cabelludo, los codos, las rodillas, la espalda, las nalgas, las uñas, las cejas y las regiones genitales, y puede variar en gravedad de leve a extremadamente debilitante, dando como resultado artritis psoriásica, psoriasis pustular y dermatitis exfoliativa psoriásica. En la actualidad no existe cura terapéutica general para la psoriasis. Mientras que los casos más leves a menudo se tratan con corticosteroides tópicos, los casos más graves pueden ser tratados con agentes antiproliferativos, como el metotrexato antimetabolito, el inhibidor de la síntesis de ADN hidroxiaurea y el microtúbulo disruptor colchicina.

25

[0003] Otras enfermedades asociadas con un nivel anormalmente alto de proliferación celular incluyen restenosis, en donde están implicadas las células del músculo liso vascular; estados inflamatorios de la enfermedad, donde están involucradas células endoteliales, células inflamatorias y células glomerulares; infarto de miocardio, donde están involucradas las células del músculo cardíaco; nefritis glomerular, donde están involucradas células renales; rechazo de trasplante, donde están involucradas células endoteliales; y enfermedades infecciosas como la infección por el VIH y la malaria, en las que están implicadas ciertas células inmunes y/o otras células infectadas.

30

[0004] La inhibición de la proliferación celular puede ser provocada por varios mecanismos, entre ellos; agentes alquilantes; inhibidores de la topoisomerasa; análogos de nucleótidos; antibióticos; antagonistas hormonales; y agentes dañinos de ácidos nucleicos; *inter alia*. Un mecanismo farmacológicamente importante para inhibir la proliferación celular es mediante la unión de tubulina. La tubulina es un dímero asimétrico compuesto de subunidades alfa y beta, que se polimeriza para formar componentes estructurales del citoesqueleto llamados microtúbulos. Los microtúbulos deben ser altamente dinámicos para llevar a cabo muchas de sus funciones. En ciertas etapas del ciclo celular, o en particular los tipos celulares o organelos, se requieren microtúbulos estables, tales como para el transporte dentro de los axones o para el movimiento ciliar y flagelar. Los microtúbulos se ensamblan durante la fase G2 del ciclo celular y participan en la formación del huso mitótico que facilita la segregación de las cromátidas hermanas durante el proceso de división celular. El papel esencial de los microtúbulos en la división celular y la capacidad de los fármacos que interactúan con la tubulina para interferir con el ciclo celular han hecho de la tubulina un objetivo exitoso para aplicaciones que incluyen fármacos contra el cáncer, fungicidas y herbicidas. Ligandos de tubulina típicos como la colchicina, el paclitaxel, el alcaloides *de la vinca* tales como vinblastina, epotilonas, halicondrinas, benomilo y mebendazol inhiben directamente la división celular mediante la unión a tubulina que lleva a la detención del ciclo celular en el límite G2/M de la mitosis. Este mecanismo es la base del valor terapéutico de los compuestos de este tipo, como el tratamiento de la gota con colchicina, la reestenosis con paclitaxel, el cáncer con paclitaxel, la vinblastina, las epotilonas y las halicondrinas y las infecciones fúngicas con benomilo y malaria y los helmintos con mebendazol.

50

[0005] La interferencia con la dinámica de microtúbulos o estabilidad puede inhibir la división celular de varias maneras. Tanto la estabilización de los microtúbulos como la inhibición de su polimerización evitarán la reestructuración del citoesqueleto que se requiere en varios puntos del ciclo celular y conducen a una detención de la progresión de la célula de una etapa en el ciclo celular a la siguiente. Tres clases principales de fármacos de unión a tubulina, a saber, análogos de colchicina, alcaloides *de la vinca*, y los taxanos, se han identificado, cada uno de los cuales posee un sitio de unión específico en la molécula β -tubulina. Paclitaxel (TaxolTM) y taxanos relacionados representan una clase de fármacos que estabilizan los microtúbulos, un proceso que en última instancia conduce a la "congelación" de las estructuras de microtúbulos de modo que no se pueden reestructurar (Jordan M A. y Wilson L., 1998). La detención posterior en la mitosis induce el mecanismo apoptótico a causar la muerte celular. Un número de análogos de la colchicina, así como varios otros compuestos que se unen al mismo sitio en β -tubulina como colchicina interrumpen la polimerización de tubulina e interrumpen la formación microtubular. La vinblastina y varios otros fármacos relacionados con la vinca se unen a un sitio que es distinto del sitio de la colchicina. Los compuestos que se unen en el sitio de Vinca previenen la formación de microtúbulos y desestabilizan los microtúbulos (Jordan et al., 1986, Rai y Wolff, (1996). Esta invención está por lo tanto dirigida a compuestos que potencialmente modulan la dinámica de microtúbulos uniéndose a la tubulina.

60

65

[0006] De acuerdo con ello, la presente invención tiene como objetivo proporcionar compuestos que son directa o indirectamente tóxicos para células que se dividen activamente y son útiles en el tratamiento de cáncer, infecciones virales y bacterianas, restenosis vascular, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, o la psoriasis. La presente invención también se refiere a composiciones terapéuticas para tratar dichas condiciones. Otros aspectos de la invención consisten en proporcionar compuestos para uso en métodos para matar células activamente proliferantes, tales como células cancerosas, bacterianas o epiteliales, y tratando todos los tipos de cánceres, infecciones, inflamaciones y condiciones generalmente proliferativas. Un aspecto adicional se refiere a compuestos para uso en métodos para tratar otras afecciones médicas caracterizadas por la presencia de células que proliferan rápidamente, tales como psoriasis y otros trastornos de la piel.

[0007] En una realización, los compuestos de la invención se usan en el tratamiento de sarcomas, carcinomas y/o leucemias. Los trastornos ejemplares para los cuales el compuesto en cuestión puede usarse solo o como parte de un régimen de tratamiento incluyen: fibrosarcoma, myxosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, rabdomyosarcoma, carcinoma de colon, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, carcinoma de células escamosas, carcinoma basocelular, adenocarcinoma, carcinoma de las glándulas sudoríparas, carcinoma de glándula sebácea, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistoadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células pequeñas, carcinoma de células pequeñas, carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma de vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma y retinoblastoma.

[0008] En ciertas realizaciones, el compuesto de la invención se usa para tratar trastornos tales como carcinomas forman a partir de tejido de la mama, próstata, riñón, vejiga o colon.

[0009] En otras realizaciones, el compuesto de la invención se usa para tratar trastornos hiperplásicos o neoplásicos que surgen en el tejido adiposo, tales como tumores de células adiposas, por ejemplo, lipomas, fibrolipomas, lipoblastomas, lipomatosis, hibemomas, hemangiomas y/o liposarcomas.

[0010] En otras realizaciones, los agentes infecciosos y parasitarios (por ejemplo, bacterias, tripanosomas, hongos, etc.) también se puede manejar mediante las composiciones y los compuestos en cuestión.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

[0011] Los presentes inventores han encontrado que un grupo de compuestos en base a un andamio de pirazina disustituido son inhibidores de la proliferación y el crecimiento de las células cancerosas. Los presentes inventores han mostrado además que estos compuestos pueden unirse a la tubulina. Tales compuestos también serían útiles en el tratamiento de otros trastornos relacionados con la hiperproliferación y además pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos basados en quinasa de tirosina.

[0012] En un primer aspecto, la presente invención proporciona los compuestos definidos en las reivindicaciones.

[0013] En un segundo aspecto, la presente invención proporciona una composición que comprende un vehículo y al menos un compuesto del primer aspecto de la invención.

[0014] En un tercer aspecto la presente invención proporciona al menos un compuesto del primer aspecto o una composición del segundo aspecto para uso en un método de tratamiento de un estado de enfermedad relacionado con la hiperproliferación o trastorno en un sujeto.

[0015] En un cuarto aspecto, la presente invención proporciona al menos un compuesto del primer aspecto o una composición del segundo aspecto para uso en un método de tratamiento de un estado de enfermedad asociado a quinasa de tirosina o trastorno en un sujeto.

[0016] En un quinto aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con el primer aspecto para uso en un método para modular la polimerización de los microtúbulos en una célula.

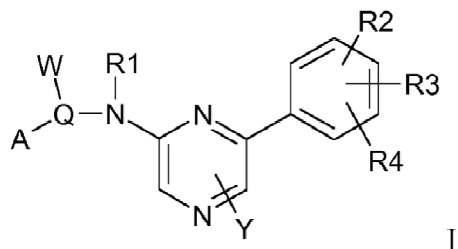
[0017] Se proporcionan otros aspectos que no se relacionan con el alcance de las reivindicaciones de referencia.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

[0018] En general, la divulgación proporciona un compuesto de la fórmula general

5

10



I

15

o profármacos, sales, hidratos, solvatos, formas cristalinas o diastereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que:

20

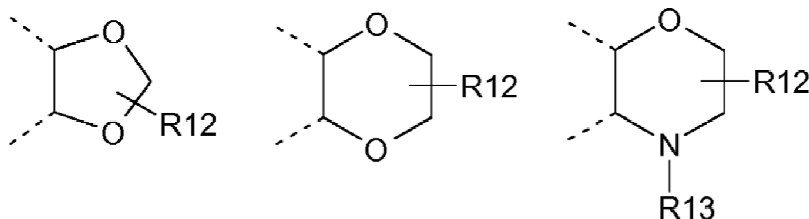
25

R1 es H, alquilo C₁₋₆, alquiloNR₅R₆ C₁₋₆, alquiloNR₅COR₆ C₁₋₆, C₁₋₆ alquiloNR₅SO₂R₆, alquiloCO₂R₅ C₁₋₆, alquiloCONR₅R₆ C₁₋₆, donde R₅ y R₆ son cada uno independientemente H, alquilo C₁₋₄, arilo, hetarilo, alquilarilo C₁₋₄, alquilhetarilo C₁₋₄ o puede estar unido para formar un anillo de 3-8 miembros opcionalmente sustituido conteniendo opcionalmente un átomo seleccionado de O, S, NR₇ y R₇ se selecciona de H, alquilo C₁₋₄; R₂, R₃ y R₄ son cada uno independientemente H, halógeno, alquilo C₁₋₄, OH, alquilo OC₁₋₄, CF₃, OCF₃, CN, C₁₋₄ alquiloNR₈R₉, OC₁₋₄alquiloNR₈R₉, OCONR₈R₉, NR₈R₉, NR₈COR₉, NR₁₀CONR₈R₉, NR₈SO₂R₉, COOR₈, CONR₈R₉; y R₈, R₉ son cada uno independientemente H, alquilo C₁₋₄, alquilo cicloalquilo C₁₋₄, o se puede unir para formar un anillo de 3-8 miembros opcionalmente sustituido que contiene opcionalmente un átomo seleccionado de O, S, NR₁₁; R₁₀ y R₁₁ se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁₋₄, CF₃;

30

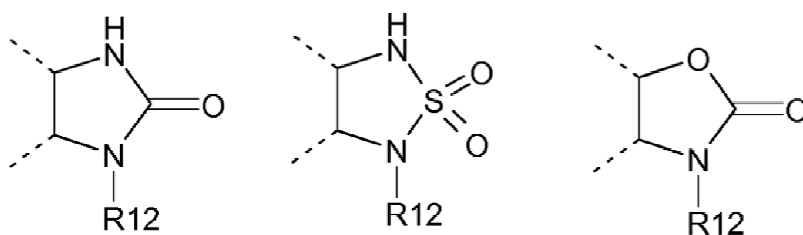
[0019] Alternativamente, dos de R₂, R₃ y R₄, cuando se sitúen en átomos de carbono adyacentes, pueden estar unidos para formar un sistema de anillo seleccionado de:

35



40

45



50

donde R₁₂ se selecciona de H, alquilo C₁₋₄, CF₃ y R₁₃ se seleccionan de H, alquilo C₁₋₄, CF₃, COR₁₄, SO₂R₁₄; y R₁₄ se selecciona de H, alquilo C₁₋₄;

55

Q es un enlace, o alquilo C₁₋₄;

60

W se selecciona de H, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₆; donde el alquilo C₁₋₄ o alqueno C₂₋₆ pueden estar opcionalmente sustituidos con alquilo C₁₋₄, OH, alquilo OC₁₋₄, NR₁₅R₁₆; y R₁₅, y R₁₆ son cada uno independientemente H, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo alquilo C₁₋₄, ciclohetalquilo alquilo C₁₋₄, arilo, hetarilo, o pueden estar unidos para formar un anillo de 3-8 miembros opcionalmente sustituido que contiene opcionalmente un átomo seleccionado de O, S, NR₁₇ y R₁₇ se selecciona de H, alquilo C₁₋₄;

65

A es arilo, hetarilo opcionalmente sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₄, CF₃, arilo, hetarilo, OCF₃, alquilo OC₁₋₄, OC₂₋₅ alquiloNR₁₈R₁₉, Oarilo, Ohetarilo, CO₂R₁₈, CONR₁₈R₁₉, NR₁₈R₁₉, alquiloNR₁₈R₁₉ C₁₋₄, NR₂₀C₁₋₄ alquiloNR₁₈R₁₉, NR₁₈COR₁₉, NR₂₀CONR₁₈R₁₉,

NR18SO₂R19; y R18, R19 son cada uno independientemente H, alquilo C₁₋₄, ciclohetalquilo alquilo C₁₋₄, arilo, hetarilo, arilo alquilo C₁₋₄, hetarilo alquilo C₁₋₄, o puede unirse para formar un anillo de 3-8 miembros opcionalmente sustituido que contiene opcionalmente un átomo seleccionado de O, S, NR21; y R20 se selecciona de H, alquilo C₁₋₄; y R21 se selecciona de H, alquilo C₁₋₄;

Y se selecciona de H, alquilo C₁₋₄, OH, NR22R23, y R22, y R23 son cada uno independientemente H, alquilo C₁₋₄.

[0020] En la descripción anterior, se apreciará que:

Alquilo C₁₋₄ significa una cadena de alquilo lineal o ramificada no sustituida u opcionalmente sustituida

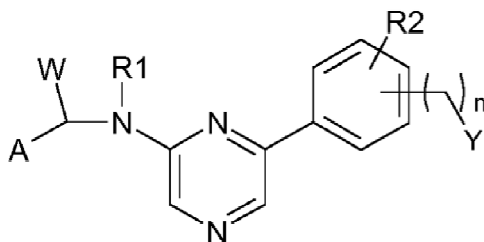
Arilo significa fenilo o naftilo no sustituido o sustituido opcionalmente.

Hetarilo significa un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros no sustituido o opcionalmente sustituido que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de O, N, S.

Cicloalquilo significa un anillo saturado de 3-8 miembros

Ciclohetalquilo significa un anillo saturado de 3-8 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de O, S, NR18, donde R18 es H, alquilo C₁₋₄, arilo, hetarilo.

[0021] También se describe un compuesto de la fórmula general II



II

O profármacos, sales, hidratos, solvatos, formas cristalinas o diastereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que:

R1 es H, alquilo C₁₋₆, alquiloNR3R4 C₁₋₆, donde R3 y R4 son cada uno independientemente H, alquilo C₁₋₄, o pueden estar unidos para formar un anillo de 3-8 miembros opcionalmente sustituido que contiene opcionalmente un átomo seleccionado de O, S, NR5 y R5 se selecciona de H, alquilo C₁₋₄;

A es arilo, hetarilo opcionalmente sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₄, CF₃, arilo, hetarilo, OCF₃, alquilo OC₁₋₄, alquiloNR6R7 OC₂₋₅, Oarilo, Ohetarilo, CO₂R6, CONR6R7, NR6R7, alquiloNR6R7 C₁₋₄, alquiloNR6R7 NR8C₁₋₄, NR6COR7, NR8CONR6R7, NR6SO₂R7; y R6, R7 son cada uno independientemente H, alquilo C₁₋₄, ciclohetalquilo alquilo C₁₋₄, arilo, hetarilo, arilo alquilo C₁₋₄, hetarilo alquilo C₁₋₄, o puede unirse para formar un anillo de 3-8 miembros opcionalmente sustituido que contiene opcionalmente un átomo seleccionado de O, S, NR9; y R8 se selecciona de H, alquilo C₁₋₄; y R9 se selecciona de H, alquilo C₁₋₄;

R2 es 0-2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₄, OH, alquilo OC₁₋₄, CF₃, OCF₃, CN, C₁₋₄ alquiloNR10R11, alquiloNR10R11 OC₁₋₄, CO₂R10, CONR10R11, NR10R11, NR10COR11, NR12CONR10R11, NR10SO₂R11; y R10, R11 son cada uno independientemente H, alquilo C₁₋₄; y R12 se selecciona de H, alquilo C₁₋₄; Y es H, OH, NR12R13; y R12, y R13 son cada uno independientemente H, alquilo C₁₋₄, o pueden estar unidos para formar un anillo de 3-6 miembros opcionalmente sustituido que contiene opcionalmente un átomo seleccionado de O, S, NR14 y R14 se selecciona de H, alquilo C₁₋₄;

n = 0-4;

W se selecciona de H, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₆; donde el alquilo C₁₋₄ o alqueno C₂₋₆ pueden estar opcionalmente sustituidos con alquilo C₁₋₄, OH, OC₁₋₄ alquilo, NR15R16; y R15, y R16 son cada uno

independientemente H, alquilo C₁₋₄, ciclohetalquilo alquilo C₁₋₄, o pueden estar unidos para formar un anillo de 3-8 miembros opcionalmente sustituido que contiene opcionalmente un átomo seleccionado de O, S, NR17 y R17 se selecciona de H, alquilo C₁₋₄.

5 **[0022]** En la descripción anterior, se apreciará que:

Alquilo C₁₋₄ significa una cadena de alquilo no sustituido u opcionalmente sustituido lineal o ramificado

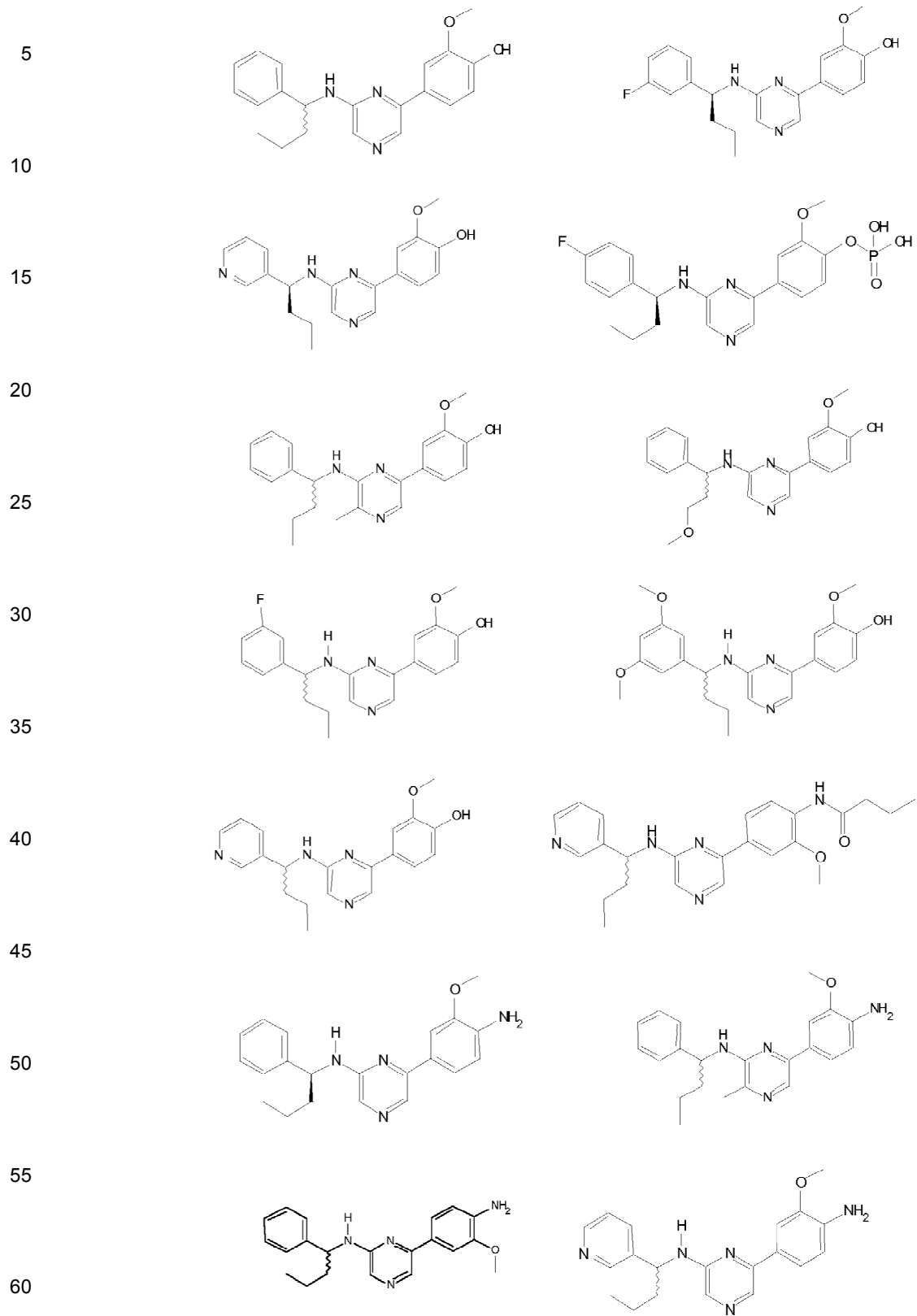
Arilo significa fenilo o naftilo no sustituido o opcionalmente sustituido.

10 Hetarilo significa un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros no sustituido o opcionalmente sustituido que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de O, N, S.

Cicloalquilo significa un anillo saturado de 3-8 miembros

15 Ciclohetalquilo significa un anillo saturado de 3-8 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de O, S, NR18, donde R18 es H, alquilo C₁₋₄, arilo, hetarilo.

[0023] Los compuestos preferidos de la invención se seleccionan de entre el grupo que consiste en:



65 **[0024]** Los compuestos de esta invención incluyen todos los isómeros conformacionales (por ejemplo, Los isómeros cis y trans). Los compuestos de la presente invención tienen centros asimétricos y por lo tanto existen en diferentes formas enantioméricas y diastereoméricas. Esta invención se refiere al uso según las reivindicaciones de todos los

isómeros ópticos y estereoisómeros de los compuestos de la presente invención, y mezclas de los mismos, y a todas las composiciones farmacéuticas y usos que pueden emplearlos o contenerlos de acuerdo con las reivindicaciones.

5 **[0025]** Los compuestos de fórmula I también pueden existir como tautómeros.

[0026] Esta invención se refiere al uso de todos estos tautómeros y mezclas de los mismos.

10 **[0027]** Los compuestos de fórmula I que tienen grupos amino, amido, hidroxilo o carboxílico libres pueden convertirse en profármacos. Los profármacos incluyen compuestos en los que un residuo de aminoácido o una cadena polipeptídica de dos o más residuos de aminoácidos (por ejemplo, dos, tres o cuatro) que se unen covalentemente mediante enlaces peptídicos a grupos amino, hidroxilo y ácido carboxílico libres de compuestos de fórmula I. Los residuos de aminoácidos incluyen los 20 aminoácidos de origen natural comúnmente designados por tres símbolos de letras y también incluyen 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metil-histidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico citrulina, homocisteína, homoserina, ornitina y metionina sulfona. Los profármacos también incluyen compuestos en los que carbonatos, carbamatos, amidas y ésteres alquílicos que están unidos covalentemente a los sustituyentes de fórmula I anteriores a través de la cadena lateral de profármaco de carbono de carbonilo. Los profármacos también incluyen derivados de fosfato de compuestos de fórmula I (tales como ácidos, sales de ácidos o ésteres) unidos a través de un enlace de fósforo-oxígeno a un hidroxilo libre de compuestos de fórmula I. Los profármacos también incluyen compuestos en los que los restos aciloxialquilo o fosfonoxialquilo están covalentemente unidos a compuestos de fórmula I que poseen un grupo hidroxilo libre. También se pueden unir covalentemente restos de aciloxialquilo o fosfonoxialquilo a compuestos de fórmula I que poseen un anillo de piridilo mediante la formación de una sal de N-(aciloxialquilo)- o N-(fosfonoxialquilo)-piridinio. Se describen aquí composiciones farmacéuticas que contienen profármacos de compuestos de la fórmula I.

25 **[0028]** En una realización aún más preferida el compuesto posee quiralidad S en el cojinete de carbono quiral W, donde W es alquilo C₁₋₄ o alquilalcoxi C₁₋₄. El compuesto se puede usar como un isómero purificado o como una mezcla de cualquier relación de isómeros. Sin embargo, se prefiere que la mezcla comprenda al menos 70%, 80%, 90%, 95% o 99% del isómero preferido.

30 **[0029]** En un segundo aspecto, la presente invención proporciona una composición que comprende un vehículo y al menos un compuesto del primer aspecto de la invención.

35 **[0030]** En un tercer aspecto la presente invención proporciona al menos un compuesto del primer aspecto o una composición del segundo aspecto para uso en un método de tratamiento de un estado de enfermedad relacionado con la hiperproliferación o trastorno en un sujeto.

40 **[0031]** Tal como se utiliza aquí, el término estado de enfermedad o trastorno relacionado con hiperproliferación se refiere a aquellos estados de enfermedad o trastornos que resultan de la proliferación celular aberrante.

45 **[0032]** Preferiblemente, el estado de enfermedad o trastorno relacionados con la hiperproliferación es tratable por la modulación de la polimerización de microtúbulos. Se ha demostrado por los presentes inventores que los compuestos de Fórmula I son capaces de unirse a la tubulina y por lo tanto pueden usarse para modular la polimerización de microtúbulos.

50 **[0033]** En una realización preferida de la presente invención, el estado de enfermedad se selecciona del grupo que consiste de atopía, tales como el asma alérgica, la dermatitis atópica (eczema), y rinitis alérgica; mediadas por células de hipersensibilidad, tales como dermatitis alérgica de contacto y la neumonitis por hipersensibilidad; enfermedades reumáticas, tales como lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide, artritis juvenil, síndrome de Sjögren, esclerodermia, polimiositis, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica; otras enfermedades autoinmunes tales como diabetes de tipo I, trastornos de la tiroides autoinmunes y enfermedad de Alzheimer; enfermedades virales, tales como Virus de Epstein Barr (EBV), Hepatitis B, Hepatitis C, VIH, HTLV 1, Virus Varicela-Zoster (VZV), Virus del Papiloma Humano (VPH); cáncer, como fibrosarcoma, miosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiomasarcoma, rabiomiomasarcoma, carcinoma de colon, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer ovario de próstata, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de las glándulas sudoríparas, carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistoadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma de conducto biliar, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilms, cáncer de cuello uterino, tumor testicular, carcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma de vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma y retinoblastoma y carcinomas que se forman a partir de tejido de la mama, próstata, riñón, vejiga o colon y trastornos neoplásicos que surgen en el tejido adiposo, tales como tumores de células adiposas, por ejemplo lipomas, fibrolipomas, lipoblastomas, lipomatosis, hibemomas, hemangiomas y/o liposarcomas; enfermedades infecciosas tales como infecciones virales, palúdicas y bacterianas; restenosis

vascular; enfermedades inflamatorias, tales como enfermedades autoinmunes, nefritis glomerular, infarto de miocardio y psoriasis.

5 **[0034]** En un cuarto aspecto, la presente invención proporciona al menos un compuesto del primer aspecto o una composición del segundo aspecto para uso en un método de tratamiento de un estado de enfermedad asociado a quinasa de tirosina o trastorno en un sujeto.

10 **[0035]** Tal como se utiliza aquí, el término "estado de enfermedad asociada a quinasa de tirosina" se refiere a aquellos trastornos que resultan de la actividad de quinasa de tirosina aberrante y/o que se alivian por la inhibición de una o más de estas enzimas.

15 **[0036]** La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden al menos uno de los compuestos de la invención capaces de tratar un estado de enfermedad relacionado con la hiperproliferación o trastorno en una cantidad eficaz, por lo tanto, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones de la presente invención pueden contener otros agentes terapéuticos como se describe a continuación, y pueden formularse, por ejemplo, empleando vehículos o diluyentes sólidos o líquidos convencionales, así como aditivos farmacéuticos de un tipo apropiado para el modo de administración deseado (por ejemplo, excipientes, aglutinantes, conservantes, estabilizantes, aromas, etc.) de acuerdo con técnicas tales como las bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica.

20 **[0037]** Los compuestos de la invención pueden administrarse por cualquier medio adecuado, por ejemplo, por vía oral, tales como en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos o polvos; sublingualmente; bucalmente; parenteralmente, tales como por inyección o técnicas de infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular o intracisternal (por ejemplo, como soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas inyectables estériles); por vía nasal tal como por pulverización por inhalación; tópicamente, tal como en forma de una crema o ungüento; o rectalmente tal como en forma de supositorios; en dosis

25 **[0038]** Las formulaciones unitarias que contienen vehículos o diluyentes no tóxicos, farmacéuticamente aceptables. Los compuestos pueden administrarse, por ejemplo, en una forma adecuada para liberación inmediata o liberación prolongada. La liberación inmediata o liberación prolongada puede conseguirse mediante el uso de composiciones farmacéuticas adecuadas que comprenden los presentes compuestos, o, particularmente en el caso de liberación prolongada, mediante el uso de dispositivos tales como implantes subcutáneos o bombas osmóticas.

30 **[0039]** Además de los primates, como los humanos, una variedad de otros mamíferos se pueden tratar de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, pueden tratarse mamíferos incluyendo, pero sin limitarse a, vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, cobayas, ratas u otras especies bovinas, ovinas, equinas, caninas, felinas, de roedor o murinas. Sin embargo, la invención también se puede practicar en otras especies, tales como especies aviares (por ejemplo, pollos).

35 **[0040]** Las enfermedades y condiciones asociadas con la inflamación y la infección se pueden tratar usando la presente invención. En una realización preferida, la enfermedad o condición es aquella en la que las acciones de eosinófilos y/o linfocitos deben inhibirse o promoverse, con el fin de modular la respuesta inflamatoria.

40 **[0041]** Los sujetos tratados, en los cuales el crecimiento celular se desea, son mamíferos, incluyendo, pero no limitado a, vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, cobayas, ratas u otras especies bovinas, ovinas, equinas, caninas, felinas, de roedor o murinas, y preferiblemente un ser humano, macho o hembra.

45 **[0042]** El término "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de la composición en cuestión que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que está siendo buscada por el investigador, veterinario, doctor en medicina u otro médico.

50 **[0043]** El término "composición", como se usa en el presente documento se pretende que abarque un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende que el vehículo, diluyente o excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para el receptor.

55 **[0044]** Los términos "administración de" y o "administrar un" compuesto debería entenderse que significan la proporción de un compuesto de la invención al individuo en necesidad de tratamiento.

60 **[0045]** Las composiciones farmacéuticas para la administración de los compuestos de esta invención pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia. Todos los métodos incluyen la etapa de poner el ingrediente activo en asociación con el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan poniendo en contacto uniformemente e íntimamente el ingrediente activo con un vehículo líquido o un vehículo sólido finamente dividido o ambos, y después, si es necesario, moldeando el producto en la

5 formulación deseada. En la composición farmacéutica, el compuesto de objeto activo se incluye en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado sobre el proceso o condición de enfermedades. Tal como se utiliza aquí, el término "composición" pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

10 [0046] Las composiciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, como comprimidos, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables al paladar. Los comprimidos contienen el ingrediente activo en mezcla con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato cálcico, carbonato sódico, lactosa, fosfato cálcico o fosfato sódico; agentes de granulación y desintegración, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina o acacia, y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden no estar recubiertos o pueden recubrirse por técnicas conocidas para retardar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y, de este modo, proporcionar una acción sostenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo de tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También pueden recubrirse para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para la liberación de control.

25 [0047] Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato cálcico, fosfato cálcico o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

30 [0048] Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; dispersantes o humectantes pueden ser un fosfátido natural, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileno con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietileno sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán de polietileno. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo etilo, o n-propilo, p-hidroxibenzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

45 [0049] Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes tales como los expuestos anteriormente, y agentes aromatizantes para proporcionar una preparación oral aceptable. Estas composiciones se pueden conservar mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

50 [0050] Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más pre conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados se ejemplifican por los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

55 [0051] Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite-en-agua. La fase aceitosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de los mismos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas que ocurren naturalmente, por ejemplo goma arábiga o goma de tragacanto, fosfátidos de origen natural, por ejemplo soja, lecitina y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietilensorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y aromatizantes.

65 [0052] Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante y agentes aromatizantes y colorantes.

[0053] Las composiciones farmacéuticas pueden estar en la forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular según la técnica conocida usando los agentes dispersantes o humectantes y agentes que se han mencionado anteriormente de suspensión. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente parenteralmente aceptable no tóxico o disolvente, por ejemplo como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como medio disolvente o de suspensión. Para este propósito cualquier aceite fijo blando se puede emplear incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

[0054] Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas ordinarias pero líquido a la temperatura rectal y por lo tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales son manteca de cacao y polietilenglicoles.

[0055] Para uso tópico, cremas, ungüentos, jaleas, soluciones o suspensiones, etc., que contienen los compuestos de la presente invención se emplean. (Para los fines de esta solicitud, la aplicación tópica incluirá enjuagues bucales y gárgaras.)

[0056] Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en forma de liposomas. Como se conoce en la técnica, los liposomas se derivan generalmente de fosfolípidos u otras sustancias lipídicas. Los liposomas están formados por mono- o multilamelares cristales líquidos hidratados que se dispersan en un medio acuoso. Cualquier lípido no tóxico, fisiológicamente aceptable y metabolizable capaz de formar liposomas se puede utilizar. Las presentes composiciones en forma de liposomas pueden contener, además de un compuesto de la presente invención, estabilizantes, conservantes, excipientes y similares. Los lípidos preferidos son los fosfolípidos y fosfatidilcolinas, tanto naturales como sintéticos. Los métodos para formar liposomas son conocidos en la técnica.

[0057] La composición farmacéutica de la presente invención pueden comprender además otros compuestos terapéuticamente activos como se indica en este documento que normalmente se aplican en el tratamiento de las condiciones patológicas antes mencionadas. La selección de los agentes apropiados para su uso en terapia de combinación puede ser realizada por una persona con experiencia ordinaria en la técnica, de acuerdo con principios farmacéuticos convencionales. La combinación de agentes terapéuticos puede actuar sinérgicamente para efectuar el tratamiento o la prevención de los diversos trastornos descritos anteriormente. Usando este enfoque, uno puede ser capaz de lograr eficacia terapéutica con dosificaciones más bajas de cada agente, reduciendo así el potencial de efectos secundarios adversos.

[0058] Ejemplos de otros agentes terapéuticos incluyen los siguientes:

ciclosporinas (por ejemplo, ciclosporina A), CTLA4-Ig, anticuerpos tales como ICAM-3, receptor anti-IL-2 (Anti-Tac), anti-CD45RB, anti-CD2, anti-CD3 (OKT-3), anti-CD4, anti-CD80, anti-CD86, agentes de bloqueo de la interacción entre CD40 y gp39, tales como anticuerpos específicos para CD40 y/o gp39 (es decir, CD154), proteínas de fusión construidas a partir de CD40 y gp39 (CD401g y CD8gp39), inhibidores, tales como inhibidores nucleares de translocación, de NF-kappa función B, tales como desoxiespergualina (DSG), inhibidores de la biosíntesis de colesterol tales como inhibidores de reductasa HMG CoA (lovastatina y simvastatina), fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como ibuprofeno, aspirina, acetaminofeno y los inhibidores de ciclooxigenasa tales como rofecoxib, esteroides tales como prednisolona o dexametasona, compuestos de oro, agentes antiproliferativos tales como metotrexato, FK506 (tacrolimus, Prograf), micofenolato mofetilo, agentes antineoplásicos tales como azatioprina, VP-16, etopósido, fludarabina, cisplatino, doxorubicina, adriamicina, amsacrina, camptotecina, citarabina, gemcitabina, vinblastina, vincristina, fluorodesoxiuridina, melfalán y ciclofosfamida, inhibidores TNF- α tales como tenidap, anticuerpos anti-TNF o receptor de TNF soluble, y rapamicina (sirolimus o rapamune) o derivados de los mismos.

[0059] Cuando otros agentes terapéuticos son se emplean en combinación con los compuestos de la presente invención se pueden usar por ejemplo en cantidades como se indica en la Physician Desk Reference (PDR) o como se determina de otra manera por un experto habitual en la técnica.

[0060] La composición farmacéutica de la presente invención puede comprender además otros compuestos terapéuticamente activos como se ha señalado en el presente documento que son inhibidores o sustratos de los sistemas de eflujo de drogas o de desintoxicación de drogas y sistemas excretores conocidos. Dichos sistemas incluyen la glicoproteína P, proteína asociada a la resistencia a múltiples fármacos, la proteína de resistencia pulmonar y isoenzimas de glutatión S-transferasa alfa, mu, pi, sigma, theta, zeta y kappa. La administración conjunta de fármacos conocidos para inhibir o reducir la actividad de estos sistemas puede aumentar la eficacia de los compuestos descritos en la presente invención mediante el aumento de la cantidad de agente terapéutico en la célula. Usando este enfoque, uno puede ser capaz de lograr eficacia terapéutica con dosis más bajas, reduciendo así el potencial de efectos secundarios adversos. Ejemplos de inhibidores o sustratos para estos sistemas incluyen; verapamilo, probenecid, dipiridamol, ácido etacrínico, indometacina, sulfasalazina, sulfoximina butionina, ciclosporina

A y el tamoxifeno.

[0061] En el tratamiento o la prevención de trastornos relacionados con la hiperproliferación o estados de enfermedad un nivel de dosificación apropiado será generalmente de aproximadamente 0,01 a 500 mg por kg de peso corporal del paciente por día que se puede administrar en dosis únicas o múltiples. Preferiblemente, el nivel de dosificación será de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 250 mg/kg por día; más preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 mg/kg por día. Un nivel de dosificación adecuado puede ser de aproximadamente 0,01 a 250 mg/kg por día, aproximadamente 0,05 a 100 mg/kg por día, o aproximadamente 0,1 a 50 mg/kg por día. Dentro de este intervalo la dosificación puede ser de 0,05 a 0,5, 0,5 a 5 o de 5 a 50 mg/kg por día. Para la administración oral, las composiciones se proporcionan preferiblemente en forma de comprimidos que contienen 1,0 a 1000 miligramos del ingrediente activo, particularmente 1,0, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100,0, 150,0, 200,0, 250,0, 300,0, 400,0, 500,0, 600,0, 750,0, 800,0, 900,0, y 1000,0 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente a tratar. Los compuestos se pueden administrar en un régimen de 1 a 4 veces por día, preferiblemente una o dos veces por día.

[0062] Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier paciente particular puede variarse y dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, modo y tiempo de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos, la gravedad de la afección particular, y el huésped sometido a terapia.

[0063] A lo largo de esta especificación, la palabra "comprenden", o variaciones tales como "comprende" o "que comprende", se entenderá que implican la inclusión de un elemento indicado, número entero o etapa o grupo de elementos, números enteros o etapas, pero no la exclusión de cualquier otro elemento, número entero o etapa, o grupo de elementos, números enteros o etapas.

[0064] Cualquier discusión de documentos, actos, materiales, dispositivos, artículos o similares que ha sido incluida en la presente memoria es únicamente con el propósito de proporcionar un contexto para la presente invención. No debe tomarse como una admisión de que cualquiera o todos estos asuntos forman parte de la base de la técnica anterior o eran el conocimiento general común en el campo relevante para la presente invención, tal como existía en Australia antes de la fecha de prioridad de cada reivindicación de esta solicitud.

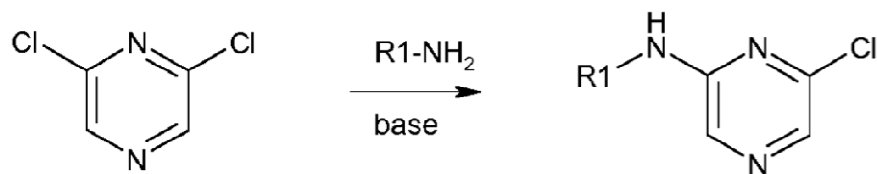
[0065] A fin de que la naturaleza de la presente invención puede entenderse más claramente las formas preferidas de la misma se describirán ahora por referencia a los siguientes Ejemplos.

EJEMPLOS

MATERIALES Y MÉTODOS:

Síntesis de compuesto

[0066] Los compuestos se preparan generalmente en un proceso de 2 etapas a partir de 2,6-dicloropirazina. El primer paso es una sustitución nucleófila aromática para generar un intermedio de monoamino-monohalo. (Esquema 1).

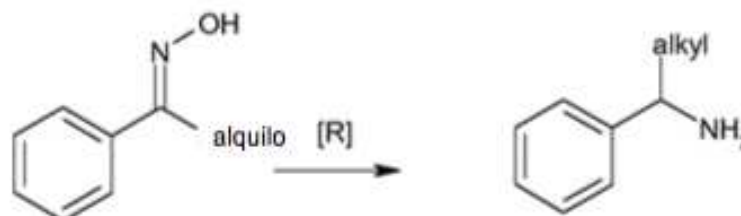


Esquema 1

[0067] La sustitución aromática nucleófila se lleva a cabo típicamente mediante la adición de una amina primaria para el heterociclo di-halogenado en un disolvente tal como etanol, isopropanol, terc-butanol, dioxano, THF, DMF, etoxietanol, tolueno o xileno. La reacción se realiza típicamente a temperatura elevada en presencia de un exceso de amina o una base no nucleófila tal como trietilamina o diisopropiletilamina, o una base inorgánica tal como carbonato de potasio o carbonato de sodio.

[0068] Alternativamente, el sustituyente amino se puede introducir a través de una reacción de aminación catalizada por metal de transición. Los catalizadores típicos para tales transformaciones incluyen Pd(OAc)₂/P(t-Bu)₃, Pd₂(dba)₃/BINAP y Pd(OAc)₂/BINAP. Estas reacciones se llevan a cabo típicamente en disolventes tales como tolueno o dioxano, en presencia de bases tales como carbonato de cesio o sodio o terc-butóxido potásico a temperaturas que varían desde la temperatura ambiente a reflujo.

[0069] Las aminas empleadas en la primera etapa de la síntesis de estos compuestos se obtienen comercialmente o se preparan usando métodos bien conocidos por los expertos en la técnica. De particular interés son α -alquilbencilaminas que se pueden preparar a través de reducción de oximas (Esquema 2). Reductores típicos incluyen hidruro de litio y aluminio, gas hidrógeno en presencia de catalizador de paladio sobre carbón vegetal, Zn en presencia de ácido clorhídrico, borohidruro de sodio en presencia de un ácido de Lewis tal como TiCl_3 , ZrCl_4 , NiCl_2 y el MoO_3 , o borohidruro de sodio en combinación con resina de intercambio iónico Amberlyst H15 y LiCl .



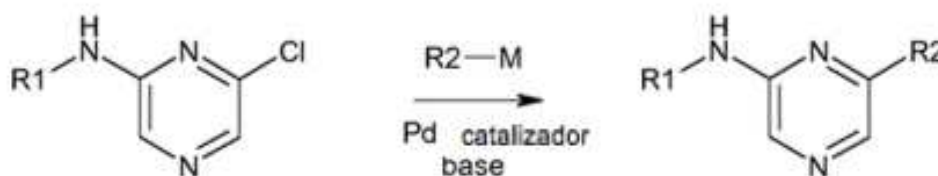
Esquema 2

[0070] α -Alquilbencilaminas también se pueden preparar por aminación reductora de las cetonas correspondientes. Un método clásico para una transformación de este tipo es la reacción de Leuckart-Wallach, aunque las condiciones catalíticas o procedimientos alternativos (por ejemplo, NH_4OAc , $\text{Na}(\text{CN})\text{BH}_3$) pueden también utilizarse.

[0071] α -Alquilbencilaminas también se pueden preparar a partir de los correspondientes alcoholes α -alquilbencilo. Tales métodos incluyen la derivatización del hidroxilo como mesilato o tosilato y desplazamiento con un nucleófilo de nitrógeno, tal como ftalimida o azida que se convierte en la amina primaria usando métodos sintéticos convencionales; o, el desplazamiento del hidroxilo con un nucleófilo de nitrógeno adecuado en condiciones similares a Mitsunobu. alcoholes α -Alquilbencilo se pueden preparar por reducción de las cetonas correspondientes con un agente reductor tal como borohidruro sódico en un disolvente tal como metanol. Alternativamente, alcoholes α -alquilbencilo se pueden obtener mediante la adición de una especie de alquilo de metal (tales como un reactivo de Grignard) a un derivado de benzaldehído, típicamente realizado a temperatura ambiente o por debajo en disolventes tales como tetrahidrofurano.

[0072] Bencilaminas α -alquilo de pureza alta óptica pueden prepararse a partir de alcoholes bencílicos quirales α -alquilo utilizando los métodos descritos anteriormente. Los alcoholes bencílicos quirales α -alquilo pueden obtenerse mediante la reducción quiral de las cetonas correspondientes. Métodos reductores quirales son ahora bien conocidos en la química orgánica e incluyen procesos enzimáticos, procedimientos de hidrogenación asimétrica y oxazaborolidinas quirales.

[0073] La segunda etapa de la síntesis implica típicamente un acoplamiento cruzado mediado por paladio del intermedio monoamino-monocloro con un socio de acoplamiento funcionalizado adecuadamente. Socios de acoplamiento típicos son los ácidos bóricos (acoplamiento de Suzuki: véase, por ejemplo Miyaura, N. y Suzuki, Chem Rev. 1995, 95 2457) o estannanos (acoplamiento de Stille: véase, por ejemplo Stille, J.K., Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1986, 25, 508) (Esquema 3).



Esquema 3

[0074] El acoplamiento de Suzuki es el método de acoplamiento preferido y se realiza típicamente en un disolvente tal como DME, THF, DMF, etanol, propanol, tolueno, o 1,4-dioxano en presencia de una base tal como carbonato de potasio, litio hidróxido, carbonato de cesio, hidróxido de sodio, fluoruro de potasio o fosfato de potasio. La reacción puede llevarse a cabo a temperaturas elevadas y el catalizador de paladio empleado se puede seleccionar a partir de $\text{Pd}(\text{PPH}_3)_4$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $[\text{PdCl}_2(\text{dppf})]$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{P}(\text{t-Bu})_3$, Pd/C .

[0075] Los productos formados a partir de esta secuencia de reacción pueden derivatizarse adicionalmente usando técnicas bien conocidas para los expertos en la técnica. Como alternativa, la derivatización de la mono-cloropirazina

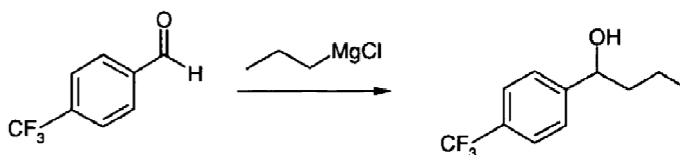
mono-amino puede llevarse a cabo antes del desplazamiento del sustituyente 6-cloro. Esta derivatización implica típicamente funcionalidad originalmente presente en las especies de amina y emplea métodos bien conocidos por los expertos en la técnica.

5 **[0076]** A continuación se informa la síntesis representativa.

Ejemplo 1

1- [4- (trifluorometilo)fenilo]butano-1-ol

10 **[0077]**



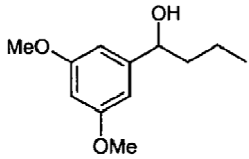
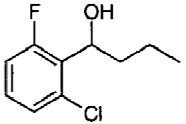
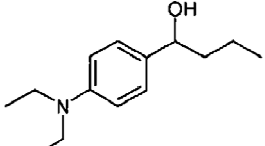
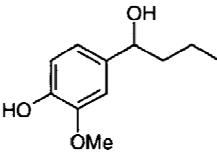
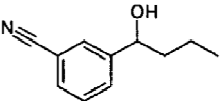
20 **[0078]** Una solución 2M de cloruro de propilmagnesio en éter (4 ml, 8 mmol) se añadió a una solución del aldehído (1,14 g, 6,6 mmol) en THF seco (10 ml) se enfrió a 0°C bajo N₂. La mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente, después de lo cual se añadió una solución de cloruro de amonio saturado. El producto se extrajo en acetato de etilo, y la capa de acetato de etilo se secó y se concentró para proporcionar el producto puro (1,4 g, 98%).

25 ¹H-n.m.r. (CDCl₃) δ 0,94 (t, J = 7,2 Hz, 3H CH₃), 1,41 (m, 2H, CH₂), 1,75 (m, CH₂, 2H), 4,77 (br s, 1H, CH), 7,44-7,62 (m, 4H, ArH)

[0079] Mediante el uso de procedimientos idénticos se prepararon los siguientes compuestos.

30

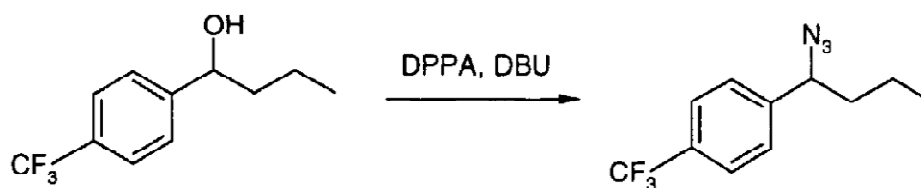
Compuesto	¹ H - n.m.r. (CDCl ₃)
<p>35</p>	δ 0,95 (t, J = 7,2 Hz, 3H CH ₃), 1,39 (m, 2H, CH ₂), 1,75 (m, CH ₂ , 2H), 4,77 (br s, 1H, CH), 7,41-7,63 (m, 4H, ArH)
<p>40</p>	δ 0,94 (t, J = 7,2 Hz, 3H CH ₃), 1,40 (m, 2H, CH ₂), 1,76 (m, CH ₂ , 2H), 2,36 (s, 3H, CH ₃ -Ar), 4,65 (m, 1H, CH), 7,7 a 7,28 (m, 4H, ArH)

Compuesto	¹ H - n.m.r. (CDCl ₃)
	δ 0,93 (t, 3H, $J = 72$ Hz, CH ₃), 1,37 (m, 2H, CH ₂), 1,75 (m, CH ₂ , 2H), 3,79 (s, 6H, 2 x CH ₃ O), 4,61 (m, 1H, CH), 6,37 (m, 1H, Ar H), 6,50 (m, 2H, ArH)
	δ 0,96 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H CH ₃), 1,47 (m, 2H, CH ₂), 1,89 (m, CH ₂ , 2H), 2,36 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H, OH), 5,22 (m, 1H, CH), 6,93-7,03 (m, 1H, Ar-H), 7.16 a 7.26 (m, 2H, Ar-H)
	δ 0,93 (t, 3H, CH ₃), 1,16 (t, 6H, 2 x CH ₃), 1,2 a 1,8 (m, 4H, 2 x CH ₂), 3,34 (q, 4H, 2 x CH ₂), 4,56 (m, 1H, CH), 6,65 (m, 2H, Ar-H), 7,19 (m, 2H, Ar-H).
	δ 0,93 (t, 3H CH ₃), 1,2 a 1,8 (m, 4H, 2 x CH ₂), 3,48 (d, 1H, OH), 3,90 (s, 3H, CH ₂), 4,60 (m, 1H, CH), 5,58 (m, 1H, ArOH), 6,80-6,89 (m, 3H, Ar-H).
	δ 0,93 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, CH ₃), 1,24-1,48 (m, 2H, CH ₂), 1,60-1,80 (m, 2H, CH ₂), 1,92 (d, $J = 3,4$ Hz, OH), 4,70-4,78 (m, 1H, CH), 7,41-7,67 (m, 4H, ArH)

Ejemplo 2

1- (1-Azidobutilo)-4-(trifluorometilo)benceno

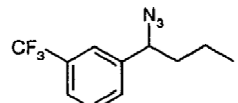
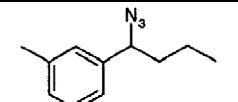
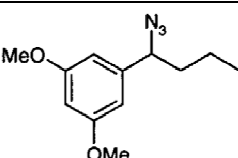
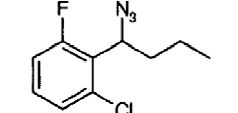
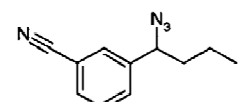
[0080]



[0081] Una solución de 1-[4-(trifluorometilo)fenilo]butano-1-ol (1,4 g, 6,4 mmol) y difenilfosforilazida (2,8 ml, 12,8 mmol) en THF (6 ml) se enfrió a -10°C bajo N_2 se trató con DBU (1,9 ml, 12,8 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y después se diluyó con una mezcla de éter y H_2O . La fase orgánica se secó y se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna usando hexano: acetato de etilo de dietilo (10: 1) como eluyente para proporcionar azida pura (0,85 g, 54%).

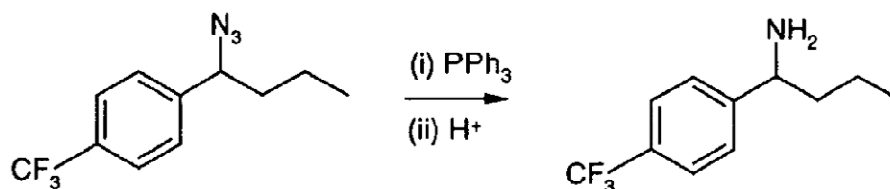
¹Hn.mr (CDCl₃) δ 0,94 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H CH₃), 1,37 (m, 2H, CH₂), 1,75 (m, 2H, CH₂), 4,50 (t, 1H, CH), 7,42 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H, ArH), 7,64 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H, ArH)

[0082] Usando procedimientos idénticos se prepararon los siguientes compuestos.

Compuesto	¹ H - n.m.r. (CDCl ₃)
	δ 0,94 (t, J = 7,4 Hz, 3H CH ₃), 1,38 (m, 2H, CH ₂), 1,76 (m, 2H, CH ₂), 4,50 (t, J = 7,4 Hz, 1H, CH), 7,48- 7,61 (m, 4H, ArH)
	δ 0,93 (t, J = 7,2 Hz, 3H, CH ₃), 1,36 (m, 2H, CH ₂), 1,76 (m, 2H, CH ₂), 2,37 (s, 3H, CH ₃), 4,37 (t, J = 7,4 Hz, 1H, CH), 7,7-7,26 (m, 4H, Ar-H)
	δ 0,93 (t, J = 7,4 Hz, 3H, CH ₃), 1,36 (m, 2H, CH ₂), 1,72 (m, 2H, CH ₂), 3,80 (s, 6H, 2 x CH ₃ - O), 4,34 (t, J = 7 Hz, 1H, CH), 6,41-6,45 (m, 3H, Ar-H)
	δ 0,96 (t, J = 7,4 Hz, 3H, CH ₃), 1,36 (m, 2H, CH ₂), 1,95 (m, 2H, CH ₂), 5,10 (t, 1H, OH), 6,98-7,08 (m, 1H, Ar-H), 7,18-7,25 (m, 2H, Ar-H)
	δ 0,94 (t, J = 7,2 Hz, 3H, CH ₃), 1,22-1,50 (m, 2H, CH ₂), 1,62-1,94 (m, 2H, CH ₂), 4,47 (t, J = 7,2 Hz, 1H, OH), 7,48-7,64 (m, 4H, Ar-H)

Ejemplo 3

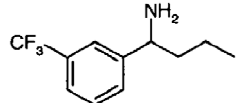
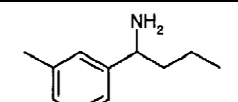
1-[4-(trifluorometilo)fenilo]butano-1-amina

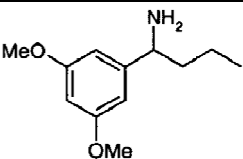
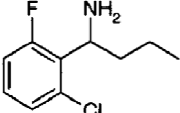
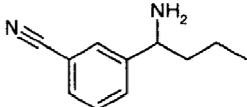
[0083]

[0084] Una mezcla de 1-(1-azidobutilo)-4-(trifluorometilo)benceno (0,84 g, 3,5 mmol) y trifetilfosfina (1,8 g, 6,9 mmol) en acetato de etilo (6 ml) y 10% HCl (6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 64 h. Se recogió la fase acuosa y la fase orgánica se extrajo con 10% HCl (3 x 5 ml). Las capas acuosas se combinaron y se basificaron con 5M NaOH, y después se extrajo con acetato de etilo (5 x 15 ml). La fase orgánica se secó y se concentró para dar la amina pura (0,4 g, 54%).

¹Hn.mr (CDCl₃) δ 0,91 (t, J = 7,4 Hz, 3H CH₃), 1,31 (m, 2H, CH₂), 1,62 (m, 2H, CH₂), 3,97 (m, 1H, CH), 7,43 (dd, 2H, Ar-H), 7,58 (dd, 2H, Ar-H)

[0085] Mediante el uso de procedimientos similares se prepararon los siguientes compuestos.

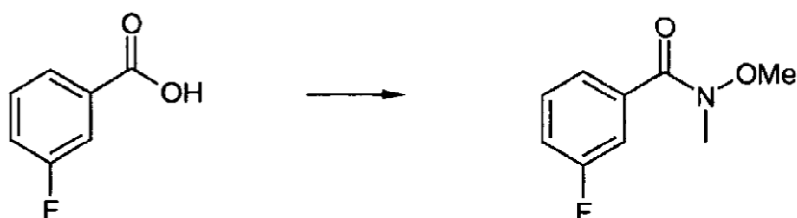
Compuesto	¹ H - n.m.r. (CDCl ₃)
	δ 0,91 (t, J = 7,4 Hz, 3H CH ₃), 1,29 (m, 2H, CH ₂), 1,63 (m, 2H, CH ₂), 3,98 (m, 1H, CH), 7,42-7,59 (m, 4H, Ar-H)
	δ 0,91 (t, J = 6,8 Hz, 3H CH ₃), 1,31 (m, 2H, CH ₂), 1,62 (m, 2H, CH ₂), 2,35 (s, 3H, CH ₃ -Ar), 3,84 (m, 1H, CH), 7,3-7,21 (m, 4 H, Ar-H)

Compuesto	^1H - n.m.r. (CDCl_3)
	δ 0,90 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H CH_3), 1,30 (m, 2H, CH_2), 1,60 (m, 2H, CH_2), 3,79 (s, 6H, $\text{CH}_3\text{-O} \times 2$), 3,8 (m, 1H, CH), 6,43 (m, 1H, Ar-H), 6,47-6,48 (m, 2H, Ar-H)
	8 0,92 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H C H_3), 1,26 (m, 2H, CH_2), 1,85 (m, 2H, CH_2), 4,44 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H, CH), 6,90-7,17 (m, 3H, Ar-H)
	δ 0,91 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H CH_3), 1,19-1,39 (m, 2H, CH_2), 1,47 (br s, 2H, NH_2), 1,57-1,68 (m, 2H, CH_2), 3,95 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H, CH), 7,3-7,64 (m, 4H, Ar-H)

Ejemplo 4

3-Fluoro-*N*-metoxi-*N*-metilbenzamida

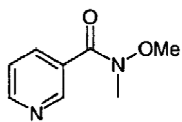
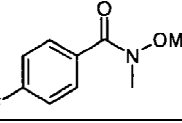
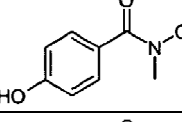
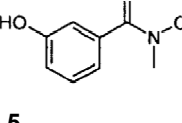
[0086]



[0087] A una suspensión de 3-ácido fluorobenzoico (140 mg, 1 mmol) y *N,O*-hidrocloruro de dimetilhidroxilamina (107 mg, 1,1 mmol) en diclorometano (2,5 ml) se añadió 1-[3-(dimetilamino)propilo]-3-etilcarbodiimida (EDC) (211 mg, 1,1 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 75 h. Los disolventes se retiraron a presión reducida y el residuo se cromatografió usando acetato de etilo-hexano (4: 6) para separar el producto puro (130 mg, 71%).

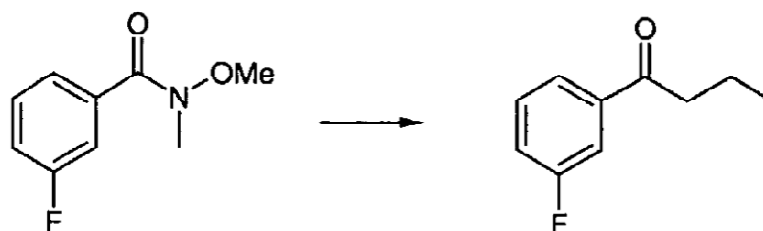
$^1\text{Hn.mr}$ (CDCl_3) δ 3,36 (s, 3H, N-Me), 3,55 (s, 3H, N-OMe), 7,1.-7,2 (m, 1H, Ar), 7,3-7,5 (m, 3H, Ar)

[0088] Mediante el uso de procedimientos similares se prepararon los siguientes compuestos.

Compuesto	¹ Hn.mr (CDCl ₃)
	δ 3,3 8 (s, 3H, N-Me), 3,55 (s, 3H, N-OMe), 7,3-7,4 (m, 1H, pir), 7,95-8,05 (m, 1H, pir), 8,65-8,70 (m, 1H, pir), 8,94 (d, J = 1,6 Hz, 1H, pir)
	δ 3,36 (s, 3H, N-Me), 3,55 (s, 3H, N-OMe), 7,3-7,12 (m, 2H, Ar), 7,70-7,7 (m, 2H, Ar)
	δ 3,35 (s, 3H, N-Me), 3,57 (s, 3H, N-OMe), 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H, Ar), 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 2H, Ar)
	δ 3,34 (s, 3H, N-Me), 3,57 (s, 3H, N-OMe), 6,93-6,97 (m, 1H, Ar), 7,12 hasta 7,26 (m, 3H, Ar)

Ejemplo 5

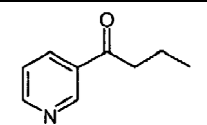
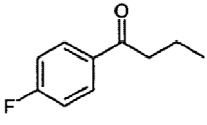
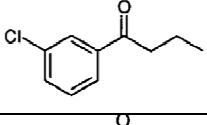
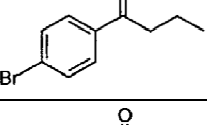
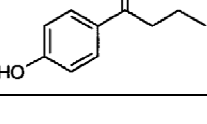
1-(3 fluorofenilo)butano-1-ona

[0089]

[0090] A una solución de 3-fluoro-N-metoxi-N-metilbenzamida (130 mg, 0,71 mmol) en THF seco (2 ml) se enfrió a -10°C se añadió cloruro de magnesio de propilo (532 µl, solución 2M en éter, 1,1 mmol) bajo nitrógeno. La solución se agitó a -10°C durante 1 h y a temperatura ambiente durante 75 min. La solución se vertió en cloruro de amonio acuoso saturado y el producto se extrajo en acetato de etilo (3 x 25 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron para dar un aceite de color amarillo pálido, que se purificó por cromatografía usando acetato de etilo-hexano (1: 9) para separar el producto puro (78 mg, 66 %).

¹Hn.mr (CDCl₃) δ 1,01 (t, J = 7,4 Hz, 3H, Me), 1,77 (sep, 2H, CH₂CH₃), 2,93 (t, J = 7,2 Hz, 2H, COCH₂), 7,15-7,30 (m, 1H, Ar), 7,35-7,50 (m, 1H, Ar), 7,60-7,70 (m, 1H, Ar), 7,70-7,80 (m, 1H, Ar).

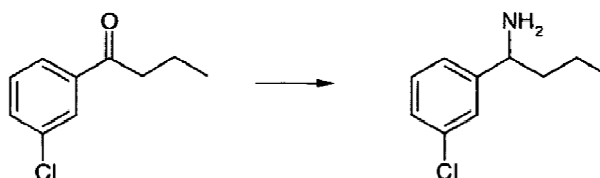
[0091] Mediante el uso de procedimientos similares se prepararon los siguientes compuestos.

Compuesto	^1H - n.m.r. (CDCl_3)
	δ 1,02 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H, Me), 1,80 (sep, 2H, CH_2CH_3), 2,97 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H, COCH_2), 7,36-7,46 (m, 1H, pyr), 8,20-8,30 (m, 1H, pir), 8,7 (br d $J = 4$ Hz, 1H, pir), 9,18 (br s, 1H, Pyr).
	δ 1,00 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H, Me), 1,76 (sep, 2H, CH_2CH_3), 2,91 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H, COCH_2), 7,11 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H, Ar), 7,94-8,02 (m, 2H, Ar)
	δ 1,01 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H, Me), 1,68-1,86 (m, 2H, CH_2CH_3), 2,92 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H, COCH_2), 7,36-7,55 (m, 2H, Ar), 7,82-7,93 (m, 3H, Ar)
	δ 1,00 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H, Me), 1,67-1,85 (m, 2H, CH_2CH_3), 2,91 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H, COCH_2), 7,59 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, Ar), 7,82 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, Ar)
	δ 1,00 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H, Me), 1,68-1,86 (m, 2H, CH_2CH_3), 2,91 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H, COCH_2), 6,55 (s ancho, 1H, OH), 6,92 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H, Ar), 7,92 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H, Ar)

Ejemplo 6

1-(3-clorofenilo)butano-1-amina

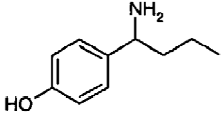
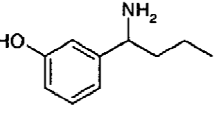
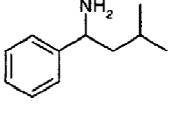
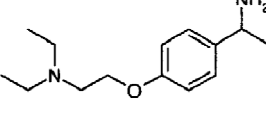
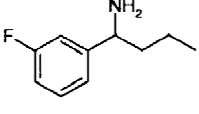
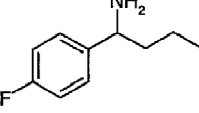
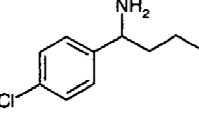
[0092]



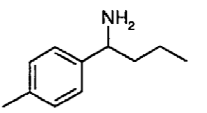
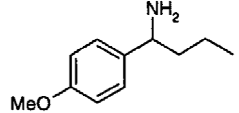
[0093] A una solución de 1-(3-fluorofenilo)butano-1-ona (430 mg, 2,4 mmol) y acetato de amonio (1,09 g, 14,1 mmol) en metanol (10 ml) en atmósfera de nitrógeno se le añadió cianoborohidruro de sodio (2,35 ml, solución 1M en THF, 2,35 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 38 h. después de lo cual HCl conc. se añadió para dar un pH~2. Después de cesarse el burbujeo, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo y agua. Se recogió la fase orgánica y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo (20 ml). La fase acuosa se basificó a pH~10 con KOH sólido y el producto se extrajo en acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para dar un producto puro (120 mg, 28%).

^1H -n.m.r. (CDCl_3) δ 0,90 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,17-1,44 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,58-1,69 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,81 (s ancho, 2H, NH_2), 3,88 (t, $J = 6,8$ Hz, CHNH_2), 7,20-7,32 (m, 4H, Ar)

[0094] Mediante el uso de procedimientos similares se prepararon los siguientes compuestos.

Compuesto	¹ H-n.m.r. (CDCl ₃)
	δ 0,89 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 1,16-1,38 (m, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 1,57-1,69 (m, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 7,74-2,14 (sa, 2H, NH ₂), 3,85 (s ancho, 1H, CHNH ₂), 6,78 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H, Ar), 7,17 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H, Ar)
	δ 0,88 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 1,18-1,39 (m, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 1,57-1,69 (m, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 3,79 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H, CHNH ₂), 6,74-6,84 (m, 1H, Ar), 7,10-7,19 (m, 1H, Ar)
	δ 0,88-0,94 (m, 6H, 2xMe), 1,47-1,56 (m, 5H, CH ₂ CH ₂ (CH ₃) NH ₂), 3,95 (t, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H, CH ₂ NH ₂), 7,20 -7,37 (m, 5H, Ar)
	δ 1,07 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 6H, 2 x CH ₂ CH ₃), 1,36 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 3H, CHMe), 2,64 (q, 4H, 2 x CH ₂ CH ₃), 2,87 (t, <i>J</i> = 6,3 Hz, 2H, OCH ₂ CH ₂ N), 4,1-4,7 (m, 3H, OCH ₂ CH ₂ N + Me CH), 6,86 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H, Ar), 7,25 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H, Ar).
	δ 0,91 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H, Me), 1,18 -1,41 (m, 2H, CH ₂ CH ₃), 1,57-1,68 (m, 4H, COCH ₂ + NH), 3,90 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H, CHNH ₂), 6,90-7,15 (m, 3H, Ar), 7,22-7,33 (m, 1H, Ar).
	δ 0,89 (t, 3H, Me), 1,14-1,40 (m, 2H, CH ₂ CH ₃), 1,55-1,70 (m, 4H, COCH ₂), 3,88 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H, CHNH ₂), 6,90-7,10 (m, 2H, Ar), 7,23-7,30 (m, 2H, Ar).
	δ 0,89 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 1,18-1,38 (m, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 1,48-1,67 (m, 4H, CH ₂ -CH ₂ CH ₃ , NH ₂), 3,87 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H, CHNH ₂), 7,21-7,31 (m, 4H, Ar)

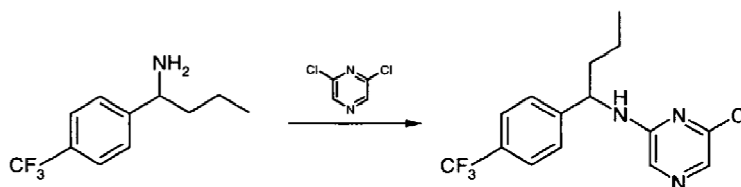
(continuación)

Compuesto	¹ H-n.m.r. (CDCl ₃)
	δ 0,90 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, CH ₂ CH ₂ CH ₂), 1,21-1,40 (m, 2H CH ₂ CH ₂ CH ₂), 1,48 (s ancho, 2H, NH ₂), 1,57-1,69 (m, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 2,33 (s, 3H, Ar-Me), 3,85 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H, CHNH ₂), 7,11-7,26 (m, 4H, Ar)
	δ 0,90 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 1,17-1,35 (m, 2H CH ₂ CH ₂ CH ₃), 1,43 (s ancho, 2H, NH ₂), 1,56-1,68 (m, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 3,80 (s, 3H, OMe), 3,84 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H, CHNH ₂), 6,86 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, Ar) 7,24 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, Ar)

Ejemplo 7*3-amino-3-fenilpropano-1-ol***[0095]**

[0096] A una suspensión de 3-amino-3-ácido fenilpropanoico (2,0 g, 12,1 mmol) en THF seco (45 ml) se enfrió a 0°C bajo N₂ se añadió en porciones durante 20 minutos LiAlH₄ sólido (920 mg, 24,2 mmol). Se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 24 h. después de lo cual Na₂SO₄·10H₂O sólido se añadió con agitación hasta que sólo estaba presente un precipitado blanco pesado. La capa orgánica se diluyó con éter y se filtró a través de Celite® y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y se extrajo con 1N HCl (3 x 40 ml). Las capas acuosas se combinaron y se basificaron a pH~12 con 5M NaOH. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío para separar el producto que se utilizó sin purificación adicional (0,9 g, 49%).

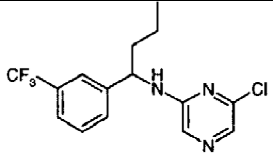
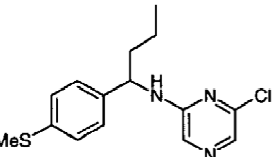
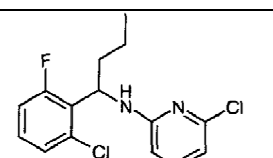
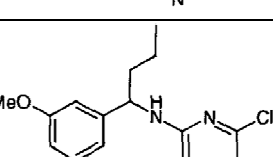
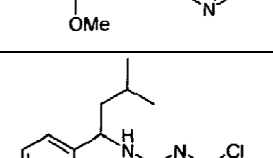
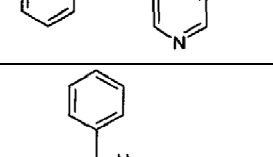
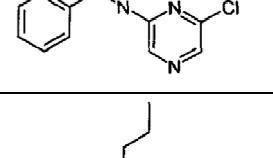
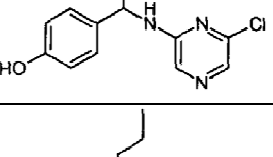
¹Hn.mr (CDCl₃) δ 1,84-1,94 (m, 2H, CH₂CH₂OH), 2,68 (br s, 1H, NH₂), 3,79 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H, CH₂CH₂OH), 4,08-4,15 (m, 1H, CHNH₂), 4,77 (q, 1H, CH), 7,21-7,38 (m, 5H, Ar-H)

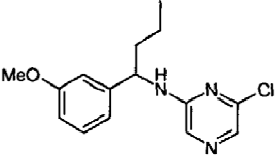
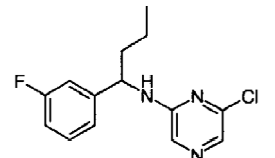
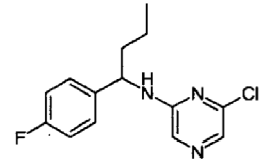
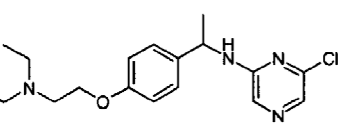
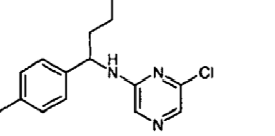
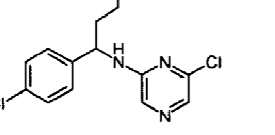
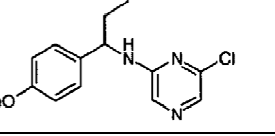
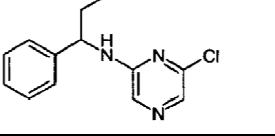
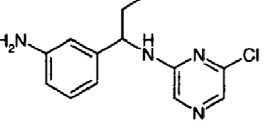
Ejemplo 8*6-cloro-N-[1-(4-metilfenilo)butilo]pirazina-2-amina***[0097]**

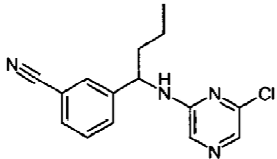
[0098] A una solución de 1-[4-(trifluorometilo)fenilo]butano-1-amina (0,40 g, 1,9 mmol) y 2,6-dicloropirazina (0,55 g, 3,7 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) se añadió carbonato de potasio anhidro (0,39 g, 2,8 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 18 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y H₂O. La fase orgánica se recogió, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con etilo acetato-hexano (1: 1) para dar producto puro (0,03 g, 5%).

¹Hn.mr (CDCl₃) δ 0,95 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H CH₃), 1,39 (m, 2H, CH₂), 1,81 (m, 2H, CH₂), 4,77 (q, 1H, CH), 5,09 (br d, 1H, NH), 7,42-7,62 (m, 5H, Ar-H), 7,80 (s, 1H, piraz.-H)

[0099] Mediante el uso de procedimientos similares se prepararon los siguientes compuestos.

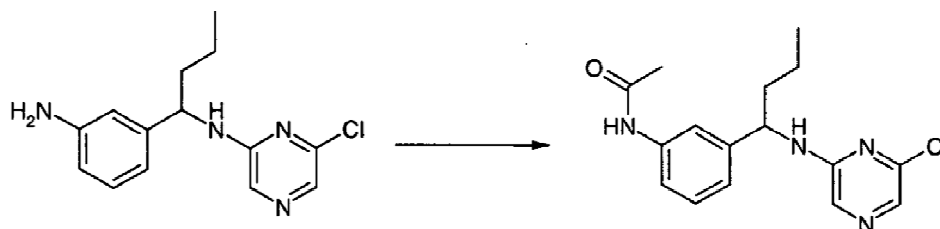
Compuesto	¹ H-n.m.r. (CDCl ₃)
	δ 0,95 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H, CH ₃), 1,39 (m, 2H, CH ₂), 1,82 (m, 2H, CH ₂), 4,78 (q, 1H, CH), 5,12 (br d, 1H, NH), 7,41-7,81 (m, 6H, Ar-H).
	8 0,94 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H CH ₃), 1,37 (m, 2H, CH ₂), 1,81 (m, 2H, CH ₂), 2,46 (s, 3H, CH ₃ -S), 4,51 (q, 1H, CH), 4,63 (q, 1H, CH), 5,09 (d, 1H, NH), 7,23 (s, 4H, Ar-H), 7,58 (s, 1H, piraz-H), 7,77 (s, 1H, piraz-H).
	δ 0,95 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H, CH ₃), 1,37 (m, 2H, CH ₂), 1,95 (m, 2H, CH ₂), 5,45 (m, 2H, CH + NH), 6,90-7,18 (m, 3H, Ar-H), 7,76 (s, 2H, Ar-H)
	δ 0,93 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H CH ₃), 1,38 (m, 2H, CH ₂), 1,78 (m, 2H, CH ₂), 3,76 (s, 6H, CH ₃ O), 4,57 (q, <i>J</i> = 6 Hz, 1H, CH), 5,15 (d, 1H, NH), 6,35 (m, 1H, Ar-H), 6,46 (m, 2H, Ar-H), 7,60 (s, 1H, piraz-H), 7,77 (s, 1H, piraz-H).
	δ 0,96 (t, <i>J</i> = 6,6 Hz, 6H, 2xMe), 1,58-1,80 (m, 3H, CH ₂ CH ₂ Me), 4,67-4,77 (m, 1H, CHNH), 5,10 (br d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H, NH), 7,21-7,33 (m, 5H, Ar) 7,60 (s, 1H, piraz-H), 7,77 (s, 1H, piraz-H)
	δ 5,38 (br s, 1H, CHNH), 5,95 (br d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 1H, NH), 7,21-7,39 (m, 10H, 2xPh) 7,68 (s, 1H, piraz-H), 7,83 (s, 1H, piraz-H)
	δ 0,93 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 1,17-1,44 (m, 2H CH ₂ CH ₂ CH ₃), 1,63-1,73 (m, 2H CH ₂ CH ₂ CH ₃), 4,51-4,62 (m, 1H, CHNH), 5,10 (br d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H, NH), 6,76 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H, Ar), 7,00 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H, Ar), 7,16 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H, Ar), 7,58 (s, 1H, piraz-H), 7,77 (s, 1H, piraz-H)
	δ 0,93 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 1,26-1,44 (m, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 1,73-1,85 (m, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 4,52-4,63 (m, 1H, CHNH), 5,22 (br d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H, NH), 6,69-6,87 (m, 3H, Ar), 7,14 a 7,22 (m, 1H, Ar), 7,57 (s, 1H, piraz-H), 7,76 (s, 1H, piraz-H)

Compuesto	¹ H-n.m.r. (CDCl ₃)
	δ 0,94 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H, Me), 1,30-1,49 (m, 2H, CH ₂), 1,75-1,88 (m, 2H, CH ₂), 3,79 (s, 3H, OMe), 4,62 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H, CHCH ₂ CH ₂ CH ₃), 5,13 (br d, $J = 6,8$ Hz, 1H, NH ₂), 6,78-6,92 (m, 3H, Ar), 7,21 a 7,29 (m, 1H, Ar), 7,60 (s, 3H, piraz-H), 7,77 (s, 1H, piraz-H)
	δ 0,94 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H, Me), 1,27-1,46 (m, 2 H, CH ₂), 1,75-1,86 (m, 2H, CH ₂), 4,69 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H, CHCH ₂ CH ₂ CH ₃), 5,16 (br d, $J = 6,8$ Hz, 1H, NH), 6,90-7,12 (m, 3H, Ar), 7,24-7,35 (m, 1H, Ar), 7,61 (s, 1H, piraz-H), 7,79 (s, 1H, piraz-H)
	δ 0,93 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H, Me), 1,25-1,47 (m, 2H, CH ₂), 1,70-1,87 (m, 2H, CH ₂), 4,66 (q, $J = 7,1$ Hz, 1H, CHCH ₂ CH ₂ CH ₃), 5,13 (br d, $J = 6,6$ Hz, 1H, NH), 6,97-7,05 (m, 2H, Ar), 7,59-7,78 (m, 2H, Ar), 7,59 (s, 1H, piraz-H), 7,78 (s, 1H, piraz-H)
	δ 1,07 (t, $J = 7,4$ Hz, 6H, 2x CH ₂ CH ₃), 1,55 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H, CHCH ₃), 2,64 (q, 4H, 2x CH ₂ CH ₃), 2,87 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H, OCH ₂ CH ₂ N), 4,03 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H, OCH ₂ CH ₂ N), 4,80-4,85 (m, 1H, CHMe), 5,03 (br d, $J = 6,8$ Hz, 1H, NH), 6,87 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, Ar), 7,25 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, Ar), 7,60 (s, 3H, piraz-H), 7,78 (s, 1H, piraz-H)
	δ 0,93 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 1,26-1,44 (m, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 1,74-1,88 (m, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 2,32 (s, 3H, Ar-Me), 4,57-4,67 (m, 1H, CHNH), 5,10 (br d, $J = 6,2$ Hz, NH), 7,11 a 7,20 (m, 4H, Ar), 7,58 (s, 1H, piraz-H), 7,76 (s, 1H, piraz-H)
	δ 0,94 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 1,26-1,45 (m, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 1,74-1,87 (m, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 4,61-4,71 (m, 1H, CHNH), 5,06 (br d, $J = 6,4$ Hz, NH), 7,23-7,33 (m, 4H, Ar), 7,58 (s, 1H, piraz-H), 7,79 (s, 1H, piraz-H)
	δ 0,93 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 1,26-1,43 (m, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 1,74-1,88 (m, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 3,78 (s, 3H, OMe), 4,55 (m, 1H, CHNH), 5,08 (br d, $J = 6,8$ Hz, 1H, NH), 6,86 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, Ar), 7,23 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, Ar), 7,58 (s, 1H, piraz-H), 7,76 (s, 1H, piraz-H)
	δ 2,4 a 2,15 (m, 2H, CH ₂ CH ₂ OH), 3,74 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H, CH ₂ CH ₂ OH), 4,98-5,08 (m, 1H, CHNH), 5,69 (br d, $J = 7,0$ Hz, 1H, NH), 7,39 (m, 5H, Ar), 7,66 (s, 1H, piraz-H), 7,77 (s, 1H, piraz-H)
	δ 0,94 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, Me), 1,27-1,46 (m, 2H, CH ₂), 1,74-1,86 (m, 2H, CH ₂), 3,66 (br s, 2H, NH ₂), 4,48-4,59 (m, 1H, CHCH ₂ CH ₂ CH ₃), 5,06 (br d, $J = 7,0$ Hz, 1H, NH), 6,54-6,71 (m, 3H, Ar), 7,11 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H, Ar), 7,60 (s, 1H, H piraz-), 7,77 (s, 1H, piraz-H)

Compuesto	¹ H-n.m.r. (CDCl ₃)
	δ 0,96 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H, Me), 1,26 -1,51 (m, 2H, CH ₂), 1,77-1,90 (m, 2H, CH ₂), 4,77 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H, CHCH ₂ CH ₂ CH ₃), 5,07 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H, NH), 7,41-7,63 (m, 4H, Ar), 7,64 (s, 1H, piraz-H), 7,81 (s, 1H, piraz-H)

Ejemplo 9

N-(3-(1-((6-cloropirazina-2-il)amino)butilo)fenilo)acetamida

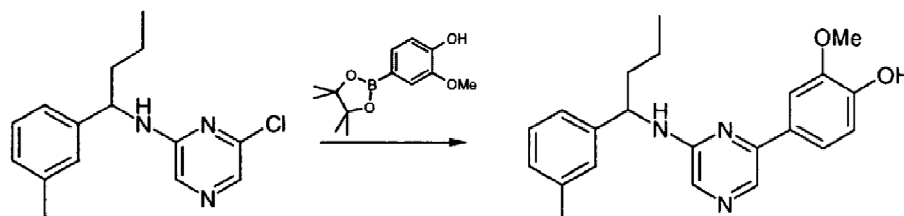
[0100]

[0101] A una solución agitada de *N*-[1-(3-aminofenilo)butilo]-6-cloropirazina-2-amina (0,10 g, 0,36 mmol) y trietilamina (100 μ l, 0,72 mmol) en diclorometano (3 ml) se enfrió a 0°C se añadió cloruro de acetilo (31 μ l, 0,43 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. después se diluyó con diclorometano (10 ml) y se lavó con H₂O (10 ml) y salmuera (10 ml). Se recogió la fase orgánica, se secó y se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo-hexano (1: 1) para dar el producto puro (94 mg, 82%).

¹Hn.mr (CDCl₃) δ 0,93 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H, Me), 1,28-1,43 (m, 2H, CH₂), 1,76-1,85 (m, 2H, CH₂), 2,16 (s, 3H, COCH₃), 4,48-4,59 (m, 1H, CHCH₂CH₂CH₃), 5,15 (br d, $J = 6,8$ Hz, 1H, NH), 7,06 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H, Ar), 7,23-7,33 (m, 3H, Ar), 7,54 (s, 1H, CONH), 7,60 (s, 1H, piraz-H), 7,77 (s, 1H, piraz-H).

Ejemplo 10

6-cloro-*N*-[1-(4-metilfenilo)butilo]pirazina-2-amina

[0102]

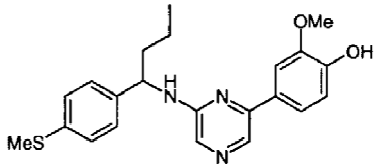
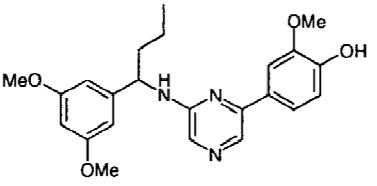
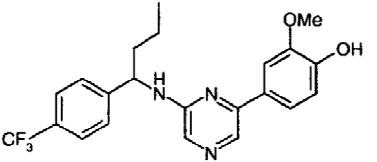
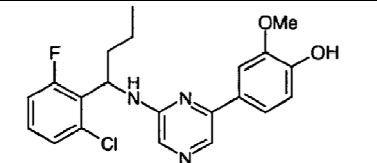
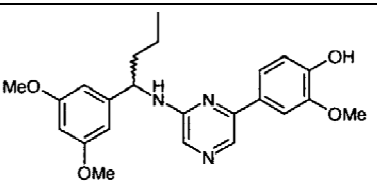
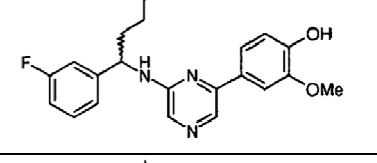
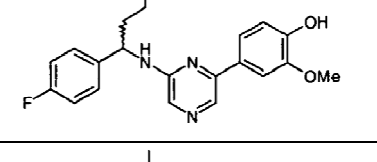
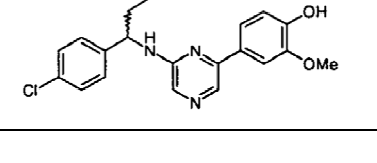
[0103] En una atmósfera de nitrógeno una mezcla de 6-cloro-*N*-[1-(3-metilfenilo)butilo]pirazina-2-amina (0,21 g, 0,76 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) fenol (0,23 g, 91 mmol), tetrakis(trifenilfosfina) paladio(0) (90 mg, 0,08 mmol) en tolueno-*n*-propanol (4 ml, 3: 1) se trató con solución de carbonato sódico acuoso 2M (0,4 ml, 0,84 mmol). La mezcla resultante se agitó vigorosamente mientras que se calienta a reflujo durante 22 horas. Una vez que se añadió acetato de etilo fresco y la mezcla se secó (MgSO₄) y se filtró. La eliminación del disolvente a vacío a continuación, produjo el producto crudo, que se purificó por cromatografía en columna usando diclorometano: éter

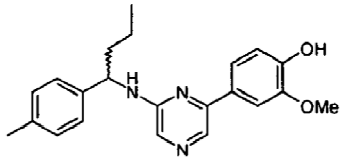
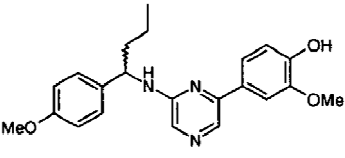
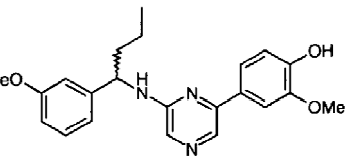
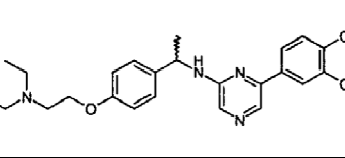
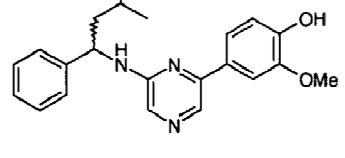
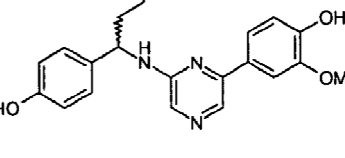
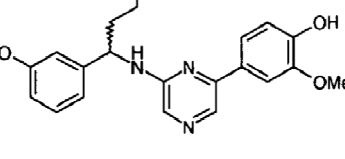
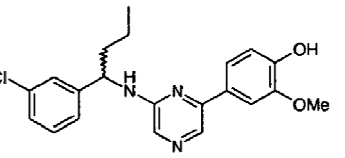
diétilico (90:10) como eluyente para proporcionar (0,165 g, 60%).

$^1\text{Hn.mr}$ (CDCl_3) δ 0,95 (t, 3H, CH_3), 1,42 (m, 2H, CH_2), 1,82 (m, 2H, CH_2), 2,33 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Ar}$), 3,94 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-O}$), 4,75 (m, 1H, CH), 5,09 (d, 1H, NH), 6,25 (br s, 1H, OH), 6,94-7,50 (m, 7H, Ar - H), 7,66 (s, 1H, piraz.-H), 8,20 (s, 1H, piraz.-H).

5

[0104] Mediante el uso de procedimientos similares se prepararon los siguientes compuestos.

Compuesto	$^1\text{H-n.m.r.}$ (CDCl_3)	m/z (ES)
	δ 0,95 (t, 3H, CH_3), 1,42 (m, 2H, CH_2), 1,85 (m, 2H, CH_2), 2,45 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-S}$), 3,94 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-O}$), 4,75 (q, 1H, CH), 5,01 (d, 1H, NH), 5,96 (br s, 1H, OH), 6,94-7,44 (m, 7H, Ar - H), 7,65 (s, 1H, py - H), 8,20 (s, 1H, py - H).	
	δ 0,95 (t, 3H, CH_3), 1,43 (m, 2H, CH_2), 1,84 (m, 2H, CH_2), 3,76 (s, 6H, 2 x CH_3O), 3,94 (s, 3H, CH_3O), 4,70 (q, 1H, CH), 5,03 (d, 1H, NH), 6,07 (br s, 1H, OH).	
	δ 0,98 (t, 3H, CH_3), 1,43 (m, 2H, CH_2), 1,87 (m, 2H, CH_2), 3,92 (s, 3H, CH_3O), 4,94 (m, 2H, CH + NH), 6,96 (d, 1H, Ar-H), 7,36-7,64 (m, 6H, Ar-H), 7,69 (s, 1H, piraz.-H), 8,22 (s, 1H, piraz.-H).	
	δ 0,95 (t, 3H, CH_3), 1,42 (m, 2H, CH_2), 1,82 (m, 2H, CH_2), 2,33 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Ar}$), 3,94 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-O}$), 4,74 (q, 1H, CH), 5,29 (d, 1H, NH), 6,25 (br s, 1H, OH), 6,94-7,50 (m, 7H, Ar - H), 7,66 (s, 1H, piraz.-H), 8,20 (s, 1H, piraz.-H).	
	δ 0,93 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H CH_3), 1,38 (m, 2H, CH_2), 1,78 (m, 2H, CH_2), 3,76 (s, 6H, CH_3O), 4,57 (q, $J = 6$ Hz, 1H, CH), 5,15 (d, 1H, NH), 6,35 (m, 1H, Ar-H), 6,46 (m, 2H, Ar-H), 7,60 (s, 1H, piraz.-H), 7,77 (s, 1H, piraz.-H).	
	δ 0,96 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,35-1,51 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,78-1,92 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,94 (s, 3H, OMe), 4,76-4,86 (m, 1H, CHNH), 5,01 (br d, $J = 6,0$ Hz, 1H, NH), 5,91 (br s, 1H, OH), 6,96 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, Ar), 7,06-7,42 (m, 6H, Ar) 7,72 (br s, 1H, piraz.-H), 8,22 (br s, 1H, piraz.-H)	368 (M+H) ⁺
	δ 0,96 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,30-1,48 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,73-1,93 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,94 (s, 3H, OMe), 4,73-4,83 (m, 1H, CHNH), 5,02 (br d, $J = 6,4$ Hz, 1H, NH), 6,02 (br s, 1H, OH), 6,94-7,05 (m, 3H, Ar), 7,30-7,44 (m, 4H, Ar), 7,66 (s, 1H, piraz.-H), 8,21 (s, 1H, piraz.-H)	368 (M+H) ⁺
	δ 0,95 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,30-1,48 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,72-1,95 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,91 (s, 3H, OMe), 4,72-4,82 (m, 1H, CHNH), 5,07 (br d, $J = 6,2$ Hz, 1H, NH), 6,25 (br s, 1H, OH), 6,95 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H, Ar), 7,29 (br s, 4H, Ar), 7,39-7,42 (m, 2H, Ar), 7,76 (s, 1H, piraz.-H), 8,21 (s, 1H, piraz.-H)	384 (M+H) ⁺

Compuesto	¹ H-n.m.r. (CDCl ₃)	m/z (ES)
	δ 0,95 (t, J = 7,4 Hz, 3H, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 1,30-1,52 (m, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 1,75-1,94 (m, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 2,32 (s, 3H, Ar-Me), 3,95 (s, 3H, OMe), 4,70-4,80 (m, 1H, CHNH), 5,03 (br d, J = 6,6 Hz, 1H, NH), 6,04 (br s, 1H, OH), 6,96 (d, J = 8,2 Hz, 1H, Ar), 7,13 (d, J = 8,1 Hz, 1H, Ar), 7,26 (d, J = 8,1 Hz, 1H, Ar), 7,65 (s, 1H, piraz-H), 8,19 (s, 1H, piraz-H)	364 (M+H) ⁺
	δ 0,95 (t, J = 7,4 Hz, 3H, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 1,29-1,51 (m, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 1,73-1,93 (m, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 3,77 (s, 3H, OMe), 3,95 (s, 3H, OMe), 4,68-4,78 (m, 1H, CHNH), 5,03 (br d, J = 6,2 Hz, 1H, NH), 6,10 (br s, 1H, OH), 6,85 (d, J = 8,4 Hz, 2H, Ar), 6,96 (d, J = 8,4 Hz, 1H, Ar), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 2H, Ar), 7,40- 7,49 (m, 2H, Ar), 7,65 (s, 1H, piraz-H), 8,20 (s, 1H, H piraz-)	380 (M+H) ⁺
	δ 0,96 (t, J = 7,2 Hz, 3H, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 1,39-1,50 (m, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 1,79 (m, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 3,78 (s, 3H, OMe), 3,94 (s, 3H, OMe), 4,71-4,81 (m, 1H, CHNH), 5,02 (br d, J = 6,0 Hz, NH), 5,98 (s, 1H, OH), 6,74-6,80 (m, 1H, Ar), 6,96 (d, J = 8,4 Hz, 1H, Ar), 7,20-7,28 (m, 1H, Ar), 7,41-7,48 (m, 2H, Ar), 7,67 (s, 1H, piraz-H), 8,20 (s, 1H, piraz-H)	380 (M+H) ⁺
	δ 1,07 (t, J = 7,2 Hz, 6H, 2x CH ₂ CH ₃), 1,58 (d, J = 6,4 Hz, 3H, CHCH ₃), 2,64 (q, J = 7,2 Hz, 4H, 2x CH ₂ CH ₃), 2,87 (t, J = 6,4 Hz, 2H, OCH ₂ CH ₂ N), 3,94 (s, 3H, OMe), 4,03 (t, J = 6,4 Hz, 2H, OCH ₂ CH ₂ N), 4,88-4,97 (m, 2H, CHMe + NH), 6,84-6,98 (m, 3H, Ar), 7,26-7,49 (m, 4H, Ar), 7,65 (s, 1H, piraz-H), 8,21 (s, 1H, piraz -MARIDO)	437 (M+H) ⁺
	TM 0,96 (d, J = 9,5Hz, 3H, CH ₂ (CH ₃)CH ₃), 0,99 (d, J = 9,9Hz, 3H, CH(CH ₃)CH ₃), 1,63-1,86 (m, 3H, CH(CH ₃)CH ₃ y CH ₂), 3,94 (s, 3H, OMe), 4,83-4,94 (m, 1H, CHNH), 5,01 (brd, J = 7,0Hz, 1H, NH), 6,05 (brs, 1H, OH), 6,96 (d, J = 8,4Hz, 1H, Ar), 7,22-7,48 (m, 7H, Ar), 7,67 (s, 1H, piraz-H), 8,19 (s, 1H, pyraz-H)	364 (M+H) ⁺
	TM 0,94 (t, J = 7,2Hz, 3H, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 1,32-1,47 (m, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 1,76-1,90 (m, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 3,94 (s, 3H, OMe), 4,57-4,68 (m, 1H, CHNH), 5,11 (br d, J = 6,2Hz, 1H, NH), 6,70 (d, J = 8,5Hz, 2H, Ar), 6,96 (d, J = 7,6Hz, 1H, Ar), 7,16(d, J = 8,5Hz, 2H, Ar), 7,41-7,49 (m, 2H, Ar), 7,62 (s, 1H, pyraz-H), 8,19 (s, 1H, piraz-H)	366 (M+H) ⁺
	TM 0,94 (t, J = 7,4Hz, 3H, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 1,33-1,49 (m, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 1,76-1,90 (m, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 3,94 (s, 3H, OMe), 4,65-4,75 (m, 1H, CHNH), 5,04 (br d, J = 6,2Hz, 1H, NH), 6,68-6,73 (m, 1H, Ar), 6,82-6,98 (m, 3H, Ar), 7,17 (t, J = 7,8Hz, 1H, Ar), 7,45-7,47 (m, 2H, Ar), 7,62 (s, 1H, pyraz- H), 8,18 (s, 1H, piraz-H)	366 (M+H) ⁺
	TM 0,96 (t, J = 7,2Hz, 3H, C CH ₂ CH ₂ CH ₃), 1,39-1,50 (m, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 1,77-1,92 (m, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 3,94 (s, 3H, OMe), 4,74-4,84 (m, 1H, CHNH), 4,99 (br d, J = 6,0Hz, 1H, NH), 5,87 (br s, 1H, OH), 6,96 (d, J = 8,8Hz, 1H, Ar), 7,69 (br s, 1H, pir), 8,24 (br s, 1H, pir)	384 (M+H) ⁺

5

10

15

20

25

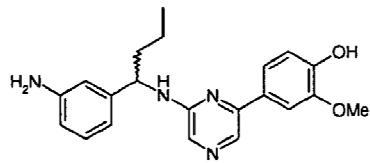
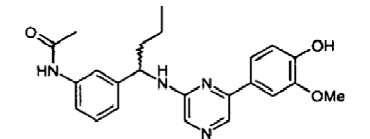
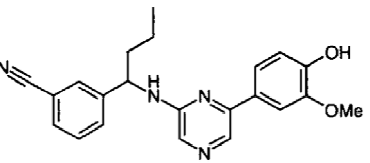
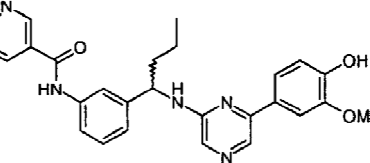
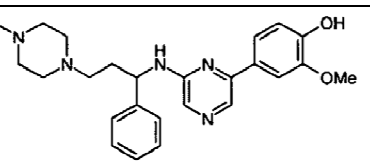
30

35

40

45

50

Compuesto	¹ H-n.m.r. (CDCl ₃)	m/z (ES)
	δ 0,95 (t, J = 7,4 Hz, 3H, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 1,35-1,50 (m, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 1,77-1,88 (m, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 3,64 (br s, 2H, NH ₂), 3,96 (s, 3H, OMe), 4,67 (q, J = 6,8 Hz, 1H, CH), 4,99 (br d, J = 6,8 Hz, 1H, NH), 5,95 (br s, 1H, OH), 6,53-6,58 (m, 1H, Ar), 6,68 (m, 1H, Ar), 6,75-6,78 (m, 1H, Ar), 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H, Ar), 7,10 (t, J = 7,8 Hz, 1H, Ar), 7,41-7,55 (m, 2H, Ar), 7,66 (s, 1H, piraz-H), 8,20 (s, 1H, piraz-H)	365 (M+H) ⁺
	δ 0,96 (t, J = 7,2 Hz, 3H, Me), 1,35-1,52 (m, 2H, CH ₂), 1,80-1,92 (m, 2H, CH ₂), 2,14 (s, 3H, COCH ₃), 3,95 (s, 3H, OMe), 4,78 (q, J = 6,8 Hz, 1H, CH), 5,02 (br d, J = 6,2 Hz, 1H, NH), 5,80 (s, 1H, OH), 6,96 (d, J = 7,8 Hz, 1H, Ar), 7,11-7,22 (m, 2H, Ar), 7,30-7,47 (m, 4H, Ar), 7,57 (s, 1H, CONH), 7,67 (s, 1H, H piraz-), 8,20 (s, 1H, piraz-H)	
	δ 0,97 (t, J = 7,4 Hz, 3H, Me), 1,33-1,52 (m, 2H, CH ₂), 1,76-1,89 (m, 2H, CH ₂), 3,94 (s, 3H, OCH ₃), 4,88 (q, J = 6,8 Hz, 1H, CHCH ₂ CH ₂ CH ₃), 5,07 (d, J = 7,4 Hz, 1H, NH), 6,96 (d, J = 7,8 Hz, 1H, Ar), 7,35-7,46 (m, 3H, Ar), 7,51-7,56 (m, 1H, Ar), 7,60-7,65 (m, 1H, Ar), 7,68-7,71 (m, 2H, Ar + piraz-H), 8,23 (s, 1H, piraz-H)	
	δ 0,93 (t, J = 7,4 Hz, 3H, Me), 1,32-1,52 (m, 2H, CH ₂), 1,78-1,92 (m, 2H, CH ₂), 3,88 (s, 3H, OMe), 4,79 (q, J = 6,8 Hz, 1H, CH), 5,25 (br d, J = 6,2 Hz, 1H, NH), 6,45 (br s, 1H, OH), 6,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H, Ar), 7,15-7,53 (m, 6H, Ar), 7,63 (s, 1H, piraz-H), 7,71 (br s, 1H, CONH), 8,10 a 8,17 (m, 1H, pyr-H), 8,14 (s, 1H, piraz-H), 8,51 (m, 1H, pyr-H), 8,67 (dd, 1H, J = 4,8, 2,0 Hz, 1H, pir-H), 9,06 (d, 1H, J = 2,0 Hz, 1H, pir-H)	
	δ 1,84-2,17 (m, 2H, CH ₂), 2,34 (s, 3H, NMe), 2,50-2,56 (m, 10H, CH ₂ N), 3,85 (s, 3H, OMe), 4,96-5,03 (m, 1H, CHNH), 6,90 (d, J = 7,8 Hz, 1H, Ar), 7,20-7,47 (m, 7H, Ar), 7,71 (s, 1H, piraz-H), 8,15 (s, 1H, piraz-H)	

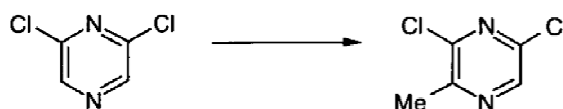
Ejemplo 11

3,5-dicloro-2-metilpirazina

55

[0105]

60



65

[0106] A una solución de n-butilo-litio (3,8 ml, 2,5 M en hexano, 9,4 mmol) en THF (40 ml) enfriada a -30°C bajo nitrógeno se añadió 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (1,7 ml, 10,1 mmol). Esta solución se dejó calentar a 0°C durante 20 min. y se enfrió después a -70°C. Se añadió una solución de 2,6-dicloropirazina (1 g, 6,7 mmol) en THF (40 ml) gota a gota y la solución marrón resultante se agitó a -70°C durante 30 min. Después, se añadió yodometano (4,1 ml, 67 mmol) y la solución se agitó a -70°C durante otros 45 min añadiéndose después una mezcla de etanol (5 ml), THF (5 ml) y 1N HCl (1 ml). La solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en H₂O (50 ml) y el producto se extrajo en diclorometano (3 x 30 ml). Las capas orgánicas

70

combinadas se lavaron con H₂O (50 ml) y salmuera (50 ml) y se secaron (Na₂SO₄). La capa orgánica se concentró *en vacío* y el residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con diclorometano-hexano (1: 1) para separar el producto como un aceite claro móvil (820 mg).

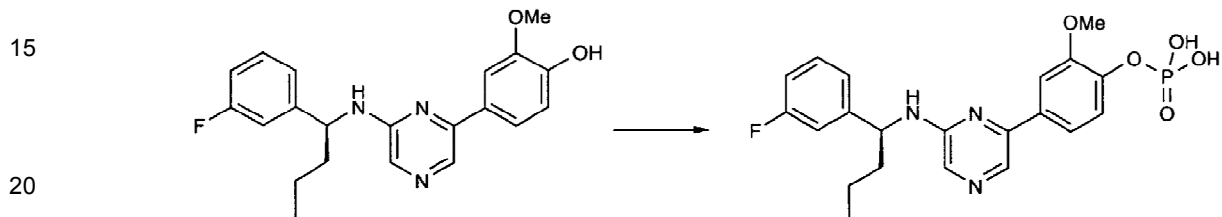
¹Hn.mr (CDCl₃) δ 2,65 (s, 3H, CH₃), 8,41 (s, 1H, piraz.-H).

5

Ejemplo 12

4-(6 - {[[(1S)-1-(3-fluorofenilo)butilo]amino}pirazina-2-il)-2-metoxifenilo dihidrógeno fosfato

10 [0107]



15

[0108] Una solución desgasificada del fenol (0,25 g; 0,72 mmol) en CH₃CN anhidro (30 ml) se enfrió a -10°C, CBr₄ se añadió y la mezcla se agitó durante 10; (3,60 mmol 1,19 g) min antes de añadir N,N-diisopropiletamina (0,20 g; 1,51 mmol) y 4-pirrolidinilpiridina (0,011 g; 0,072 mmol). Un minuto más tarde, se inició la adición gota a gota de dibencilfosfonato (0,27 g; 1,04 mmol). La reacción exotérmica se controla mediante la velocidad de adición del fosfonato y enfriamiento adicional, manteniendo la temperatura interna a o por debajo de -10°C. La mezcla de reacción se volvió de color amarillo claro, y se agitó a -10°C hasta que se juzgó completa por TLC (aprox. 45 min). KH₂PO₄ acuoso (0,5 M, 32 ml/100 ml CH₃CN) se añadió y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron sucesivamente con agua (1 x 50 ml), salmuera (1 x 75 ml) y se secaron (Na₂CO₃/Na₂SO₄) y se concentraron *a vacío*. La cromatografía del residuo sobre alúmina neutra, eluyendo con una mezcla de gradiente acetato de éter de petróleo/acetato proporcionó el éster de fosfonato de dibencilo en un rendimiento del 74%. ¹H RMN (200 MHz, DMSO-d₆) δ 0,96 (t, J = 7,4 Hz, 3H, CH₂CH₂CH₃), 1,52-1,23 (m, 2H, CH₂CH₂CH₃), 1,93-1,75 (m, 2H, CH₂CH₂CH₃), 3,84 (s, 3H, OCH₃), 4,87-4,83 (m, 1H, NHCHCH₂), 5,16 (s, 2H, PhCH₂), 5,17 (d, J = 7,8 Hz, 1H, NH), 5,20 (s, 2H, CH₂), 6,97-6,87 (m, 1H, ArH), 7,48-7,06 (m, 16H, ArH), 7,77 (s, 1H, piraz.-H), 8,20 (s, 1H, piraz.-H).

[0109] A una solución purgada con nitrógeno del fosfonato de dibencilo (0,95 g; 1,51 mmol) en metanol (100 ml) se añadió 10% Pd/C (250 mg) y la mezcla se hidrogenó en un hidrogenador Parr durante la noche. Después de enfriarse a TA, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite®. Los sólidos se lavaron con MeOH (3 x 50 ml) y el MeOH y filtrados combinados se eliminaron a presión reducida, dejando atrás un sólido de color amarillo que se recristalizó en MeOH/Et₂O para proporcionar el producto deseado, 0,48 g; 71%.

m/z (ES) 448,22; (M+1).

45 CRIBADO

Dilución del compuesto

[0110] Para fines de cribado, se diluyeron los compuestos en placas de 96 pocillos a una concentración de 20 μM. Las placas se calentaron a 37°C durante 30 minutos antes del ensayo.

50

Establecimiento de TEL: líneas celulares JAK

[0111] La región de codificación que abarca los nucleótidos 1-487 de TEL se amplificó por PCR utilizando los oligonucleótidos 5TEL (5'-GGA GGA TCC TGA TCT CTC TCG CTG TGA GAC-3') y 3TEL (5'-AGGC GTC GAC TTC TTC TTC ATG GTT CTG-3') y el U937 ARNm como plantilla. Un sitio BamH I estaba presente en el cebador 5TEL, un sitio Sal I fue incorporado en el cebador 3TEL. Las regiones que abarcan los dominios de quinasa de JAK2 (nucleótidos 2994-3914; JAK2F 5'-ACGC GTC GAC GGT GCC TTT GAA GAC CGG GAT-3'; JAK2R 5'-ATA GTT TAG CGG CCG CTC AGA ATG AAG GTC ATT T-3') y JAK3 (nucleótidos 2520-3469; JAK3F 5'-GAA GTC GAC TAT GCC TGC CAA GAC CCC ACG ATC TT-3'; JAK3R 5'-GGA TCT AGA CTA TGA AAA GGA CAG GGA GTG GTG TTT -3') se generaron por PCR usando polimerasa Taq ADN (Gibco/BRL) y ARNm U937 como plantilla. Un sitio Sall se incorporó en el cebador directo de JAK2 y JAK3, un sitio Not I se incorporó en el cebador inverso JAK2 y un sitio Xba I fue introducido en el cebador inverso de JAK3.

60

[0112] Una fusión TEL/JAK2 se generó por digestión del producto de TELPCR con BamH I/Sal I, digestión del

65

producto de JAK2 PCR con Sal I/Not I seguido de la ligadura y la subclonación en la expresión de mamífero Vector pTRE 2 (Clontech) digerido con BamHI-NotI (pTELJAK2). Para JAK3 Sal I/Not I producto de PCR de dominio de quinasa escindido se ligó con producto TEL escindido BamH I /Sal I seguido por ligación en pTRE2 escindido por BamH I/Not I (pTELJAK3).

[0113] La línea celular mielomonocítica BaF3 dependiente de factor de crecimiento que lleva el plásmido PTET-off (Clontech) se transfectó ya sea con pTELJAK2 o pTELJAK3 y las células seleccionadas para el crecimiento independiente de factores. Células de tipo salvaje BaF 3 se cultivaron en DMEM 10% de FCS, 10% WEHI 3B medio acondicionado. Las células BaF3 TEL/JAK se cultivaron en DMEM 10% FBS aprobado por sistema Tet (sin medio acondicionado WEHI 3B).

Crecimiento y mantenimiento de líneas celulares de cáncer

[0114] K562 (leucemia mieloide crónica), PC3 (cáncer de próstata), y DU145 (cáncer de próstata) se obtuvieron de la American Type Culture Collection (ATCC). K562 fue cultivada en RPMI, con 10% de FBS con Glutamx añadido. Células DU145 se cultivaron en DMED, con 10% de FBS y Glutamx y aminoácidos no esenciales MEM se añadieron. Células PC3 se cultivaron en medio F12K, con 10% de FBS y Glutamx y aminoácidos no esenciales MEM añadidos. Todas las células se cultivaron a 37°C en 5% de CO₂.

Los ensayos celulares se realizaron de la siguiente manera:

[0115] Se prepararon suspensiones celulares por la recolección de células del cultivo. (Las células utilizadas en esta prueba deben estar en fase de crecimiento posterior de registro y alta viabilidad.) Las células se diluyeron en medio de cultivo adecuado a concentración final 1,1x (de 50.000 células/mL a 200.000 células/mL, dependiendo de la línea celular).

[0116] Los compuestos a ensayar se añadieron (10 µl, concentración final 10X) a una placa de 96 pocillos de fondo plano. La suspensión celular (90 µL por pocillo) se añadió, y la placa se incubó durante 40 horas a 37°C, 5% de CO₂ MTT (20 µl por pocillo, 5 mg/mL en PBS) se añadió y se devolvieron las placas a la incubadora durante otras 6 horas. Tampón de lisis (100 µL por pocillo, 10% de SDS, 0,01N HCl) se añadió y la placa almacenada en la incubadora durante la noche. La placa se leyó a 590 nm.

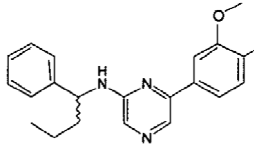
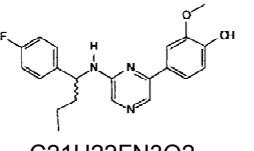
Ensayo de tubulina

[0117] Los ensayos turbidométricos del ensamblaje de los microtúbulos se realizaron incubando la proteína de microtúbulos en cubetas a 37°C en un espectrofotómetro controlado termostáticamente midiendo el cambio de absorbancia a 340 nm con el tiempo. La proteína de microtúbulos se incubó con cada compuesto de ensayo a 0°C y la polimerización se inició por adición de 1 mM de GTP, antes de calentarse a 37°C.

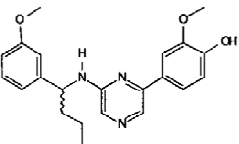
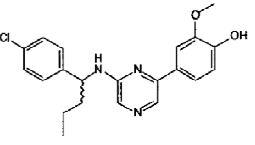
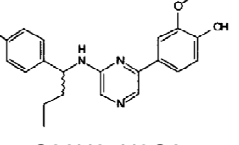
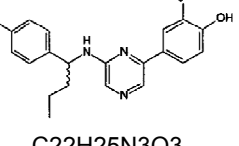
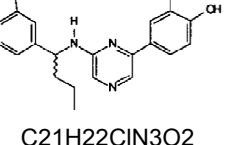
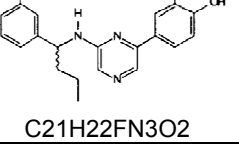
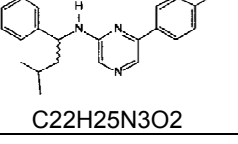
Resultados

[0118] La actividad de una gama de compuestos se muestra en la Tabla 1. Los compuestos que exhiben una capacidad para inhibir 50% del crecimiento celular a una concentración de 20 µM o menos se designan como "+". Del mismo modo, los compuestos que inhiben la polimerización de tubulina en más de un 50% a 50 µM se designan como "+"; compuestos que no inhiben la polimerización de la tubulina en un 50% a 50 µM se designan como "-"; y compuestos que no fueron probados son designados como "NT".

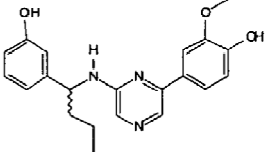
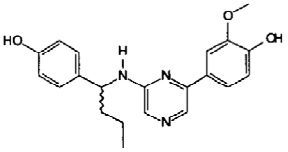
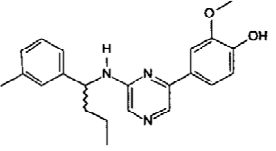
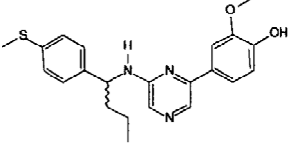
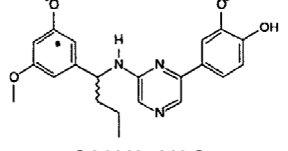
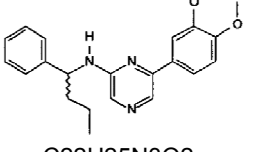
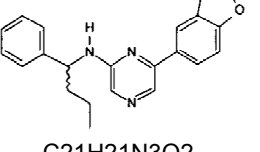
Tabla 1

QUÍMICA	DU145	PC3	K562	TelJak2	TelJak3	Tubulina
 C21H23N3O2	+	+	+	+	+	+
 C21H22FN3O2	+	-	+	+	+	+

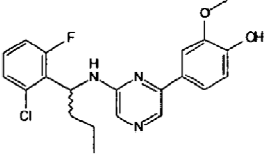
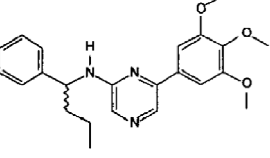
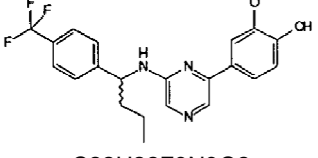
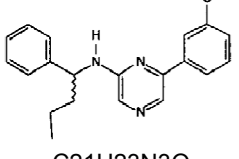
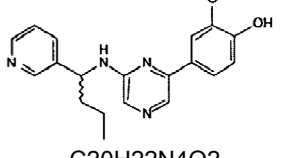
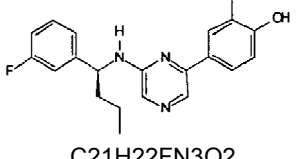
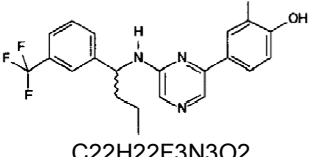
(continuación)

QUÍMICA	DU145	PC3	K562	TelJak2	TelJak3	Tubulina
 C22H25N3O3	+	+	+	+	+	+
 C21H22ClN3O2	+	+	+	+	+	+
 C22H25N3O2	+	+	+	+	+	+
 C22H25N3O3	+	+	+	+	+	+
 C21H22ClN3O2	+	+	+	+	+	+
 C21H22FN3O2	+	+	+	+	+	+
 C22H25N3O2	-	-	+	+	+	NT

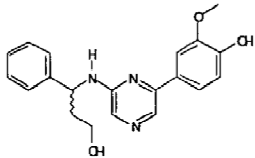
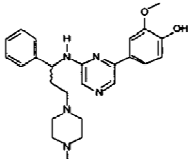
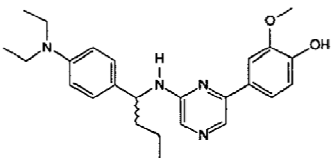
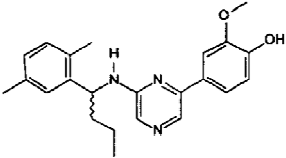
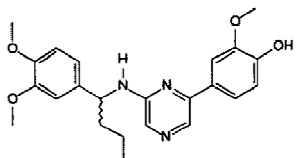
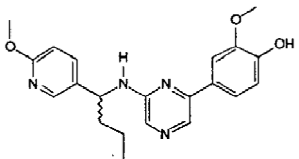
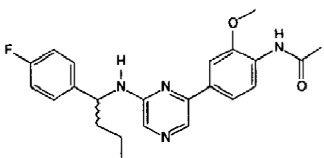
(continuación)

QUÍMICA	DU14 5	PC3	K562	TelJak2	TelJak3	tubulina
 C21H23N3O3	-	-	+	+	+	+
 C21H23N3O3	-	-	-	+	+	NT
 C22H25N3O2	+	+	+	+	+	+
 C22H25N3O2S	-	-	+	+	+	NT
 C23H27N3O4	+	+	+	+	+	+
 C22H25N3O2	+	+	+	+	+	+
 C21H21N3O2	+	+	+	+	+	+

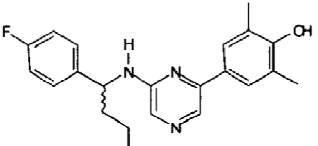
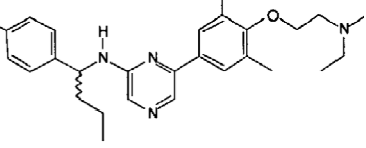
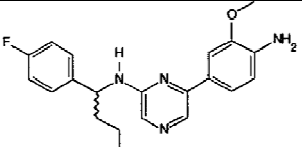
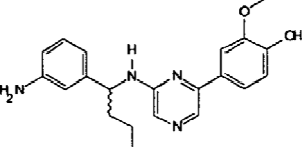
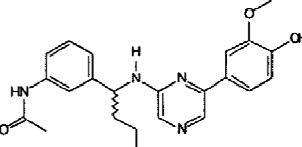
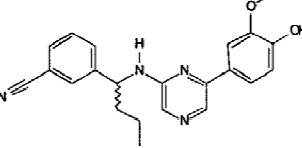
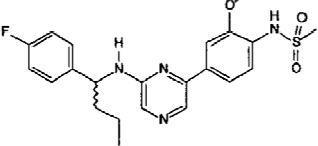
(continuación)

QUÍMICA	DU145	PC3	K562	TelJak2	TelJak3	tubulina
 C21H21ClFN3O2	+	+	+	+	+	+
 C23H27N3O3	+	-	+	+	+	NT
 C22H22F3N3O2	-	-	-	-	-	-
 C21H23N3O	-	-	+	+	+	NT
 C20H22N4O2	+	+	+	+	+	+
 C21H22FN3O2	+	+	+	+	+	+
 C22H22F3N3O2	+	+	+	+	+	+

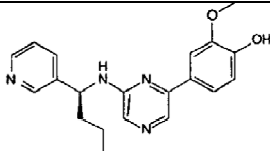
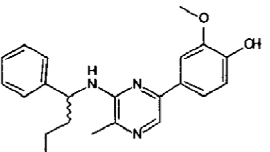
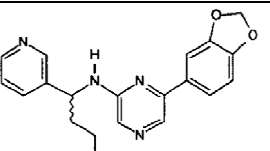
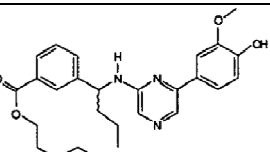
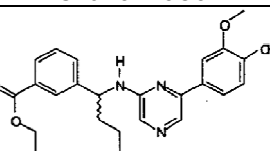
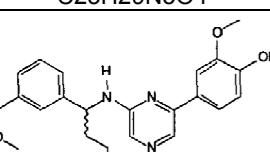
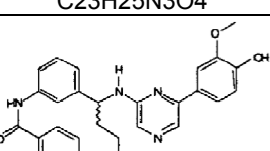
(continuación)

QUÍMICA	DU145	PC3	K562	TelJak2	TelJak3	Tubulina
 C20H21N3O3	-	-	-	+	+	NT
 C25H31N5O2	+	+	+	+	+	+
 C25H32N4O2	+	-	-	+	+	NT
 C23H27N3O2	+	+	+	+	+	+
 C23H27N3O4	+	-	+	+	+	NT
 C21H24N4O3	+	-	+	+	+	+
 C23H25FN4O2	+	+	+	+	+	+

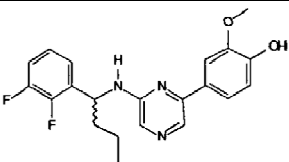
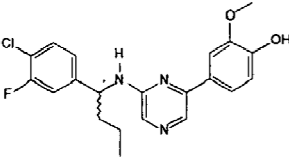
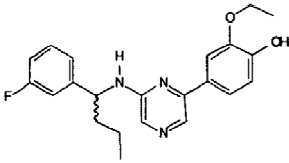
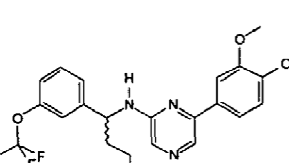
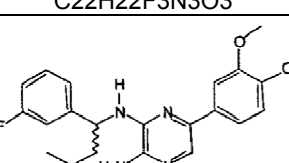
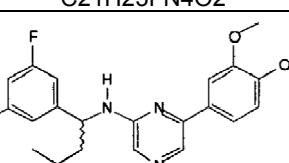
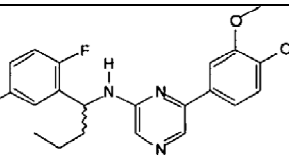
(continuación)

QUÍMICA	DU145	PC3	K562	TelJak2	TelJak3	Tubulina
 C22H24FN3O	+	+	+	+	+	+
 C28H37FN4O	+	+	+	+	+	+
 C21H23FN4O	+	+	+	+	+	+
 C21H24N4O2	-	+	+	+	+	+
 C23H26N4O3	-	-	+	+	+	NT
 C22H22N4O2	-	+	+	+	+	NT
 C22H25FN4O3S	-	+	+	+	+	NT

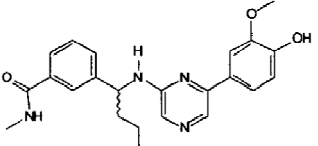
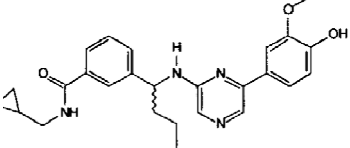
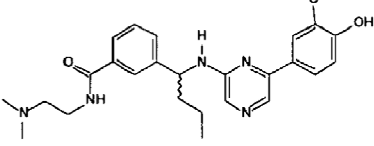
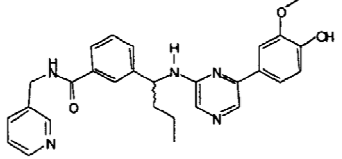
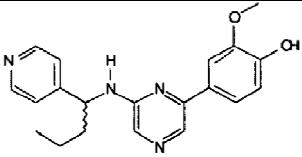
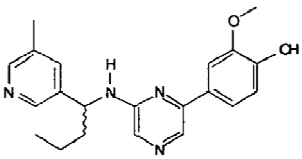
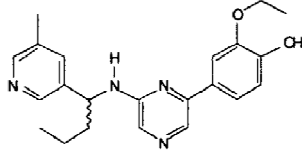
(continuación)

QUÍMICA	DU145	PC3	K562	TelJak2	TelJak3	Tubulina
 C20H22N4O2	+	+	+	+	+	+
 C22H25N3O2	+	+	+	+	+	+
 C20H20N4O2	-	-	+	+	+	NT
 C26H31N3O5	-	-	+	+	+	NT
 C25H29N3O4	-	+	+	+	+	NT
 C23H25N3O4	+	+	+	+	+	+
 C27H27N5O3	+	+	+	+	+	+

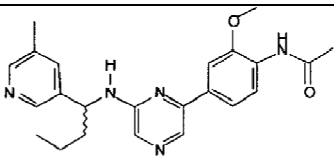
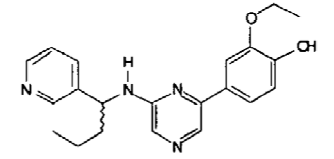
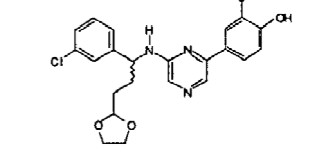
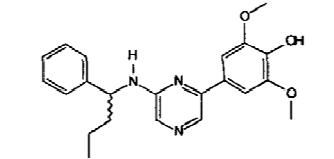
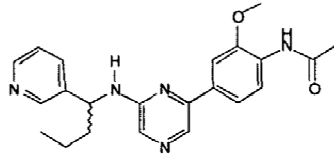
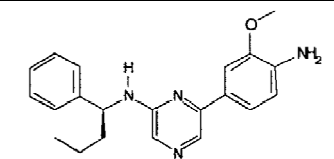
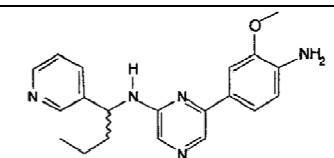
(continuación)

QUÍMICA	DU145	PC3	K562	TelJak2	TelJak3	Tubulina
 C21H21F2N3O2	-	-	+	+	+	NT
 C21H21ClFN3O2	-	-	+	+	+	NT
 C22H24FN3O2	-	+	+	+	+	NT
 C22H22F3N3O3	-	-	+	+	+	NT
 C21H23FN4O2	-	-	+	+	+	NT
 C21H21F2N3O2	-	-	+	+	+	+
 C21H21F2N3O2	-	-	+	+	+	NT

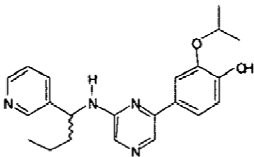
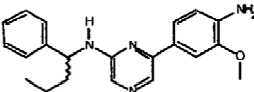
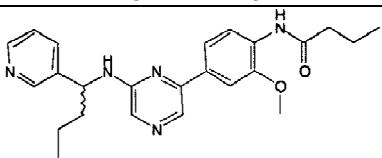
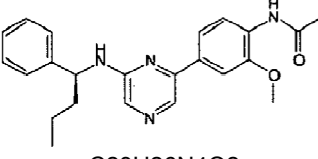
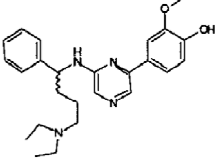
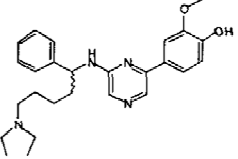
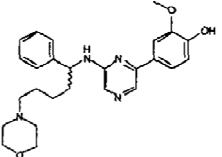
(continuación)

QUÍMICA	DU145	PC3	K562	TelJak2	TelJak3	Tubulina
 <p>C23H26N4O3</p>	-	-	+	+	+	NT
 <p>C26H30N4O3</p>	-	-	+	+	+	NT
 <p>C26H33N5O3</p>	-	+	+	+	+	NT
 <p>C28H29N5O3</p>	-	-	+	+	+	NT
 <p>C20H22N4O2</p>	-	NT	+	+	+	NT
 <p>C21H24N4O2</p>	-	+	+	+	+	+
 <p>C22H26N4O2</p>	-	+	+	+	+	NT

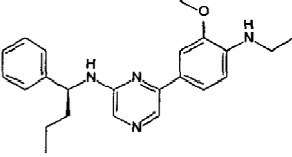
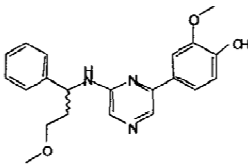
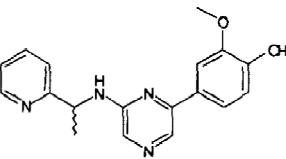
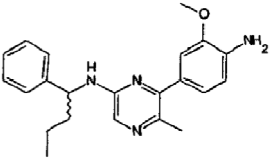
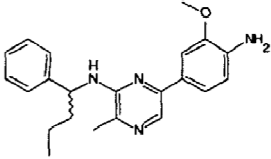
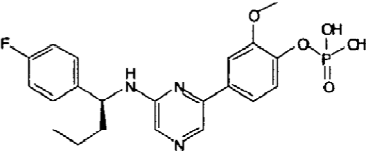
(continuación)

QUÍMICA	DU145	PC3	K562	TelJak2	TelJak3	Tubulina
 C23H27N5O2	+	-	+	+	+	NT
 C21H24N4O2	-	+	+	+	+	NT
 C23H24ClN3O4	-	-	+	+	+	NT
 C22H25N3O3	-	-	-	+	+	NT
 C22H25N5O2	-	+	+	+	+	NT
 C21H24N4O	+	+	+	+	+	+
 C20H23N5O	+	+	+	+	+	+

(continuación)

QUÍMICA	DU145	PC3	K562	TelJak2	TelJak3	Tubulina
 C22H26N4O2	+	+	+	+	+	+
 C21H24N4O	-	-	+	+	+	NT
 C24H29N5O2	NT	+	+	+	+	NT
 C23H26N4O2	NT	-	NT	+	+	NT
 C25H32N4O2	-	-	-	+	+	NT
 C26H34N4O2	+	-	-	+	+	NT
 C26H32N4O3	-	-	-	+	+	NT

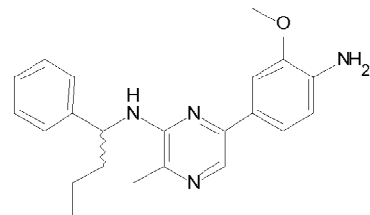
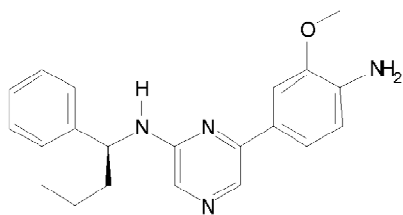
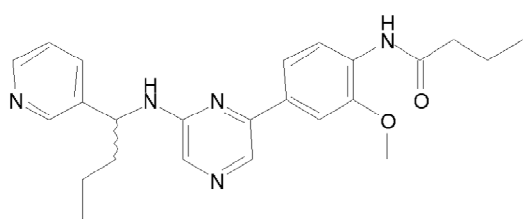
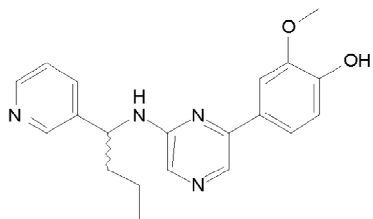
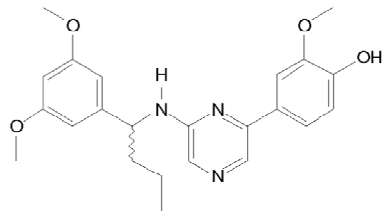
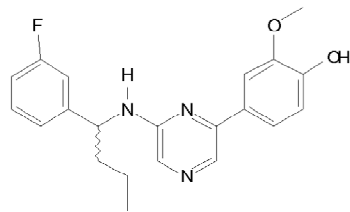
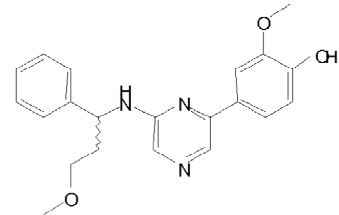
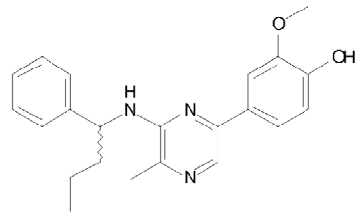
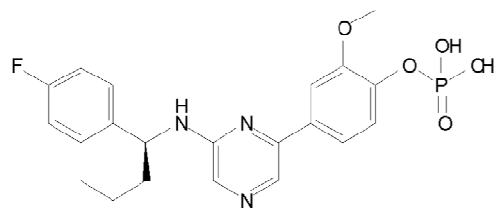
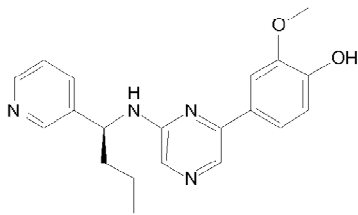
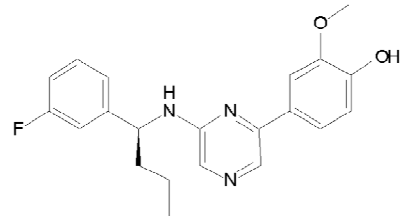
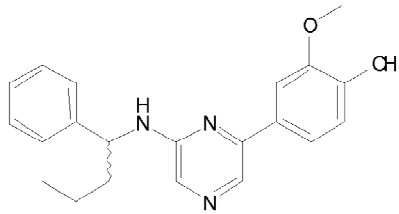
(continuación)

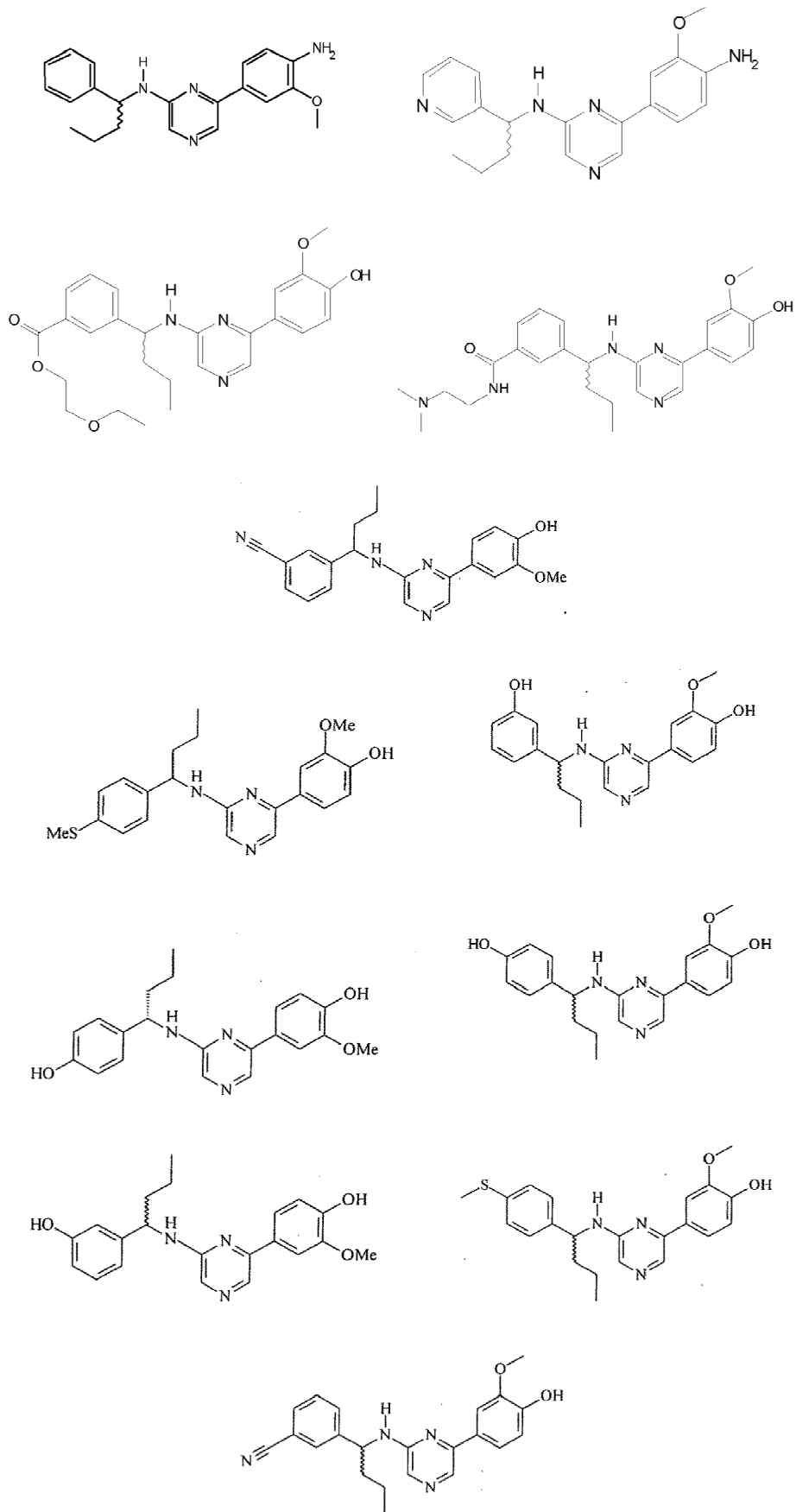
QUÍMICA	DU145	PC3	K562	TelJak2	TelJak3	Tubulina
 C23H28N4O	-	+	+	+	+	NT
 C21H23N3O3	+	+	+	+	+	+
 C18H18N4O2	-	-	-	+	+	NT
 C22H26N4O	+	+	+	+	+	+
 C22H26N4O	+	+	+	+	+	+
 C21H23FN3O5P	+	+	+	+	+	+

[0119] Se apreciará por los expertos en la técnica que numerosas variaciones y/o modificaciones se pueden hacer a la invención, como se muestra en las realizaciones específicas.

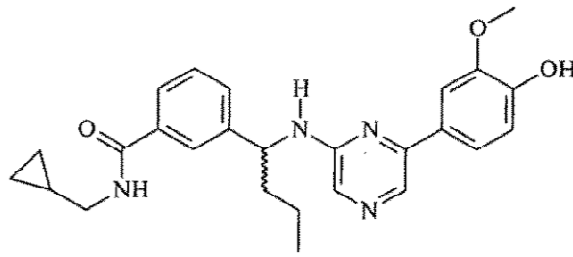
Reivindicaciones

1. Un compuesto seleccionado de



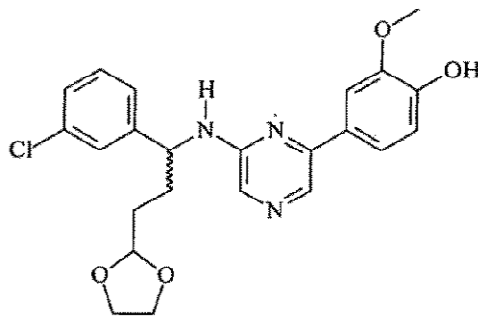


5



10

15



20

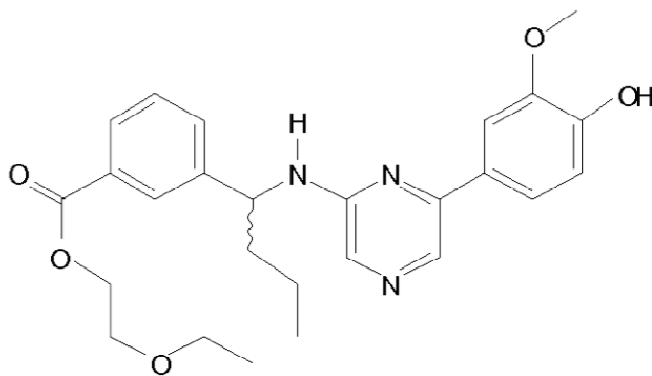
25

o sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, formas cristalinas o diastereómeros de los mismos.

30

2. Un compuesto según la reivindicación 1, el cual es

35



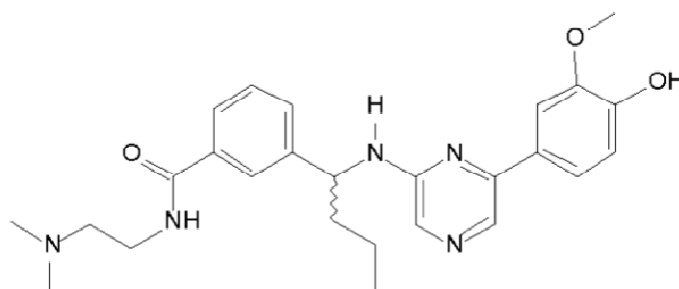
40

45

50

3. Un compuesto según la reivindicación 1, el cual es

55



60

65

4. Una composición que comprende un vehículo y al menos un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.
5. El uso de al menos uno de los compuestos de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una composición de la reivindicación 4 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un estado de enfermedad relacionado con la hiperproliferación-, estado de enfermedad o trastorno asociado a quinasa de tirosina, trastorno autoinmune, enfermedad infecciosa, restenosis vascular, o enfermedad inflamatoria.
6. Al menos uno de los compuestos de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una composición de la reivindicación 4 para uso en el tratamiento de un estado de enfermedad relacionado con la hiperproliferación-, estado de enfermedad o trastorno asociado a quinasa de tirosina, enfermedad autoinmune, enfermedad infecciosa, restenosis vascular o enfermedad inflamatoria.
7. Al menos uno de los compuestos o la composición para su uso como se reivindica en la reivindicación 6 en el que el estado de enfermedad relacionado con hiperproliferación es tratable por la modulación de la polimerización de microtúbulos.
8. Al menos uno de los compuestos o la composición para su uso como se reivindica en la reivindicación 6 o 7 en el que el estado de enfermedad relacionado con hiperproliferación se selecciona del grupo que consiste en:

La atopía, tal como el asma alérgico, la dermatitis atópica (eczema), y rinitis alérgica; hipersensibilidad mediada por células, tales como dermatitis alérgica de contacto y neumonitis por hipersensibilidad; enfermedades reumáticas, tales como lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide, artritis juvenil, síndrome de Sjögren, esclerodermia, polimiositis, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica; otras enfermedades autoinmunes como la diabetes de tipo I, trastornos autoinmunes de la tiroides, y enfermedad de Alzheimer; Enfermedades virales, como el virus de Epstein Barr (EBV), hepatitis B, hepatitis C, VIH, HTLV 1, el virus varicela-zoster (VZV), virus del papiloma humano (VPH); Cáncer, tales como fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiomasarcoma, rhabdomiomasarcoma, carcinoma de colon, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de glándula sudorípara, carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma del conducto biliar, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilms, cáncer cervical, tumor testicular, carcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma de vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, y retinoblastoma, y carcinomas formándose a partir de tejido de la mama, próstata, riñón, vejiga o colon, y trastornos neoplásicos que surgen en el tejido adiposo, tales como tumores de células adiposas, por ejemplo, lipomas, fibrolipomas, lipoblastomas, lipomatosis, hibemomas, hemangiomas y/o liposarcomas; enfermedades infecciosas tales como infecciones virales, bacterianas y la malaria; restenosis vascular; enfermedades inflamatorias, tales como enfermedades autoinmunes, infarto de miocardio de nefritis glomerular y la psoriasis.