

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 622 526**

51 Int. Cl.:

C07D 277/56 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 417/04 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.04.2012 PCT/US2012/033200**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.11.2012 WO12161879**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.04.2012 E 12718789 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.01.2017 EP 2714668**

54 Título: **Derivados de tiazol**

30 Prioridad:

23.05.2011 US 201161489007 P

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

06.07.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**KARRA, SRINIVASA R.;
STAEHLE, WOLFGANG;
STAUB, EIKE y
WUCHERER-PLIETKER, MARGARITA**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 622 526 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de tiazol

Antecedentes de la invención

- 5 La invención tiene el objetivo de encontrar compuestos novedosos que tienen propiedades valiosas, en particular los que pueden usarse para la preparación de medicamentos. La presente invención se refiere a compuestos de piridina que pueden inhibir una o más cinasas. Los compuestos encuentran aplicaciones en el tratamiento de una variedad de trastornos, incluyendo cáncer, choque séptico, glaucoma primario de ángulo abierto (POAG), hiperplasia, artritis reumatoide, psoriasis, arterosclerosis, retinopatía, osteoartritis, endometriosis, inflamación crónica y/o enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer.
- 10 La presente invención se refiere a compuestos y al uso de compuestos en la inhibición, regulación y/o modulación de la transducción de señales por cinasas, en particular tirosina cinasas receptoras, además a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, y al uso de los compuestos para el tratamiento de enfermedades inducidas por cinasas. Puesto que las proteínas cinasas regulan casi todos los procesos celulares, incluyendo el metabolismo, la proliferación celular, la diferenciación celular y la supervivencia celular, son dianas atractivas para la intervención terapéutica para diversos estados patológicos. Por ejemplo, el control del ciclo celular y la angiogénesis, en los que las proteínas cinasas desempeñan un papel fundamental, son procesos celulares asociados con numerosos estados patológicos tales como, pero sin limitarse a, cáncer, enfermedades inflamatorias, angiogénesis anómala y enfermedades relacionadas con la misma, aterosclerosis, degeneración macular, diabetes, obesidad y dolor.
- 15 En particular, la presente invención se refiere a compuestos y al uso de compuestos en los que desempeña un papel la inhibición, regulación y/o modulación de la transducción de señales por TBK1 e IKKε.
- 20 Uno de los principales mecanismos por los cuales se efectúa la regulación celular es mediante la transducción de señales extracelulares a través de la membrana que a su vez modulan rutas bioquímicas dentro de la célula. La fosforilación de proteínas representa un curso por el cual se propagan señales intracelulares de una molécula a otra dando como resultado finalmente una respuesta celular. Estas cascadas de transducción de señales están altamente reguladas y a menudo se solapan, tal como es evidente por la existencia de muchas proteínas cinasas así como fosfatasa. La fosforilación de proteínas se produce predominantemente en residuos de serina, treonina o tirosina, y las proteínas cinasas por tanto se han clasificado por su especificidad del sitio de fosforilación, es decir serina/treonina cinasas y tirosina cinasas. Puesto que la fosforilación es un procedimiento tan ubicuo dentro de las células y puesto que los fenotipos celulares están fuertemente influidos por la actividad de estas rutas, actualmente se cree que varios estados patológicos y/o enfermedades son atribuibles o bien a la activación aberrante o bien a mutaciones funcionales en los componentes moleculares de cascadas de cinasa. En consecuencia, se ha prestado considerable atención a la caracterización de estas proteínas y compuestos que pueden modular su actividad (para revisión véase: Weinstein-Oppenheimer *et al.* *Pharma. & Therap.*, 2000, 88, 229-279).
- 25 IKKε y TBK1 son serina/treonina cinasas que son altamente homólogas entre sí y a otras IκB cinasas. Las dos cinasas desempeñan un papel integral en el sistema inmunitario innato. Los virus de ARN bicatenario se reconocen por los receptores tipo toll 3 y 4 y las ARN helicasas RIG-I y MDA-5 y dan como resultado la activación de la cascada de señalización TRIF-TBK1/IKKε-IRF3, que da como resultado una respuesta de interferón tipo I.
- 30 En 2007, Boehm *et al.* describieron IKKε como un oncogén de cáncer de mama novedoso [J.S. Boehm *et al.*, *Cell* 129, 1065-1079, 2007]. Se investigaron 354 cinasas con respecto a su capacidad para recapitular el fenotipo transformación mediada por Ras junto con una forma activada de la MAPK cinasa Mek. IKKε se identificó en este caso como un oncogén cooperativo. Además, los autores pudieron mostrar que IKKε se amplifica y se sobreexpresa en numerosas líneas celulares de cáncer de mama y muestras tumorales. La reducción en la expresión génica por medio de interferencia de ARN en células de cáncer de mama induce apoptosis y perjudica su proliferación. Eddy *et al.* obtuvieron hallazgos similares en 2005, lo que subraya la importancia de IKKε en enfermedades de cáncer de mama [S.F. Eddy *et al.*, *Cancer Res.* 2005; 65 (24), 11375-11383].
- 35 En 2006 se notificó por primera vez un efecto protumorigénico de TBK1. En un examen de una biblioteca génica que comprende 251.000 ADNC, Korherr *et al.* identificaron de manera precisa tres genes, TRIF, TBK1 y IRF3, que normalmente están implicados en la defensa inmunitaria innata como factores proangiogénicos [C. Korherr *et al.*, *PNAS*, 103, 4240-4245, 2006]. En 2006, Chien *et al.* [Y. Chien *et al.*, *Cell* 127, 157-170, 2006] publicaron que las células TBK1^{-/-} células solo pueden transformarse en un grado limitado usando Ras oncogénico, lo que sugiere una implicación de TBK1 en la transformación mediada por Ras. Además, pudieron mostrar que un silenciamiento mediado por iARN de TBK1 desencadena apoptosis en células MCF-7 y Panc-1. Barbie *et al.* publicaron recientemente que TBK1 es de esencial importancia en numerosas líneas celulares de cáncer con K-Ras mutado, lo que sugiere que la intervención de TBK1 podría ser de importancia terapéutica en los tumores correspondientes
- 50
- 55

[D.A. Barbie *et al.*, Nature Letters 1-5, 2009].

Las enfermedades producidas por proteínas cinasas se caracterizan por actividad anómala o hiperactividad de tales proteínas cinasas. Actividad anómala se refiere a: (1) expresión en células que no expresan habitualmente estas proteínas cinasas; (2) expresión de cinasa aumentada, lo que da como resultado una proliferación celular no deseada, tal como cáncer; (3) actividad de cinasa aumentada, lo que da como resultado una proliferación celular no deseada, tal como cáncer, y/o hiperactividad de las proteínas cinasas correspondientes. Hiperactividad se refiere o bien a la amplificación del gen que codifica para una proteína cinasa determinada, o bien a la generación de un nivel de actividad que puede correlacionarse con una enfermedad de proliferación celular (es decir, la gravedad de uno o más síntomas de la enfermedad de proliferación celular aumenta con el aumento del nivel de cinasa). LA biodisponibilidad de una proteína cinasa también puede estar influida por la presencia o ausencia de un conjunto de proteínas de unión de esta cinasa.

IKK ϵ y TBK1 son Ser/Thr cinasas altamente homólogas implicadas de manera crítica en la respuesta inmunitaria innata a través de la inducción de interferones de tipo I y otras citocinas. Estas cinasas se estimulan en respuesta a la infección vírica/bacteriana. La respuesta inmunitaria a infección vírica y bacteriana implica la unión de antígenos tales como lipopolisacárido bacteriano (LPS), ARN bicatenario vírico (ARNbc) a receptores tipo toll, y posterior activación de la ruta TBK1. IKK y TBK1 activado ϵ fosforilan IRF3 e IRF7, lo que desencadena la dimerización y translocación nuclear de estos factores de transcripción reguladores de interferón, induciendo en última instancia una cascada de señalización que conduce a la producción de IFN.

Recientemente, IKK ϵ y TBK1 también se han implicados en el cáncer. Se ha mostrado que IKK ϵ actúa conjuntamente con MEK activada para transformar células humanas. Además, IKK ϵ se amplifica/sobreexpresa frecuentemente en líneas celulares de cáncer de mama y tumores derivados de pacientes. TBK1 se induce en condiciones hipóxicas y se expresa a niveles significativos en muchos tumores sólidos. Además, se requiere TBK1 para soportar la transformación oncogénica mediada por Ras, y la actividad cinasa de TBK1 se eleva en células transformadas y se requiere para su supervivencia in cultivo. De manera similar, se encontró que la señalización por TBK1 y NF- κ B es esencial en los tumores mutantes por KRAS. Han identificado TBK1 como un componente letal sintético de KRAS oncogénico. Bibliografía:

Y.-H. Ou *et al.*, Molecular Cell 41, 458-470, 2011;

D.A. Barbie *et al.*, Nature, 1-5, 2009.

Por consiguiente, los compuestos según la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos se administran para el tratamiento de cáncer, incluyendo carcinomas sólidos, tales como, por ejemplo, carcinomas (por ejemplo de los pulmones, páncreas, tiroides, vejiga o colon), enfermedades mieloides (por ejemplo leucemia mieloide) o adenomas (por ejemplo adenoma vellosos de colon). Los tumores incluyen además leucemia monocítica, carcinoma cerebral, genitourinario, del sistema linfático, estomacal, laríngeo y pulmonar, incluyendo adenocarcinoma de pulmón y carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma pancreático y/o de mama.

Los compuestos son además adecuados para el tratamiento de la deficiencia inmunitaria inducida por VIH-1 (virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1).

Las enfermedades hiperproliferativas de tipo cáncer deben considerarse como cáncer cerebral, cáncer de pulmón, cáncer de epitelio escamoso, cáncer de vejiga, cáncer estomacal, cáncer pancreático, cáncer de hígado, cáncer renal, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de cabeza, cáncer de cuello, cáncer esofágico, cáncer ginecológico, cáncer de tiroides, linfomas, leucemia crónica y leucemia aguda. En particular, el crecimiento celular de tipo cáncer es una enfermedad que representa un objetivo de la presente invención. La presente invención por tanto se refiere a compuestos según la invención como medicamentos y/o principios activos de medicamentos en el tratamiento y/o la profilaxis de dichas enfermedades y al uso de compuestos según la invención para la preparación de un producto farmacéutico para el tratamiento y/o la profilaxis de dichas enfermedades y a un procedimiento para el tratamiento de dichas enfermedades que comprende la administración de uno o más compuestos según la invención a un paciente que necesita tal administración.

Puede mostrarse que los compuestos según la invención tienen una acción antiproliferativa. Los compuestos según la invención se administran a un paciente que tiene una enfermedad hiperproliferativa, por ejemplo para inhibir el crecimiento del tumor, para reducir la inflamación asociada con una enfermedad linfoproliferativa, para inhibir el rechazo de trasplante o el daño neurológico debido a la reparación tisular, etc. Los presentes compuestos son adecuados para fines profilácticos y terapéuticos. Tal como se usa en el presente documento, el término "tratamiento" se usa para referirse tanto a la prevención de enfermedades como al tratamiento de estados preexistentes. La prevención de proliferación/vitalidad se logra mediante la administración de los compuestos según la invención antes del desarrollo de una enfermedad manifiesta, por ejemplo para prevenir el crecimiento del tumor. Alternativamente, los compuestos se usan para el tratamiento de enfermedades en curso estabilizando o mejorando

los síntomas clínicos del paciente.

El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo una especie de primate, particularmente seres humanos; roedores, incluyendo ratones, ratas y hámsteres; conejos; caballos, vacas, perros, gatos, etc. Los modelos animales son de interés para las investigaciones experimentales, proporcionando un modelo para el tratamiento de una enfermedad humana.

La sensibilidad de una célula particular al tratamiento con los compuestos según la invención puede determinarse mediante ensayos in vitro. Normalmente, un cultivo de la célula se incuba con un compuesto según la invención a diversas concentraciones durante un periodo de tiempo que es suficiente para permitir que los agentes activos induzcan muerte celular o inhiban la proliferación celular, la migración o la vitalidad celular, habitualmente entre aproximadamente una hora y una semana. Pueden llevarse a cabo pruebas in vitro usando células cultivadas procedentes de una muestra de biopsia. Entonces se determinan la cantidad de células que permanecen tras el tratamiento. La dosis varía dependiendo del compuesto específico usado, la enfermedad específica, el estado del paciente, etc. Normalmente basta con una dosis terapéutica para reducir considerablemente la población celular no deseada en el tejido diana, al tiempo que se mantiene la viabilidad del paciente. El tratamiento continúa, por lo general, hasta que se ha producido una reducción considerable, por ejemplo una reducción de al menos aproximadamente el 50% en la carga celular y puede continuar hasta que no se detecten esencialmente más células no deseadas en el organismo.

Hay muchas enfermedades asociadas con la desregulación de la proliferación celular y la muerte celular (apoptosis). Los estados de interés incluyen, pero no se limitan a, los siguientes. Los compuestos según la invención son adecuados para el tratamiento de diversos estados en los que hay proliferación y/o migración de células de músculo liso y/o células inflamatorias en la capa íntima de un vaso, dando como resultado un flujo sanguíneo restringido a través de ese vaso, por ejemplo en el caso de lesiones oclusivas de la neointima. Enfermedades vasculares oclusivas de injerto de interés incluyen aterosclerosis, enfermedad vascular coronaria tras injerto, estenosis de injerto venoso, reestenosis protésica perianastomática, reestenosis tras angioplastia o colocación de endoprótesis, y similares.

Además, los compuestos según la invención pueden usarse para lograr efectos aditivos y sinérgicos en determinadas quimioterapias y radioterapias contra el cáncer existentes y/o para restablecer la eficacia de determinadas quimioterapias y radioterapias contra el cáncer existentes.

El término "método" se refiere a las maneras, medios, técnicas y procedimientos para llevar a cabo una tarea dada incluyendo, pero sin limitarse a, aquellas maneras, medios, técnicas y procedimientos o bien conocidos, o bien desarrollados fácilmente a partir de maneras, medios, técnicas y procedimientos conocidos por profesionales de las técnicas química, farmacológica, biológica, bioquímica y médica.

El término "administración" tal como se usa en el presente documento se refiere a un método para llevar un compuesto de la presente invención y una cinasa diana juntos de tal manera que el compuesto pueda afectar a la actividad enzimática de la cinasa o bien directamente; es decir, interaccionando con la propia cinasa, o bien indirectamente; es decir, interaccionando con otra molécula de la que depende la actividad catalítica de la cinasa. Tal como se usa en el presente documento, la administración puede llevarse a cabo o bien in vitro, es decir en un tubo de ensayo, o bien in vivo, es decir, en células o tejidos de un organismo vivo.

En el presente documento, el término "tratar" incluye derogar, inhibir sustancialmente, ralentizar o invertir la progresión de una enfermedad o trastorno, mejorar sustancialmente los síntomas clínicos de una enfermedad o trastorno o prevenir sustancialmente la aparición de síntomas clínicos de una enfermedad o trastorno.

En el presente documento, el término "prevenir" se refiere a un método para impedir que un organismo adquiera un trastorno o enfermedad en primer lugar.

Para cualquier compuesto usado en esta invención, una cantidad terapéuticamente eficaz, también denominada en el presente documento una dosis terapéuticamente eficaz, puede estimarse inicialmente a partir de ensayos de cultivo celular. Por ejemplo, puede formularse una dosis en modelos animales para lograr un intervalo de concentración circulante que incluye la CI50 o la CI100 tal como se determina en cultivo celular. Tal información puede usarse para determinar con mayor precisión dosis útiles en seres humanos. Las dosificaciones iniciales también pueden estimarse a partir de datos in vivo. Usando estas directrices iniciales un experto habitual en la técnica podría determinar una dosificación eficaz en seres humanos.

Además, la toxicidad y la eficacia terapéutica de los compuestos descritos en el presente documento pueden determinarse mediante procedimientos farmacéuticos convencionales en cultivos celulares o animales de experimentación, por ejemplo, para determinar la DL50 y la DE50. La razón de dosis entre efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y puede expresarse como la razón entre DL50 y DE50. Se prefieren

5 compuestos que presentan altos índices terapéuticos. Los datos obtenidos a partir de estos ensayos de cultivos celulares y estudios con animales pueden usarse en la formulación de un intervalo de dosificación que no sea tóxico para su uso en seres humanos. La dosificación de tales compuestos se encuentra preferiblemente dentro de un intervalo de concentraciones circulantes que incluyen la DE50 con poca o ninguna toxicidad. La dosificación puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada y de la vía de administración utilizada. La formulación exacta, la vía de administración y la dosificación pueden elegirse por el médico individual en vista del estado del paciente, (véase, por ejemplo, Fingl *et al.*, 1975, en: The Pharmacological Basis of Therapeutics, capítulo 1, página 1).

10 La cantidad y el intervalo de dosificación pueden ajustarse individualmente para proporcionar niveles plasmáticos del compuesto activo que sean suficientes para mantener el efecto terapéutico. Las dosificaciones habituales de pacientes para administración oral oscilan entre aproximadamente 50-2000 mg/kg/día, normalmente desde aproximadamente 100-1000 mg/kg/día, preferiblemente desde aproximadamente 150-700 mg/kg/día y lo más preferiblemente desde aproximadamente 250-500 mg/kg/día.

15 Preferiblemente, niveles séricos terapéuticamente eficaces se lograrán administrando dosis múltiples cada día. En casos de administración local o captación selectiva, la concentración local selectiva del fármaco puede no estar relacionada con la concentración de plasma. Un experto en la técnica podrá optimizar las dosificaciones locales terapéuticamente eficaces sin excesiva experimentación.

20 Las enfermedades o trastornos preferidos en que los compuestos descritos en el presente documento pueden ser útiles para prevenir, tratar y/o estudiar son trastornos proliferativos celulares, especialmente cáncer tal como, pero sin limitarse a, papiloma, blastoglioma, sarcoma de Kaposi, melanoma, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de próstata, carcinoma de células escamosas, astrocitoma, cáncer de cabeza, cáncer de cuello, cáncer de piel, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de útero, cáncer de próstata, carcinoma de testículos, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides, cáncer de páncreas, cáncer gástrico, carcinoma hepatocelular, leucemia, linfoma, enfermedad de Hodgkin y enfermedad de Burkitt.

25 Técnica anterior

Se han descrito otros derivados heterocíclicos y su uso como agentes antitumorales en el documento WO 2007/129044.

Se han descrito otros derivados de piridina y pirazina en el uso para el tratamiento de cáncer en el documento WO 2009/053737 y para el tratamiento de otras enfermedades en el documento WO 2004/055005.

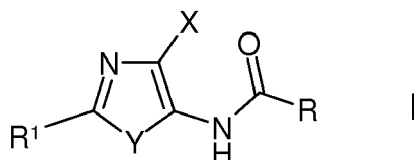
30 Se han dado a conocer otros derivados heterocíclicos como inhibidores de IKK ϵ en el documento WO 2009/122180.

Se han descrito pirropirimidinas como inhibidores de IKK ϵ y TBK1 en el documento WO 2010/100431.

Se han descritos derivados de pirimidina como inhibidores de IKK ϵ y TBK1 en el documento WO 2009/030890.

Sumario de la invención

La invención se refiere a compuestos de fórmula I



en la que

X indica CONH₂ o CN,

Y indica S,

R indica Ar o Het,

40 R¹ indica fenilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridilo o pirimidilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está mono- o disustituido por A, OR⁵ y/o CN,

- Ar indica fenilo que no está sustituido o está mono-, di- o trisustituido por Hal, A, $(\text{CH}_2)_n\text{Het}^2$, $(\text{CH}_2)_n\text{OR}^5$, $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^5)_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^5$ y/o $(\text{CH}_2)_n\text{CON}(\text{R}^5)_2$,
- 5 Het indica furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazol, cada uno de los cuales no está sustituido o está mono-, di- o trisustituido por A, $(\text{CH}_2)_p\text{Het}^1$, $(\text{CH}_2)_p\text{Het}^2$, OH, OA, OAr, Hal y/o $(\text{CH}_2)_p\text{COOR}^5$,
- Het¹ indica piridilo, que no está sustituido o está monosustituido por A,
- Het² indica pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo, cada uno de de los cuales no está sustituido o está monosustituido por OH, COOA', $\text{CON}(\text{R}^5)_2$, COA y/o A,
- 10 A' indica alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1-6 átomos de C, en el que 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F,
- A indica alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1-8 átomos de C, en el que uno o dos grupos CH_2 y/o CH no adyacentes pueden estar reemplazados por átomos de N y/u O y/o además 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F,
- 15 R⁵ indica H o alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1-6 átomos de C, en el que 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F,
- Hal indica F, Cl, Br o I,
- n indica 0, 1, 2, 3, 4 ó 5,
- p indica 0, 1 ó 2,

20 y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones.

La invención también se refiere a las formas ópticamente activas (estereoisómeros), sales, los enantiómeros, los racematos, los diastereómeros y los hidratos y solvatos de estos compuestos. El término solvatos de los compuestos se considera que significa aducciones de moléculas de disolvente inerte sobre los compuestos que se forman debido a la fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, mono o dihidratos o alcóxidos.

25 Por supuesto, la invención también se refiere a los solvatos de las sales.

30 El término derivado farmacéuticamente utilizable se considera que significa, por ejemplo, las sales de los compuestos según la invención y también los denominados compuestos de profármaco. El término derivados de profármacos se considera que significa compuestos de fórmula I que se han modificados por medio de, por ejemplo, grupos alquilo o acilo, azúcares u oligopéptidos y que se escinden rápidamente en el organismo para formar los compuestos eficaces según la invención. Estos también incluyen derivados poliméricos biodegradables de los compuestos según la invención, tal como se describe, por ejemplo, en Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

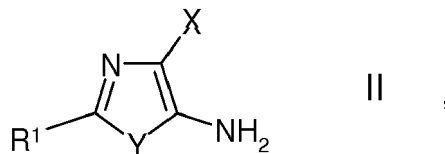
35 La expresión "cantidad eficaz" indica la cantidad de un medicamento o de un principio activo farmacéutico que provoca una respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal o ser humano, que busca o desea, por ejemplo, un investigador o médico. Además, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" indica una cantidad que, comparada con un sujeto correspondiente que no ha recibido esta cantidad, tiene la siguiente consecuencia:

tratamiento mejorado, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, síndrome, estado, queja, trastorno o efectos secundarios o también la reducción en el avance de una enfermedad, estado o trastorno. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" también engloba las cantidades que son eficaces para aumentar la función fisiológica normal.

40 La invención también se refiere al uso de mezclas de los compuestos de fórmula I, por ejemplo mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo en la razón 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 ó 1:1000. De manera particularmente preferible son mezclas de compuestos estereoisoméricos.

45 La invención se refiere a los compuestos de fórmula I y sales de los mismos y a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula I según las reivindicaciones 1-12 y a sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables de los mismos, caracterizados porque

a) un compuesto de fórmula II



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

se hace reaccionar con un compuesto de fórmula III



en la que R tiene el significado indicado en la reivindicación 1 y

L indica Cl, Br, I o un grupo OH modificado funcionalmente de forma reactiva o libre,

o

10 b) que se libera de uno de sus derivados funcionales mediante tratamiento con un agente de solvólisis o hidrogenólisis, y/o una base o ácido de fórmula I se convierte en una de sus sales.

Anteriormente y a continuación, los radicales R¹, R y X tienen los significados indicados para la fórmula I, a menos que se indique expresamente lo contrario.

15 A indica alquilo, que no está ramificado (lineal) o está ramificado, y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de C. A indica preferiblemente metilo, además etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo, además también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, además preferiblemente, por ejemplo, trifluorometilo.

20 A de manera muy particularmente preferible indica alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1,1,1-trifluoroetilo. Uno o dos grupos CH y/o CH₂ en A también pueden estar reemplazados por átomos de N y/u O. A por tanto también indica, por ejemplo, 2-metoxietilo. Más preferiblemente, A indica alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1-8 átomos de C, en el que uno o dos grupos CH₂ y/o CH no adyacentes pueden estar reemplazados por átomos de N y/u O y/o además pueden estar reemplazados 1-7 átomos de H por F.

25 A' indica alquilo, que no está ramificado (lineal) o está ramificado, y tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C. A indica preferiblemente metilo, además etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo, además también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, además preferiblemente, por ejemplo, trifluorometilo. A' indica preferiblemente alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo o trifluorometilo.

35 Ar indica, por ejemplo, fenilo, o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-terc-butilfenilo, o-, m- o p-trifluorometilfenilo, o-, m- o p-fluorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-metilsulfonilfenilo, o-, m- o p-nitrofenilo, o-, m- o p-aminofenilo, o-, m- o p-metilaminofenilo, o-, m- o p-dimetilaminofenilo, o-, m- o p-aminosulfonilfenilo, o-, m- o p-metilaminosulfonilfenilo, o-, m- o p-aminocarbonilfenilo, o-, m- o p-carboxifenilo, o-, m- o p-metoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-etoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-acetilfenilo, o-, m- o p-formilfenilo, o-, m- o p-cianofenilo, además preferiblemente 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, p-iodofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo.

40 R⁵ indica preferiblemente H, alquilo que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de C, más preferiblemente H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo o trifluorometilo. Hal indica preferiblemente F, Cl o Br, pero también I, de manera particularmente preferible F o Cl. X indica preferiblemente CONH₂.

A lo largo de toda la invención, todos los radicales que aparecen más de una vez pueden ser idénticos o diferentes, es decir son independientes entre sí. Los compuestos de fórmula I pueden tener uno o más centros quirales y por

tanto pueden aparecer en diversas formas estereoisoméricas. La fórmula I engloba todas estas formas. Por consiguiente, la invención se refiere, en particular, a los compuestos de fórmula I en los que al menos uno de dichos radicales tiene uno de los significados preferidos antes indicados.

5 Los compuestos de fórmula I y también los materiales de partida para su preparación se preparan además mediante métodos conocidos per se, tal como se describen en la bibliografía (por ejemplo en trabajos convencionales, tales como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Métodos de Química Orgánica], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), para ser precisos en condiciones de reacción que son conocidas y adecuadas para dichas reacciones. También puede hacerse uso aquí de variantes conocidas per se que no se mencionan aquí en mayor detalle.

10 Los compuestos de fórmula I pueden obtenerse preferiblemente haciendo reaccionar compuestos de fórmula II con un compuesto de fórmula III. Los compuestos de fórmula II y de fórmula III son generalmente conocidos. Sin embargo, si son novedosos pueden prepararse mediante métodos conocidos per se.

Dependiendo de las condiciones usadas, el tiempo de reacción es de entre unos pocos minutos y 14 días, la temperatura de reacción es de entre aproximadamente -30° y 140° , normalmente de entre 0° y 110° , en particular de entre aproximadamente 60° y aproximadamente 110° .

15 Ejemplos de disolventes inertes adecuados son hidrocarburos, tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, tales como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o terc-butanol; éteres, tales como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; glicol éteres, tales como monometil o monoetil éter de etilenglicol, dimetil éter de etilenglicol (diglima); cetonas, tales como acetona o butanona; amidas, tales como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos, tales como acetonitrilo; sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos, tales como ácido fórmico o ácido acético; compuestos nitro, tales como nitrometano o nitrobenceno; ésteres, tales como acetato de etilo, o mezclas de dichos disolventes. Se da particular preferencia a etanol, tolueno, etoxietano, acetonitrilo, diclorometano, DMF, n-metilpirrolidona y/o agua.

25 En los compuestos de fórmula III, L indica preferiblemente Cl, Br, I o un grupo OH modificado reactivamente o libre, tal como, por ejemplo, un éster activado, un imidazolida o alquilsulfoniloxilo que tiene 1-6 átomos de C (preferiblemente metilsulfoniloxilo o trifluorometilsulfoniloxilo) o arilsulfoniloxilo que tiene 6-10 átomos de C (preferiblemente fenil- o p-tolilsulfoniloxilo).

30 La reacción se lleva a cabo generalmente en presencia de un agente de unión a ácido, preferiblemente una base orgánica, tal como DBU, DIPEA, trietilamina, dimetilanimina, piridina o quinolina. También puede ser favorable la adición de un hidróxido, carbonato o bicarbonato de metal alcalino o alcalinotérreo, u otra sal de un ácido débil de los metales alcalinos o alcalinotérreos, preferiblemente de potasio, sodio, calcio o cesio. Dependiendo de las condiciones usadas, el tiempo de reacción es de entre unos pocos minutos y 14 días, la temperatura de reacción es de entre aproximadamente -30° y 140° , normalmente de entre 10° y 90° , en particular de entre aproximadamente 0° y aproximadamente 70° . Ejemplos de disolventes inertes adecuados son hidrocarburos, tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, tales como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o terc-butanol; éteres, tales como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; glicol éteres, tales como monometil o monoetil éter de etilenglicol, dimetil éter de etilenglicol (diglima); cetonas, tales como acetona o butanona; amidas, tales como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos, tales como acetonitrilo; sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos, tales como ácido fórmico o ácido acético; compuestos nitro, tales como nitrometano o nitrobenceno; ésteres, tales como acetato de etilo, o mezclas de dichos disolventes. Se da particular preferencia a acetonitrilo, diclorometano y/o DMF.

45 La escisión de un éter se lleva a cabo mediante métodos que son conocidos por el experto en la técnica. Un método convencional de escisión de éter, por ejemplo de un metil éter, es el uso de tribromuro de boro. Los grupos hidrogenolíticamente retirables, por ejemplo la escisión de un bencil éter, pueden escindirse, por ejemplo, mediante tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo un catalizador de metal noble, tal como paladio, ventajosamente sobre un soporte, tal como carbono). Disolventes adecuados en este caso son los indicados anteriormente, en particular, por ejemplo, alcoholes, tales como metanol o etanol, o amidas, tales como DMF. La hidrogenólisis se lleva a cabo generalmente a temperaturas de entre aproximadamente 0 y 100° y a presiones de entre aproximadamente 1 y 200 bar, preferiblemente a $20-30^{\circ}$ y 1-10 bar.

50 Los ésteres pueden saponificarse, por ejemplo, usando ácido acético o usando NaOH o KOH en agua, agua/THF o agua/dioxano, a temperaturas de entre 0 y 100° .

55 Las alquilaciones en el nitrógeno se llevan a cabo en condiciones convencionales, que conoce el experto en la técnica.

Los compuestos de fórmulas I pueden obtenerse además liberándolos de sus derivados funcionales mediante solvólisis, en particular hidrólisis, o mediante hidrogenólisis.

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

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

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

15 La expresión "grupo protector de amino" se conoce en términos generales y se refiere a grupos que son adecuados para proteger (bloquear) un grupo amino frente a reacciones químicas, pero son fáciles de retirar una vez llevada a cabo la reacción química deseada en otra parte de la molécula. Típicos de tales grupos son, en particular, grupos acilo, arilo, aralcoximetilo o aralquilo sustituidos o no sustituidos. Puesto que los grupos protectores de amino se retiran tras la reacción deseada (o secuencia de reacción), su tipo y tamaño tampoco es crucial; sin embargo, se da preferencia a aquellos que tienen 1-20, en particular 1-8, átomos de C. La expresión "grupo acilo" debe entenderse en el sentido más amplio en relación con el presente procedimiento. Incluye grupos acilo derivados de ácidos sulfónicos o ácidos carboxílicos alifáticos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos y, en particular, grupos alcóxicarbonilo, ariloxicarbonilo y especialmente aralcoxicarbonilo. Ejemplos de tales grupos acilo son alcanóilo, tal como acetilo, propionilo, butirilo; aralcanoóilo, tal como fenilacetilo; aroóilo, tal como benzoóilo, toliilo; ariloxialcanoóilo, tal como POA; alcóxicarbonilo, tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, BOC, 2-yodoetoxicarbonilo; aralcoxicarbonilo, tal como CBZ ("carbобензоxilo"), 4-metoxibenciloxicarbonilo, FMOC; arilsulfonilo, tal como Mtr, Pbf, Pmc. Los grupos protectores de amino preferidos son BOC y Mtr, además CBZ, Fmoc, bencilo y acetilo.

30 La expresión "grupo protector de hidroxilo" también se conoce en términos generales y se refiere a grupos que son adecuados para proteger un grupo hidroxilo frente a reacciones químicas, pero son fáciles de retirar una vez llevada a cabo la reacción química deseada en otra parte de la molécula. Típicos de tales grupos son los grupos arilo, aralquilo o acilo sustituidos o no sustituidos, mencionados anteriormente, además también grupos alquilo. La naturaleza y el tamaño de los grupos protectores de hidroxilo no es crucial ya que se retiran de nuevo después de la reacción química o secuencia de reacción deseada; se da preferencia a grupos que tienen 1-20, en particular 1-10, átomos de C. Ejemplos de grupos protectores de hidroxilo son, entre otros, terc-butoxicarbonilo, bencilo, p-nitrobenzoilo, p-toluenosulfonilo, terc-butilo y acetilo, donde se prefieren particularmente bencilo y terc-butilo. Los grupos COOH en ácido aspártico y ácido glutámico se protegen preferiblemente en forma de sus ésteres terciutílicos (por ejemplo Asp(OBut)).

40 Los compuestos de fórmula I se liberan de sus derivados funcionales, dependiendo del grupo protector usado, por ejemplo usando ácidos fuertes, usando ventajosamente TFA o ácido perclórico, pero también usando otros ácidos inorgánicos fuertes, tales como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, ácidos carboxílicos orgánicos fuertes, tales como ácido tricloroacético, o ácidos sulfónicos, tales como ácido bencen- o p-toluenosulfónico. La presencia de un disolvente inerte adicional es posible, pero no siempre es necesaria. Los disolventes inertes adecuados son preferiblemente orgánicos, por ejemplo ácidos carboxílicos, tales como ácido acético, éteres, tales como tetrahidrofurano o dioxano, amidas, tales como DMF, hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, además también alcoholes, tales como metanol, etanol o isopropanol, y agua. Las mezclas de los disolventes mencionados anteriormente son adicionalmente adecuadas. El TFA se usa preferiblemente en exceso sin adición de un disolvente adicional, el ácido perclórico se usa preferiblemente en forma de una mezcla de ácido acético y ácido perclórico al 70% en una razón de 9:1. Las temperaturas de reacción para la escisión están ventajosamente entre aproximadamente 0 y aproximadamente 50°, preferiblemente entre 15 y 30° (temperatura ambiente).

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

55 Los grupos protectores hidrogenolíticamente retirables (por ejemplo CBZ o bencilo) pueden escindirse, por ejemplo, mediante tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo un catalizador de metal noble, tal como paladio, ventajosamente sobre un soporte, tal como carbono). Disolventes adecuados son los indicados anteriormente, en particular, por ejemplo, alcoholes, tales como metanol o etanol, o amidas, tales como DMF. La hidrogenólisis se lleva a cabo generalmente a temperaturas de entre aproximadamente 0 y 100° y a presiones de

entre aproximadamente 1 y 200 bar, preferiblemente a 20-30° y 1-10 bar. La hidrogenólisis del grupo CBZ tiene éxito, por ejemplo, en Pd/C del 5 al 10% en metanol o usando formiato de amonio (en lugar de hidrógeno) en Pd/C en metanol/DMF a 20-30°.

Sales farmacéuticas y otras formas

5 Dichos compuestos según la invención pueden usarse en su forma final distinta de sal. Por otro lado la presente invención también engloba el uso de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, que pueden derivarse de diversos ácidos y bases orgánicos e inorgánicos mediante procedimientos conocidos en la técnica. Las formas de sal farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I se preparan en su mayor parte mediante métodos convencionales. Si el compuesto de fórmula I contiene un grupo carboxilo, puede formarse una de sus sales adecuadas haciendo reaccionar el compuesto con una base adecuada para dar la sal de adición de base correspondiente. Tales bases son por ejemplo hidróxidos de metales alcalinos, incluyendo hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos tales como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcóxidos de metales alcalinos, por ejemplo etóxido de potasio y propóxido de sodio; y diversas bases orgánicas como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Asimismo se incluyen las sales de aluminio de los compuestos de fórmula I. En el caso de determinados compuestos de fórmula I, pueden formarse sales de adición de ácido tratando estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo haluros de hidrógeno tales como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno, otros ácidos minerales y sales correspondientes de los mismos tales como sulfato, nitrato o fosfato y similares, y sulfonatos de alquilo y monoarilo tales como etanosulfonato, toluenosulfonato y bencenosulfonato, y otros ácidos orgánicos y sales correspondientes de los mismos tales como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. Por consiguiente, las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I incluyen las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, canforato, canforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, galacterato (a partir de ácido mónico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, pero esto no representa una limitación.

Además, las sales básicas de los compuestos según la invención incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro (III), hierro (II), litio, magnesio, manganeso (III), manganeso (II), potasio, sodio y zinc, pero no se pretende que esto represente una limitación. De las sales mencionadas anteriormente se da preferencia a amonio; las sales de los metales alcalinos sodio y potasio, y las sales de los metales alcalinotérreos calcio y magnesio. Las sales de los compuestos de fórmula I que se derivan de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo también aminas sustituidas que se producen de manera natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletildiamina (benzatina), dicitclohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purina, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y tris(hidroximetil)metilamina (trometamina), pero no se pretende que esto represente una limitación.

45 Pueden cuaternizarse compuestos de la presente invención que contienen grupos básicos que contienen nitrógeno usando agentes tales como haluros de alquilo (C₁-C₄), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y terc-butilo; sulfatos de dialquilo (C₁-C₄), por ejemplo, sulfato de dimetilo, dietilo y diamilo; haluros de alquilo (C₁₀-C₁₈), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; y haluros de aril-alquilo (C₁-C₄), por ejemplo, cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Pueden prepararse compuestos según la invención solubles tanto en agua como en aceite usando tales sales.

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

55 Las sales de adición de ácido de compuestos básicos de fórmula I se preparan poniendo en contacto la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado, produciendo la formación de la sal de manera convencional. La base libre puede regenerarse poniendo en contacto la forma de sal con una base y aislando la base libre de manera convencional. Las formas de bases libres difieren en cierto sentido de las correspondientes formas de sal con respecto a determinadas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares; sin embargo, para los fines de la invención, las sales corresponden por lo demás a sus respectivas formas de bases

libres.

Tal como se mencionó, las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I se forman con metales o aminas tales como metales alcalinos y metales alcalinotérreos o aminas orgánicas. Metales preferidos son sodio, potasio, magnesio y calcio. Aminas orgánicas preferidas son N,N'-dibenciletildiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

Las sales de adición de base de los compuestos ácidos según la invención se preparan poniendo en contacto la forma de ácido libre con una cantidad suficiente de la base deseada, produciendo la formación de la sal de manera convencional. El ácido libre puede regenerarse poniendo en contacto la forma de sal con un ácido y aislando el ácido libre de manera convencional. Las formas de ácidos libres difieren en cierto sentido de las correspondientes formas de sal con respecto a determinadas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares; sin embargo, para los fines de la invención, las sales corresponden por lo demás a sus respectivas formas de ácidos libres.

Si un compuesto según la invención contiene más de un grupo que puede formar sales farmacéuticamente aceptables de este tipo, la invención también engloba sales múltiples. Las formas de sal múltiples típicas incluyen, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y triclorhidrato, pero no se pretende que esto represente una limitación.

Con respecto a lo indicado anteriormente, puede observarse que la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" en el presente contexto se considera que significa un principio activo que comprende un compuesto de fórmula I en forma de una de sus sales, en particular si esta forma de sal confiere al principio activo propiedades farmacocinéticas mejoradas, en comparación con la forma libre del principio activo o cualquier otra forma de sal del principio activo utilizada con anterioridad. La forma de sal farmacéuticamente aceptable del principio activo también puede proporcionar a este principio activo por primera vez una propiedad farmacocinética deseada que antes no tenía, e incluso puede tener una influencia positiva en la farmacodinámica de este principio activo con respecto a su eficacia terapéutica en el cuerpo.

Isótopos

Se pretende además que un compuesto de fórmula I incluya formas marcadas con isótopo del mismo. Una forma marcada con isótopo de un compuesto de fórmula I es idéntica a este compuesto excepto por el hecho de que uno o más átomos del compuesto se han reemplazado por un átomo o átomos que tienen una masa atómica o número másico que difiere de la masa atómica o número másico del átomo que se aparece habitualmente de manera natural. Los ejemplos de isótopos que están disponibles comercialmente de manera fácil y que pueden incorporarse en un compuesto de fórmula I mediante métodos bien conocidos incluyen los isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, por ejemplo ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Se pretende que un compuesto de fórmula I, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de ellos que contiene uno o más de los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos sean parte de la presente invención. Un compuesto de fórmula I marcado con isótopo puede usarse de varias formas beneficiosas. Por ejemplo, un compuesto de fórmula I marcado con isótopo en el que se ha incorporado, por ejemplo, un radioisótopo, tal como ^3H o ^{14}C , es adecuado para ensayos de distribución tisular de sustrato y/o medicamento. Estos radioisótopos, es decir tritio (^3H) y carbono-14 (^{14}C), se prefieren particularmente debido a la preparación sencilla y a la excelente capacidad de detección. La incorporación de isótopos más pesados, por ejemplo deuterio (^2H), en un compuesto de fórmula I tiene ventajas terapéuticas debido a la estabilidad metabólica superior de este compuesto marcado con isótopo. La estabilidad metabólica superior se traduce directamente en una semivida in vivo aumentada o en dosificaciones inferiores, que en la mayoría de las circunstancias representaría una realización preferida de la presente invención. Un compuesto de fórmula I marcado con isótopo puede prepararse habitualmente llevando a cabo los procedimientos dados a conocer en los esquemas de síntesis y la descripción relacionada, en la parte de ejemplos y en la parte de preparación del presente texto, reemplazando un reactante no marcado con isótopo por un reactante marcado con isótopo fácilmente disponible.

El deuterio (^2H) también puede incorporarse en un compuesto de fórmula I para el fin de manipular el metabolismo oxidativo del compuesto mediante el efecto isotópico cinético primario. El efecto isotópico cinético primario es un cambio en la velocidad de una reacción química que resulta del intercambio de núcleos isotópicos, que a su vez se produce por el cambio en las energías de estado fundamental necesarias para la formación de enlaces covalentes tras este intercambio isotópico. El intercambio de un isótopo más pesado habitualmente da como resultado una disminución de la energía de estado fundamental para un enlace químico y así produce una reducción en la velocidad de la rotura de enlace limitante de la velocidad. Si la rotura de enlace se produce en o en las proximidades de una región de punto de silla a lo largo de la coordenada de una reacción de múltiples productos, la razón de distribución de productos puede alterarse sustancialmente. Como explicación: si se une deuterio a un átomo de carbono en una posición no intercambiable, son típicas diferencias de velocidad de $k_M/k_D = 2-7$. Si esta diferencia de velocidad se aplica satisfactoriamente a un compuesto de fórmula I que es propenso a oxidación, el perfil de este

compuesto in vivo puede modificarse drásticamente y dar como resultado propiedades farmacocinéticas mejoradas.

5 Cuando se descubren y desarrollan agentes terapéuticos, el experto en la técnica intenta optimizar parámetros farmacocinéticos mientras se conservan propiedades in vitro deseables. Es razonable suponer que muchos compuestos con malos perfiles farmacocinéticos son propensos a metabolismo oxidativo. Ensayos microsómicos hepáticos in vitro actualmente disponibles proporcionan información valiosa sobre el transcurso del metabolismo oxidativo de este tipo, lo que a su vez permite el diseño racional de compuestos de fórmula I deuterados con estabilidad mejorada a través de la resistencia a tal metabolismo oxidativo. De ese modo se obtienen mejoras significativas en los perfiles farmacocinéticos de los compuestos de fórmula I, y pueden expresarse cuantitativamente en cuanto a aumentos en la semivida in vivo ($t/2$), la concentración en el efecto terapéutico máximo ($C_{máx}$), el área bajo la curva de respuesta a la dosis (AUC), y F; y en cuanto a aclaramiento, dosis y costes de materiales reducidos.

15 Se pretende que lo siguiente ilustre lo que antecede: se prepara un compuesto de fórmula I que tiene múltiples sitios posibles de ataque para el metabolismo oxidativo, por ejemplo átomos de hidrógeno benílico y átomos de hidrógeno unidos a un átomo de nitrógeno, como una serie de análogos en los que diversas combinaciones de átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de deuterio, de manera que algunos, la mayor parte o todos estos átomos de hidrógeno se han reemplazado por átomos de deuterio. Las determinaciones de semivida permiten la determinación favorable y precisa del grado en que ha aumentado la mejora en la resistencia al metabolismo oxidativo. De esta forma, se determina que la semivida del compuesto original puede prolongarse en hasta el 100% como resultado del intercambio deuterio-hidrógeno de este tipo.

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

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

35 Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosificación, que comprenden una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosificación. Una unidad de este tipo puede comprender por ejemplo de 0,5 mg a 1 g, preferiblemente de 1 mg a 700 mg, de manera particularmente preferible de 5 mg a 100 mg de un compuesto según la invención, según el estado tratado, del método de administración y la edad, peso y estado del paciente, o las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosificación, que comprenden una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosificación. Formulaciones de unidades de dosificación preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o dosis parcial, como se indicó anteriormente, o una fracción correspondiente de la misma de un principio activo.

40 Además, las formulaciones farmacéuticas de este tipo pueden prepararse usando un procedimiento conocido en general en la técnica farmacéutica.

45 Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para su administración mediante cualquier método adecuado, por ejemplo, mediante métodos orales (incluyendo bucales o sublinguales), rectales, nasales, tópicos (incluyendo bucales, sublinguales o transdérmicos), vaginales o parenterales (incluyendo subcutáneos, intramusculares, intravenosos o intradérmicos). Las formulaciones de este tipo pueden prepararse usando todos los procedimientos conocidos en la técnica farmacéutica, por ejemplo, combinando el principio activo con el o los excipientes o adyuvantes.

50 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración oral pueden administrarse como unidades separadas, tales como, por ejemplo cápsulas o comprimidos; polvos o granulados; disoluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o mousses; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

55 Por tanto, por ejemplo, en el caso de la administración oral en forma de comprimido o cápsula, el componente de principio activo puede combinarse con un excipiente inerte oral, no tóxico y farmacéuticamente aceptable tal como, por ejemplo, etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos se preparan triturando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un excipiente farmacéutico triturado de manera similar tal como, por ejemplo, un

hidrato de carbono comestible tal como, por ejemplo, almidón o manitol. Asimismo puede estar presente un saborizante, conservante, dispersante y colorante.

Las cápsulas se producen preparando una mezcla en polvo tal como se describió anteriormente y llenando con ella cubiertas de gelatina moldeadas. Pueden añadirse agentes de deslizamiento y lubricantes tales como, por ejemplo ácido silícico de alta dispersión, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida a la mezcla en polvo antes de la operación de llenado. Asimismo puede añadirse un disgregante o un solubilizante tal como, por ejemplo agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio, para mejorar la disponibilidad del medicamento tras la ingesta de la cápsula.

Además, si se desea o es necesario, también pueden incorporarse aglutinantes, lubricantes y disgregantes adecuados así como colorantes a la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como, por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, edulcorantes compuestos por maíz, caucho natural y sintético, tal como por ejemplo goma arábiga, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitarse a ellos, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares. Los comprimidos se formulan preparando, por ejemplo, una mezcla de polvo, granulando o comprimiendo en seco la mezcla, añadiendo un lubricante y un disgregante y comprimiendo toda la mezcla para dar comprimidos. Se prepara una mezcla de polvo mezclando el compuesto triturado de manera adecuada con un diluyente o una base, tal como se describió anteriormente, y opcionalmente con un aglutinante tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardador de la disolución tal como, por ejemplo, parafina, un acelerador de la absorción tal como, por ejemplo, una sal cuaternaria y/o un agente de absorción tal como, por ejemplo, bentonita, caolín o fosfato de dicalcio. La mezcla de polvo puede granularse humedeciéndola con un aglutinante tal como, por ejemplo, jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o disoluciones de materiales celulósicos o poliméricos, y presionándola a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación, la mezcla de polvo puede hacerse pasar por una máquina de preparación de comprimidos, formándose grumos de forma no uniforme, que se rompen para formar gránulos. Los gránulos pueden lubricarse por medio de la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral, para evitar que se peguen a los moldes de vertido de comprimidos. La mezcla lubricada se comprime entonces para dar comprimidos. Los compuestos según la invención pueden combinarse también con un excipiente inerte de flujo libre y a continuación comprimirse directamente para dar comprimidos sin llevar a cabo las etapas de granulación o compresión en seco. También puede estar presente una capa de protección transparente u opaca que consiste en una capa sellante de goma laca, una capa de azúcar o material polimérico y una capa brillante de cera. A estos recubrimientos pueden añadirse colorantes para poder diferenciar entre las diferentes unidades de dosificación.

Los líquidos orales, tales como por ejemplo una disolución, jarabes y elixires, pueden prepararse en forma de unidades de dosificación, de modo que una cantidad dada comprende una cantidad preespecificada del compuesto. Los jarabes pueden obtenerse disolviendo el compuesto en una disolución acuosa con un sabor adecuado, mientras que los elixires se preparan utilizando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse mediante dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico.

Asimismo pueden añadirse solubilizantes y emulsionantes, tal como por ejemplo alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de polioxietilensorbitol, conservantes, aditivos saborizantes, tales como por ejemplo aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales, y similares.

Las formulaciones de unidades de dosificación para la administración oral pueden encapsularse, si se desea, en microcápsulas. La formulación también puede prepararse de tal manera que se alargue o retarde la liberación, tal como por ejemplo mediante recubrimiento o inserción de material particulado en polímeros, cera y similares.

Los compuestos de fórmula I y las sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables de los mismos también pueden administrarse en forma de sistemas de administración de liposomas, tales como por ejemplo vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de diversos fosfolípidos, como por ejemplo colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de fórmula I y las sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables de los mismos también pueden administrarse usando anticuerpos monoclonales como portadores individuales, a los que se acoplan las moléculas de compuesto. Los compuestos también pueden acoplarse con polímeros solubles como portadores de medicamentos dirigidos. Tales polímeros pueden englobar polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidofenol, polihidroxietilaspirtamidofenol o poli(óxido de etileno)-polilisina, sustituidos con radicales palmitoílo. Los compuestos pueden acoplarse además a una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para lograr una liberación controlada de un medicamento, por ejemplo, poli(ácido láctico), poli(epsilon-caprolactona), poli(ácido hidroxibutírico), poliortoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración transdérmica pueden administrarse como parches

independientes para un contacto prolongado, estrecho con la epidermis del receptor. Así, por ejemplo, el principio activo puede administrarse desde el parche por medio de iontoforesis, tal como se describe en términos generales en *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986).

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

10 Para tratamientos del ojo o de otros tejidos externos, por ejemplo la boca y piel, las formulaciones se aplican preferiblemente como ungüento o crema tópica. En el caso de formulación para dar un ungüento, el principio activo puede emplearse con una base de crema o bien de parafina o bien miscible con agua. Alternativamente, el principio activo puede formularse para dar una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para aplicación tópica en el ojo incluyen colirios, en los que el principio activo se disuelve o suspende en un portador adecuado, en particular un disolvente acuoso.

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

15 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración rectal pueden administrarse en forma de supositorios o enemas.

20 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración nasal, en las que la sustancia portadora es un sólido, comprenden un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula por ejemplo en el intervalo de 20-500 micrómetros, que se administra de la manera en que se aspira el rapé, es decir mediante inhalación rápida por las vías nasales desde un recipiente con el polvo, que se sujeta cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas para su administración como pulverización nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia portadora engloban disoluciones de principio activo en agua o aceite.

25 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración mediante inhalación engloban polvos de partículas finas o neblinas, que pueden generarse por medio de diferentes tipos de dispensadores a presión con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración vaginal pueden administrarse como óvulos vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en pulverización.

30 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen disoluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas, que comprenden antioxidantes, tampones, agentes bacteriostáticos y solutos, a través de los cuales la formulación pasa a ser isotónica con la sangre del receptor que va a tratarse; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas, que pueden comprender medios de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden administrarse en recipientes de dosis individual o múltiples dosis, por ejemplo ampollas y viales sellados, y almacenarse en estado secado por congelación (liofilizado), de modo que sólo es necesario añadir el líquido portador estéril, por ejemplo agua para fines de inyección, inmediatamente antes de su uso. Las suspensiones y las disoluciones inyectables preparadas según la receta pueden prepararse a partir de polvos, granulados y comprimidos estériles.

Se entiende que las formulaciones además de los componentes mencionados en particular anteriormente también pueden comprender otros agentes habituales en la técnica con respecto al tipo de formulación particular; así, por ejemplo, las formulaciones que son adecuadas para administración oral pueden contener saborizantes.

40 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I depende de varios factores, incluyendo por ejemplo la edad y el peso del animal, el estado preciso que requiere el tratamiento, y su gravedad, la naturaleza de la formulación y el método de administración, y en última instancia la determina el médico o veterinario que realiza el tratamiento. Sin embargo, una cantidad eficaz de un compuesto según la invención para el tratamiento de crecimiento neoplásico, por ejemplo carcinoma de colon o de mama, se encuentra en general en el intervalo de
45 desde 0,1 hasta 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día y de manera particularmente típica en el intervalo de desde 1 hasta 10 mg/kg de peso corporal por día. Por tanto, para un mamífero adulto que pesa 70 kg, la cantidad real por día se encuentra habitualmente entre 70 y 700 mg, pudiendo administrarse esta cantidad como dosis individual por día o de manera más habitual en una serie de dosis parciales (tales como por ejemplo dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de modo que la dosis diaria total es la misma. Una cantidad eficaz de una sal o solvato
50 o de un derivado fisiológicamente funcional del mismo puede determinarse como la fracción de la cantidad eficaz del compuesto según la invención per se. Puede suponerse que dosis similares son adecuadas para el tratamiento de otros estados mencionados anteriormente.

La invención se refiere además a medicamentos que comprenden al menos un compuesto de fórmula I y/o las sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables del mismo, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, y al menos un principio activo de medicamento adicional.

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

- 5 (a) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I y/o las sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables del mismo también, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones,

y

(b) una cantidad eficaz de un principio activo de medicamento adicional.

- 10 El conjunto comprende recipientes adecuados, tales como cajas, frascos individuales, bolsas o ampollas. El conjunto puede comprender por ejemplo ampollas separadas, que contienen cada una, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I y/o las sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables del mismo también, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, y una cantidad eficaz de un principio activo de medicamento adicional en forma disuelta o liofilizada.

Uso

- 15 La invención se refiere a los compuestos de fórmula I para su uso para el tratamiento de cáncer, choque septicémico, glaucoma primario de ángulo abierto (POAG), hiperplasia, artritis reumatoide, psoriasis, arteriosclerosis, retinopatía, osteoartritis, endometriosis, inflamación crónica y/o enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer.

- 20 La invención se refiere al uso de compuestos de fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento de cáncer, choque septicémico, glaucoma primario de ángulo abierto (POAG), hiperplasia, artritis reumatoide, psoriasis, arteriosclerosis, retinopatía, osteoartritis, endometriosis, inflamación crónica y/o enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer.

- 25 La invención se refiere a un método para tratar a un mamífero que tiene una enfermedad seleccionada de cáncer, choque septicémico, glaucoma primario de ángulo abierto (POAG), hiperplasia, artritis reumatoide, psoriasis, arteriosclerosis, retinopatía, osteoartritis, endometriosis, inflamación crónica y/o enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer, en el que el método comprende administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I.

Los presentes compuestos son adecuados como principios activos farmacéuticos para mamíferos, especialmente para seres humanos, en el tratamiento y el control de enfermedades cancerosas y enfermedades inflamatorias.

- 30 El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo una especie de primate, particularmente seres humanos; roedores, incluyendo ratones, ratas y hámsteres; conejos; caballos, vacas, perros, gatos, etc. Los modelos animales son de interés para las investigaciones experimentales, proporcionando un modelo para el tratamiento de una enfermedad humana.

- 35 La sensibilidad de una célula particular al tratamiento con los compuestos según la invención puede determinarse mediante ensayos in vitro. Normalmente, un cultivo de la célula se combina con un compuesto según la invención a diversas concentraciones durante un periodo de tiempo que es suficiente para permitir que agentes activos tales como anticuerpos anti-IgM induzcan una respuesta celular tal como la expresión de un marcador de superficie, habitualmente entre aproximadamente una hora y una semana. Pueden llevarse a cabo pruebas in vitro usando células cultivadas procedentes de sangre o de una muestra de biopsia. La cantidad de marcador de superficie
40 expresado se evalúa mediante citometría de flujo usando anticuerpos específicos que reconocen el marcador. La dosis varía dependiendo del compuesto específico usado, la enfermedad específica, el estado del paciente, etc. Normalmente basta con una dosis terapéutica para reducir considerablemente la población celular no deseada en el tejido diana, al tiempo que se mantiene la viabilidad del paciente. El tratamiento continúa, por lo general, hasta que se ha producido una reducción considerable, por ejemplo una reducción de al menos aproximadamente el 50% en la
45 carga celular y puede continuar hasta que no se detecten esencialmente más células no deseadas en el organismo.

- Para la identificación de una ruta de transducción de señales y para la detección de interacciones entre diferentes rutas de transducción de señales, diferentes científicos han desarrollado modelos o sistemas de modelos adecuados, por ejemplo modelos de cultivos celulares (por ejemplo Khwaja *et al.*, EMBO, 1997, 16, 2783-93) y modelos de animales transgénicos (por ejemplo White *et al.*, Oncogene, 2001, 20, 7064-7072). Para la
50 determinación de determinadas fases en la cascada de transducción de señales pueden utilizarse compuestos que interaccionan para modular la señal (por ejemplo Stephens *et al.*, Biochemical J., 2000, 351, 95-105). Los

compuestos según la invención también pueden usarse como reactivos para someter a prueba las rutas de transducción de señales dependientes de cinasa en animales y/o modelos de cultivos celulares o en las enfermedades clínicas mencionadas en esta solicitud.

5 La medición de la actividad cinasa es una técnica muy conocida para el experto en la técnica. En la bibliografía se describen sistemas de prueba genéricos para la determinación de la actividad cinasa usando sustratos, por ejemplo histona (por ejemplo Alessi *et al.*, FEBS Lett. 1996, 399, 3, páginas 333-338) o la proteína básica de mielina (por ejemplo Campos-González, R. y Glenney, Jr., J.R. 1992, J. Biol. Chem. 267, página 14535).

10 Para la identificación de inhibidores de cinasa se dispone de diferentes sistemas de ensayo. En el ensayo de proximidad de centelleo (Sorg *et al.*, J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19) y el ensayo Flashplate se mide la fosforilación radiactiva de una proteína o péptido como sustrato con γ ATP. En presencia de un compuesto inhibidor, puede detectarse una señal radiactiva reducida, o ausencia de la misma. Además, como métodos de ensayo son adecuadas las tecnologías de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia con resolución en el tiempo homogénea (HTR-FRET) y de polarización de fluorescencia (FP) (Sills *et al.*, J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

15 Otros procedimientos de ensayo ELISA no radiactivos usan fosfo-anticuerpos (fosfo-Ac) específicos. El fosfo-Ac se une sólo al sustrato fosforilado. Esta unión puede detectarse mediante quimioluminiscencia usando un segundo anticuerpo anti-oveja conjugado con peroxidasa (Ross *et al.*, 2002, Biochem. J.).

20 La presente invención engloba el uso de compuestos de fórmula I y/o sales, tautómeros y solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de cáncer. Los carcinomas preferidos para el tratamiento se originan del grupo carcinoma cerebral, carcinoma del tracto genitourinario, carcinoma del sistema linfático, carcinoma de estómago, carcinoma laríngeo y carcinoma de pulmón, cáncer de intestino. Otro grupo de formas preferidas de cáncer son leucemia monocítica, adenocarcinoma de pulmón, carcinomas de pulmón de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas y carcinoma de mama.

25 También se engloba el uso de los compuestos de fórmula I y/o sales, tautómeros y solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o el control de una enfermedad inducida por tumor en un mamífero, en el que para este método se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la invención a un mamífero enfermo que necesita tal tratamiento. La cantidad terapéutica varía según la enfermedad particular y puede determinarse por el experto en la técnica sin esfuerzo excesivo.

30 Se da particular preferencia al uso para el tratamiento de una enfermedad, en la que la enfermedad de cáncer es un tumor sólido.

El tumor sólido se selecciona preferiblemente del grupo de tumores del epitelio escamoso, la vejiga, el estómago, los riñones, la cabeza y el cuello, el esófago, el cuello uterino, la tiroides, el intestino, el hígado, el cerebro, la próstata, el tracto genitourinario, el sistema linfático, el estómago, la laringe y/o el pulmón.

35 El tumor sólido se selecciona además preferiblemente del grupo de adenocarcinoma de pulmón, carcinomas de pulmón de células pequeñas, cáncer pancreático, glioblastomas, carcinoma de colon y carcinoma de mama.

Además se da preferencia al uso para el tratamiento de un tumor de la sangre y el sistema inmunitario, preferiblemente para el tratamiento de un tumor seleccionado del grupo de leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfática aguda y/o leucemia linfática crónica.

40 La invención se refiere además al uso de los compuestos según la invención para el tratamiento de patologías óseas, en el que la patología ósea se origina del grupo de osteosarcoma, osteoartritis y raquitismo.

Los compuestos de fórmula I también pueden administrarse al mismo tiempo que otros agentes terapéuticos bien conocidos que se seleccionan por su utilidad particular frente al estado que está tratándose.

45 Los presentes compuestos también son adecuados para la combinación con agentes anticancerígenos conocidos. Estos agentes anticancerígenos conocidos incluyen los siguientes: moduladores de receptores de estrógenos, moduladores de receptores de andrógenos, moduladores de receptores retinoides, agentes citotóxicos, agentes antiproliferativos, inhibidores de prenil-proteína transferasa, inhibidores de HMG-CoA reductasa, inhibidores de proteasa de VIH, inhibidores de transcriptasa inversa e inhibidores de angiogénesis adicionales. Los presentes compuestos son particularmente adecuados para su administración al mismo tiempo que la radioterapia.

50 "Moduladores de receptores de estrógenos" se refiere a compuestos que interfieren con o inhiben la unión del estrógeno al receptor, independientemente del mecanismo. Ejemplos de moduladores de receptores de estrógenos

incluyen, pero no se limitan a, tamoxifeno, raloxifeno, idoxifeno, LY353381, LY117081, toremifeno, fulvestrant, 2,2-dimetil-propanoato de 4-[7-(2,2-dimetil-1-oxopropoxi-4-metil-2-[4-[2-(1-piperidinil)etoxi]fenil]-2H-1-benzopiran-3-il]fenilo, 4,4'-dihidroxibenzofenon-2,4-dinitrofenilhidrazona y SH646. "Moduladores de receptores de andrógenos" se refiere a compuestos que interfieren con o inhiben la unión de andrógenos al receptor, independientemente del mecanismo. Ejemplos de moduladores de receptores de andrógenos incluyen finasterida y otros inhibidores de la 5 α -reductasa, nilutamida, flutamida, bicalutamida, liarozol y acetato de abiraterona.

"Moduladores de receptores de retinoides" se refiere a compuestos que interfieren con o inhiben la unión de retinoides al receptor, independientemente del mecanismo. Ejemplos de tales moduladores de receptores de retinoides incluyen bexaroteno, tretinoina, ácido 13-cis-retinoico, ácido 9-cis-retinoico, α -difluorometilornitina, ILX23-7553, trans-N-(4'-hidroxifenil)retinamida y N-4-carboxifenilretinamida.

"Agentes citotóxicos" se refiere a compuestos que dan como resultado muerte celular principalmente a través de la acción directa sobre la función celular o inhiben o interfieren con la miosis celular, incluyendo

agentes alquilantes, factores de necrosis tumoral, intercaladores, inhibidores de microtubulina e inhibidores de topoisomerasa.

Ejemplos de agentes citotóxicos incluyen, pero no se limitan a, tirapazimina, sertenef, caquectina, ifosfamida, tasonermina, lonidamina, carboplatino, altretamina, prednimustina, dibromodulcitol, ranimustina, fotemustina, nedaplatino, oxaliplatino, temozolomida, heptaplatino, estramustina, tosiloato de improsulfano, trofosfamida, nimustina, cloruro de dibrospidio, pumitepa, lobaplatino, satraplatino, profiromicina, cisplatino, irofulveno, dexifosfamida, cis-aminodicloro(2-metilpiridina)platino, bencilguanina, glufosfamida, GPX100, tetracloruro de (trans,trans,trans)bis-mu-(hexano-1,6-diamina)-mu-[diaminaplatino(II)]bis[diamina(cloro)₂platino(II)], diarisisidinilsperrina, trióxido arsénico, 1-(11-dodecilamino-10-hidroxiundecil)-3,7-dimetilxantina, zorubicina, idarubicina, daunorubicina, bisantreno, mitoxantrona, pirarubicina, pinafida, valrubicina, amrubicina, antineoplaston, 3'-desamino-3'-morfolino-13-deoxo-10-hidroxicarminomicina, anamicina, galarubicina, elinafida, MEN10755 y 4-demetoxi-3-desamino-3-aziridinil-4-metilsulfonil-daunorubicina (véase el documento WO 00/50032).

Ejemplos de inhibidores de microtubulina incluyen paclitaxel, sulfato de vindesina, 3',4'-didehidro-4'-desoxi-8'-norvincalencoblastina, docetaxol, rizoxina, dolastatina, isotionato de mivobulina, auristatina, cemadotina, RPR109881, BMS184476, vinflunina, criptoficina, 2,3,4,5,6-pentafluoro-N-(3-fluoro-4-metoxifenil)bencenosulfonamida, anhidrovinblastina, N,N-dimetil-L-valil-L-valil-N-metil-L-valil-L-prolin-L-prolina-t-butilamida, TDX258 y BMS188797.

Inhibidores de topoisomerasa son, por ejemplo, topotecán, hicaptamina, irinotecán, rubitecán, 6-etoxipropionil-3',4'-O-exobencilidencartreusina, 9-metoxi-N,N-dimetil-5-nitropirazol[3,4,5-kl]acridina-2-(6H)₂propanamina, 1-amino-9-etil-5-fluoro-2,3-dihidro-9-hidroxi-4-metil-1H,12H-benzo[de]pirano[3',4':b,7]indolizino[1,2b]quinolina-10,13(9H,15H)-diona, lurtotecán, 7-[2-(N-isopropilamino)etil]-(20S)camptotecina, BNP1350, BNP11100, BN80915, BN80942, fosfato de etopósido, tenipósido, sobuzoxano, 2'-dimetilamino-2'-desoxietoposido, GL331, N-[2-(dimetilamino)etil]-9-hidroxi-5,6-dimetil-6H-pirido[4,3-b]carbazol-1-carboxamida, asulacrina, (5a,5aB,8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilamino]etil]-5-[4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil]-5,5a,6,8,8a,9-hexohidrofuro(3',4':6,7)nafto(2,3-d)-1,3-dioxol-6-ona, 2,3-(metilen-dioxi)-5-metil-7-hidroxi-8-metoxibenzoc[fe]nantridino, 6,9-bis[(2-amino-etil)amino]benzo[g]isoquinolina-5,10-diona, 5-(3-aminopropilamino)-7,10-dihidroxi-2-(2-hidroxi-etilaminometil)-6H-pirazol[4,5,1-de]acridina-6-ona, N-[1-[2-(diethylamino)-etilamino]-7-metoxi-9-oxo-9H-tioxanten-4-ilmetil]formamida, N-(2-(dimetil-amino)etil)acridina-4-carboxamida, 6-[2-(dimetilamino)etil]amino]-3-hidroxi-7H-indeno[2,1-c]quinolin-7-ona y dimesna.

"Agentes antiproliferativos" incluyen ARN antisentido y oligonucleótidos de ADN tales como G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 y INX3001 y antimetabolitos tales como encitabina, carmofur, tegafur, pentostatina, doxifluridina, trimetrexato, fludarabina, capecitabina, galocitabina, octofosfato de citarabina, hidrato de sodio de fosteabina, raltitrexed, paltitrexid, emittefur, tiazofurina, decitabina, nolatrexed, pemetrexed, nelzarabina, 2'-desoxi-2'-metilidencitidina, 2'-fluorometilen-2'-desoxiciditina, N-[5-(2,3-dihidrobencofuril)sulfonil]-N'-(3,4-diclorofenil)urea, N6-[4-desoxi-4-[N2-[2(E),4(E)-tetra-decadienoil]glicilamino]-L-glicero-B-L-manoheptopiranosil]adenina, aplidina, ecteinascidina, troxacitabina, ácido 4-[2-amino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidro-3H-pirimidin[5,4-b]-1,4-tiazin-6-il-(S)-etil]-2,5-tienoil-L glutámico, aminopterina, 5-fluorouracilo, alanosina, éster del ácido 11-acetil-8-(carbamoiloximetil)-4-formil-6-metoxi-14-oxa-1,11-diaza-tetraciclo(7.4.1.0.0)tetradeca-2,4,6-trien-9-il-acético, swainsonina, lometrexol, dexrazoxano, metioninasa, 2'-ciano-2'-desoxi-N4-palmitoil-1-B-D-arabinofuranosilcitosina y 3-aminopiridin-2-carboxaldehído, tiosemicarbazona. "Agentes antiproliferativos" también incluyen anticuerpos monoclonales frente a factores de crecimiento distintos de los enumerados como "inhibidores de angiogénesis", tales como trastuzumab, y genes supresores de tumor, tales como p53, que pueden administrarse mediante transferencia génica mediada por virus recombinante (véase la patente estadounidense n.º 6.069.134 por ejemplo).

Prueba para la inhibición de IKKe

IKKε - Ensayo de cinasa (IKKepsilon)

Sumario

El ensayo de cinasa se realizó como ensayo de Flashplate de 384 pocillos (por ejemplo medición de Topcount). Se incubaron IKKε 1 nM, péptido IκBα(19-42) biotinilado 800 nM (Biotin-C6-C6-GLKKERLLDDRHSGLDSMKDEE) y ATP 10 μM (con adiciones conocidas de 0,3 μCi ³³P-ATP/pocillo) en un volumen total de 50μl (MOPS 10 mM, acetato de Mg 10 mM, EGTA 0,1 mM, ditiotreitolo 1 mM, Brij35 al 0,02%, BSA al 0,1%, BioStab al 0,1%, pH 7,5) con o sin compuesto de prueba durante 2 horas a 30°C. Se detiene la reacción con 25 μl de EDTA 200 mM. Tras 30 min a 30°C, se retira el líquido y se lava cada pocillo tres veces con 100 μl de disolución de cloruro de sodio al 0,9%. Se determina la reacción no específica en presencia de MSC2119074 (BX-795) 3 μM. La radioactividad se mide con el dispositivo Topcount (PerkinElmer). Se calculan los resultados (por ejemplo valores de CI₅₀) con herramientas de programa proporcionadas por el departamento de TI (por ejemplo AssayExplorer, Symyx).

Prueba para la inhibición de TBK1Prueba enzimática

Sumario

El ensayo de cinasa se realizó como ensayo de Flashplate de 384 pocillos (por ejemplo medición del dispositivo Topcount).

Se incubaron cinasa de unión a TANK 0,6 nM (TBK1), péptido derivado de MELK biotinilado 800 nM (Biotin-Ah-Ah-AKPKGNKDYHLQTCGSLAYRRR) y ATP 10 μM (con adiciones conocidas de 0,25 μCi ³³P-ATP/pocillo) en un volumen total de 50μl (MOPS 10 mM, acetato de Mg 10 mM, EGTA 0,1 mM, DTT 1 mM, Brij35 al 0,02%, BSA al 0,1%, pH 7,5) con o sin compuesto de prueba durante 120 min a 30°C. Se detiene la reacción con 25 μl de EDTA 200 mM. Tras 30 min a temperatura ambiente se retira el líquido y se lava cada pocillo tres veces con 100 μl de disolución de cloruro de sodio al 0,9%. Se determina la reacción no específica en presencia de estaurosporina 100 nM. La radioactividad se mide en un dispositivo Topcount (PerkinElmer). Se calculan los resultados (por ejemplo valores de CI₅₀) con herramientas de programa proporcionadas por el departamento de TI (por ejemplo AssayExplorer, Symyx).

Prueba celular

Inhibición de la respuesta a la dosis de fosfo-IRF3 @ Ser 386 célula/MDAMB468/INH/PHOS/IMAG/pIRF3

1. Alcance

Aunque TBK1 e IKKε son más conocidos como actores clave en la respuesta inmunitaria innata, hallazgos recientes han señalado un papel para TBK1 e IKKi en la transformación oncogénica inducida por Ras. TBK1 se identificó como un efector de RaIb en la ruta del factor de intercambio de nucleótido de guanina (GEF) de tipo Ras (Ral) que se requiere para la transformación inducida por Ras. TBK1 activa directamente IRF3 que, tras la fosforilación, se homodimeriza y se transloca al núcleo donde activa procesos implicados con inflamación, regulación inmunitaria, supervivencia y proliferación celulares.

Este ensayo se ha ideado con el fin de evaluar la eficacia/potencia de los compuestos inhibidores de TBK1/IKKε basándose en la detección inmunocitoquímica de fosfo-IRF3 localizada en el núcleo, una diana directamente posterior de TBK1. En el tratamiento con poliinosina-poli(ácido citidílico) (poli(I:C) un análogo sintético de ARN de doble cadena (ARN_{bc}), se usa un patrón molecular asociado con infección vírica que se reconoce por el receptor tipo tol 3 (TLR³) para inducir la actividad de TBK1/IKKε actividad y la fosforilación de IRF3 en Ser386.

2. Resumen del ensayo

Día 1: Se separan células MDA-MB-468 con HyQ-Tase, se cuentan y se siembran en una placa de superficie TC de fondo transparente de 384 pocillos a una densidad de 10.000 células por pocillo en volumen total de 35 ul de medio completo. Alternativamente se siembran directamente las células a partir de viales congelados.

Día 2: Se pretratan las células con compuestos inhibidores durante 1 h antes de la estimulación con Poli(I:C). Tras 2 h de incubación con Poli(I:C), se fijan las células en (para)formaldehído (PFA) y se permeabilizan con metanol (MeOH). Luego se bloquean las células y se incuban con un anticuerpo anti-pIRF3 a 4°C durante la noche.

ES 2 622 526 T3

Día 3: Se elimina por lavado el anticuerpo primario, se añade un anticuerpo secundario conjugado AlexaFluor488, se contratiñen las células con yoduro de propidio seguido por adquisición de imágenes en el lector IMX Ultra de alto contenido.

3. Reactivos, materiales

- 5 Células: ATCC HTB 132, Burger lab (MP-CB 2010-327 o MDA-MB-468 / 10)
- Medio de platina = medio de cultivo:
- RPMI 1640, Invitrogen n.º 31870
- FCS al 10%, Invitrogen n.º 10270-106
- Glutamax 2 mM, Invitrogen n.º 35050-038
- 10 Piruvato de sodio 1 mM, Invitrogen n.º 11360
- Pen / Strep al 1%
- 37°C, 5% de CO₂
- Placas: placas de cultivo celular de 384 pocillos de fondo negro/transparente, Falcon n.º 35 3962 o Greiner n.º 781090
- 15 Subcultivo: HyQ-Tase, Thermo Scientific (HyClone) n.º SV30030.01
- Otros reactivos
- Poli(I:C) (LMW), Invivogen n.º t1rl-picw (preparar 20 mg/ml de disolución madre en PBS estéril, desnaturalizar 30 min a 55°C en baño de agua, enfriar lentamente hasta ta, almacenar a -20°C en alícuotas)
- Inhibidor de referencia: MSC2119074A-4 = BX-795 (CI₅₀: 200-800 nM)
- 20 Control inhibitorio: MSC2119074A-4 = BX-795 10µM
- Control neutro: DMSO al 0,5%
- Se incluye una curva de respuesta a la dosis de 10 puntos con MSC2119074A-4 = BX-795 en cada experimento
- Hepes, Merck n.º 1.10110
- PBS 1x DPBS, Invitrogen n.º 14190
- 25 Formaldehído (libre de metanol, al 16%, calidad EM ultrapuro), Polysciences n.º 18814 (almacenamiento a ta), concentración final: 4%
- Metanol, Merck n.º 1.06009.1011 (preenfriado a -20°C)
- Suero de cabra, PAA n.º B15-035 (almacenado a 4°C, largo periodo a -20°C), concentración final: 10%
- 30 BSA (libre de proteasa e IgG, 30%), US-Biological n.º A1317 (almacenamiento a 4°C, largo periodo a -20°C), concentración final: 2% Detergente Tween 20, Calbiochem n.º 655204 (almacenamiento a ta), (preparar disolución madre al 10% en agua; concentración final: 0,1%)
- AcM de conejo anti-pIRF-3, Epitomics n.º 2526-B (almacenamiento a -20°C), concentración final: 1:2000 en PBS / BSA al 2% Anticuerpo de cabra anti-488 de conejo AlexaFluor, Invitrogen n.º A11034 o n.º A11008 (almacenamiento a 4°C, oscuridad), concentración final: 1:2000 en PBS / BSA al 2% / Tween al 0,1%
- 35 Yoduro de propidio (PI), Fluka n.º 81845, 1 mg/ml en H₂O (almacenamiento a 4°C, oscuridad), concentración final: 0,2 mg/ml

ES 2 622 526 T3

4. Procedimiento

Sembrar 10.000 células/pocillo/35 μ l de RPMI completo + FCS al 10% en placas de cultivo celular de 384 pocillos de fondo negro/transparente



- 5 Incubar durante 2 h a temperatura ambiente en la mesa de laboratorio seguido por incubación adicional durante 22 h a 37°C, 5% de CO₂ y HR del 90%



Tratamiento de compuestos: Añadir 5 μ l de compuestos prediluidos, reactivos convencionales o de control
(Concentración 8 veces)

- 10 Disolución de compuestos a partir de la disolución madre en DMSO en Hepes 20 mM a pH 7,2; concentración final de DMSO: disolución en serie de compuestos al 0,5% a partir de disolución madre 10 mM (Remp) 10 etapas, 3,16 veces en DMSO 30 μ M 9,49 μ M 3 μ M 0,95 μ M 0,3 μ M 0,095 μ M 0,03 μ M 0,0095 μ M 0,003 μ M 0,00095 μ M

Incubar durante 60 minutos a 37°C, 5% de CO₂ y HR del 90%



- 15 Tratamiento de estimulación: Añadir 10 μ l de Poli(I:C) a todos los pocillos excepto para controles no estimulados de modo que se logra una concentración final de 100 μ g/ml

(20 mg/ml de disolución madre \rightarrow 1:40 en PBS) (concentración 5 veces)

Incubar durante 120 minutos a 37°C, 5% de CO₂ y HR del 90%



- 20 aspirar completamente el sobrenadante



Fijar células: Añadir 100 μ l de paraformaldehído al 4% en PBS

Incubar durante 15 minutos a ta



- 25 Lavar 3x con 80 μ l de PBS (Tecan powerwasher), aspirar completamente el sobrenadante

Colocar la placa sobre hielo



Permeabilizar células: Añadir rápidamente 100 μ l de MeOH frío a -20°C (depósito de preenfriamiento)

Incubar durante 10 minutos a ta o a 4°C

- 30



Lavar una vez con 80 μ l de PBS (Tecan powerwasher), aspirar completamente el sobrenadante



ES 2 622 526 T3

Bloquear la unión no específica: Añadir 30 µl de suero de cabra al 10% en PBS/BSA al 2%

Agitar en Multidrop Combi (17 segundos)

Incubar durante 60 minutos a 37°C



5

Aspirar completamente el sobrenadante



Tinción primaria: Añadir 25 µl de anticuerpo primario diluido 1:2000 en PBS/BSA al 2%

Agitar en Multidrop Combi (17 segundos)

Incubar O/N a 4°C



10

Lavar 3x con 80 µl de PBS (Tecan powerwasher), aspirar completamente el sobrenadante



Tinción secundaria y tinción nuclear: Añadir 25 µl de anticuerpo secundario (1:2000)

y

15

yoduro de propidio 0,2 µg/ml en PBS/BSA al 2%/Tween al 0,1%

Agitar en Multidrop Combi (17 segundos)

Incubar durante 75 minutos a 37°C



Lavar 3x con 80 µl de PBS (Tecan powerwasher), aspirar completamente el sobrenadante



20

Dispensar 80 µl de PBS en todos los pocillos



Sellar las placas con sellos adhesivos transparentes



25

Adquisición de imágenes en IMX Ultra (parámetros de exploración de Metaexpress 3.1. TBK_10x_pin8)



Análisis de imágenes (Metaexpress 3.1. <clasificación de células>, Clasificación de células TBK1)



Análisis de datos e informes con explorador de ensayos

Condiciones de HPLC/EM:

columna: Chromolith SpeedROD RP-18e, 50 x 4,6 mm²

gradiente: A:B = de 96:4 a 0:100

Velocidad de flujo: 2,4 ml/min

5 eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,05 % eluyente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,04 %

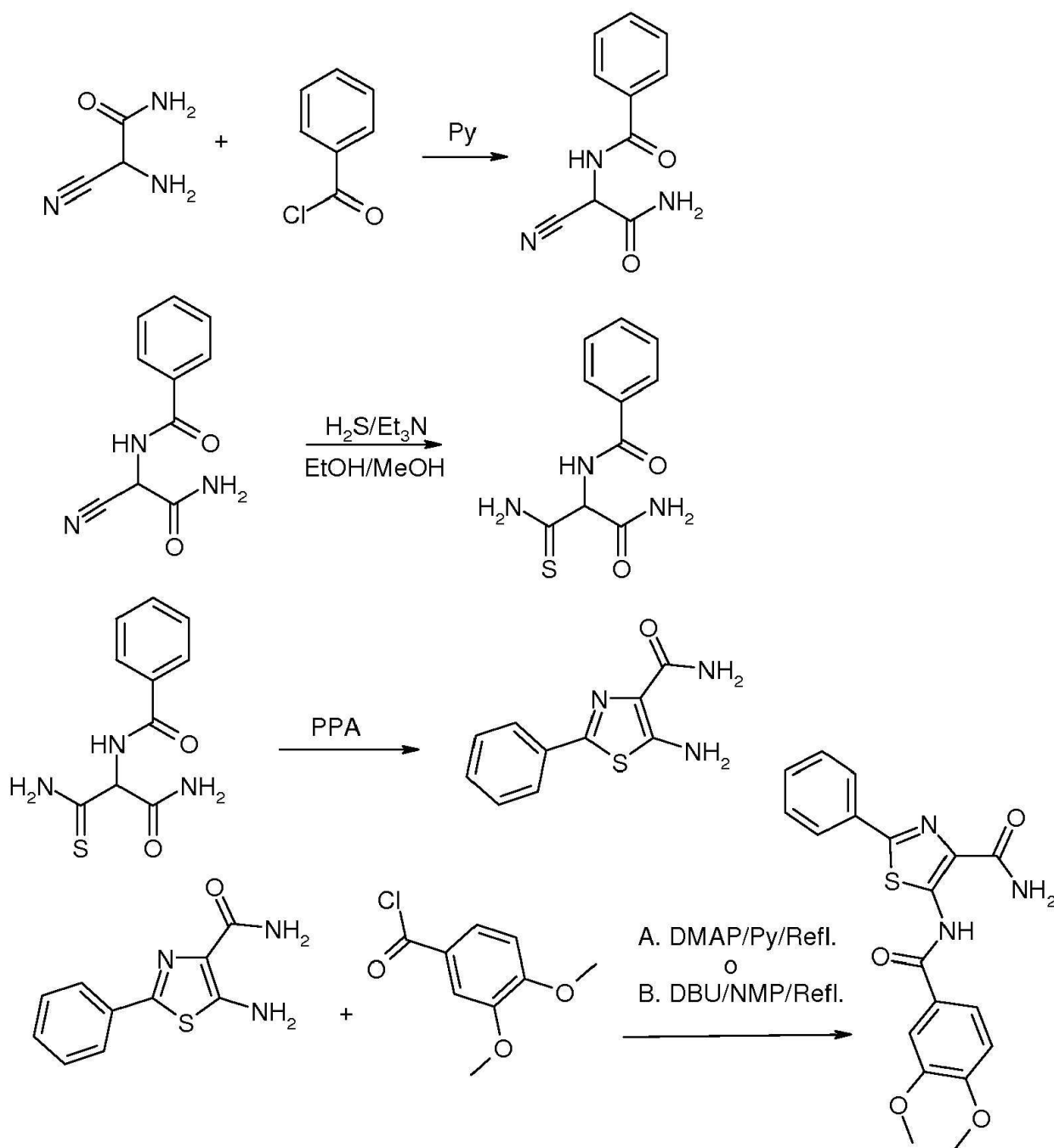
longitud de onda: 220 nm

espectroscopia de masa: modo positivo

¹H RMN: constante de acoplamiento J [Hz].

Ejemplo 1

10 La preparación de amida del ácido 5-(3,4-dimetoxi-benzoilamino)-2-fenil-tiazol-4-carboxílico ("A1") se lleva a cabo de manera análoga al siguiente esquema



1.1 *N*²-Benzoil-3-nitriloalaninamida

A una disolución de 2-amino-2-cianoacetamida (8 g, 0,08 mol) en piridina (10 ml) se le añade una disolución de cloruro de benzoílo (0,08 mol) en piridina (15 ml) y se agita la mezcla a ta durante 40 min. Entonces se concentra a presión reducida para proporcionar el producto en bruto que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.

1.2 *N*²-Benzoil-3-amino-3-tioxoalaninamida

A una disolución de 2-acilamino-2-cianoacetamida (1 g) en bruto en etanol (30 ml) y metanol (10 ml) se le añade trietilamina (0,69 ml). Se hace pasar sulfuro de hidrógeno a través de la disolución a 40-42°C durante 6 h. Se recogen los sólidos precipitados mediante filtración. Se satura de nuevo el filtrado con sulfuro de hidrógeno a 40°C y se mantiene durante la noche, y también se recogen los sólidos resultantes. Se recristalizan los sólidos combinados en etanol para proporcionar un rendimiento del 50% del compuesto del título a lo largo de 2 etapas: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] 5,3 (d, *J*=8,2 Hz, 1 H); 7,5 (s, 1 H); 7,5 (t, *J*=7,3 Hz, 2 H); 7,6 (m, 1 H); 7,6 (s, 1 H); 7,9 (m, 2 H); 8,2 (d, *J*=8,0 Hz, 1 H); 9,4 (s, 1 H); 10,0 (s, 1 H).

De manera análoga se obtiene el siguiente compuesto:

*N*²-(3-Piridincarbonil)-3-amino-3-tioxoalaninamida: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 5,4 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 7,5 (s, 1 H); 7,5 (dd, *J*=7,8, 4,9 Hz, 1 H); 7,7 (s, 1 H); 8,2 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 8,5 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); 8,7 (d, *J*=3,4 Hz, 1 H); 9,0 (d, *J*=1,7 Hz, 1 H); 9,4 (s, 1 H); 10,0 (s, 1 H).

5 1.3 5-amino-2-fenil-1,3-tiazol-4-carboxamida

Se calienta una mezcla de *N*²-benzoil-3-amino-3-tioxoalaninamida (1 g) y poli(ácido fosfórico) (15 g) con agitación ocasional a 140°C durante 8 h. Se enfría la disolución amarilla-naranja resultante hasta ta, se extingue con agua (50 ml) y se ajusta el pH de la disolución extinguida hasta 6-7 con KOK acuoso 50%. Se recoge el precipitado resultante mediante filtración para producir el 75% del compuesto del título: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7,1 (s, 1 H); 7,3 (s, 1 H); 7,4 (m, 3 H); 7,4 (t, *J*=7,6 Hz, 2 H); 7,8 (d, *J*=8,0 Hz, 2 H).

De manera análoga se obtienen los siguientes compuestos:

5-amino-2-pirid-3-il-1,3-tiazol-4-carboxamida: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7,1 (s, 1 H); 7,4 (s, 1 H); 7,4 (m, 3 H); 8,1 (m, 1 H); 8,5 (dd, *J*=4,8, 1,3 Hz, 1 H); 9,0 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H)/

5-amino-2-pirid-4-il-1,3-tiazol-4-carboxamida: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7,2 (s, 1 H); 7,4 (s, 1 H); 7,6 (s ancho, 2 H); 7,8 (d, *J*=4,84 Hz, 2 H); 8,6 (d, *J*=4,84 Hz, 2 H).

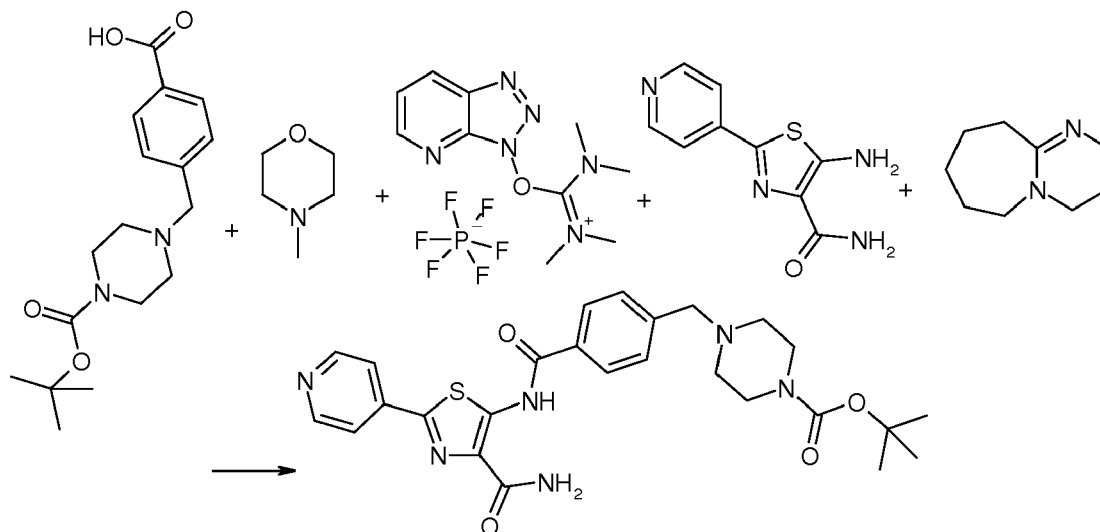
1.4 5-[(3,4-dimetoxibenzoil)amino]-2-fenil-1,3-tiazol-4-carboxamida ("A1"): A una disolución de 5-amino-2-fenil-1,3-tiazol-4-carboxamida (0,3 g, 1,4 mmol) en NMP (1 ml) se le añade una disolución de cloruro de 3,4-dimetoxibenzoílo (0,41 g, 2,0 mmol) en NMP (3 ml) seguido por DBU (0,21 g, 1,4 mmol) y se agita la mezcla a reflujo durante 4 h. Se recoge el precipitado resultante mediante filtración, se lava con NMP, acetonitrilo, etanol, éter para dar 0,1 g (30%) del compuesto del título. Esto se purifica adicionalmente mediante HPLC de fase inversa: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 3,9 (s, 6 H); 7,2 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); 7,5 (m, 5 H); 8,0 (m, 3 H); 8,1 (s, 1 H); 12,7 (s, 1 H).

De manera análoga se obtiene el siguiente compuesto:

5-[(3,4-dimetoxibenzoil)amino]-2-pirid-3-il-1,3-tiazol-4-carboxamida ("A2"): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 3,9 (s, 7 H) 7,2 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H) 7,5 (s, 1 H) 7,5 (d, *J*=7,3 Hz, 1 H) 7,7 (m, 1 H) 8,0 (s, 1 H) 8,2 (s, 1 H) 8,5 (d, *J*=7,6 Hz, 1 H) 8,7 (d, *J*=4,6 Hz, 1 H) 9,3 (s, 1 H) 12,7 (s, 1 H).

Ejemplo 2

Preparación de éster terc-butílico del ácido 4-[(4-(4-carbamoil-2-piridin-4-il-tiazol-5-ilcarbamoil)-bencil]-piperazina-1-carboxílico ("A3")



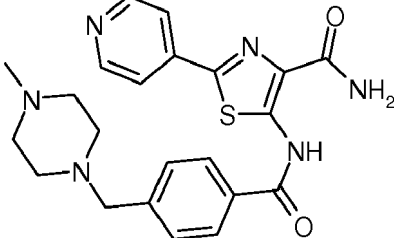
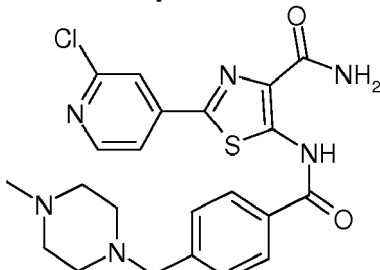
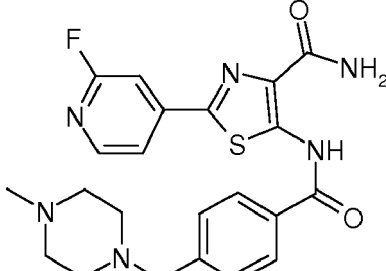
30 Se calienta una mezcla de ácido 4-((4-(4-carbamoil-2-piridin-4-il-tiazol-5-ilcarbamoil)-bencil)-piperazina-1-carboxílico (300 mg, 0,936 mmol, 1,0 equiv.), 5-amino-2-(piridin-4-il)tiazol-4-carboxamida (206, 0,936, 1,0 equiv.), HATU (356 mg, 0,936 mmol, 1,0 equiv.) y N-metilmorfolina (106 µl, 0,936 mmol, 1,0 equiv.) en DMF seca (8 ml) a 75°C durante 30 min. Se añade

DBU (285 μ l, 1,873 mmol, 2,0 equiv.) y se agita la mezcla a 90°C durante 4 h.

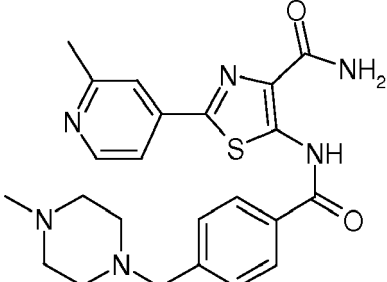
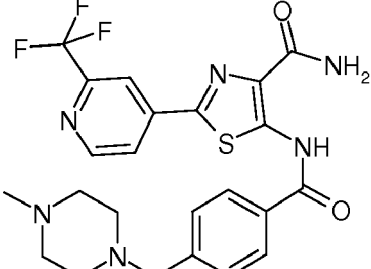
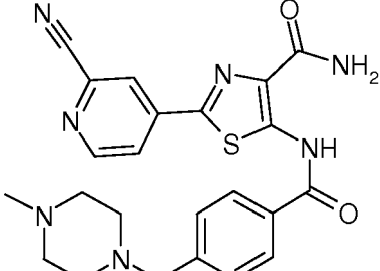
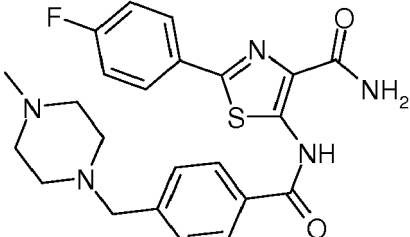
Se evapora el disolvente a vacío, se redissuelve el residuo en agua (20 ml) y se extrae con EtOAc (20 ml x 3 veces), se lavan las fases orgánicas con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se evaporan. Se tritura el residuo con metanol, se filtra y se seca para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanquecino. Método de HPLC: A- TFA al 0,1% en H_2O , B- TFA al 0,1% en ACN: Flujo - 2,0 ml/min. Columna: X Bridge C8 (50x4,6 mm, 3,5 μ).

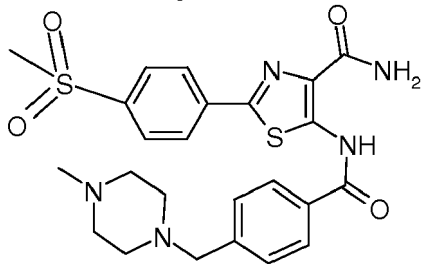
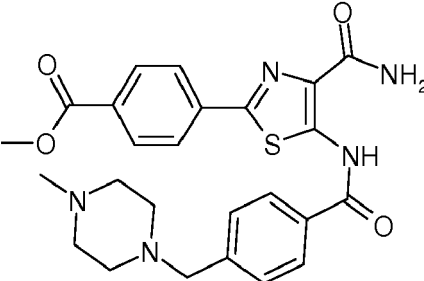
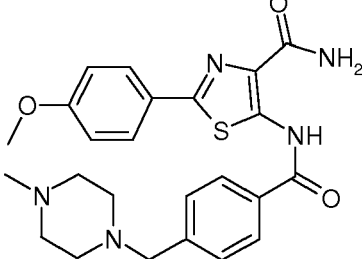
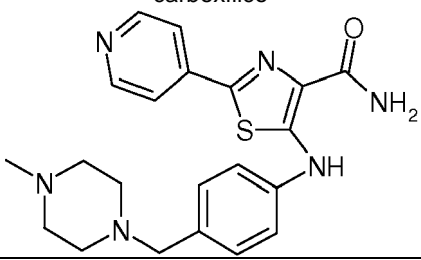
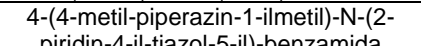
5

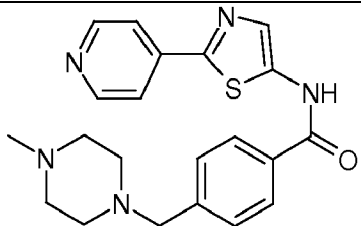
Los siguientes compuestos se obtienen de forma análoga a los ejemplos mencionados anteriormente:

compuesto n.º	nombre y/o estructura	
"A4"	amida de ácido 5-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilamino]-2-piridin-4-il-tiazol-4-carboxílico 	CL-EM: Masa encontrada (M+1, 437) HPLC > 98% Rt (min): 1,701
¹ H RMN 400 MHz, DMSO-d ₆ : δ [ppm] 12,79 (s, 1 H), 8,69-8,70 (m, 2H), 8,06-8,24 (m, 2H), 7,90-7,97 (m, 4H), 7,54-7,56 (m, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,39-2,50 (m, 8H), 2,18 (s, 3H)		
"A5"	amida de ácido 2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilamino]-tiazol-4-carboxílico 	CL-EM: Masa encontrada (M+1, 471) HPLC > 99% Rt (min): 2,911
¹ H RMN 400 MHz, DMSO-d ₆ : δ [ppm] 12,78 (s, 1 H), 8,38-8,50 (m, 2H), 8,06-8,08 (m, 2H), 7,90-7,95 (m, 3H), 7,53-7,55 (m, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,31-2,49 (m, 8H), 2,20 (s, 3H)		
"A6"	amida de ácido 2-(2-fluoro-piridin-4-il)-5-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilamino]-tiazol-4-carboxílico 	CL-EM: Masa encontrada (M+1, 455) HPLC > 98% Rt (min): 2,77
¹ H RMN 400 MHz, DMSO-d ₆ : δ [ppm] 12,77 (s, 1 H), 8,32-8,35 (m, 2H), 8,04-8,07 (m, 1 H), 7,55-7,93 (m, 4H), 7,55-7,62 (m, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,40-2,49 (m, 8H), 2,20 (s, 3H)		
"A7"	amida de ácido 5-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilamino]-2-(2-metil-piridin-4-il)-tiazol-4-carboxílico	CL-EM: Masa encontrada (M+1, 451) HPLC > 97% Rt (min): 1,83

ES 2 622 526 T3

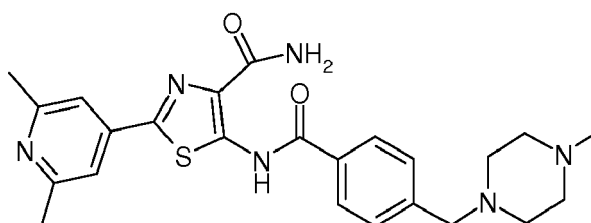
compuesto n.º	nombre y/o estructura	
		
¹ H RMN 400 MHz, DMSO-d ₆ : δ [ppm] 12,77 (s, 1 H), 8,55 (d, J = 8,00 Hz, 1 H), 8,04-8,22 (m, 2H), 7,86-7,92 (m, 3H), 7,75-7,71 (m, 1 H), 7,55 (d, J = 8,00 Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,20-2,54 (m, 8H), 2,06 (s, 1 H)		
"A8"	amida de ácido 5-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilamino]-2-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-tiazol-4-carboxílico 	CL-EM: Masa encontrada (M+1, 505) HPLC > 98% Rt (min): 3,27
¹ H RMN 400 MHz, DMSO-d ₆ : δ [ppm] 12,82 (s, 1 H), 8,85 (d, J = 8,00 Hz, 1 H), 8,44-8,52 (m, 2H), 8,21-8,22 (m, 1 H), 8,07-8,08 (m, 1 H), 7,92 (d, J = 8,00 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,00 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,49-2,50 (m, 8H), 2,26 (s, 3H)		
"A9"	amida de ácido 2-(2-ciano-piridin-4-il)-5-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilamino]-tiazol-4-carboxílico 	CL-EM: Masa encontrada (M+1, 462) HPLC > 90% Rt (min): 2,75
¹ H RMN 400 MHz, DMSO-d ₆ : δ [ppm] 12,77 (s, 1 H), 8,82 (d, J = 8,00 Hz, 1 H), 8,71-8,72 (m, 1 H), 8,36-8,37 (m, 1 H), 8,26-8,27 (m, 1 H), 7,92 (d, J = 8,00 Hz, 2H), 7,36-7,38 (m, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,31-2,49 (m, 8H), 2,21 (s, 3H)		
"A10"	amida de ácido 2-(4-fluoro-fenil)-5-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilamino]-tiazol-4-carboxílico 	CL-EM: Masa encontrada (M+1, 454) HPLC > 99% Rt (min): 3,33
¹ H RMN 400 MHz, DMSO-d ₆ : δ [ppm] 12,72 (s, 1 H), 8,14 (d, J = 8,00 Hz, 1 H), 8,06-8,10 (m, 2H), 8,00-8,01 (m, 1 H), 7,90 (d, J = 8,00 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,00 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,00 Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,39-2,49 (m, 8H), 2,18 (s, 3H)		
"A11"	amida de ácido 2-(4-metanosulfonil-fenil)-5-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-	CL-EM: Masa encontrada (M+1, 514) HPLC > 95% Rt (min):

compuesto n.º	nombre y/o estructura	
	benzoilamino]-tiazol-4-carboxílico 	2,62
¹ H RMN 400 MHz, DMSO-d ₆ : δ [ppm] 12,77 (s, 1 H), 8,28 (d, J = 8,00 Hz, 3H), 8,03 (d, J = 8,00 Hz, 3H), 7,91 (d, J = 8,00 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,00 Hz, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,39-2,40 (m, 8H), 2,18 (s, 3H)		
"A12"	éster metílico del ácido 4-(4-carbamoiil-5-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilamino]-tiazol-2-il)-benzoico 	CL-EM: Masa encontrada (M+1, 494) HPLC > 98% Rt (min): 3,22
¹ H RMN 400 MHz, DMSO-d ₆ : δ [ppm] 12,78 (s, 1 H), 8,19 (d, J = 8,00 Hz, 3H), 8,06 (d, J = 8,00 Hz, 3H), 7,91-7,92 (m, 2H), 7,54-7,56 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,56 (s, 2H), 2,40-2,40 (m, 8H), 2,19 (s, 3H)		
"A13"	amida de ácido 2-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilamino]-tiazol-4-carboxílico 	CL-EM: Masa encontrada (M+1, 466) HPLC > 97% Rt (min): 3,22
¹ H RMN 400 MHz, DMSO-d ₆ : δ [ppm] 12,70 (s, 1 H), 8,06 (d, J = 8,00 Hz, 1 H), 7,95 (d, J = 8,00 Hz, 3H), 7,88-7,90 (m, 2H), 7,54 (d, J = 8,00 Hz, 2H), 7,05-7,07 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 2,38-2,43 (m, 8H), 2,15 (s, 3H)		
"A14"	amida de ácido 5-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamino]-2-piridin-4-il-tiazol-4-carboxílico 	CL-EM: Masa encontrada (M+1, 409) HPLC > 94% Rt (min): 1,61
¹ H RMN 400 MHz, DMSO-d ₆ : δ [ppm] 10,66 (s, 1 H), 8,63 (d, J = 8,00 Hz, 2H), 7,82-7,85 (m, 3H), 7,62 (s, 1 H), 7,28-7,33 (m, 4H), 3,42 (s, 2H), 2,31-3,32 (m, 8H), 2,06 (s, 3H)		
"A15"	4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-N-(2-piridin-4-il-tiazol-5-il)-benzamida 	CL-EM: Masa encontrada (M+1, 394) HPLC > 99% Rt (min): 1,6

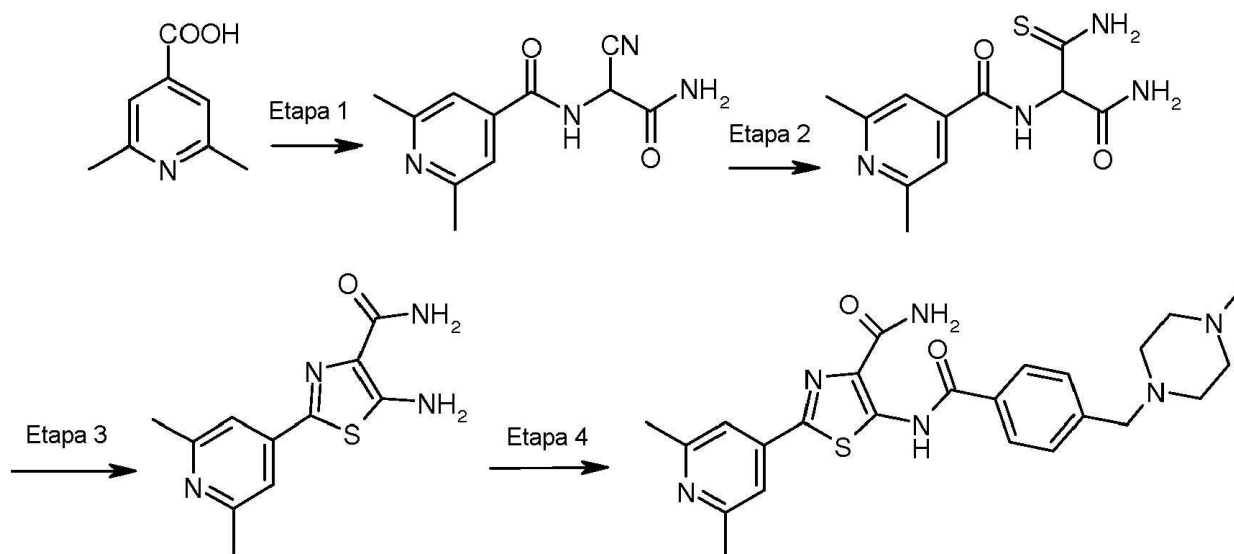
compuesto n.º	nombre y/o estructura
	
	¹ H RMN 400 MHz, DMSO-d ₆ : δ [ppm] 11,97 (s, 1 H), 8,63-8,65 (m, 2H), 7,98 (d, J = 8,00 Hz, 2H), 7,90 (s, 1 H), 7,82-7,84 (m, 2H), 7,49 (d, J = 8,00 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,48-2,49 (m, 8H), 2,14 (s, 3H)

Ejemplo 3

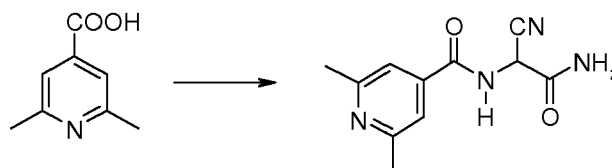
La preparación de amida de ácido 2-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-5-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilamino]-tiazol-4-carboxílico ("A16")



5 se lleva a cabo de manera análoga al siguiente esquema:

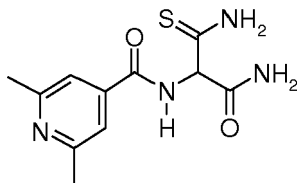


3.1 N-(2-amino-1-ciano-2-oxoetil)-2,6-dimetilisonicotinamida



10 Se agita 2-amino 2-cianoacetamida (1,4 g, 0,01473 mol, 1 eq.) en piridina (15 ml) durante 1 h a temperatura ambiente, se añade a esto cloruro de 2,6-dimetil-isonicotinilo (2,5 g, 0,1473 mol, 1 eq.) [preparado por agitación de una mezcla de ácido 2,6-dimetil-isonicotínico (2,5 g, 0,0465 mol, 1 eq.) en cloruro de tionilo (15 ml) a 85°C durante 2 h, se retira el cloruro de tionilo a vacío bajo nitrógeno] a 0°C y se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 14 h, tras la finalización de la reacción se retira la piridina a vacío y se purifica el producto en bruto mediante cromatografía en columna para proporcionar (1,5 g) del compuesto del título; rendimiento: 39%; EM (ESI⁺): 233,05.

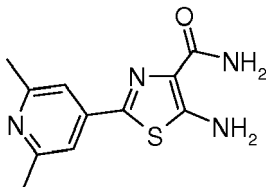
3.2 N-(1,3-diamino-1-oxo-3-tioxopropan-2-il)-2,6-dimetilisonicotinamida



5 Se agita una mezcla de N-(2-amino-1-ciano-2-oxoetil)-2,6-dimetilisonicotinamida (1,5 g, 0,00646 mol, 1 eq.), hidrosulfuro de sodio (1,05 g, 0,00646 mol, 3 eq.) en agua/1,4-dioxano, clorhidrato de dietilamina (1,0 g, 0,01939 mol, 3 eq.) durante 14 h a 60°C. Tras la finalización de la reacción, se deja enfriar la masa de reacción, se añade agua y se extrae con acetato de etilo y se seca sobre sulfato de sodio. Se evapora el disolvente y se recristaliza el producto en bruto en dietil éter para proporcionar 1,0 g de N-(1,3-diamino-1-oxo-3-tioxopropan-2-il)-2,6-dimetilisonicotinamida; rendimiento: 64%; EM (ESI+): 267;

10 ¹H RMN 400 MHz, DMSO-d₆: δ [ppm] 9,98 (s, 1 H), 9,40 (s, 1 H), 8,39 (d, J = 8,00 Hz, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,45 (d, J = 8,00 Hz, 1 H), 3,55 (s, 6H).

3.3 5-amino-2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)tiazol-4-carboxamida



15 Se trata N-(1,3-diamino-1-oxo-3-tioxopropan-2-il)-2,6-dimetilisonicotinamida (1,0 g, 0,00375 mol) con poli(ácido fosfórico) (4g) y se calienta hasta 140°C durante 1 h. Se enfría la disolución naranja amarilla resultante hasta temperatura ambiente y se extingue con agua, y entonces se ajusta el pH hasta 6-7 con KOH acuoso al 50% y se extrae con acetato de etilo, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. Se recristaliza el producto en bruto en dietil éter para proporcionar 0,200 mg de 5-amino-2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)tiazol-4-carboxamida; rendimiento: 21,5%; EM (ESI+): 248.

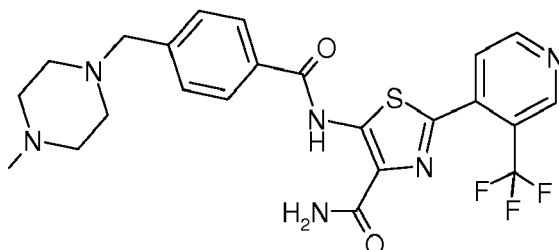
3.4 Amida de ácido 2-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-5-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilamino]-tiazol-4-carboxílico

20 Se disuelven ácido 4-(4-metilpiperazin-metil)benzoico (0,266 g, 0,001209 mol) y carbonildiimidazol (CDI) (0,293 g, 0,00181 mol), en DMF seco (5 ml) y se agita a 90°C durante 1 h, entonces se añade 5-amino-2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)tiazol-4-carboxamida (0,15 g, 0,00064 mol) y se agita la mezcla durante 14 h a 90°C. Tras la finalización de la reacción como se evidencia a partir de CCF, se evapora el disolvente y se purifica el producto en bruto mediante cromatografía en columna (alúmina básica) para proporcionar 17,6 mg del compuesto del título; rendimiento: 9%; EM (ESI+): 465,00;

¹H RMN 400 MHz, DMSO-d₆: δ [ppm] 12,77 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,91 (d, J = 8,00 Hz, 2H), 7,67 (s, 2H), 7,56 (d, J = 7,76 Hz, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,48 (s, 6H), 2,38-2,40 (m, 8H), 2,17 (s, 1 H); HPLC > 98%, Rt (min): 1,969.

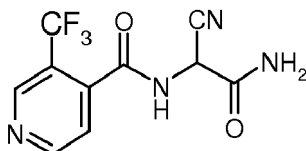
Ejemplo 4

30 Preparación de amida de ácido 5-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilamino]-2-(3-trifluorometil-piridin-4-il)-tiazol-4-carboxílico ("A17")



Se sintetiza "A17", siguiendo el protocolo explicado resumidamente (etapas 1-4) para la preparación de "A16".

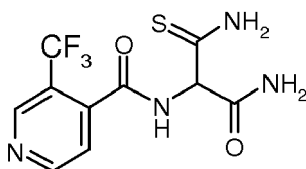
4.1 N-(2-amino-1-ciano-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)isonicotinamida



5 Se sintetiza el compuesto siguiendo el protocolo explicado resumidamente en la etapa 1 para la preparación de "A16"; rendimiento: 18,5%; EM (ESI+): 273,05;

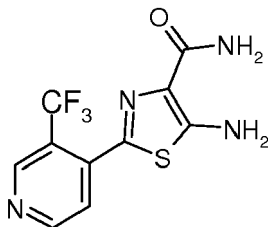
^1H RMN 400 MHz, DMSO- d_6 : δ [ppm] 9,97 (d, J = 8,00 Hz, 1 H), 9,05 (s, 1 H), 0,00 (d, J = 4,00 Hz, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,79 (t, J = 4,92 Hz, 2H), 5,70 (d, J = 8,00 Hz, 1 H).

4.2 N-(1,3-diamino-1-oxo-3-tioxopropan-2-il)-3-(trifluorometil)isonicotinamida:



10 El compuesto se sintetiza siguiendo el protocolo explicado resumidamente en la etapa 2 para la preparación de "A16"; rendimiento: 55%; EM (ESI+): 304,1.

4.3 5-amino-2-(3-(trifluorometil)piridin-4-il)tiazol-4-carboxamida:



15 El compuesto se sintetiza siguiendo el protocolo explicado resumidamente en la etapa 3 para la preparación de "A16", rendimiento: 18%; EM (ESI+): 289,0.

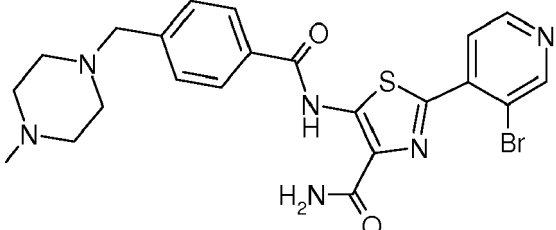
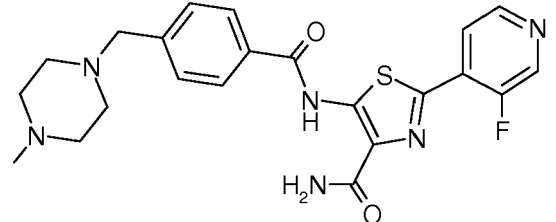
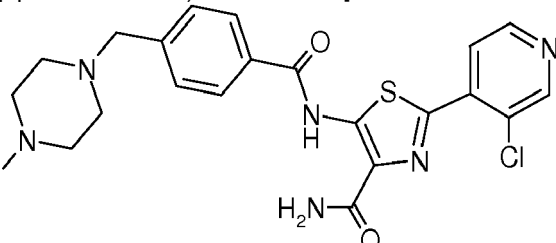
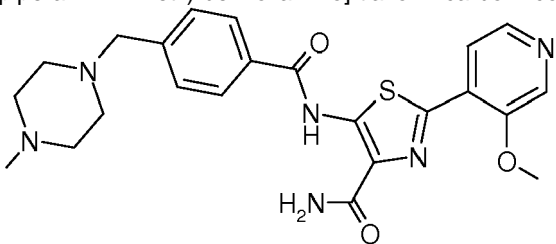
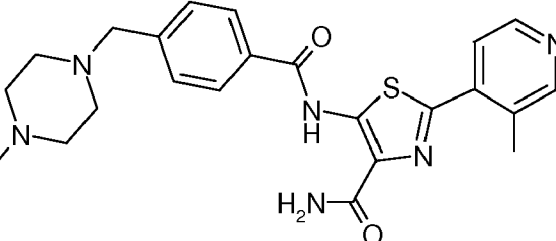
4.4 Amida de ácido 5-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilamino]-2-(3-trifluorometil-piridin-4-il)-tiazol-4-carboxílico ("A17")

El compuesto se sintetiza siguiendo el protocolo explicado resumidamente en la etapa 4 para la preparación de "A16"; rendimiento: 20%; EM (ESI+): 505,30;

20 ^1H RMN 400 MHz, DMSO- d_6 : δ [ppm] 12,75 (s, 1 H), 9,12 (s, 1 H), 9,00 (s, 1 H), 8,10-8,00 (m, 1 H), 7,97 (d, J = 4,00 Hz, 2H), 7,92 (d, J = 8,00 Hz, 1 H), 7,83-7,85 (m, 1 H), 7,55-7,50 (m, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,39-2,45 (m, 8H), 2,20 (s, 1 H); HPLC > 98%; Rt (min): 2,911.

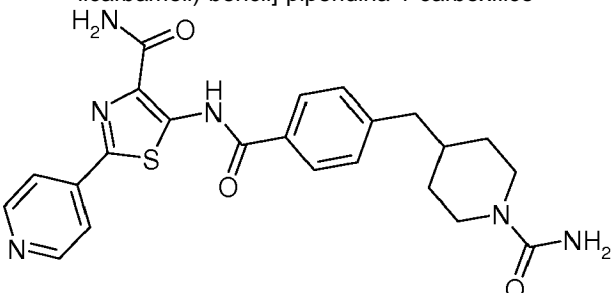
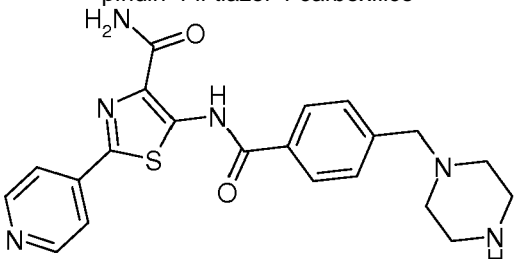
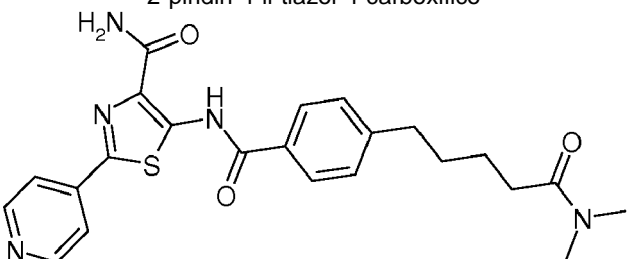
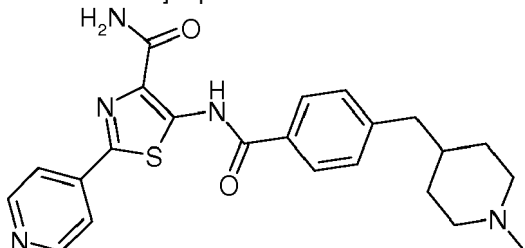
Los siguientes compuestos se obtienen de forma análoga al ejemplo "A16":

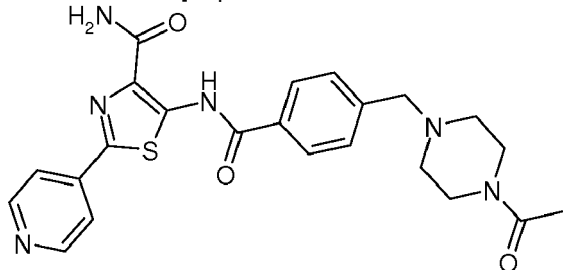
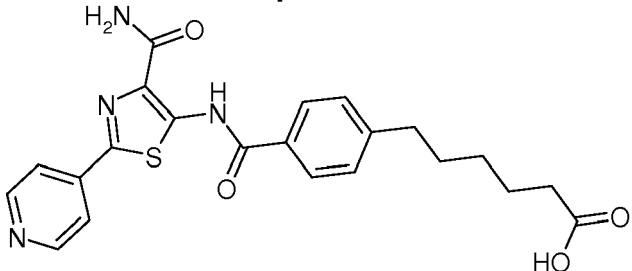
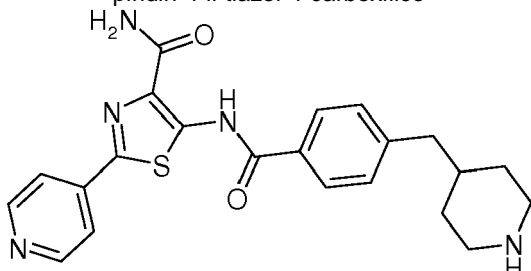
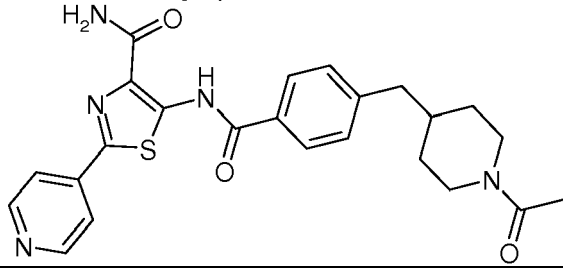
compuesto n.º	nombre y/o estructura	
"A18"	amida de ácido 2-(3-bromo-piridin-4-il)-5-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilamino]-tiazol-4-carboxílico	EM (ESI+): 515,00 HPLC > 96,44% Rt (min): 2,660.

compuesto n.º	nombre y/o estructura	
		
¹ H RMN 400 MHz, DMSO-d ₆ : δ [ppm] 12,77 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,67 (d, J = 4,00 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 4,00 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,92 (d, J = -8,00 Hz, 2H), 7,56 (d, J = -8,00 Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,31-2,34 (m, 8H), 2,18 (s, 1H)		
"A19"	amida de ácido 2-(3-fluoro-piridin-4-il)-5-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-benzoylamino]-tiazol-4-carboxílico 	EM (ESI+): 455,00 HPLC > 97% Rt (min): 2,418.
¹ H RMN 400 MHz, DMSO-d ₆ : δ [ppm] 12,77 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,67 (d, J = 4,00 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 4,00 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,92 (d, J = -8,00 Hz, 2H), 7,56 (d, J = -8,00 Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,31-2,34 (m, 8H), 2,18 (s, 1H)		
"A20"	amida de ácido 2-(3-cloro-piridin-4-il)-5-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-benzoylamino]-tiazol-4-carboxílico 	EM (ESI+): 471,30 HPLC > 98% Rt (min): 2,6
¹ H RMN 400 MHz, DMSO-d ₆ : δ [ppm] 12,77 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,67 (d, J = 4,00 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 4,00 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,92 (d, J = -8,00 Hz, 2H), 7,56 (d, J = -8,00 Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,31-2,34 (m, 8H), 2,18 (s, 1H)		
"A21"	amida de ácido 2-(3-metoxi-piridin-4-il)-5-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-benzoylamino]-tiazol-4-carboxílico 	EM (ESI+): 467,13 HPLC > 93% Rt (min): 1,966.
¹ H RMN 400 MHz, DMSO-d ₆ : δ [ppm] 12,77 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,35 (d, J = -8,00 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8,00 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 8,00 Hz, 2H), 4,18 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 2,32-2,35 (m, 8H), 2,15 (s, 3H)		
"A22"	amida de ácido 2-(3-metil-piridin-4-il)-5-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-benzoylamino]-tiazol-4-carboxílico 	EM (ESI+): 451,10 HPLC > 97% Rt (min): 1,881.

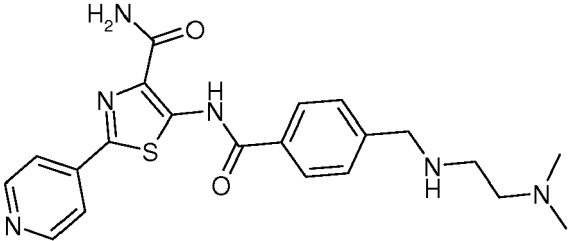
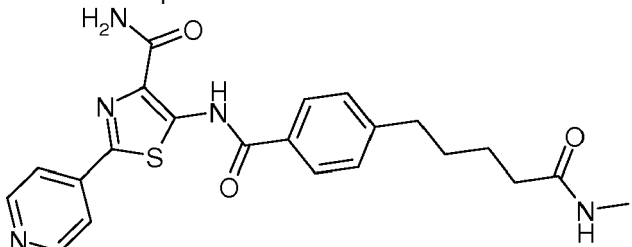
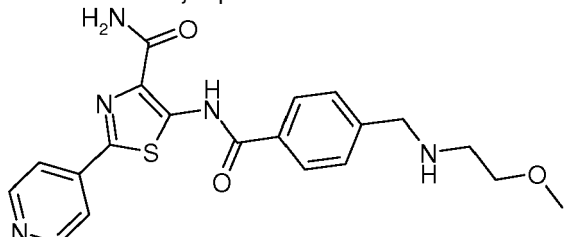
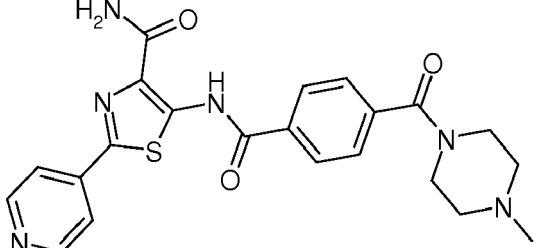
compuesto n.º	nombre y/o estructura
	¹ H RMN 400 MHz, DMSO-d ₆ : δ [ppm] 12,82 (s, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,53 (d, J = 8,00 Hz, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,91 (d, J = 8,00 Hz, 3H), 7,56 (d, J = 8,00 Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,34-2,45 (m, 8H), 2,16 (s, 3H)

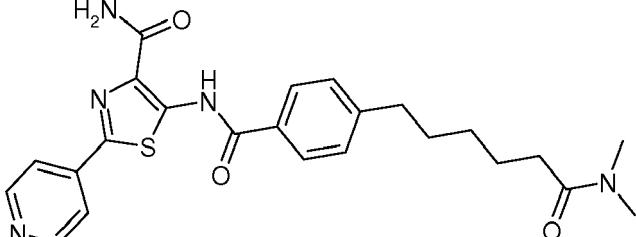
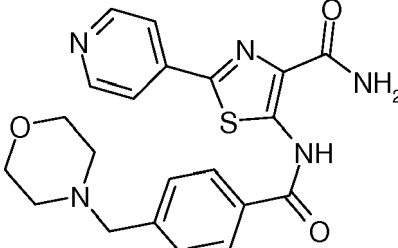
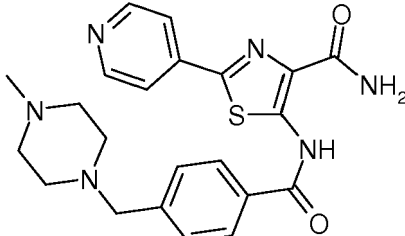
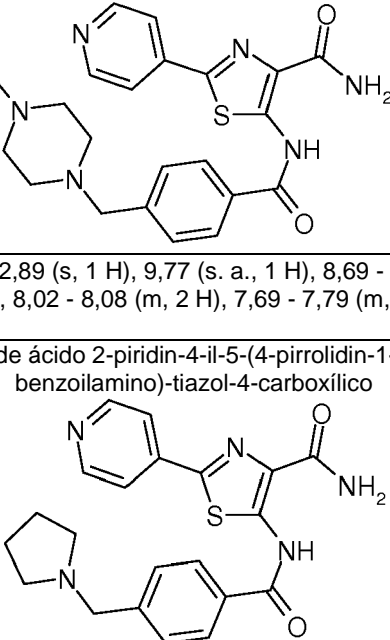
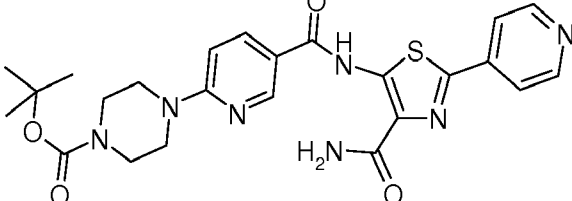
Los siguientes compuestos se obtienen de forma análoga a los ejemplos mencionados anteriormente

compuesto n.º	nombre y/o estructura
"A23"	amida de ácido 4-[4-(4-carbamoil-2-piridin-4-il-tiazol-5-ilcarbamoil)-bencil]-piperidina-1-carboxílico 
	¹ H RMN 400 MHz, DMSO-d ₆ : δ [ppm] 12,79 (s, 1 H), 8,56 - 8,94 (m, 2 H), 8,25 (s. a., 1 H), 8,08 - 8,17 (m, 2H), 8,06 (s. a., 1 H), 7,77 - 7,97 (m, 2 H), 7,26 - 7,56 (m, 2 H), 3,81 - 4,04 (m, 2 H), 2,64 (d, 2 H), 2,54 - 2,62(m, 2 H), 1,64 - 1,83 (m, 1 H), 1,42 - 1,60 (m, 2 H), 0,85 - 1,20 (m, 2 H)
"A24"	amida de ácido 5-(4-piperazin-1-ilmetil-benzoilamino)-2-piridin-4-il-tiazol-4-carboxílico 
	¹ H RMN 400 MHz, DMSO-d ₆ : δ [ppm] 12,84 (s, 1 H) 8,76 - 8,90 (m, 2 H) 8,72 (s. a., 2 H) 8,28 (s. a., 1 H) 8,10 - 8,19 (m, 2 H) 8,07 (s. a., 1 H) 7,92 - 8,03 (m, 2 H) 7,56 - 7,72 (m, 2 H) 3,89 (s. a., 2 H) 3,19 (s. a., 4H) 2,79 (s. a., 4 H)
"A25"	amida de ácido 5-[4-(4-dimetilcarbamoil-butil)-benzoilamino]-2-piridin-4-il-tiazol-4-carboxílico 
	¹ H RMN 400 MHz, DMSO-d ₆ : δ [ppm] 12,78 (s, 1 H) 8,62 - 8,79 (m, 2 H) 8,20 (s. a., 1 H) 8,03 (s. a., 1 H) 7,96 - 8,01 (m, 2 H) 7,89 (m, 2 H) 7,49 (m, 2 H) 2,95 (s, 3 H) 2,80 (s, 3 H) 2,72 (t, 2 H) 2,32 (t, 2 H) 1,43 - 1,72 (m, 4 H)
"A26"	amida de ácido 5-[4-(1-metil-piperidin-4-ilmetil)-benzoilamino]-2-piridin-4-il-tiazol-4-carboxílico 

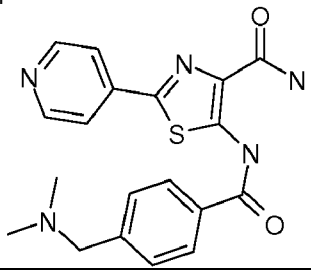
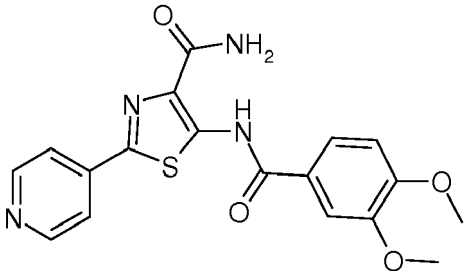
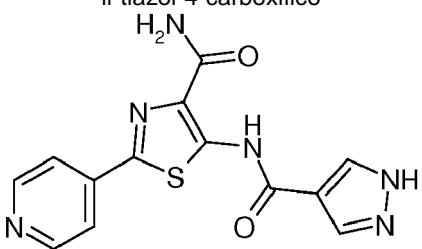
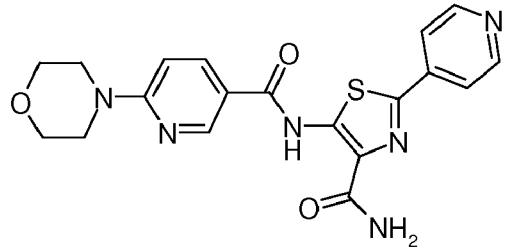
compuesto n.º	nombre y/o estructura	
		¹ H RMN 400 MHz, DMSO-d ₆ : δ [ppm] 12,68 (s, 1 H), 8,67 - 8,81 (m, 2 H), 7,99 - 8,07 (m, 2 H), 7,90 - 7,96 (m, 2 H), 7,83 (s. a., 1 H), 7,40 - 7,55 (m, 2 H), 3,34 - 3,61 (m, 2 H), 2,82 - 3,30 (m, 2 H), 2,76 (s, 3H), 2,65 - 2,74 (m, 2 H), 1,31 - 1,98 (m, 5 H)
"A27"	amida de ácido 5-[4-(4-acetil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilamino]-2-piridin-4-il-tiazol-4-carboxílico 	
		¹ H RMN 400 MHz, DMSO-d ₆ : δ [ppm] 12,79 (s, 1 H), 8,67 - 8,80 (m, 2 H), 8,24 (s. a., 1 H), 8,08 - 8,14 (m, 2H), 8,06 (s. a., 1 H), 7,79 - 7,94 (m, 2 H), 7,44 - 7,54 (m, 2 H), 4,19 - 4,45 (m, 1 H), 3,70 - 3,97 (m, 1 H), 2,86 - 3,06 (m, 1 H), 2,65 (d, 2 H), 2,32 - 2,46 (m, 1 H), 1,97 (s, 3 H), 1,73 - 1,87 (m, 1 H), 1,43 - 1,69 (m, 2 H), 0,85 - 1,35 (m, 2 H)
"A28"	Ácido 6-[4-(4-carbamoil-2-piridin-4-il-tiazol-5-ilcarbamoil)-fenil]-hexanoico 	
		¹ H RMN 400 MHz, DMSO-d ₆ : δ [ppm] 12,77 (s, 1 H), 11,93 (s. a., 1 H), 8,40 - 8,89 (m, 2 H), 8,20 (s. a., 1 H), 8,04 (s. a., 1 H), 7,94 - 8,02 (m, 2 H), 7,81 - 7,94 (m, 2 H), 7,39 - 7,56 (m, 2 H), 2,64 - 2,77 (m, 2 H), 2,21 (t, 2H), 1,58 - 1,72 (m, 2 H), 1,48 - 1,60 (m, 2 H), 1,23 - 1,40 (m, 2 H)
"A29"	amida de ácido 5-(4-piperidin-4-ilmetil-benzoilamino)-2-piridin-4-il-tiazol-4-carboxílico 	
		¹ H RMN 400 MHz, DMSO-d ₆ : δ [ppm] 12,80 (s, 1 H), 8,79 (m, 2 H), 8,38 - 8,59 (m, 1 H), 8,27 (s. a., 1 H), 8,17 - 8,24 (m, 1 H), 8,13 (m, 2 H), 8,07 (s. a., 1 H), 7,91 (m, 2 H), 7,49 (m, 2 H), 3,19 - 3,35 (m, 2 H), 2,75 - 2,93 (m, 2 H), 2,69 (d, 2 H), 1,80 - 2,03 (m, 1 H), 1,60 - 1,80 (m, 2 H), 1,22 - 1,50 (m, 2 H)
"A30"	amida de ácido 5-[4-(1-acetil-piperidin-4-ilmetil)-benzoilamino]-2-piridin-4-il-tiazol-4-carboxílico 	
		¹ H RMN 400 MHz, DMSO-d ₆ : δ [ppm] 12,79 (s, 1 H), 8,67 - 8,80 (m, 2 H), 8,24 (s. a., 1 H), 8,08 - 8,14 (m, 2H), 8,06 (s. a., 1 H), 7,79 - 7,94 (m, 2 H), 7,44 - 7,54 (m, 2 H), 4,19 - 4,45 (m, 1 H), 3,70 - 3,97 (m, 1 H), 2,86 - 3,06 (m, 1 H), 2,65 (d, 2 H), 2,32 - 2,46 (m, 1 H), 1,97 (s, 3 H), 1,73 - 1,87 (m, 1 H), 1,43 - 1,69 (m, 2 H), 0,85 - 1,35

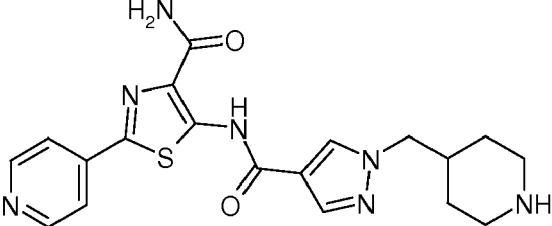
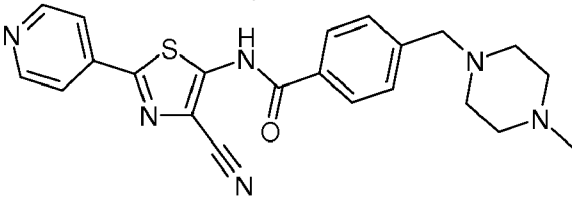
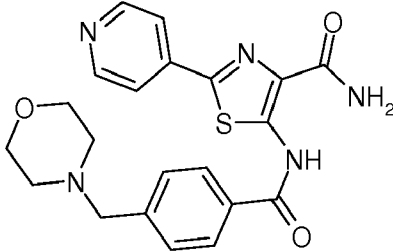
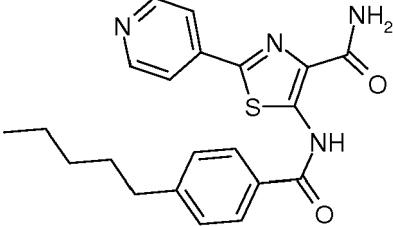
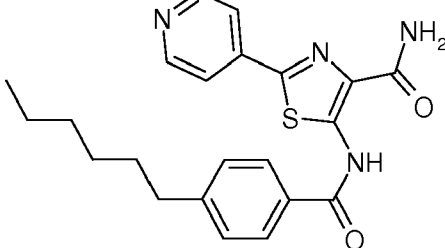
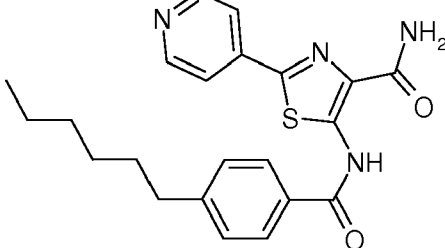
ES 2 622 526 T3

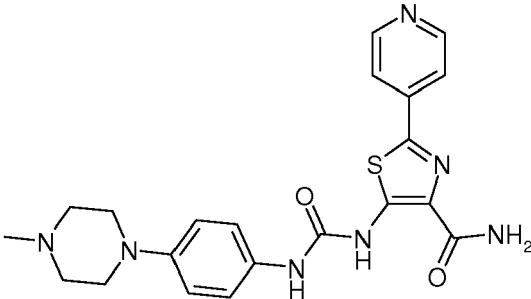
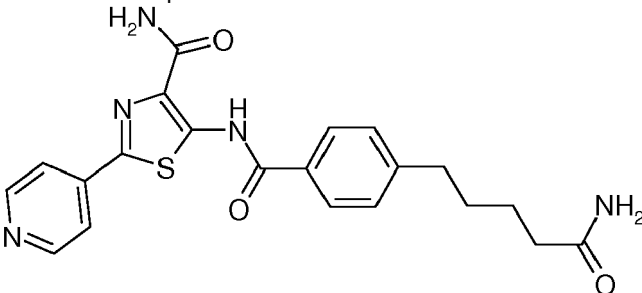
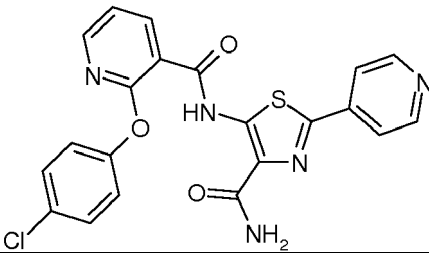
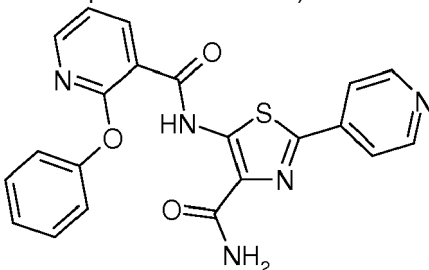
compuesto n.º	nombre y/o estructura	
(m, 2 H)		
"A31"	<p>amida de ácido 5-{4-[(2-dimetilamino-etilamino)-metil]-benzoilamino}-2-piridin-4-il-tiazol-4-carboxílico</p> 	
		¹ H RMN 400 MHz, DMSO-d ₆ : δ [ppm] 12,87 (s, 1 H) 8,70 - 8,84 (m, 2 H) 8,27 (s. a., 1 H) 7,99 - 8,17 (m, 5 H) 7,76 (d, 2 H) 4,33 (s, 2 H) 3,18 - 3,49 (m, 4 H) 2,86 (s, 6 H)
"A32"	<p>amida de ácido 5-[4-(4-metilcarbamoil-butil)-benzoilamino]-2-piridin-4-il-tiazol-4-carboxílico</p> 	
		¹ H RMN 400 MHz, DMSO-d ₆ : δ [ppm] 12,77 (s, 1 H), 8,56 - 8,82 (m, 2 H), 8,19 (s. a., 1 H), 8,03 (s. a., 1 H), 7,96 - 8,01 (m, 2 H), 7,85 - 7,93 (m, 2 H), 7,66 (q, 1 H), 7,40 - 7,53 (m, 2 H), 2,70 (t, 2 H), 2,55 (d, 3 H), 2,09 (t, 2 H), 1,42 - 1,70 (m, 4 H)
"A33"	<p>amida de ácido 5-[4-[(2-metoxi-etilamino)-metil]-benzoilamino]-2-piridin-4-il-tiazol-4-carboxílico</p> 	
		¹ H RMN 400 MHz, DMSO-d ₆ : δ [ppm] 12,86 (s, 1 H), 9,04 (s. a., 2 H), 8,64 - 8,83 (m, 2 H), 8,28 (s. a., 1 H), 8,06 - 8,11 (m, 3 H), 7,96 - 8,05 (m, 2 H), 7,72 - 7,81 (m, 2 H), 4,31 (s. a., 2 H), 3,48 - 3,69 (m, 2 H), 3,33 (s, 3H), 3,17 (s. a., 2 H)
"A34"	<p>amida de ácido 5-[4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-benzoilamino]-2-piridin-4-il-tiazol-4-carboxílico</p> 	
		¹ H RMN 400 MHz, DMSO-d ₆ : δ [ppm] 12,89 (s, 1 H), 9,77 (s. a., 1 H), 8,69 - 8,94 (m, 2 H), 8,30 (s. a., 1 H), 8,12 - 8,18 (m, 2 H), 8,09 (s. a., 1 H), 8,02 - 8,08 (m, 2 H), 7,69 - 7,79 (m, 2 H), 4,41 - 4,89 (m, 2 H), 3,03 - 3,90 (m, 6 H), 2,85 (s, 3 H)
"A35"	<p>amida de ácido 5-[4-(5-dimetilcarbamoil-pentil)-benzoilamino]-2-piridin-4-il-tiazol-4-carboxílico</p>	

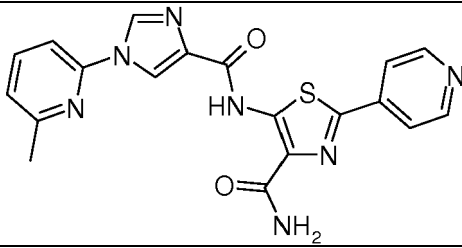
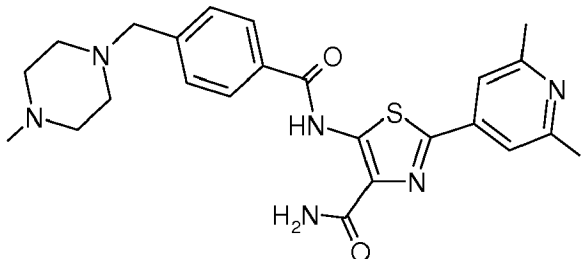
compuesto n.º	nombre y/o estructura	
		
	^1H RMN 400 MHz, DMSO- d_6 : δ [ppm] 12,77 (s, 1 H), 8,66 - 8,82 (m, 2 H), 8,20 (s. a., 1 H), 8,04 (s. a., 1 H), 7,96 - 8,02 (m, 2 H), 7,84 - 7,92 (m, 2 H), 7,41 - 7,54 (m, 2 H), 2,94 (s, 3 H), 2,80 (s, 3 H), 2,66 - 2,73 (m, 2 H), 2,27 (t, 2 H), 1,57 - 1,75 (m, 2 H), 1,45 - 1,59 (m, 2 H), 1,24 - 1,40 (m, 2 H)	
"A36"	amida de ácido 5-(4-morfolin-4-ilmetil-benzoilamino)-2-piridin-4-il-tiazol-4-carboxílico 	
"A37"	Amida de ácido 5-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilamino]-2-piridin-4-il-tiazol-4-carboxílico 	
"A38"	amida de ácido 2-piridin-4-il-5-(4-pirrolidin-1-ilmetil-benzoilamino)-tiazol-4-carboxílico 	
"A39"	éster terc-butílico del ácido 4-[5-(4-carbamoil-2-piridin-4-il-tiazol-5-ilcarbamoil)-piridin-2-il]-piperazin-1-carboxílico 	
	^1H RMN 400 MHz, DMSO- d_6 : δ [ppm] 12,79 (s, 1 H), 10,10 (s. a., 1 H), 8,69 - 8,81 (m, 2 H), 8,25 (s, 1 H), 7,99 - 8,10 (m, 4 H), 7,78 - 7,83 (m, 2 H), 4,50 (s, 2 H), 3,43 (m, 2 H), 3,13 (m, 2H), 2,05 (m, 2 H), 1,88 (m, 2H)	

ES 2 622 526 T3

compuesto n.º	nombre y/o estructura	
		¹ H RMN 400 MHz, DMSO-d ₆ : δ [ppm] 12,64 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,70 (m, 2 H), 8,24 (s, 1 H), 8,14 (d, 2 H), 8,06 (s, 1 H), 7,98 (dd, 2 H), 7,01 (d, 1 H), 3,71 (m, 4 H), 3,46 (m, 4 H), 1,45 (s, 9 H)
"A40"	amida de ácido 5-(4-dimetilaminometil-benzoilamino)-2-piridin-4-il-tiazol-4-carboxílico	
		¹ H RMN 400 MHz, DMSO-d ₆ : δ [ppm] 12,67 (s, 1 H), 9,85 (s. a., 1 H), 8,75 (m, 2 H), 8,26 (s, 1 H), 8,00 - 8,14 (m, 4 H), 7,72 - 7,82 (m, 2 H), 4,40 (s, 2 H), 2,78 (s, 6 H)
"A41"	amida de ácido 5-(3,4-dimetoxi-benzoilamino)-2-piridin-4-il-tiazol-4-carboxílico	
"A42"	amida de ácido 5-[(1H-pirazol-4-carbonil)-amino]-2-piridin-4-il-tiazol-4-carboxílico	
		¹ H RMN 400 MHz, DMSO-d ₆ : δ [ppm] 12,31 (s, 1 H) 8,71 - 8,85 (m, 2 H) 8,24 (s. a., 2 H) 8,19 (s. a., 1 H) 8,08 - 8,16 (m, 2 H) 8,01 (s. a., 1 H)
"A43"	N-(4-carbamoyl-2-piridin-4-il-tiazol-5-il)-6-morfolin-4-il-nicotinamida	
		¹ H RMN 400 MHz, DMSO-d ₆ : δ [ppm] 12,66 (s, 1 H), 8,81-8,78 (m, 2 H), 8,71 (m, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 8,16 (d, 2 H), 8,07 (s, 1 H), 7,98 (dd, 1 H), 7,02 (d, 1 H), 3,73-3,65 (m, 8 H)
"A44"	amida de ácido 5-[(1-piperidin-4-ilmetil-1H-pirazol-4-carbonil)-amino]-2-piridin-4-il-tiazol-4-carboxílico	

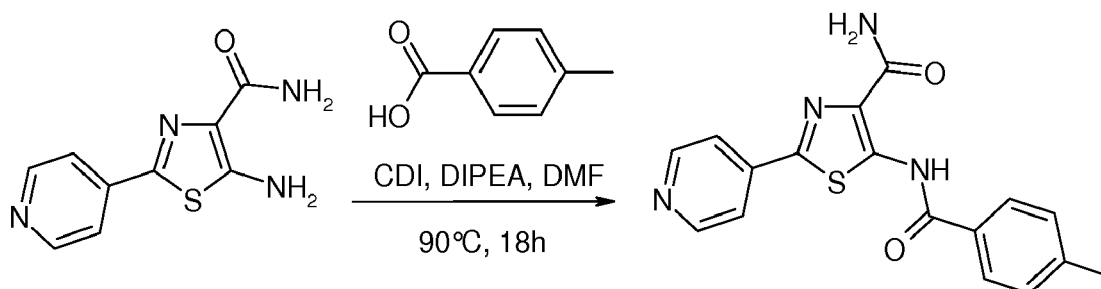
compuesto n.º	nombre y/o estructura	
		
"A45"	<p>N-(4-ciano-2-piridin-4-il-tiazol-5-il)-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzamida</p> 	<p>¹H RMN 400 MHz, DMSO-d₆: δ [ppm] 12,30 (s, 1 H) 8,71 - 8,80 (m, 2 H) 8,44 - 8,61 (m, 2 H) 8,11 - 8,31 (m, 1 H) 8,03 - 8,09 (m, 2 H) 7,93 - 8,02 (m, 2 H) 4,20 (d, 2 H) 3,18 - 3,37 (m, 2 H) 2,76 - 3,02 (m, 2 H) 2,06 - 2,26 (m, 1 H) 1,59 - 1,76 (m, 2 H) 1,26 - 1,50 (m, 2 H)</p>
"A46"	<p>amida de ácido 5-(4-morfolin-4-ilmetil-benzoilamino)-2-piridin-4-il-tiazol-4-carboxílico</p> 	<p>¹H RMN 400 MHz, DMSO-d₆: δ [ppm] 8,61 - 8,88 (m, 2 H), 8,01 - 8,15 (m, 2 H), 7,91 - 8,01 (m, 2 H), 7,38 - 7,65 (m, 2 H), 3,75 (s. a., 2 H), 3,26 - 3,54 (m, 2 H), 2,88 - 3,19 (m, 6 H), 2,80 (s, 3 H)</p>
"A47"	<p>amida de ácido 5-(4-pentil-benzoilamino)-2-piridin-4-il-tiazol-4-carboxílico</p> 	<p>¹H RMN 400 MHz, DMSO-d₆: δ [ppm] 2,35 - 2,44 (m, 4 H) 3,55 - 3,67 (m, 6 H) 7,60 (m, 2 H) 7,93 (m, 2 H) 7,96 - 8,02 (m, 2 H) 8,04 (s. a., 1 H) 8,20 (s. a., 1 H) 8,65 - 8,79 (m, 2 H) 12,79 (s, 1 H)</p>
"A48"	<p>amida de ácido 5-(4-hexil-benzoilamino)-2-piridin-4-il-tiazol-4-carboxílico</p> 	<p>¹H RMN 400 MHz, DMSO-d₆: δ [ppm] 12,77 (s, 1 H), 8,51 - 8,92 (m, 2 H), 8,19 (s. a., 1 H), 8,03 (s. a., 1 H), 7,95 - 8,02 (m, 2 H), 7,80 - 7,94 (m, 2 H), 7,32 - 7,62 (m, 2 H), 2,69 (t, 2 H), 1,49 - 1,82 (m, 2 H), 1,19 - 1,49 (m, 4 H), 0,87 (t, 3 H)</p>
	<p>amida de ácido 5-(4-hexil-benzoilamino)-2-piridin-4-il-tiazol-4-carboxílico</p> 	<p>¹H RMN 400 MHz, DMSO-d₆: δ [ppm] 12,79 (s, 1 H), 8,59 - 8,86 (m, 2 H), 8,24 (s. a., 1 H), 8,00 - 8,16 (m, 3H), 7,88 (m, 2 H), 7,48 (m, 2 H), 2,69 (t, 2 H), 1,51 - 1,78 (m, 2 H), 1,15 - 1,50 (m, 6 H), 0,86 (t, 3 H)</p>

compuesto n.º	nombre y/o estructura	
"A49"	amida de ácido 5-{3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-ureido}-2-piridin-4-il-tiazol-4-carboxílico 	
	¹ H RMN 400 MHz, DMSO-d ₆ : δ [ppm] 10,96 (s, 1 H), 10,17 (s. a., 1 H), 8,50 - 8,80 (m, 2 H), 7,89 - 7,94 (m, 2H), 7,89 (s. a., 1 H), 7,71 (s. a., 1 H), 7,18 - 7,51 (m, 2 H), 6,75 - 7,05 (m, 2 H), 2,98 - 3,15 (m, 4 H), 2,42 - 2,48 (m, 4 H), 2,22 (s, 3 H)	
"A50"	amida de ácido 5-[4-(4-carbamoil-butil)-benzoilamino]-2-piridin-4-il-tiazol-4-carboxílico 	
	¹ H RMN 400 MHz, DMSO-d ₆ : δ [ppm] 12,78 (s, 1 H) 8,65 - 8,82 (m, 2 H) 8,20 (s. a., 1 H) 8,04 (s. a., 1 H) 7,95 - 8,02 (m, 2 H) 7,82 - 7,93 (m, 2 H) 7,42 - 7,55 (m, 2 H) 7,21 (s. a., 1 H) 6,65 (s. a., 1 H) 2,71 (t, 2 H) 2,08 (t, 2 H) 1,40 - 1,75 (m, 4 H)	
"A51"	N-(4-carbamoil-2-piridin-4-il-tiazol-5-il)-2-(4-clorofenoxi)-nicotinamida 	
	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] = 13,39 (s, 1 H, NH), 8,71 (sa, 2H), 8,61 (d, J=6,7, 1 H), 8,37 (d, J=3,2, 1 H), 7,99 (m, 4H), 7,53 (d, J=9,4, 2H), 7,47 - 7,31 (m, 3H); HPLC-EM [M+H] 452	
"A52"	N-(4-carbamoil-2-piridin-4-il-tiazol-5-il)-2-fenoxinicotinamida 	
	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] = 13,40 (s, 1 H, NH), 8,71 (d, J=3,9, 2H), 8,61 (dd, J=7,6, 1,9, 1 H), 8,35 (dd, J=4,7, 1,9, 1 H), 8,05 - 7,89 (m, 4H), 7,47 (t, J=7,9, 2H), 7,41 - 7,23 (m, 4H); HPLC-EM [M+H] 418	
"A53"	amida de ácido 5-[[1-(6-metil-piridin-2-il)-1H-imidazol-4-carbonil]-amino]-2-piridin-4-il-tiazol-4-carboxílico	

compuesto n.º	nombre y/o estructura	
		
	$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 12,67 (s, 1 H, NH), 8,76 (d, $J=0,9$, 2H), 8,73 - 8,69 (m, 2H), 8,08 (s, 1 H, NH), 8,01 - 7,94 (m, 3H), 7,89 (s, 1 H, NH), 7,81 (d, $J=8,1$, 1 H), 7,35 (d, $J=7,6$, 1 H), 2,56 (s, 3H, CH ₃); HPLC-EM [M+H] 406	
"A54"	amida de ácido 2-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-5-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilamino]-tiazol-4-carboxílico	
		

Ejemplo 5

La preparación de amida de ácido 5-(4-metilbenzoilamino)-2-piridin-4-il-tiazol-4-carboxílico ("A55") se lleva a cabo de manera análoga al siguiente esquema:



- 5 Se disuelven ácido 4-metilbenzoico (0,054 g, 0,0004 mol) y carbonildiimidazol (CDI) (0,097 g, 0,0006 mol), en DMF seco (2 ml) y se agita a 90°C durante 1 h, luego se añade amida de ácido 5-amino-2-piridin-4-il-tiazol-4-carboxílico (0,05 g, 0,0002 mol) y se agita la mezcla durante la noche a 90°C. Una vez que la finalización de la reacción se evidencia a partir de CCF, se evapora el disolvente y se purifica el producto en bruto mediante cromatografía en columna en gel de sílice para proporcionar 17,6 mg de amida de ácido 5-(4-metil-benzoilamino)-2-piridin-4-il-tiazol-4-carboxílico ("A55") (17,6 mg, 32,46 % rendimiento);
- 10

CL-EM: Masa encontrada (M^+ , 339,0)

Método de HPLC: A- TFA al 0,1% en agua, B- TFA al 0,1% en ACN Flujo- 1,0 ml/min.

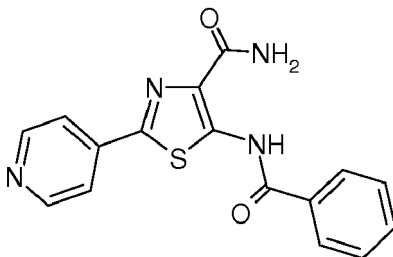
Columna: Xbridge C8 (50X4,6 mm, 3,5 μ)

Rt (min): 3,18;

- 15 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 12,79 (s, 1 H), 8,71 (d, $J = 4,00$ Hz, 2H), 8,23 (s, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,99-7,97 (m, 2H), 7,86 (d, $J = 8,00$ Hz, 2H), 7,46 (d, $J = 8,00$ Hz, 2H), 2,42 (s, 3H).

Los siguientes compuestos se obtienen de forma análoga

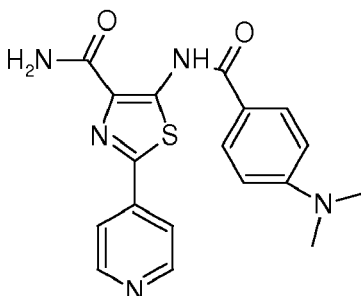
Amida de ácido 5-benzoilamino-2-piridin-4-il-tiazol-4-carboxílico ("A56")



CL-EM: Masa encontrada (M^+ , 325,0); HPLC: Rt (min): 2,83;

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 12,83 (s, 1 H), 8,72-8,71 (m, 2H), 8,25 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 8,00-7,96 (m, 4H), 7,73 (t, $J = 16,00$ Hz, 1 H), 7,68-7,64 (m, 2H);

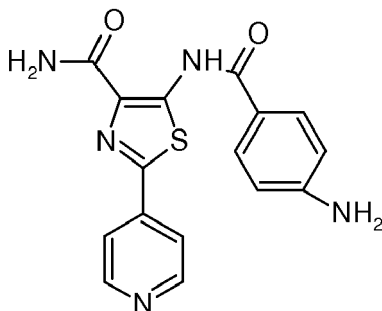
5-[[4-(dimetilamino)benzoil]amino]-2-piridin-4-il-1,3-tiazol-4-carboxamida ("A57")



CL-EM: Masa encontrada (M^+ , 368,0); HPLC: Rt (min): 3,10;

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 12,59 (s, 1 H), 8,69 (d, $J = 6,08$ Hz, 2H), 8,16 (s, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,96 (d, $J = 6,12$ Hz, 2H), 7,77 (d, $J = 9,08$ Hz, 2H), 6,85 (d, $J = 9,12$ Hz, 2H), 3,04 (s, 6H);

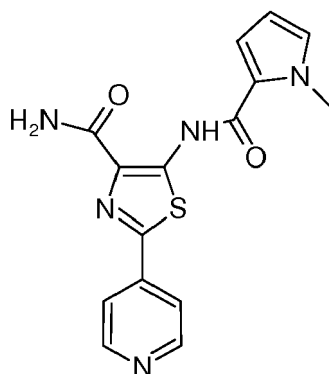
5-[(4-aminobenzoil)amino]-2-piridin-4-il-1,3-tiazol-4-carboxamida ("A58")



CL-EM: Masa encontrada (M^+ , 340,0); HPLC: Rt (min): 2,061;

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 12,54 (s, 1 H), 8,74 (s, 2H), 8,19 (s, 1 H), 8,07 (d, $J = 5,76$ Hz, 2H), 8,00 (s, 1 H), 7,65 (d, $J = 8,72$ Hz, 2H), 6,68 (d, $J = 8,72$ Hz, 2H);

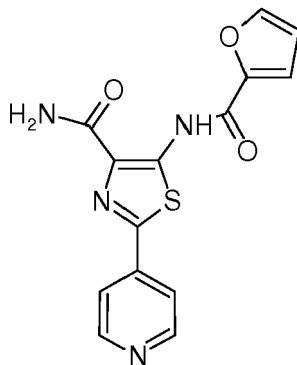
5-[[1-metil-1H-pirrol-2-il]carbonil]amino]-2-piridin-4-il-1,3-tiazol-4-carboxamida ("A59")



CL-EM: Masa encontrada (M+, 328,0); HPLC: Rt (min): 2,71;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12,38 (s, 1 H), 8,69 (d, J = 6,12 Hz, 2H), 8,14 (s, 1 H), δ 7,99-7,95 (m, 1 H), 7,22-7,21 (m, 1 H), 6,87-6,85 (m, 1 H), 6,25-6,23 (m, 1H), 3,95 (s, 3H);

5 5-(2-furoilamino)-2-piridin-4-il-1,3-tiazol-4-carboxamida ("A60")

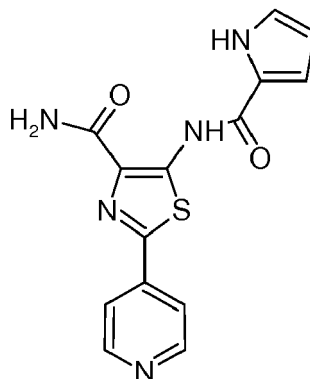


CL-EM: Masa encontrada (M+, 315,0); HPLC: Rt (min): 2,26;

Análisis de RMN

10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12,54 (s, 1 H), 8,70 (d, J = 6,12 Hz, 2H), 8,21 (s.a., 1 H), 8,11-8,11 (m, 1 H), 7,98 (d, J = 6,16 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 4,28 Hz, 1 H), 6,82 (d, J = 5,32 Hz, 1 H);

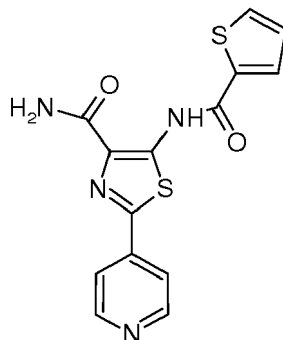
2-piridin-4-il-5-[(1H-pirrol-2-il-carbonil)amino]-1,3-tiazol-4-carboxamida ("A61 ")



CL-EM: Masa encontrada (M+, 314,0); HPLC: Rt (min): 2,24;

15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12,33 (s, 1 H), 12,20 (s, 1 H), 8,69 (d, J = 6,16 Hz, 2H), 8,15 (s.a., 1 H), 7,96-7,95 (m, 2H), 7,99 (s.a., 1 H), 7,17-7,15 (m, 1H), 6,83-6,81 (m, 1 H), 6,31-6,29 (m, 1 H);

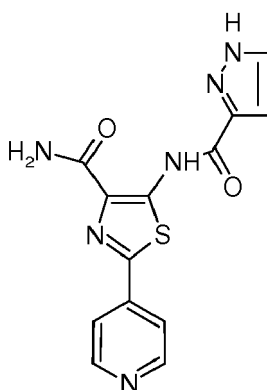
2-piridin-4-il-5-[(2-tienilcarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-carboxamida ("A62")



CL-EM: Masa encontrada (M+, 331,0); HPLC: Rt (min): 2,522;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12,69 (s, 1 H), 8,71 (d, J = 5,96 Hz, 2H), 8,24 (s.a., 1 H), 8,06 (d, J = 5,08 Hz, 2H), 7,97 (d, J = 5,92 Hz, 2H), 7,82-7,81 (m, 1 H), 7,33 (t, J = 4,48 Hz, 1 H);

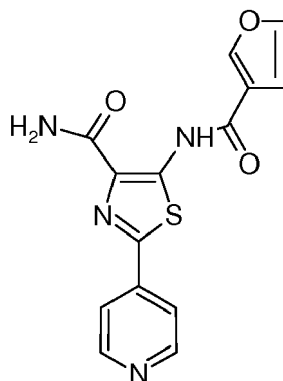
5-[(1H-pirazol-3-ilcarbonil)amino]-2-piridin-4-il-1,3-tiazol-4-carboxamida ("A63")



CL-EM: Masa encontrada (M+, 315,0); HPLC: Rt (min): 2,05;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 13,72 (s, 1 H), 12,63 (s, 1 H), 8,70 (d, J = 6,12 Hz, 2H), 8,11 (s.a., 1 H), 8,01 (s.a., 1 H), 7,98-7,97 (m, 2H), 7,94-7,93 (m, 1 H), 6,90-6,89 (m, 1 H);

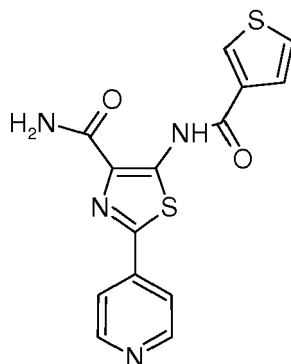
5-(3-furoilamino)-2-piridin-4-il-1,3-tiazol-4-carboxamida ("A64")



CL-EM: Masa encontrada (M+, 315,0); HPLC: Rt (min): 2,28;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12,35 (s, 1 H), 8,70 (d, J = 6,08 Hz, 2H), 8,54 (s, 1 H), 8,20 (s.a., 1 H), 8,26 (s.a., 1 H), 7,97 (d, J = 6,16 Hz, 2H), 7,94-7,94 (m, 1 H), 6,85-6,85 (m, 1 H);

2-piridin-4-il-5-[(3-tienilcarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-carboxamida ("A65")



CL-EM: Masa encontrada (M+, 331,0); HPLC: Rt (min): 2,66;

5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 12,56 (s, 1 H), 8,71 (d, $J = 6,12$ Hz, 2H), 8,41 (d, $J = 4,24$ Hz, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,98 (d, $J = 6,12$ Hz, 2H), 7,81 (d, $J = 7,96$ Hz, 1 H), 7,53 (d, $J = 6,44$ Hz, 1 H).

Valores de Cl_{50} de los compuestos según la invención que inhiben TBK1 y IKK ϵ

N.º del compuesto	Ensayo enzimático con TBK1, Cl_{50} [nM]	Ensayo enzimático con IKK ϵ , Cl_{50} [nM]	Ensayo celular con TBK1: Cl_{50} [nM]
"A1"			
"A2"			
"A3"			
"A4"	300		
"A5"	1400		
"A6"	630	540	
"A7"	410	390	
"A8"	6300	2100	
"A9"	2000	740	
"A10"			
"A11"			
"A12"			
"A13"			
"A14"	1700	420	
"A15"			
"A16"		3800	
"A17"	1400	140	
"A18"	310	190	
"A19"	370	280	
"A20"	640	630	
"A21"	46	14	
"A22"	350	300	
"A23"	94		
"A24"	95	260	
"A25"	99		

N.º del compuesto	Ensayo enzimático con TBK1, CI50 [nM]	Ensayo enzimático con IKKε, CI50 [nM]	Ensayo celular con TBK1: CI50 [nM]
"A26"	100	31	
"A27"	140	100	
"A28"	160		
"A29"	190		
"A30"	200		
"A31"	210		
"A32"	240		
"A33"	260		
"A34"	310		
"A35"	580		
"A36"	645		
"A37"	710	200	
"A38"	1160		
"A39"	1200		
"A40"	1250	280	
"A41"	1500		
"A42"	2700	730	
"A43"	7300	2000	
"A44"	7900		
"A45"	8200		
"A55"	10000	5300	
"A56"	3600		
"A57"	1800	1600	
"A58"	110	180	
"A59"	400	1200	
"A60"	3700	6300	
"A61"	120	140	
"A62"	2000		
"A63"	2700	7300	
"A64"	4600		
"A65"	200	480	

Los siguientes ejemplos se refieren a medicamentos:

Ejemplo A: Viales para inyección

5 Se ajusta una disolución de 100 g de un principio activo de fórmula I y 5 g de hidrogenofosfato de sodio en 3 l de agua destilada dos veces a pH 6,5 usando ácido clorhídrico 2 N, se filtra de manera estéril, se transfiere a viales para inyección, se liofiliza en condiciones estériles y se sella de manera estéril. Cada vial para inyección contiene 5 mg de principio activo.

Ejemplo B: Supositorios

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

Ejemplo C: Disolución

Se prepara una disolución a partir de 1 g de un principio activo de fórmula I, 9,38 g de NaH₂PO₄ · 2 H₂O, 28,48 g de

$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua destilada dos veces. Se ajusta el pH a 6,8, se lleva la disolución hasta 1 l y se esteriliza mediante irradiación. Esta disolución puede usarse en forma de gotas oftálmicas.

Ejemplo D: Ungüento

- 5 Se mezclan 500 mg de un principio activo de fórmula I con 99,5 g de vaselina en condiciones asépticas.

Ejemplo E: Comprimidos

Se comprime una mezcla de 1 kg de principio activo de fórmula I, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio de manera convencional para dar comprimidos, de tal manera que cada comprimido contiene 10 mg de principio activo.

10 **Ejemplo F: Grageas**

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

Ejemplo G: Cápsulas

- 15 Se introducen 2 kg de principio activo de fórmula I de manera convencional en cápsulas de gelatina dura, de modo que cada cápsula contiene 20 mg del principio activo.

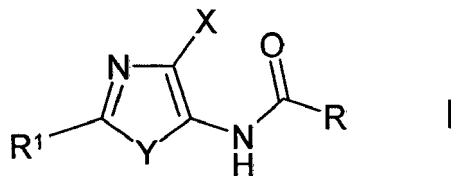
Ejemplo H: Ampollas

Se filtra de manera estéril una disolución de 1 kg de principio activo de fórmula I en 60 l de agua destilada dos veces, se transfiere a ampollas, se liofiliza en condiciones estériles y se sella de manera estéril. Cada ampolla contiene 10 mg de principio activo.

20

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula I



en la que

5 X indica CONH₂ o CN,

Y indica S,

R indica Ar o Het,

R¹ indica fenilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridilo o pirimidilo, cada uno de de los cuales no está sustituido o está mono- o disustituido por A, OR⁵ y/o CN,

10 Ar indica fenilo, que no está sustituido o está mono-, di- o trisustituido por A, Hal, (CH₂)_nHet², (CH₂)_nOR⁵, (CH₂)_nN(R⁵)₂, (CH₂)_nCOOR⁵ y/o (CH₂)_nCON(R⁵)₂,

Het indica furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazol, cada uno de de los cuales no está sustituido o está mono-, di- o trisustituido por A, (CH₂)_pHet¹, (CH₂)_pHet², OH, OA, OAr, Hal y/o (CH₂)_pCOOR⁵,

15 Het¹ indica piridilo, que no está sustituido o está monosustituido por A,

Het² indica pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo, cada uno de de los cuales no está sustituido o está monosustituido por OH, COOA', CON(R⁵)₂, COA y/o A,

A' indica alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1-6 átomos de C, en el 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F,

20 A indica alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1-8 átomos de C, en el que uno o dos grupos CH₂ y/o CH no adyacentes pueden estar reemplazados por átomos de N y/u O y/o además 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F,

R⁵ indica H o alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1-6 átomos de C, en el que 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F,

25 Hal indica F, Cl, Br o I,

n indica 0, 1, 2, 3, 4 ó 5,

p indica 0, 1 ó 2,

y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones.

30 2. Compuestos según la reivindicación 1, seleccionados del grupo

compuesto n°.	nombre
"A1"	amida de ácido 5-(3,4-dimetoxi-benzoilamino)-2-fenil-tiazol-4-carboxílico
"A2"	5-[(3,4-dimetoxibenzoil)amino]-2-pirid-3-il-1,3-tiazol-4-carboxamida
"A3"	éster terc-butílico del ácido 4-[4-(4-carbamoil-2-piridin-4-il-tiazol-5-ilcarbamoil)-bencil]-piperazina-1-carboxílico
"A4"	amida de ácido 5-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilamino]-2-piridin-4-il-tiazol-4-carboxílico

ES 2 622 526 T3

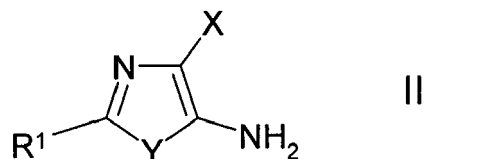
compuesto nº.	nombre
"A5"	amida de ácido 2-(2-cloro-piridin-4-il)-5-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilamino]-tiazol-4-carboxílico
"A6"	amida de ácido 2-(2-fluoro-piridin-4-il)-5-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilamino]-tiazol-4-carboxílico
"A7"	amida de ácido 5-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilamino]-2-(2-metil-piridin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
"A8"	amida de ácido 5-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilamino]-2-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
"A9"	amida de ácido 2-(2-ciano-piridin-4-il)-5-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilamino]-tiazol-4-carboxílico
"A10"	amida de ácido 2-(4-fluoro-fenil)-5-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilamino]-tiazol-4-carboxílico
"A11"	amida de ácido 2-(4-metanosulfonil-fenil)-5-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilamino]-tiazol-4-carboxílico
"A12"	éster metílico del ácido 4-(4-carbamoil-5-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilamino]-tiazol-2-il)-benzoico
"A13"	amida de ácido 2-(4-metoxi-fenil)-5-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilamino]-tiazol-4-carboxílico
"A14"	amida de ácido 5-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamino]-2-piridin-4-il-tiazol-4-carboxílico
"A15"	4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-N-(2-piridin-4-il-tiazol-5-il)-benzamida
"A16"	amida de ácido 2-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-5-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilamino]-tiazol-4-carboxílico
"A17"	amida de ácido 5-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilamino]-2-(3-trifluorometil-piridin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
"A18"	amida de ácido 2-(3-bromo-piridin-4-il)-5-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilamino]-tiazol-4-carboxílico
"A19"	amida de ácido 2-(3-fluoro-piridin-4-il)-5-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilamino]-tiazol-4-carboxílico
"A20"	amida de ácido 2-(3-cloro-piridin-4-il)-5-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilamino]-tiazol-4-carboxílico
"A21"	amida de ácido 2-(3-metoxi-piridin-4-il)-5-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilamino]-tiazol-4-carboxílico
"A22"	amida de ácido 2-(3-metil-piridin-4-il)-5-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilamino]-tiazol-4-carboxílico
"A23"	amida de ácido 4-[4-(4-carbamoil-2-piridin-4-il-tiazol-5-ilcarbamoil)-bencil]-piperidina-1-carboxílico
"A24"	amida de ácido 5-(4-piperazin-1-ilmetil-benzoilamino)-2-piridin-4-il-tiazol-4-carboxílico
"A25"	amida de ácido 5-[4-(4-dimetilcarbamoil-butil)-benzoilamino]-2-piridin-4-il-tiazol-4-carboxílico
"A26"	amida de ácido 5-[4-(1-metil-piperidin-4-ilmetil)-benzoilamino]-2-piridin-4-il-tiazol-4-carboxílico
"A27"	amida de ácido 5-[4-(4-acetil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilamino]-2-piridin-4-il-tiazol-4-carboxílico
"A28"	ácido 6-[4-(4-carbamoil-2-piridin-4-il-tiazol-5-ilcarbamoil)-fenil]-hexanoico
"A29"	amida de ácido 5-(4-piperidin-4-ilmetil-benzoilamino)-2-piridin-4-il-tiazol-4-carboxílico
"A30"	amida de ácido 5-[4-(1-acetil-piperidin-4-ilmetil)-benzoilamino]-2-piridin-4-il-tiazol-4-carboxílico
"A31"	amida de ácido 5-[4-[(2-dimetilamino-etilamino)-metil]-benzoilamino]-2-piridin-4-il-tiazol-4-carboxílico
"A32"	amida de ácido 5-[4-(4-metilcarbamoil-butil)-benzoilamino]-2-piridin-4-il-tiazol-4-carboxílico
"A33"	amida de ácido 5-[4-[(2-metoxi-etilamino)-metil]-benzoilamino]-2-piridin-4-il-tiazol-4-carboxílico
"A34"	amida de ácido 5-[4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-benzoilamino]-2-piridin-4-il-tiazol-4-carboxílico
"A35"	amida de ácido 5-[4-(5-dimetilcarbamoil-pentil)-benzoilamino]-2-piridin-4-il-tiazol-4-carboxílico
"A36"	amida de ácido 5-(4-morfolin-4-ilmetil-benzoilamino)-2-piridin-4-il-tiazol-4-carboxílico
"A37"	amida de ácido 5-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilamino]-2-piridin-4-il-tiazol-4-carboxílico
"A38"	amida de ácido 2-piridin-4-il-5-(4-pirrolidin-1-ilmetil-benzoilamino)-tiazol-4-carboxílico
"A39"	éster terc-butílico de ácido 4-[5-(4-carbamoil-2-piridin-4-il-tiazol-5-ilcarbamoil)-piridin-2-il]-piperazin-1-carboxílico
"A40"	amida de ácido 5-(4-dimetilaminometil-benzoilamino)-2-piridin-4-il-tiazol-4-carboxílico
"A41"	amida de ácido 5-(3,4-dimetoxi-benzoilamino)-2-piridin-4-il-tiazol-4-carboxílico
"A42"	amida de ácido 5-[(1H-pirazol-4-carbonil)-amino]-2-piridin-4-il-tiazol-4-carboxílico
"A43"	N-(4-carbamoil-2-piridin-4-il-tiazol-5-il)-6-morfolin-4-il-nicotinamida
"A44"	amida de ácido 5-[(1-piperidin-4-ilmetil-1H-pirazol-4-carbonil)-amino]-2-piridin-4-il-tiazol-4-carboxílico
"A45"	N-(4-ciano-2-piridin-4-il-tiazol-5-il)-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzamida
"A46"	amida de ácido 5-(4-morfolin-4-ilmetil-benzoilamino)-2-piridin-4-il-tiazol-4-carboxílico
"A47"	amida de ácido 5-(4-pentil-benzoilamino)-2-piridin-4-il-tiazol-4-carboxílico
"A48"	amida de ácido 5-(4-hexil-benzoilamino)-2-piridin-4-il-tiazol-4-carboxílico
"A49"	amida de ácido 5-{3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-ureido}-2-piridin-4-il-tiazol-4-carboxílico
"A50"	amida de ácido 5-[4-(4-carbamoil-butil)-benzoilamino]-2-piridin-4-il-tiazol-4-carboxílico

compuesto n°.	nombre
"A51"	N-(4-carbamoil-2-piridin-4-il-tiazol-5-il)-2-(4-cloro-fenoxi)-nicotinamida
"A52"	N-(4-carbamoil-2-piridin-4-il-tiazol-5-il)-2-fenoxi-nicotinamida
"A53"	amida de ácido 5-{{1-(6-metil-piridin-2-il)-1H-imidazol-4-carbonil}amino}-2-piridin-4-il-tiazol-4-carboxílico
"A54"	amida de ácido 2-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-5-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilamino]-tiazol-4-carboxílico
"A55"	ácido 5-(4-metilbenzoilamino)-2-piridin-4-il-tiazol-4-carboxílico
"A56"	amida de ácido 5-benzoilamino-2-piridin-4-il-tiazol-4-carboxílico
"A57"	5-{{4-(dimetilamino)benzoil}amino}-2-piridin-4-il-1,3-tiazol-4-carboxamida
"A58"	5-{{4-aminobenzoil}amino}-2-piridin-4-il-1,3-tiazol-4-carboxamida
"A59"	5-{{(1-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil}amino}-2-piridin-4-il-1,3-tiazol-4-carboxamida
"A60"	5-(2-furoilamino)-2-piridin-4-il-1,3-tiazol-4-carboxamida
"A61"	2-piridin-4-il-5-{{(1H-pirrol-2-ilcarbonil)amino}-1,3-tiazol-4-carboxamida
"A62"	2-piridin-4-il-5-{{(2-tienilcarbonil)amino}-1,3-tiazol-4-carboxamida
"A63"	5-{{(1H-pirazol-3-ilcarbonil)amino}-2-piridin-4-il-1,3-tiazol-4-carboxamida
"A64"	5-(3-furoilamino)-2-piridin-4-il-1,3-tiazol-4-carboxamida
"A65"	2-piridin-4-il-5-{{(3-tienilcarbonil)amino}-1,3-tiazol-4-carboxamida

y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones.

3. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula I según las reivindicaciones 1 ó 2 y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables de los mismos, caracterizado porque

5 a) un compuesto de fórmula II



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

se hace reaccionar con un compuesto de fórmula III



10 en la que R tiene el significado indicado en la reivindicación 1 y L indica Cl, Br, I o un grupo OH modificado funcionalmente de forma reactiva o libre,

o

b) que se libera de unos de sus derivados funcionales mediante tratamiento con un agente de solvólisis e hidrogenólisis,

15 y/o

una base o ácido de fórmula I se convierte en una de sus sales.

4. Medicamentos que comprenden al menos un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 ó 2 y/o sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables del mismo, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, y opcionalmente excipientes y/o adyuvantes.

20 5. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2 y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, para uso para el tratamiento de cáncer, choque septicémico, glaucoma primario de ángulo abierto (POAG), hiperplasia, artritis reumatoide, psoriasis, arteriosclerosis, retinopatía, osteoartritis, endometriosis, inflamación crónica y/o enfermedades neurodegenerativas.

6. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 ó 2 y/o sales, tautómeros y estereoisómeros fisiológicamente

5 aceptables de los mismos para el uso para el tratamiento de tumores, donde se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I en combinación con un compuesto del grupo 1) modulador de receptores de estrógenos, 2) modulador de receptores de andrógenos, 3) modulador de receptores retinoides, 4) agente citotóxico 5) agente antiproliferativo, 6) inhibidores de prenil-proteína transferasa, 7) inhibidores de HMG-CoA reductasa, 8) inhibidores de proteasa de VIH, 9) inhibidores de transcriptasa inversa e 10) inhibidores de angiogénesis adicionales.

10 7. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 ó 2 y/o sales, tautómeros y estereoisómeros fisiológicamente aceptables de los mismos para el uso para el tratamiento de tumores, donde se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I en combinación con radioterapia y un compuesto del grupo 1) modulador de receptores de estrógenos, 2) modulador de receptores de andrógenos, 3) modulador de receptores retinoides, 4) agente citotóxico 5) agente antiproliferativo, 6) inhibidores de prenil-proteína transferasa, 7) inhibidores de HMG-CoA reductasa, 8) inhibidores de proteasa de VIH, 9) inhibidores de transcriptasa inversa e 10) inhibidores de angiogénesis adicionales.