

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 644 128**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 491/10 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/4433 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.08.2012 PCT/EP2012/003449**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **14.03.2013 WO13034238**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.08.2012 E 12747896 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.07.2017 EP 2753615**

54 Título: **Derivados de benzonitrilo como inhibidores de quinasa**

30 Prioridad:

09.09.2011 DE 102011112978

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.11.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HOELZEMANN, GUENTER;
DORSCH, DIETER y
EGGENWEILER, HANS-MICHAEL**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 644 128 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).

DESCRIPCION

Derivados de benzonitrilo como inhibidores de quinasa

Antecedentes de la invención

5 El objeto de la invención fue hallar nuevos compuestos con propiedades valiosas, en particular aquellos que pueden usarse para la preparación de composiciones farmacéuticas.

10 La presente invención se relaciona con compuestos de benzonitrilo los cuales tienen la capacidad de inhibir una o más quinastas. Los compuestos pueden usarse en el tratamiento de una variedad de trastornos, incluyendo cáncer, choque séptico, glaucoma de ángulo abierto primario (*Primary open Angle Glaucoma* - POAG), hiperplasia, artritis reumatoide, psoriasis, aterosclerosis, retinopatía, osteoartritis, endometriosis, inflamación crónica y/o enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer.

La presente invención se relaciona con compuestos y con el uso de los compuestos que tienen un rol en la inhibición, la regulación y/o la modulación de la transducción de señal de receptores quinasa, además con composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, así como también con los compuestos para usar para el tratamiento de enfermedades relacionadas con las quinastas.

15 Debido a que las proteína quinastas regulan la casi totalidad de los procesos celulares, incluyendo el metabolismo, la proliferación celular, la diferenciación celular y la supervivencia celular, las mismas son blancos atractivos para intervenciones terapéuticas en diferentes etapas de enfermedad. Los ejemplos son el control del ciclo celular y la angiogénesis, en donde las proteína quinastas tienen un rol clave, procesos celulares que se asocian, a título enunciativo no taxativo, con numerosas etapas de enfermedad tales como
20 cáncer, enfermedades inflamatorias, angiogénesis anormal y enfermedades relacionadas, aterosclerosis, degeneración macular, diabetes, obesidad y dolor.

La presente invención se relaciona en particular con compuestos y con el uso de los compuestos que tienen un rol en la inhibición, regulación y/o modulación de la transducción de señal de TBK1 e IKKε.

25 Uno de los mecanismos principales mediante los que se afectan la regulación celular es mediante la transducción de señales extracelulares a través de la membrana, lo que a su vez modula vías bioquímicas en la célula. La fosforilación de las proteínas es un proceso mediante el cual las señales intracelulares se propagan de molécula a molécula lo que finalmente resulta en una respuesta celular. Estas cascadas de transducción de señal están altamente reguladas y con frecuencia se superponen, como es evidente a partir de la presencia de un gran número de proteína quinastas así como también de fosfatasa. La fosforilación de las
30 proteínas ocurre predominantemente en residuos de serina, treonina o tirosina, y por lo tanto las proteína quinastas se clasificaron en base a su especificidad de sitio de fosforilación, o sea las serina treonina quinastas y las tirosina quinastas. Debido a que la fosforilación es un proceso ampliamente presente en las células y debido a que los fenotipos celulares están muy influenciados por la actividad de estas vías, en la actualidad se acepta que una variedad de estados de enfermedad y/o enfermedades son el resultado de diferentes tipos de
35 activación o mutaciones funcionales en los componentes moleculares de las cascadas de las quinastas. Por lo tanto se ha prestado mucha atención a la caracterización de estas proteínas y compuestos que son capaces de modular su actividad, (véase la revisión: Weinstein-Oppenheimer y col. *Pharma. & Therap.*, 2000, 88, 229-279).

40 La IKKε y la TBK1 son serina/treonina quinastas que muestran una alta homología entre sí así como también con otras IκB-quinastas. Ambas quinastas tienen un rol integral en el sistema inmune innato intrínseco. Los virus de ARN de doble hebra son reconocidos por los receptores tipo Toll 3 y 4, así como también por las helicasas de ARN RIG-1 y MDA-5 y conducen a una activación de la cascada de señalización TRIF-TBK1/IKKε-IRF3, lo que conduce a una respuesta de interferón de tipo 1.

45 Boehm y Kollegen describieron en 2007 a IKKε como un nuevo tipo de oncogén de cáncer de mama [J.S. Boehm y col., *Cell* 129, 1065-1079, 2007]. Se investigaron 354 quinastas para ver su capacidad para recapitular el fenotipo transformante de Ras en colaboración con una forma activada de MAPK quinasa Mek. IKKε se identificó en ese caso como un oncogén cooperativo. Además los autores demostraron que IKKε se amplifica y sobreexpresa en numerosas líneas celulares de cáncer de mama y muestras de tumores. La reducción de la expresión génica por medio de ARN de interferencia en células de cáncer de mama induce apoptosis y reduce su proliferación. Eddy y colegas llegaron en 2005 a conclusiones similares, lo que destaca la importancia de
50 IKKε en el cáncer de mama [S. F. Eddy y col., *Cancer Res.* 2005; 65 (24), 11375-11383].

El efecto protumorigénico de TBK1 fue informado por primera vez en 2006. Korherr y colegas identificaron en

- 5 un cribado de una biblioteca génica que abarcaba 251000 ADNc con TRIF, TBK1 y IRF3 a tres genes que típicamente están involucrados en la defensa inmune congénita como factores proangiogénicos [C. Korherr y col., PNAS, 103, 4240-4245, 2006]. Chien y colegas publicaron en 2006 [Y. Chien y col., Cell 127, 157-170, 2006] que las células TBK1-/- se pueden transformar solo en forma condicional con el oncogén Ras lo que sugiere la participación de TBK1 en la transformación mediada por Ras. Además los autores pudieron demostrar que el silenciamiento de TBK1 mediado por ARNi indujo apoptosis en células MCF-7 y Panc-1. Recientemente Barbie y colegas publicaron que TBK1 es esencial en numerosas líneas celulares de cáncer con K-Ras mutante, lo que sugiere que una intervención contra TBK1 en ese tipo de tumores puede tener una importancia terapéutica [D. A. Barbie y col., Nature Letters 1-5, 2009].
- 10 Las enfermedades causadas por proteína quinasas están caracterizadas por una actividad anormal o una hiperactividad de dichas proteína quinasas. La actividad anormal se relaciona con alguno de: (1) la expresión en células que normalmente no expresan estas proteína quinasas; (2) incremento de expresión de quinasas que conduce a una proliferación celular indeseada, tal como el cáncer; (3) incremento de la actividad de quinasas y/o a una hiperactividad de las correspondientes proteína quinasas que conduce a una proliferación celular indeseada, tal como cáncer. La hiperactividad se refiere a una amplificación del gen que codifica para una proteína quinasa en particular, o a la generación de un nivel de actividad que se puede correlacionar con una enfermedad relacionada con proliferación celular (o sea a mayor nivel de quinasa hay una mayor severidad de uno o más síntomas de la enfermedad relacionada con la proliferación celular). La disponibilidad biológica de una proteína quinasa también puede estar influenciada por la presencia o ausencia de un grupo de proteínas de unión de esta quinasa.
- 15 La IKK ϵ y la TBK1 son ser/thr quinasas altamente homólogas, que tienen un importante rol en la respuesta innata mediante la inducción de interferón de tipo 1 y otras citoquinas. Estas quinasas se estimulan en respuesta a una infección viral o bacteriana. La respuesta inmunológica a las infecciones virales y bacterianas implica la unión de antígenos tales como lipopolisacáridos bacterianos (LPS), ARN de doble hebra viral (ARNdh) a receptores tipo Toll, todo ello seguido por una activación de la vía de TBK1. La TBK1 y la IKK ϵ activadas fosforilan a IRF3 y IRF7, lo que inicia la dimerización y traslocación nuclear de estos factores de transcripción que regulan al interferón, lo que en última instancia conduce a una cascada de señalización que conduce a la producción de IFN.
- 25 Recientemente, IKK ϵ y TBK1 también se han relacionado con cáncer. Se demostró que IKK ϵ coopera con MEK activada para la transformación de células humanas. Además, la IKK ϵ con frecuencia está amplificada/sobreexpresada en líneas celulares de cáncer de mama y en tumores derivados de pacientes. La TBK1 se induce bajo condiciones de hipoxia y se expresan en forma significativamente elevada en varios tumores sólidos. Además se requiere la participación de TBK1 para la transformación del oncogén Ras, y la actividad de TBK1-quinasa está aumentada en células transformadas y es necesaria para su supervivencia en cultivo. Además también se halló que la señalización de TBK1 y NF- κ B es esencial en los tumores con mutación en KRAS. Se ha descrito a TBK1 como un socio letal sintético del oncogén KRAS.
- 30 Lit.:
- 35 Y.-H. Ou y col., Molecular Cell 41, 458-470, 2011;
- D.A. Barbie y col., Nature, 1-5, 2009.
- 40 En WO 2011/046970 A1 se describe el uso de inhibidores de TBK1 y/o IKK ϵ para el tratamiento de diferentes enfermedades, tales como artritis reumatoide (RA), lupus eritematoso sistémico (SLE), síndrome de Sjögren, síndrome de Aicardi-Goutières, lupus pernicio, vasculopatía retinal y leucodistrofia cerebral (RVCL), esclerosis sistémica, miositis, psoriasis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), obesidad, resistencia a la insulina, diabetes de tipo 2 (NIDDM), síndrome metabólico, cáncer.
- 45 Por consiguiente los compuestos de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos se administran para el tratamiento de cáncer, incluyendo a carcinomas sólidos como por ejemplo carcinomas (por ejemplo de pulmón, de páncreas, de tiroides, de la vejiga o de colon), enfermedades mieloides (por ejemplo leucemia mieloide) o adenomas (por ejemplo adenoma piloso de colon).
- 50 Entre los tumores también se incluye a leucemia monocítica, carcinomas de cerebro, urogenital, de sistema linfático, gástrico, de laringe y de pulmón, incluyendo adenocarcinoma de pulmón y carcinoma de pulmón a células pequeñas, carcinoma de páncreas y/o de mama.
- Los compuestos también son útiles para el tratamiento de la inmunodeficiencia inducida por HIV-1 (Virus de Inmunodeficiencia Humana de Tipo 1).

5 Como trastornos hiperproliferativos cancerosos se pueden citar al cáncer de cerebro, cáncer de pulmón, carcinoma espinocelular, carcinoma de vejiga, carcinoma de estómago, carcinoma de páncreas, carcinoma de hígado, carcinoma de riñón, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de cabeza, cáncer de cuello, cáncer de esófago, cáncer ginecológico, cáncer de tiroides, linfoma, leucemia crónica y leucemia aguda. En particular el crecimiento de células cancerosas es una enfermedad que representa un objetivo de la presente invención. Por lo tanto la presente invención se relaciona con los compuestos de acuerdo a la presente invención como medicamentos y/o compuestos farmacéuticamente activos en el tratamiento y/o profilaxis de las enfermedades que se mencionaron previamente y con el uso de los compuestos de la presente invención para la preparación de un fármaco para el tratamiento y/o profilaxis de las enfermedades que se mencionaron previamente así como también con un método para el tratamiento de las enfermedades que se mencionaron previamente que comprende la administración de uno o más compuestos de acuerdo a la invención en un paciente en necesidad de dicha administración.

15 Se puede demostrar que los compuestos de la presente invención muestran un efecto antiproliferativo. Los compuestos de la presente invención se administran a un paciente con una enfermedad hiperproliferativa, por ejemplo para la inhibición del crecimiento tumoral, para la reducción de la inflamación asociada con una enfermedad hiperproliferativa, para la inhibición del rechazo de injertos o el daño neuronal debido a reparación tisular, etc. Los presentes compuestos son útiles para propósitos profilácticos o terapéuticos. Tal como se usa en la presente el término "tratamiento" se utiliza para referirse tanto a la prevención de enfermedades como al tratamiento de condiciones preexistentes. La prevención de la proliferación/ supervivencia se consigue mediante la administración de los compuestos de acuerdo a la invención antes del desarrollo de una enfermedad evidente, por ejemplo para la prevención del crecimiento tumoral. Como alternativa, los compuestos se usan para el tratamiento de enfermedades persistentes a través de la estabilización o mejora de los síntomas clínicos del paciente.

25 El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo una especie de primate, en particular humanos, roedores, incluyendo ratones, ratas y hámsteres; conejos; caballos, bovinos, perros, gatos etc. Los modelos animales son de interés para la investigación experimental, en donde los mismos representan un modelo para el tratamiento de una enfermedad de humanos.

30 La susceptibilidad de una célula determinada al tratamiento con los compuestos de la presente invención puede determinarse a través de pruebas *in vitro*. Típicamente, se incuba un cultivo de una célula con un compuesto de la presente invención a diferentes concentraciones durante un periodo de tiempo que es suficiente para permitir que los agentes activos induzcan la muerte celular o inhiban la proliferación celular, la supervivencia celular o la migración, normalmente entre aproximadamente una hora y una semana. Para las pruebas *in vitro* se pueden usar células en cultivo de una muestra de biopsia. Luego se determina la cantidad de células restantes después del tratamiento.

35 La dosis varía dependiendo del compuesto específico usado, la enfermedad específica, el estado del paciente etc. Típicamente una dosis terapéutica es suficiente para reducir la población celular indeseada en el tejido blanco, a la vez que se mantiene la viabilidad del paciente. El tratamiento en general se continúa hasta una reducción sustancial, por ejemplo por lo menos aproximadamente 50 % de reducción de la carga celular, y se puede continuar hasta que esencialmente ya no se detectan células indeseadas en el cuerpo.

40 Existen muchas enfermedades que se asocian con una desregulación de la proliferación celular y la muerte celular (apoptosis). Las condiciones de interés incluyen, a título enunciativo no taxativo, a las siguientes condiciones. Los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento varias condiciones diferentes en donde hay presente una proliferación y/o migración de células de músculo liso y/o de células inflamatorias en la capa íntima de un vaso, lo que resulta en un flujo sanguíneo restringido en este vaso, por ejemplo por lesiones oclusivas de la íntima. Las enfermedades vasculares oclusivas por injertos que son de interés incluyen a aterosclerosis, enfermedad vascular coronaria después de trasplante, estenosis por injerto venoso, restenosis prostética perianastomósica, restenosis después de angioplastia o colocación de stent y similares.

Además, los compuestos de la presente invención se pueden usar para proveer efectos aditivos o sinérgicos y/o para restituir la eficacia de determinadas quimioterapias y terapias de radiación previas contra el cáncer.

50 La expresión "método" se refiere a formas de trabajo, medios, técnicas y procedimientos, para llevar a cabo una tarea dada, incluyendo aquellas formas de trabajo, medios, técnicas y procedimientos que son conocidos para las personas con experiencia en los campos de la química, farmacología, biología, bioquímica y medicina o que se pueden desarrollar fácilmente a partir de las formas de trabajo, medios, técnicas y procedimientos conocidos, sin estar sin embargo limitados a estos.

55 La expresión "administración", tal como se usa en la presente, se refiere a un método para poner en contacto un compuesto de la presente invención con una quinasa blanco, de forma que el compuesto pueda afectar la actividad enzimática de la quinasa ya sea en forma directa, o sea mediante interacción con la quinasa misma, o indirecta, o sea a través de la interacción con otra molécula de la que depende la actividad catalítica de la

quinasa. Tal como se usa en la presente la administración puede llevarse a cabo *in vitro*, o sea en tubo de ensayo, o *in vivo*, o sea en células o tejidos de un organismo vivo.

5 La expresión "tratamiento" incluye en la presente matar, inhibir en gran medida, enlentecer o revertir la progresión de una enfermedad o trastorno, mejorando en gran medida los síntomas clínicos de una enfermedad o trastorno o previniendo en gran medida la ocurrencia de los síntomas clínicos de una enfermedad o trastorno.

La expresión "prevenir" en la presente se refiere a un método en general para bloquear a un organismo dado en la adquisición de un trastorno o enfermedad.

10 Para cualquier compuesto usado en esta invención una cantidad terapéuticamente eficaz, la cual se denomina también en la presente como dosis terapéuticamente eficaz, puede calcularse primero a partir de ensayos de cultivo celular. Por ejemplo, en los modelos animales se puede formular una dosis para conseguir un rango de concentración circulante que comprenda la IC50 o la IC100 determinada en cultivos celulares. Esta información se puede usar para estimar en forma más precisa las dosis útiles para humanos. Las dosis iniciales también pueden calcularse a partir de datos *in vivo*. A partir de estas guías iniciales, una persona con experiencia en el arte puede calcular una dosis eficaz para humanos.

15 Además la toxicidad y la eficacia terapéutica de los compuestos que se describen en la presente se pueden determinar de acuerdo a procedimientos farmacéuticos estándares en cultivos celulares o animales de experimentación, con los que se puede calcular por ejemplo la LD50 y la ED50. La proporción de dosis entre el efecto tóxico y terapéutico es el índice terapéutico, el cual se puede expresar como la proporción entre la LD50 y la ED50. Se prefieren los compuestos que tienen un alto índice terapéutico. Los resultados a partir de estos ensayos de cultivo celular y experimentos en animales se pueden usar para formular un rango de dosis que no es tóxico para su uso en humanos. La dosificación de dichos compuestos está preferiblemente en rangos de concentración en el torrente sanguíneo que comprenden la ED50 con poca o ninguna toxicidad. Dentro de este rango la dosificación puede variar dependiendo de la forma de dosificación usada y de la ruta de administración usada. La formulación, la ruta de administración y la dosificación exactas pueden ser seleccionadas por un médico individual teniendo en consideración la condición del paciente (véase por ejemplo Fingl y col., 1975, en: The Pharmacological Basis of Therapeutics, Capítulo 1, página 1).

20 El nivel de dosificación y el intervalo de dosificación se pueden ajustar en forma individual para asegurar niveles plasmáticos del compuesto activo que sean suficientes para proveer un efecto terapéutico. Las dosificaciones comunes para pacientes en una administración oral están en el rango entre aproximadamente 50 y 2000 mg/kg/día, en general entre aproximadamente 100 y 1000 mg/kg/día, preferiblemente entre aproximadamente 150 y 700 mg/kg/día y en particular preferiblemente entre aproximadamente 250 y 500 mg/kg/día.

35 Preferiblemente, se consiguen niveles séricos terapéuticamente eficaces mediante la administración de múltiples dosis por día. Para la administración local o captación selectiva la concentración local eficaz de los medicamentos puede no estar relacionada con la concentración plasmática. Las personas con experiencia en el arte serán capaces de optimizar las dosificaciones locales terapéuticamente eficaces sin demasiada experimentación.

40 Las enfermedades o trastornos preferidos para cuya prevención, tratamiento y/o investigación pueden ser útiles los compuestos que se describen en la presente, son trastornos relacionados con la proliferación celular en particular cáncer, tal como 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, carcinoma de hígado, carcinoma de vejiga, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de útero, cáncer de próstata, carcinoma testicular, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides, cáncer de páncreas, carcinoma de estómago, carcinoma hepatocelular, leucemia, linfoma, enfermedad de Hodgkin y linfoma de Burkitt, a título enunciativo no taxativo.

ESTADO DEL ARTE

En WO 2011/046970 A1 y en WO 2012/010826 A1 se describen otros derivados de benzonitrilo como inhibidores de TBK1 y/o IKKε.

50 En WO 2007/129044 se describieron otros derivados heterocíclicos y su uso como agentes antitumorales.

Otros derivados de piridina y pirazina se describieron para usar para el tratamiento de cáncer en WO 2009/053737 y para el tratamiento de otras enfermedades en WO 2004/055005.

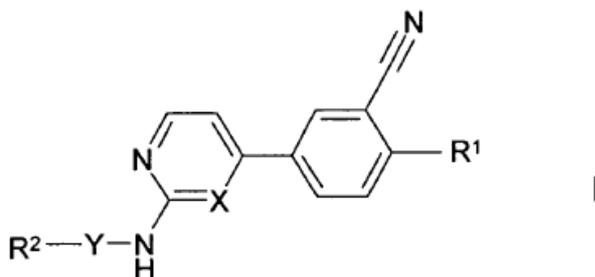
En WO 2009/122180 se divulgaron otros derivados heterocíclicos como inhibidores de IKKε.

En WO 2010/100431 se describieron pirrolopirimidinas como inhibidores de IKKε y TBK1.

En WO 2009/030890 se describieron derivados de pirimidina como inhibidores de IKKε y TBK1.

SINTESIS DE LA INVENCION

- 5 La invención se relaciona con compuestos individuales de acuerdo a la reivindicación 1 que comprenden la Fórmula I



en donde cada uno de los siguientes, representa:

X CH o N,

- 10 Y Het²-diilo,

R¹ O(CH₂)_nHet¹, NH(CH₂)_nHet¹, OA, NHA, NA₂, O(CH₂)_nCyc o NH(CH₂)_nCyc,

R² H, A, Ar¹, (CH₂)_nHet³, CN, (CH₂)_nCyc, CONH₂, COOA, (CH₂)_nOH, (CH₂)_nOA, (CH₂)_nNH₂, (CH₂)_nNHA o (CH₂)_nNA₂,

- 15 Ar¹ fenilo no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con halógeno, A, OH, OA, COOH, COOA, CN, CONH₂, NHSO₂A y/o SO₂A,

Het¹ dihidropirrolilo, pirrolidinilo, azetidino, tetrahidroimidazolilo, dihidropirazolilo, tetrahidropirazolilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo, piperidinilo, morfolinilo, hexahidropiridazinilo, hexahidropirimidinilo, [1,3]dioxolanilo, tetrahidropiranilo o piperazinilo sin sustituir o sustituidos una vez con OH, COOA, CONH₂, COA y/o A,

- 20 Het² furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, indolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, indazolilo, quinolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, imidazopiridilo, 5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-ilo o furo[3,2-b]piridilo no sustituido o sustituido una vez con halógeno, A, OH, =O, OA, CN, COOA, COOH, CONH₂ y/o NHCOA,

- 25 Het³ dihidropirrolilo, pirrolidinilo, azetidino, tetrahidroimidazolilo, tetrahidrofuranilo, dihidropirazolilo, tetrahidropirazolilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo, piperidinilo, morfolinilo, hexahidropiridazinilo, hexahidropirimidinilo, [1,3]dioxolanilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, piperazinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, indolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, indazolilo, quinolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, imidazopiridilo o furo[3,2-b]piridilo no sustituido o sustituido una o dos veces con halógeno, A, OH, OA, CN, COOA, COOH, CONH₂, CONHA, CONA₂, COA, COCH₂NH₂, COCH₂NHA, COCH₂NA₂, (CH₂)_nCyc y/o NHCOA,
- 30

A alquilo no ramificado o ramificado con entre 1 y 10 átomos de carbono, en donde uno o dos grupos CH y/o CH₂ no adyacentes se pueden reemplazar por átomos de N, O y/o S y/o también entre 1 y 7 átomos de por F y/o Cl,

Cyc alquilo cíclico con 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de C no sustituidos o sustituidos una vez con CN, (CH₂)_nOH o A

halógeno F, Cl, Br o I,

n 0, 1, 2, 3 o 4,

así como también sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo las mezclas de los mismos en todas las proporciones.

5 El objeto está relacionado con la definición de las reivindicaciones; cualquier divulgación que quede por fuera del alcance de las reivindicaciones tiene solamente propósitos informativos.

10 Son también un objeto de la invención las formas ópticamente activas (estereofórmulas), las sales, los enantiómeros, los racematos, los diastereoisómeros así como también los hidratos y solvatos de estos compuestos. Los solvatos de los compuestos designan a complejos entre moléculas de solvente inerte y los compuestos, que se forman en base a la atracción mutua entre los mismos. Los solvatos son, por ejemplo, los alcoholatos mono y dihidratados. Por supuesto son objeto de la invención también los solvatos y sus sales.

Los derivados farmacéuticamente aceptables designan, por ejemplo, a las sales de los compuestos de la invención.

15 Los derivados de profármaco designan, por ejemplo, a los compuestos de Fórmula I modificados con grupos alquilo o acilo, con azúcares u oligopéptidos, los cuales se escinden en el organismo rápidamente a los compuestos activos de la presente invención.

En la presente también se incluyen derivados poliméricos biodegradables de los compuestos de la invención, como por ejemplo los que se describen en Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

20 La expresión "cantidad eficaz" designa a la cantidad de una composición farmacéutica o un agente farmacéutico que produce una respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal o humano, la cual es el objetivo de por ejemplo un investigador o un médico.

25 Más aún, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" designa a una cantidad, que en comparación con un sujeto que no ha recibido esta cantidad, resulta en: mejoría de la curación, sanación, prevención o eliminación de una enfermedad, un patrón de enfermedad, una condición de enfermedad, una condición, un trastorno o sus efectos secundarios o también en la reducción de la progresión de una enfermedad, una condición o un trastorno.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" abarca también a las cantidades que son eficaces para incrementar la función fisiológica normal.

30 También es un objeto de la invención el uso de mezclas de compuestos de Fórmula I de acuerdo a la reivindicación 1, por ejemplo mezclas de dos diastereoisómeros, por ejemplo en una proporción 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000.

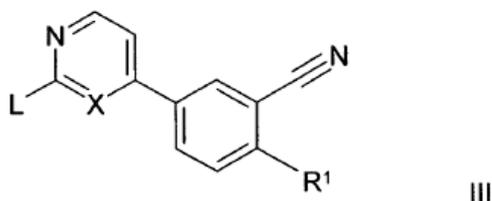
En la presente se da una preferencia particular a las mezclas de compuestos estereoisoméricos.

Es objeto de la invención un método para la preparación de los compuestos de Fórmula I así como también sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque

a) un compuesto de Fórmula II

35 R^2 -Y-NH₂ II

en donde Y y R² son como se definen en la reivindicación 1, reacciona con un compuesto de Fórmula III



en donde X y R¹ son como se definen en la reivindicación 1 y L designa a F, Cl, Br o I,

y/o convierte una base o ácido de Fórmula I se en una de sus sales.

En lo anterior y en lo subsiguiente los radicales R¹, R², X e Y tienen el significado dado por la Fórmula I a menos que se establezca específicamente algo diferente.

5 A designa a alquilo, no ramificado (lineal) o ramificado y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de C. A designa preferiblemente a metilo, también etilo, propilo, iso-propilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o tert.-butilo, además también pentilo, 1-, 2- o 3- metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etil- butilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetil-propilo, también preferiblemente por ejemplo trifluorometilo.

10 A designa en forma muy particularmente preferida a alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, tert.-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1,1,1-trifluoroetilo.

En A también pueden reemplazarse uno o dos grupos CH- y/o CH₂ por átomos de N, O o S. A también designa, por ejemplo a 2-metoxietilo.

15 En forma particularmente preferida A designa a alquilo no ramificado o ramificado con entre 1 y 8 átomos de C, en donde uno o dos grupos CH- y/o CH₂ no adyacentes se pueden reemplazar por átomos de N y/o O y/o también entre 1 y 7 átomos de H se pueden reemplazar por F.

20 Ar¹ designa por ejemplo a 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-tert.-butilfenilo, o-, m- o p-trifluorometilfenilo, o-, m- o p-fluorofenilo, o-, m- o p-bromo fenilo, 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-dimetil- aminofenilo, o-, m- o p-aminosulfonilfenilo, o-, m- o p-metilamino- sulfonilfenilo, 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-cianfenilo, 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. Ar¹ designa en particular preferiblemente a fenilo no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con A.

30 Het¹ designa preferiblemente a pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o tetrahidropiranilo no sustituido o sustituido una vez con COA.

Het² designa preferiblemente a tienilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, tiazolilo, pirimidilo, indolilo, 5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-ilo o benzofuranilo no sustituido o sustituido una vez con =O o OA.

35 Het³ designa preferiblemente a pirrolidinilo, azetidino, tetrahidrofuranilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, dihidro- piridilo, tetrahidropiridilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, furilo, tienilo, pirazolilo, benzofuranilo o piridilo no sustituido o sustituido una vez con A.

halógeno designa preferiblemente a F, Cl o Br, pero también I, en particular preferiblemente F o Cl.

X designa preferiblemente a CH.

40 Para dar una descripción completa, los diferentes residuos que están presentes más de una vez pueden ser iguales o diferentes, o sea son independientes entre sí.

Los compuestos de Fórmula I de acuerdo a la reivindicación 1 pueden mostrar uno o más centros quirales y por lo tanto pueden tener diferentes formas estereoisoméricas. La Fórmula 1 abarca a todas estas formas.

45 Los compuestos de Fórmula I y también los materiales de partida para su preparación se preparan por métodos conocidos, como se describe en la literatura (por ejemplo en trabajos estándares tales como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-tieme-Verlag, Stuttgart), y bajo condiciones de reacción conocidas que son adecuadas para las reacciones mencionadas. También se pueden utilizar variantes que son

conocidas y que no se mencionan.

Los compuestos de Fórmula I se pueden obtener preferiblemente haciendo reaccionar a compuestos de Fórmula II con un compuesto de Fórmula III.

5 Los compuestos de Fórmula II y de Fórmula III son en general conocidos. Si los mismos son nuevos, estos se pueden preparar por métodos conocidos.

La reacción preferiblemente se lleva a cabo bajo condiciones de Buchwald-Hartwig que son conocidas para las personas con experiencia en el arte.

10 El tiempo de reacción dependiendo de las condiciones utilizadas está entre unos pocos minutos y 14 días, la temperatura de reacción entre aproximadamente -10° y 160° , normalmente entre 20° y 150° , en particular preferiblemente entre 80° y 150°C .

15 Los solventes inertes adecuados son por ejemplo los hidrocarburos tales como hexano, éter de petróleo, bencol, toluol o xilol; hidrocarburos clorados tales como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o tert-butanol; éteres como dietiléter, diisopropiléter, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres de glicol tales como etilenglicolmonometil- o -monoetiléter, etilenglicoldimetiléter (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 de nitrógeno tales como nitrometano o nitrobenzol; ésteres tales como acetato de etilo o mezclas de los solventes mencionados. En forma particularmente preferida el solvente es dioxano.

20 En los compuestos de Fórmula III, L designa preferiblemente a Cl, Br o I, en particular preferiblemente a Cl.

La escisión de un éster se lleva a cabo por métodos que son conocidos para las personas con experiencia en el arte.

25 Un método estándar para la escisión de éteres, por ejemplo un éter de metilo, es mediante el uso de tribromuro de boro.

30 Los grupos removibles catalíticamente con hidrogeno se pueden escindir, por ejemplo en la escisión de un éter de bencilo, mediante un tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo un catalizador de metal noble tal como paladio, en un vehículo tal como carbono). Los solventes adecuados para las reacciones anteriores son por ejemplo particularmente alcoholes tales como metanol o etanol o amidas tales como DMF. La hidrogenólisis en general es a una temperatura entre aproximadamente 0 y 100° y a presiones entre aproximadamente 1 y 200 bar, preferiblemente entre 20 y 30° y entre 1 y 10 bar.

Los ésteres se pueden escindir por ejemplo con ácido acético o con NaOH o KOH en agua, agua-THF o agua-dioxano a temperaturas entre 0 y 100° .

35 Las alquilaciones sobre nitrógeno se llevan a cabo bajo condiciones estándar, que son conocidos para las personas con experiencia en el arte.

Sales y otras formas farmacéuticas

40 Los compuestos de acuerdo a la invención mencionados se pueden usar en su forma final de no sal. Por otro lado la presente invención abarca también el uso de estos compuestos en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, las que pueden derivar de diferentes ácidos y bases orgánicas e inorgánicas de acuerdo a procedimientos conocidos. Las formas de sal farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula I de acuerdo a la reivindicación 1 se producen mayormente en forma convencional. Si el compuesto de Fórmula I de acuerdo a la reivindicación 1 contiene un grupo ácido carboxílico, una de sus sales adecuadas se puede formar, mediante la reacción del compuesto con una base adecuada para dar la correspondiente sal de adición básica. Dichas bases son por ejemplo hidróxidos de metales alcalinos, 45 incluyendo a hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos tales como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcoholatos de metales alcalinos, por ejemplo metanolato de potasio y propanolato de sodio; así como también diferentes bases orgánicas como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Las sales de aluminio de los compuestos de Fórmula I también son útiles. Para ciertos compuestos de Fórmula I de acuerdo a la reivindicación 1 se pueden formar sales de adición ácida 50 mediante la reacción de estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo haluros de hidrógeno tales como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o ioduro de

5 hidrógeno, otros ácidos minerales y sus correspondientes sales tales como sulfato, nitrato o fosfato y similares así como también sulfonatos de alquilo y monoarilo tales como etanosulfonato, toluilsulfonato y benzoilsulfonato, así como también otros ácidos orgánicos y sus correspondientes sales tales como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. Por lo tanto las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula I incluyen a las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, benzolsulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, campferato, campfersulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, fosfato diácido, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, galacterato (como ácido múcico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, iodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, ioduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, fosfato monoácido, 2-naftalinsulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, a título enunciativo no taxativo.

15 Además las sales básicas de los compuestos de la presente invención incluyen a título enunciativo no taxativo a sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro (III), hierro (II), litio, magnesio, manganeso (III), manganeso (II), potasio, sodio y cinc. Las preferidas entre las sales anteriores son las de amonio; las sales de metales alcalinos de sodio y potasio, así como también las sales de metales alcalinotérreos de calcio y magnesio. Las sales de los compuestos de Fórmula I de acuerdo a la reivindicación 1 que derivan de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables no tóxicas incluyen a sales de amina primaria, secundaria y terciaria, de amina sustituida, incluyendo también aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas así como también resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina (benzatina), dicitclohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etil-piperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, iso-propilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, poliaminas, procaína, purina, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina así como también tris-(hidroximetil)-metilamina (trometamina), a título enunciativo no taxativo.

30 Los compuestos de la presente invención que contienen grupos básicos que contienen nitrógeno se pueden hacer cuaternarios por medio de agentes tales como haluros de (C₁-C₄) alquilo, por ejemplo cloruro, bromuro e ioduro de metilo, etilo, isopropilo y tert.-butilo; sulfatos de di(C₁-C₄)alquilo, por ejemplo sulfato de dimetilo, dietilo y diamilo; haluros de (C₁₀-C₁₈)alquilo, por ejemplo cloruro, bromuro e ioduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; así como también haluros de aril-(C₁-C₄)alquilo, por ejemplo cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Con dichas sales se pueden preparar compuestos de acuerdo a la presente invención, tanto solubles en agua como solubles en aceite.

35 Entre las sales farmacéuticas que se mencionaron previamente las preferidas son acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hippurato, clorhidrato, bromhidrato, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trometamina, a título enunciativo no taxativo.

40 Las sales de adición ácida de los compuestos de Fórmula I básicos de acuerdo a la reivindicación 1 se producen poniendo en contacto la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado, mediante lo cual se representa la sal en la forma convencional. La base libre se puede regenerar en la forma convencional poniendo en contacto la forma de sal con una base y aislando la base libre. Las formas de base libre se diferencian en cierto sentido de sus correspondientes formas de sal en base a determinadas propiedades físicas tales como la solubilidad en solventes polares; sin embargo en el contexto de la invención de otra forma las sales corresponden a sus respectivas formas de base libre.

45 Como se mencionó previamente, las sales de adición básica farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula I de acuerdo a la reivindicación 1 se forman con metales o aminas tales como metales alcalinos y metales alcalinotérreos o aminas orgánicas. Los metales preferidos con sodio, potasio, magnesio y calcio. Las aminas orgánicas preferidas con N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

55 Las sales de adición básica de los compuestos ácidos de acuerdo a la invención se producen poniendo en contacto la forma de ácido libre con una cantidad suficiente de la base deseada en donde la sal se representa en la forma convencional. El ácido libre se regenera poniendo en contacto la forma de sal con un ácido y aislando el ácido libre en la forma convencional. Las formas de ácido libres se diferencian en cierto sentido de sus correspondientes formas de sal en base a determinadas propiedades físicas tales como solubilidad en solventes polares; sin embargo en el contexto de la invención, las sales corresponden de otra forma a sus respectivas formas de ácido libre.

Si un compuesto de acuerdo a la invención contiene más de un grupo que puede formar dichas sales

farmacéuticamente aceptables, entonces la invención también abarca múltiples sales. Las formas de sales múltiples típicas incluyen, por ejemplo, a bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y triclorhidrato, a título enunciativo no taxativo.

5 En vista de lo anterior, se puede ver que bajo la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" en el presente contexto se designa a un ingrediente activo el cual contiene un compuesto de Fórmula I de acuerdo a la reivindicación 1 en la forma de una de sus sales, en particular cuando esta forma de sal provee mejores propiedades farmacocinéticas al ingrediente activo en comparación con la forma libre del ingrediente activo o cualquier otra forma de sal del ingrediente activo usada previamente. La forma de sal farmacéuticamente aceptable del ingrediente activo también puede proveer a este ingrediente activo una propiedad farmacocinética deseada que no poseía
10 previamente, y puede incluso influenciar en forma positiva la farmacodinamia de este ingrediente activo en términos de su eficacia terapéutica en el cuerpo.

Es también un objeto de la invención una composición farmacéutica que contiene por lo menos un compuesto de Fórmula I de acuerdo a la reivindicación 1 y/o sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo las mezclas de los mismos en todas las proporciones, así como también opcionalmente transportadores y/o adyuvantes.
15

Las formulaciones farmacéuticas pueden estar presentes en la forma de unidades de dosificación las cuales contienen una cantidad determinada de un ingrediente activo por unidad de dosificación. Dicha unidad puede contener por ejemplo entre 0,5 mg y 1 g, preferiblemente entre 1 mg y 700 mg, en particular preferiblemente entre 5 mg y 100 mg de un compuesto de la presente invención, dependiendo del estado de la enfermedad tratada, de la vía de administración y de la edad, peso y estado del paciente, o las formulaciones farmacéuticas se puede administrar en la forma de unidades de dosificación, las cuales contienen una cantidad determinada un ingrediente activo por unidad de dosificación. Las formulaciones de dosis unitarias preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o dosis parcial, como se indicó anteriormente, o una fracción correspondiente de las mismas de un ingrediente activo. Además dichas formulaciones farmacéuticas se pueden preparar con un método generalmente conocido en el campo farmacéutico.
20
25

Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para su administración a través de cualquier ruta adecuada, por ejemplo por una ruta oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Dichas formulaciones se pueden producir mediante cualquier método conocido en el arte farmacéutico, en los cuales por ejemplo el ingrediente activo se pone en contacto con el o los vehículos o excipientes.
30

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración oral se pueden usar como unidades separadas, como por ejemplo cápsulas o tabletas; polvos o granulados; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; en jabones o espumas comestibles; o en emulsiones de aceite en agua o emulsiones de agua en aceite.

35 Por ejemplo en el caso de una administración oral en la forma de una tableta o cápsula el componente de ingrediente activo se puede combinar con un vehículo inerte farmacéuticamente aceptable para vía oral, y no tóxico, como por ejemplo etanol, glicerina, agua y similares. Los polvos se producen por molienda del compuesto a un tamaño fino adecuado y con un vehículo farmacéutico molido en forma similar, como por ejemplo un hidrato de carbono comestible como por ejemplo almidón o manitol. Puede haber también presente un agente saborizante, un conservante, un agente dispersante y un agente colorante.

40 Las cápsulas se producen mediante la preparación de una mezcla en polvo como se describió anteriormente y se usan para rellenar cubiertas de gelatina preformadas. Pueden agregarse agentes lubricantes y deslizantes a la mezcla en polvo antes de la operación de rellenado, como por ejemplo ácido silícico altamente disperso, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida. También se puede agregar un agente desintegrante o agente solubilizante, como por ejemplo agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio para mejorar la disponibilidad del medicamento después de la ingestión de la cápsula.
45

Además, según sea necesario o requerido se pueden agregar a la mezcla agentes aglutinantes, lubricantes y desintegrantes así como también un agente colorante. Los agentes aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, como por ejemplo glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales o sintéticas, como por ejemplo acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, y similares. Entre los agentes lubricantes que se usan en estas formas de dosificación se incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Entre los agentes desintegrantes se incluyen, a título enunciativo no taxativo, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantano y similares. Las tabletas se formulan por ejemplo mediante los pasos de preparar una mezcla en polvo, granular o comprimir por secado, agregar un agente lubricante y un agente desintegrante y comprimir todo lo anterior en tabletas. Una mezcla en polvo se prepara mediante los pasos de mezclar el compuesto adecuadamente molido con un agente de dilución o una base, como se describió anteriormente, y opcionalmente con un agente aglutinante, como por ejemplo carboximetilcelulosa,
50
55

- un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de disolución, como por ejemplo parafina, un agente acelerador de resorción, como por ejemplo una sal cuaternaria y/o un agente de absorción, como por ejemplo bentonita, caolina o fosfato de dicalcio. La mezcla en polvo se puede granular por agregado de un agente aglutinante, como por ejemplo un jarabe, pasta de almidón, goma acacia o soluciones de celulosa o materiales poliméricos y comprimirse a través de un tamiz. Como alternativa para la granulación la mezcla en polvo se puede tratar con una máquina de tableteo, en donde se producen grumos de forma irregular, que se rompen para formar granulados. Los granulados se pueden lubricar por medio de agregado de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral, para prevenir la adhesión a los moldes de las tabletas. La mezcla lubricada se comprime entonces a tabletas. Los compuestos de la presente invención también pueden combinarse con un vehículo inerte de flujo libre y luego prensarse directamente a tabletas sin llevar a cabo los pasos de granulación o compresión. Puede haber presente una capa protectora transparente u opaca, que consiste en un material sellador de shellac, una capa de azúcar o material polimérico y una capa pulida de cera. Estos recubrimientos pueden contener un agente colorante agregado para ser capaz de diferenciar las diferentes unidades de dosificación.
- 15 Los líquidos orales, como por ejemplo soluciones, jarabes y elixires, se pueden producir en la forma de unidades de dosificación de forma que una cantidad dada contiene una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes se pueden preparar por disolución del compuesto en una solución acuosa de saborizante apropiado, mientras que los elixires se preparan mediante el uso de un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones se pueden formular mediante la dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico.
- 20 También se pueden agregar agentes solubilizantes y agentes emulsionantes, como por ejemplo alcohol isoestearílico etoxilado y polioxietilensorbitol éter, agentes conservantes, agentes saborizantes, como por ejemplo aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales, y similares.
- Las formulaciones en dosificaciones unitarias para administración oral opcionalmente se pueden colocar dentro de microcápsulas. La formulación también se puede preparar de forma que la liberación sea de tipo prolongada o retardada, como por ejemplo mediante el recubrimiento o la inmersión del material particulado en polímeros, ceras y similares
- 25 Los compuestos de Fórmula I de acuerdo a la reivindicación 1 así como también sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables se pueden preparar también en la forma de sistemas de liposomas, como por ejemplo de vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas también pueden estar elaborados de diferentes fosfolípidos, como por ejemplo colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.
- 30 Los compuestos de Fórmula I de acuerdo a la reivindicación 1 así como también sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables también se pueden administrar mediante el uso de anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que se acoplan las moléculas de compuesto. Los compuestos también se pueden acoplar a polímeros solubles como vehículos farmacológicos dirigidos. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímeros de pirano, polihidroxipropil metacrilamidofenol, polihidroxietil aspartamidofenol o polietilenoóxido polilisina, sustituidos con radicales de palmitoilo. Además los compuestos se pueden unir a una clase de polímeros biodegradables para conseguir una liberación controlada de un fármaco, por ejemplo ácido poliláctico, poli-épsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, polioctoésteres, poliactetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros en bloque de hidrogeles entrecruzados o anfipáticos.
- 35 Los compuestos de Fórmula I de acuerdo a la reivindicación 1 así como también sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables también se pueden administrar mediante el uso de anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que se acoplan las moléculas de compuesto. Los compuestos también se pueden acoplar a polímeros solubles como vehículos farmacológicos dirigidos. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímeros de pirano, polihidroxipropil metacrilamidofenol, polihidroxietil aspartamidofenol o polietilenoóxido polilisina, sustituidos con radicales de palmitoilo. Además los compuestos se pueden unir a una clase de polímeros biodegradables para conseguir una liberación controlada de un fármaco, por ejemplo ácido poliláctico, poli-épsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, polioctoésteres, poliactetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros en bloque de hidrogeles entrecruzados o anfipáticos.
- 40 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración transdérmica se pueden presentar como parches individuales para un contacto íntimo y prolongado con la epidermis del receptor. El ingrediente activo se puede por ejemplo proveer a partir del parche por medio de iontoforesis, como en se describe en general en Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).
- 45 Los compuestos farmacéuticos adaptados para la administración tópica se pueden formular como ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, atomizados, aerosoles o aceites.
- Para el tratamiento de los ojos u otros tejidos externos, por ejemplo la boca y la piel, las formulaciones preferiblemente se aplican como ungüentos o cremas tópicas. Cuando se formula como ungüento, el ingrediente activo se puede usar con una base de crema parafínica o miscible con agua. Como alternativa, el ingrediente activo se puede formular en una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.
- 50 Entre las formulaciones farmacéuticas adaptadas para su aplicación tópica a los ojos se incluyen gotas para ojos, en donde el ingrediente activo se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, en particular un solvente acuoso.
- 55

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para aplicación tópica por boca incluyen tabletas rómbicas, pastillas y agentes para enjuague bucal.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración rectal se pueden presentar en la forma de supositorios o enemas.

- 5 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración nasal en las que el vehículo es un sólido, contienen un polvs grueso con un tamaño de partícula por ejemplo en el rango entre 20 y 500 micrómetros, en una forma conocida en el arte, que se administra como inhalación, o sea mediante inhalación rápida a través de las vías nasales con el polvo en un recipiente cerrado en contacto con la nariz. Las formulaciones adecuadas para la administración como atomizado nasal o gotas nasales mediante un agente líquido
10 comprenden soluciones del ingrediente activo en agua o aceite.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración por inhalación incluyen a polvos o nieblas de partículas finas que se pueden producir por medio de diversos tipos de dispensadores de dosis presurizadas con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

- 15 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración vaginal se pueden presentar como formulaciones en pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o atomizados.

- Entre las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración parenteral se incluyen soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas, que contienen antioxidantes, soluciones amortiguadoras, bacteriostáticos y solutos, mediante los que la formulación se hace isotónica con la sangre del receptor a ser tratado; así como también suspensiones estériles acuosas y no acuosas, que pueden contener agentes de suspensión y espesantes. Las formulaciones se pueden usar en recipientes de dosis individuales o de dosis múltiples, por ejemplo ampollas o viales sellados, almacenados en forma seca por congelación (liofilizada) de forma que solo se requiere el agregado de líquido vehículo estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones para inyección formuladas se pueden preparar a partir de polvos estériles, granulados y tabletas.

- 25 Ha de comprenderse que, además de los ingredientes particulares antes mencionados, las formulaciones pueden contener otros agentes convencionales del arte en base al tipo particular de formulación; por ejemplo las formulaciones adaptadas para la administración oral pueden contener agentes saborizantes.

- La cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I de acuerdo a la reivindicación 1 depende de varios factores, incluyendo por ejemplo la edad y peso del animal, el estado exacto de la enfermedad que requiere el tratamiento, así como también su grado de severidad, la naturaleza de la formulación así como también la ruta de administración, y en última instancia será determinada por el doctor o el veterinario. Sin embargo la cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención para el tratamiento de crecimientos neoplásicos, por ejemplo un carcinoma colorrectal o de mama, en general está en el rango entre 0,1 y 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día, y en particular típicamente en el rango entre 1 y 10 mg/kg de peso corporal por día. Por lo tanto para un mamífero adulto de 70 kg la cantidad real por día normalmente sería entre 70 y 700 mg, en donde esta cantidad se puede dar como dosis individuales diarias o más comúnmente en un régimen de varias dosis parciales (como por ejemplo dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de forma de igualar la dosis diaria total. Una cantidad eficaz de una sal o solvato o un derivado funcionalmente fisiológico de los mismos puede determinarse como una proporción de la cantidad eficaz del compuesto de la presente invención *per se*. Para el tratamiento de otras enfermedades mencionadas previamente puede asumirse que son adecuadas dosificaciones similares a las anteriores. La invención además se relaciona con composiciones farmacéuticas que contienen por lo menos un compuesto de Fórmula I de acuerdo a la reivindicación 1 y/o así como también sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo las mezclas de los mismos en todas las proporciones, y por lo menos una sustancia farmacéuticamente activa adicional.

- 45 Es objeto de la invención también un conjunto (Kit), que consiste en paquetes separados de

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

(b) una cantidad eficaz de un agente farmacéutico adicional.

- 50 El kit contiene recipientes adecuados tales como cajas o cajas de cartón, botellas, bolsas o ampollas individuales. El kit puede contener por ejemplo ampollas separadas, en las cuales hay presente o está en forma liofilizada, una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I de acuerdo a la reivindicación 1 y/o sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo las mezclas de los mismos en todas las proporciones, y una cantidad eficaz de un agente farmacéutico adicional.

Isótopos

También está contemplado que un compuesto de Fórmula I de acuerdo a la reivindicación 1 comprenda formas isotópicamente marcadas del mismo. Una forma isotópicamente marcada de un compuesto de Fórmula I de acuerdo a la reivindicación 1 es idéntica a este compuesto excepto por el hecho de que uno o más átomos del compuesto se reemplazan por uno o más átomos con una masa atómica o número másico diferentes a la masa atómica o número másico de los átomos que usualmente existen en la naturaleza. Entre los isótopos que están comercialmente disponibles y que se pueden incorporar por métodos bien conocidos a un compuesto de Fórmula I de acuerdo a la reivindicación 1 se incluyen, por ejemplo, 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 o ^{36}Cl . Un compuesto de Fórmula I de acuerdo a la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que contiene uno o más de los isótopos antes mencionados y/u otros isótopos de otros átomos se provee como parte de la presente invención. Un compuesto de Fórmula I de acuerdo a la reivindicación 1 marcado isotópicamente se puede usar de varias maneras útiles. Por ejemplo un compuesto de Fórmula I de acuerdo a la reivindicación 1 marcado isotópicamente, en el que se ha incorporado por ejemplo un radioisótopo tal como ^3H o ^{14}C es útil para ensayos para el estudio de la distribución de fármacos y/o sustratos tisulares. Estos radioisótopos, o sea el tritio (^3H) y el carbono-14 (^{14}C), son particularmente preferidos debido a su fácil preparación y adecuada capacidad de detección. La incorporación de isótopos más pesados como por ejemplo deuterio (^2H), en un compuesto de Fórmula I de acuerdo a la reivindicación 1 presenta ventajas terapéuticas debido a la alta estabilidad metabólica de estos compuestos isotópicamente marcados. Una estabilidad metabólica superior significa directamente un mayor tiempo de vida media *in vivo* o menores dosificaciones, lo cual en la mayor parte de los casos sería una forma de realización preferida de la presente invención. Un compuesto de Fórmula I de acuerdo a la reivindicación 1 isotópicamente marcado se puede preparar normalmente llevando a cabo los procedimientos divulgados en los esquemas de síntesis y su descripción adjunta en la sección de ejemplos y en la sección de preparación del presente texto, en donde se reemplaza un reactivo de reacción no isotópicamente marcado por un reactivo de reacción isotópicamente marcado de fácil disponibilidad.

También se puede incorporar deuterio (^2H) en un compuesto de Fórmula I de acuerdo a la reivindicación 1 para manipular el metabolismo oxidativo del compuesto a través de un efecto isotópico de cinética primaria. El efecto isotópico de cinética primaria es un cambio en la velocidad de una reacción química debido al intercambio de núcleos isotópicos, lo que a su vez está provocado por la modificación de la energía de estado fundamental que se requiere para la formación de enlaces covalentes después de este intercambio de isótopos. El intercambio de un isótopo más pesado usualmente conduce a una reducción de la energía de estado fundamental para un enlace químico y produce una disminución de la velocidad de ruptura de una unión limitante de la velocidad. Si la ruptura del enlace ocurre en una región de inflexión a lo largo de la coordenada de una reacción con varios productos, o cerca de la misma, entonces las proporciones de distribución de los productos pueden cambiar en gran medida. Para una mejor explicación: si el deuterio está unido a un átomo de carbono en una posición no intercambiable, entonces son típicas diferencias de velocidad de $k_{\text{H}}/k_{\text{D}} = 2-7$. Si esta diferencia de velocidad se aplica en forma exitosa a un compuesto inhibidor de la oxidación de Fórmula I de acuerdo a la reivindicación 1, entonces el perfil de este compuesto puede cambiar drásticamente *in vivo* y conducir a mejores propiedades farmacocinéticas.

En el arte del descubrimiento y desarrollo de agentes terapéuticos las personas con experiencia en el arte intentan optimizar los parámetros farmacocinéticos pero manteniendo al mismo tiempo las propiedades *in vitro* deseadas. Se puede asumir en forma razonable que muchos compuestos con malos perfiles farmacocinéticos son susceptibles a metabolismo oxidativo. A partir de ensayos *in vitro* actualmente disponibles con microsomas de hígado se obtiene información valiosa acerca del curso de este metabolismo oxidativo, gracias a lo cual se pueden racionalizar los compuestos de Fórmula I deuterados con una mejor estabilidad mediante la resistencia a dicho metabolismo oxidativo. Esto resulta en mejoras significativas del perfil farmacocinético de los compuestos de Fórmula I de acuerdo a la reivindicación 1 que se pueden expresar en forma cuantitativa en función de mayores tiempos de vida media ($T/2$) *in vivo*, concentración para efecto terapéutico máximo (C_{max}), área bajo la curva de respuesta a dosis (AUC) así como también F , y también como menores tasas de eliminación, dosis y costos materiales.

Los siguiente sirve para ilustrar lo dicho anteriormente: se produce un compuesto de Fórmula I de acuerdo a la reivindicación 1 con múltiples sitios potenciales para metabolismo oxidativo como por ejemplo átomos de hidrógeno en un radical bencilo y átomos de hidrógeno que están unidos a un átomo de nitrógeno, como una serie de análogos, en los que se reemplazan diferentes combinaciones de átomos de hidrógeno por átomos de deuterio, de forma que algunos, la mayoría o todos estos átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de deuterio. A través de las determinaciones del tiempo de vida media uno puede llegar a una determinación favorable y precisa de cuánto se ha mejorado la resistencia al metabolismo oxidativo. De esta forma se determina que, debido a dicho intercambio de hidrógeno por deuterio, se puede extender el tiempo de vida media de un compuesto de partida en hasta un 100%.

El intercambio de hidrógeno por deuterio en un compuesto de Fórmula I de acuerdo a la reivindicación 1 también se puede usar para conseguir una modificación favorable del espectro de productos metabólicos del compuesto de partida para disminuir o eliminar los productos metabólicos tóxicos indeseados. Por ejemplo

cuando se forma un producto metabólico tóxico debido a la escisión de un enlace carbono-hidrógeno (C-H) oxidativo, se puede esperar razonablemente que el análogo deuterado reduzca sustancialmente o elimine la producción del producto metabólico indeseado, incluso si la oxidación correspondiente no es un paso limitante de la velocidad. Puede hallarse información adicional sobre el estado del arte relacionado con el intercambio de hidrógeno por deuterio, por ejemplo, en Hanzlik y col., J. Org. Chem. 55, 3992-3997, 1990, Reider y col., 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 y col., Carcinogenesis **16(4)**, 683-688, 1993.

USOS

La invención se relaciona con los compuestos de Fórmula I de acuerdo a la reivindicación 1 para usar en el tratamiento de cáncer, choque séptico, glaucoma de ángulo abierto primario (POAG), hiperplasia, artritis reumatoide, psoriasis, aterosclerosis, retinopatía, osteoartritis, endometriosis, inflamación crónica y/o enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer.

La invención se relaciona también con los compuestos de Fórmula I para usar en el tratamiento de cáncer, choque séptico, glaucoma de ángulo abierto primario (POAG), hiperplasia, aterosclerosis, retinopatía, osteoartritis, endometriosis, inflamación crónica, enfermedades neurodegenerativas, artritis reumatoide (RA), lupus eritematoso sistémico (SLE), síndrome de Sjogrens, síndrome de Aicardi-Goutières, lupus pernicio, vasculopatía retinal, leucodistrofia cerebral (RVCL), esclerosis sistémica, miositis, psoriasis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), obesidad, resistencia a la insulina, diabetes de tipo 2 (NIDDM) y/o síndrome metabólico.

Los presentes compuestos son adecuados como agentes farmacéuticos para mamíferos, en particular para humanos, para el tratamiento y lucha contra las enfermedades cancerosas y enfermedades inflamatorias.

El sujeto o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo una especie de primate, en particular humanos; roedores, incluyendo ratones, ratas y hámsteres; conejos; caballos, bovinos, perros, gatos etc. Los modelos animales son de interés para la investigación experimental, en donde los mismos proveen un modelo para el tratamiento de enfermedades en humanos.

La susceptibilidad de una célula determinada al tratamiento con los compuestos de la presente invención puede determinarse a través de pruebas *in vitro*. Típicamente se combina un cultivo de una célula con un compuesto de acuerdo a la invención a diferentes concentraciones durante un periodo de tiempo suficiente para que los agentes activos, tales como Anti-IgM permitan la inducción de una respuesta celular tal como la expresión de marcador de superficie, normalmente entre aproximadamente una hora y una semana más tarde. Para las pruebas *in vitro* se pueden usar células en cultivo a partir de sangre o de una muestra de biopsia. La cantidad de un marcador superficial expresado se evalúa a través de citometría de flujo, en donde se usan anticuerpos específicos para el reconocimiento del marcador. La dosis varía dependiendo del compuesto específico que se use, la enfermedad específica, el estado del paciente etc. Típicamente esta cantidad es una dosis terapéutica suficiente para reducir la población celular indeseada en el tejido blanco, a la vez que se mantiene la supervivencia del paciente. El tratamiento en general se continúa hasta que se produce una reducción sustancial, por ejemplo, una reducción de por lo menos aproximadamente 50 % en la carga celular, y el mismo puede continuar hasta que esencialmente no se detecten más células indeseadas en el cuerpo.

Con el objetivo de identificar una vía de transducción de señal y de detectar interacciones entre las diferentes vías de transducción de señal, diferentes grupos de investigación han desarrollado modelos o sistemas modelo apropiados, por ejemplo modelos celulares (por ejemplo Khwaja y col., EMBO, 1997, 16, 2783-93) y modelos de animales transgénicos (por ejemplo White y col., Oncogene, 2001, 20, 7064-7072). Para la determinación de ciertas etapas en la cascada de transducción de señal se pueden usar compuestos que interactúan con las mismas para modular la señal (por ejemplo Stefens y col., Biochemical J., 2000, 351, 95-105). Los compuestos de la presente invención también pueden como reactivos para probar el funcionamiento de vías de transducción de señal dependientes de quinasas en modelos animales y/o celulares o en las enfermedades clínicas que se mencionan en esta solicitud.

La medida de la actividad quinasa es una técnica conocida por las personas con experiencia en el arte. Los sistemas de medida generales para la determinación de la actividad quinasa con sustratos, por ejemplo histonas (por ejemplo Alessi y col., FEBS Lett. 1996, 399, 3, Seiten 333-338) o la proteína mielina básica se describen en la literatura (por ejemplo Campos-González, R. y Glenney, Jr., J.R. 1992, J. Biol. Chem. 267, página 14535).

Existen disponibles varios sistemas de ensayo para la identificación de inhibidores de quinasa. En el ensayo de proximidad por centelleo (Sorg y col., J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19) y el ensayo de FlashPlate se mide la fosforilación radiactiva con ATP de un sustrato proteico o peptídico. En presencia de un compuesto

inhibidor se detecta una señal radiactiva reducida o directamente ésta no se detecta. Además son útiles como métodos de ensayo las tecnologías de Transferencia de Energía de Resonancia de Fluorescencia Resuelta en el Tiempo Homogénea (HTR-FRET) y de polarización de fluorescencia (FP) (Sills y col., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

5 Otros métodos no radiactivos de ensayo en ELISA usan anticuerpos específicos contra sustratos fosforilados (Phospho-AK). Los Phospho-AK se unen solo a sustratos fosforilados. Esta unión se puede detectar con un anticuerpo secundario anti-oveja conjugado a peroxidasa mediante quimioluminiscencia (Ross y col., 2002, Biochem. J.).

10 La presente invención abarca el uso de los compuestos de Fórmula I de acuerdo a la reivindicación 1 y/o sus sales tautómeros y solvatos fisiológicamente aceptables para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento o prevención del cáncer. Los carcinomas preferidos para el tratamiento son los cánceres del grupo de carcinoma de cerebro, carcinoma de tracto urogenital, carcinoma de sistema linfático, carcinoma gástrico, carcinoma de laringe y carcinoma de pulmón. Otro grupo preferido de cáncer es el de leucemia monocítica, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón a células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastoma y carcinoma de mama.

15 También se incluye el uso de los compuestos de fórmula 1 y/o sus sales, tautómeros y solvatos fisiológicamente aceptables para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento y/o el control de una enfermedad tumoral en un mamífero, en donde se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención a un animal enfermo en necesidad de dicho tratamiento. La cantidad terapéutica depende de la enfermedad particular y esta puede ser determinada fácilmente por una persona con experiencia en el arte.

20 Los compuestos se prefieren particularmente para su uso en el tratamiento de una enfermedad, en donde la enfermedad cancerosa es un tumor sólido.

25 El tumor sólido preferiblemente se selecciona del grupo de los tumores de células escamosas de vejiga, de estómago, de riñón, de cabeza y cuello, de esófago, de cervix, de tiroides, de intestino, de hígado, de cerebro, de próstata, de tracto urogenital, de sistema linfático, de estómago, de laringe y/o de pulmón.

El tumor sólido también se selecciona preferiblemente del grupo de adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón a células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastoma, carcinoma de colon y carcinoma de mama.

30 Además los compuestos se pueden usar preferiblemente para el tratamiento de un tumor de la sangre del sistema inmune, preferiblemente para el tratamiento de un tumor que se selecciona del grupo de leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfocítica aguda y/o leucemia linfocítica crónica.

La invención además se relaciona con los compuestos de la presente invención para usar para el tratamiento de patologías óseas, en donde la patología ósea se selecciona del grupo de osteosarcoma, osteoartritis y raquitis.

35 Los compuestos de Fórmula I de acuerdo a la reivindicación 1 también se pueden administrar junto con otros terapéuticos bien conocidos que son particularmente útiles para la condición que se está tratando. Los presentes compuestos también son adecuados para su combinación con agentes anticancerosos conocidos. Entre estos agentes anticancerosos conocidos se incluye a los siguientes: moduladores de receptores de estrógenos, moduladores de receptores de andrógenos, moduladores de receptores retinoides, citotóxicos, agentes antiproliferativos, inhibidores de prenil proteína transferasa, inhibidores de HMG-CoA reductasa, inhibidor de proteasa de HIV, inhibidor de transcriptasa reversa así como también otros inhibidores de angiogénesis. Los presentes compuestos son particularmente útiles para su uso junto con radioterapia. Los "moduladores de receptores de estrógenos" se refieren a compuestos que interfieren o inhiben la unión del estrógeno a su receptor, y independientemente de su mecanismo. Entre los moduladores de receptores de estrógeno se incluye a por ejemplo tamoxifeno, raloxifeno, idaxifeno, LY353381, LY 117081, taremifeno, fulvestrant, propanoato de 4-[7-(2,2-dimetil-1-oxopropoxi-4-metil-2-[4-[2-(1-piperidinil)-etoxi]fenil]-2H-1-benzopiran-3-il]fenil-2,2-dimetilo, 4,4'- dihidroxibenzafenan-2,4-dinitrofenilhidrazona y SH646, a título enunciativo no taxativo.

40 Los "moduladores de receptores de andrógenos" se refieren a compuestos que interfieren o que inhiben la unión de los andrógenos a su receptor, independientemente de su mecanismo. Entre los moduladores de receptor de andrógenos se incluye a por ejemplo finasterida y otros inhibidores de 5 α -reductasa, nilutamida, flutamida, bicalutamida, liarozal y Abiraterano acetato.

45 Los "moduladores de receptores retinoides" se refieren a compuestos que interfieren o que inhiben la unión de los retinoides a su receptor independientemente de su mecanismo. Entre dichos moduladores de receptores

retinoides se incluye a por ejemplo bexaroteno, tretinaína, ácido 13-cis-retinoico, ácido 9-cis-retinoico, α -difluorometilornitina, ILX23-7553, trans-N-(4'-hidroxifenil)retinamida y N-4-carboxifenil-retonamida.

5 Los "citotóxicos" se refieren a compuestos que resultan principalmente en muerte celular mediante la acción directa sobre la función celular o que inhiben o interfieren con la meiosis celular, incluyendo los agentes alquilantes, factores de necrosis tumoral, agentes intercalantes, inhibidores de microtúbulos e inhibidores de topoisomerasa.

10 Entre los citotóxicos se incluye por ejemplo a tirapazimina, sertenef, caquectina, ifosfamida, tasonermina, ionidamina, carboplatina, altretamina, prednimustina, dibromodulcit, ranimustina, fotemustina, nedaplatino, oxaliplatino, temozolomida, heptaplatino, estramustina, improsulfan-tosilato, trofosfamida, nimustina, dibrospidio-cloruro, pumitepa, lobaplatino, satraplatino, profiromicina, cisplatino, irofulven, dexifosfamida, cis-
 15 amindicloro-(2-metilpiridin)platino, bencilguanina, glufosfamida, GPX100, (trans,trans,trans)-bis-mu-(hexan-1,6-diamin)-mu-[diamin-platino(II)]bis[diamin-(cloro)platino(II)]-tetracloruro, diarizidinilepermina, trióxido de arsénico, 1-(11-dodecilamino-10-hidroxiundecil)-3,7-dimetilxantina, zorubicina, idarubicina, daunorubicina, bisantreno, mitoxantrona, pirarubicina, pinafide, valrubicina, amrubicina, antineoplaston, 3'-desamino-3'-morfolino-13-desoxo-10-hidroxicarminomicina, anamicina, galarubicina, elinafide, MEN10755 y 4-desmetoxi-3-desamino-3-aziridinil-4-metilsulfonildaunorubicina (véase WO 00/50032), a título enunciativo no taxativo.

20 Entre los inhibidores de microtúbulos se incluye a por ejemplo paclitaxel, Vindesin-sulfato, 3',4'-dideshidro-4'-desoxi-8'-norvincalécoblastina, docetaxol, rhizoxina, dolastatina, mivobulin-isetionato, auristatina, cemadotina, RPR109881, BMS184476, vinflunina, criptoficina, 2,3,4,5,6-pentafluoro-N-(3-fluoro-4-metoxifenil)benzolsulfonamida, anhidrovinblastina, N,N-dimetil-L-valil-L-valil-L-valil-L-prolin-L-proin-
 25 t-butilamida, TDX258 y BMS188797.

Los inhibidores de topoisomerasa son por ejemplo topotecán, hicaptamina, irinotecán, rubitecán, 6-
 30 etoxipropionil-3',4'-O-exo-benciliden-cartreusina, 9-metoxi-N,N-dimetil-5-nitropirazolo[3,4,5-k]acridin-2-(6H)propanamina, 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]-quinolin-10,13(9H,15H)-diona, lurtotecán, 7-[2-(N-isopropilamino)etil]-
 (20S)-camptotecina, BNP1350, BNP11100, BN80915, BN80942, etopósido-fosfato, tenipóxido, sobuzoxano, 2'-
 35 dimetilamino-2'-desoxi-etopósido, GL331, N-[2-(dimetilamino)etil]-9-hidroxi-5,6-dimetil-6H-pirido[4,3-b]carbazol-1-carboxaimda, 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-hexohidro-furo(3',4':6,7)nafto(2,3-d)-1,3-dioxol-6-ona, 2,3-(metilendioxi)-5-metil-7-
 40 hidroxi-8-metoxibenzo[c]fenantridinio, 6,9-Bis[(2-aminoetil)amino]benzo-[g]isoquinolin-5,10-diona, 5-(3-aminopropilamino)-7, 10-dihidroxi-2-(2-hidroxi-etil-aminometil)-6H-pirazolo[4,5, 1-de]acridin-6-ona, N-[1-[2(dietilamino)etilamino]-7-metoxi-9-oxo-9H-tioxanten-4-ilmetil]formamida, N-(2-(dimetil-amino)-etil)acridin-4-carboxamida, 6-[[2-(dimetilamino)-etil]amino]-3-hidroxi-7H-indeno[2, 1-c]quinolin-7-on y demiensa.

Entre los "agentes antiproliferativos" se incluye a ARN antisentido o oligonucleótidos de ADN tales como
 35 G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 y INX3001, así como también antimetabolitos tales como enocitabina, carmofur, tegafur, pentostatina, doxifluridina, trimetrexato, fludarabina, capecitabina, galocitabina, citarabina-ocfosfato, fosteabina-sódico hidratado, raltitrexed, paltitrexid, emitofur, tiazofurina, decitabina, nolatrexed, pemetrexed, nelzarabina, 2'-desoxi-2'-metilidencitidina, 2'-fluorometilen-2'-desoxicididina, N-[5-(2,3-dihidrobenzofuril)sulfonil]-N'-(3,4-diclorofenil)urea, N6-[4-desoxi-4-[N2-[2(E),4(E)-tetradecadienoil]glicilamino]-L-
 40 glicero-B-L-mano- heptopiranosil]adenina, apidina, ecteinascidina, troxacitabina, ácido 4-[2-amino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidro-3H-pirimidino[5,4-b][1,4]tiazin-6-il-(S)-etil]-2,5-tienoil-L-glutámico, aminopterina, 5-flurouracilo, alanosina, acetato de 11-acetil-8-(carbamoiloxi-metil)-4-formil-6-metoxi-14-oxa-1,11-diazatetraciclo(7.4.1.0.0)-tetradeca-2,4,6-trien-9-ilo, swainsonina, lometrexol, dexrazoxano, metioninasa, 2'-cian-2'-desoxi-N4-paimitoil-1-B-D-arabinofuranosilcitosina y 3-aminopiridin-2-carboxaldehído-tiosemicarbazona. Los "agentes
 45 antiproliferativos" comprenden también a otros anticuerpos monoclonales contra factores de crecimiento que se han citado como "inhibidores de angiogénesis", tales como trastuzumab, así como también genes supresores tumorales tales como p53, que se pueden administrar mediante transferencia génica mediada por virus recombinante (véase por ejemplo la Patente de los EE.UU. No. 6,069, 134).

50 Los compuestos de Fórmula I se pueden combinar en forma preferida, pero no excluyente, con los fármacos de la siguiente Tabla 1.

Tabla 1.		
Agentes alquilantes	Ciclofosfamida	Lomustina

ES 2 644 128 T3

	<p>Busulfán Ifosfamida Melfalan Hexametilmelamina Tiotepa Clorambucil Dacarbazina Carmustina</p>	<p>Procarbazina Altretamina Estramustinfosfato Mecloroetamina Estreptozocina Temozolomid Semustina</p>
Agentes de platino	<p>Cisplatino Oxaliplatino Espiropatino Carboxifalatoplatino Tetraplatino Ormiplatino Iproplatino</p>	<p>Carboplatino ZD-0473 (AnorMED) Lobaplatino (Aetema) Satraplatino (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)</p>
Antimetabolitos	<p>Azacidina Gemcitabina Capecitabina 5-Fluorouracilo Floxuridina 2-clordesoxiadenosina 6-Mercaptopurina 6-Tioguanina Citarabina 2-Fluorodesoxicidina Metotrexato Idatrexato</p>	<p>Tomudex Trimetrexato Desoxicoformicina Fludarabina Pentostatina Raltitrexed Hidroxicarbamida Decitabina (SuperGen) Clofarabina (Bioenvision) Irofulven (MGI Pharrna) DMDC (Hoffmann-La Roche) Etinilcicidina (Taiho)</p>
Inhibidores de Topoisomerasa	<p>Amsacrina Epirubicina Etopósido Tenipósido o Mitoxantrón Irinotecán (CPT-11) 7-Etil-10-hidroxicamptotecina Topotecán</p>	<p>Rubitecn (SuperGen) Exatecanmesyilato (Daiichi) Quinamed (ChemGenex) Gimatecán (Sigma- Tau) Diflomotecán (Beaufour- Ipsen) TAS-103 (Taiho)</p>
	<p>Dexrazoxanet (TopoTarget) Pixantrón (Novuspharrna) análogo de Rebecamicina (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma)</p>	<p>Elsamitrucina (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)</p>

ES 2 644 128 T3

Antibióticos Antitumorales	Dactinomicina (Actinomicina D) Doxorubicina (Adriamicina) Deoxirubicina Valrubicina Daunorubicina (Daunomicina) Epirubicina Terarubicina Idarubicina Rubidazona Plicamicinap Porfiromicina Cianomorfolinodoxorubicina Mitoxantrón (Novantron)	Amonafid Azonafid Anthrapirazol Oxantrazol Losoxantron Bleomicina sulfato (Blenoxan) Bleomicina ácido Bleomicina A Bleomicina B Mitomicina C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
Agentes Antimitóticos	Paclitaxel Docetaxel Colchicina Vinblastina Vincristina Vinorelbina Vindesina Dolastatina 10 (NCI) Rizoxina (Fujisawa) Mivobulina (Warner-Lambert) Cemadotina (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) Epotilón B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) Criptoficina 52 (Eli Lilly) Vinflunina (Fabre) Auristatina PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexina (Protarga)	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) Combretastatins A4 (BMS) Isohomohalicondrin-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paclitaxel (Enzon) AZ10992 (Asahi) IDN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) Azaepotilón B (BMS) BNP-7787 (BioNumerik) CA-4-Profármaco Dolastatina-10 (NrH) CA-4 (OXiGENE)
Inhibidores de Aromatasa	Aminoglutetimida Letrozol Anastrozol Formestano	Exemestano Atamestano (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
Inhibidores de timidilato sintasa	Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Nolatrexed (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)

ES 2 644 128 T3

Antagonistas de ADN	Trabectedina (PharmaMar) Glufosfamida (Baxter International) Albúmina + 32P (Isotope Solutions) Timectacina (NewBiotics) Edotretotide (Novartis)	Mafofamida (Baxter International) Apaziqon (Spectrum Pharmaceuticals) O6-Bencilguanina (Paligent)
Inhibidores de farnesiltransferasa	Arglabina (NuOncology Labs) 43-9006 (Bayer)	Ionafarnib (Schering-Plough) Tipifarnib (Johnson & BAY-Johnson) Perililalcohol (DOR BioPharma)
Inhibidores de bombas	CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG) Zosuquidar-trihidrocloruro (Eli Lilly) Biricodar-dicitrato (Vertex)	
Inhibidores de histona acetiltransferasa	Tacedinalina (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Pivaloioximetilbutirato (Titan) Depsipéptido (Fujisawa)
Inhibidores de metaloproteínasa Inhibidores de ribonucleósido reductasa	Neovastat (Aeterna Laboratories) Marimastat (British Biotech) Maltolato de galio (Titan) Triapina (Vion) Tezacitabina (Aventis) Didox (Molecules for Health)	CMT -3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech)
Agonistas/antagonistas de TNF-alfa	Virulizina (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Revimid (Celgene)
Antagonistas de receptor de endotelina A	Atrasentano (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Agonistas de receptor de ácido retinoico	Fenretinid (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoína (Ligand)
Inmunomoduladores	Interferón Oncophage (Antigenics) GMK (Progenics) Adenokarzinom-Impfstoff (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma)	Terapia con Dexosom (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) Vacuna para cáncer (Intercell)

ES 2 644 128 T3

	JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Synchronvax-Vacunas (CTL Immuno) Vacunas para Melanoma (CTL Immuno) Vacunas para p21-RAS (GemVax)	Norelin (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) !3-Aletina (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
Agentes hormonales y antihormonales	Estrógenos, Estrógenos conjugados, Etinilestradiol Clortrianiseno Idenestrol Hidroxiprogesterona caproato Medroxiprogesterona Testosterona Testosterona propionato Fluoximesterona Metiltestosterona Dietilestilbestrol Megestrol Tamoxifeno Toremofina Dexametasona	Prednisona Metilprednisolona Prednisolona Aminoglutetimida Leuprolida Goserelina Leuporelina Bicalutamida Flutamida Octreotido Nilutamid Mitotano P-04 (Novogen) 2-metoxiestradiol (EntreMed) Arzoxifeno (Eli Lilly)
Agentes fotodinámicos	Talaporfin (Light Sciences) Theralux (Theratechnologies) Motexafin-Gadolinium (Pharmacyclics)	Pd-Bacteriopheophorbid (Yeda) Lutecio-Texafirina (Pharmacyclics) Hipericina
Inhibidores de tirosina quinasa	Imatinib (Novartis) Leflunomida (Sugen/Pharmacia) ZD1839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene Science) Canertjnib (Pfizer) Squalamina (Genaera)	Kahalid F (PharmaMar) CEP-701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Phenoxodiol O
	SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PK1166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	Trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)
Agentes varios	SR-27897 (inhibidor de CCK-A,	BCX-1777 (inhibidor de PNP,

	<p>Sanofi-Synthelabo) Tocladesina (agonista de AMP cíclico, Ribapharm) Alvocidib (inhibidor de CDK, Aventis) CV-247 (inhibidor de COX-2, Ivy Medical) P54 (inhibidor de COX-2-, Phytopharm) CapCell™ (estimulante de CYP450, Bavarian Nordic) GCS-100 (antagonista de gal3, GlycoGenesys) G17DT-inmunógeno (inhibidor de gastrina, Aphton) Efaproxiral (oxigenador, Allos Therapeutics) PI-88 (inhibidor de heparanasa, Progen) Tesmilifeno (antagonista de histamina, YM BioSciences) Histamina (agonista de receptor H2 de histamina, Maxim) Tiazofurina (inhibidor de IMPDH, Ribapharm) Cilengitid (antagonista de Integrina, Merck KGaA) SR-31747 (antagonista de IL-1, Sanofi-Synthelabo) CCI-779 (inhibidor de mTOR-quinasa, Wyeth) Exisulind (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways) CP-461 (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways) AG- 2037 (inhibidor de GART, Pfizer) WX-UK1 (inhibidor de activador de plasminógeno, Willex) PBI-1402 (estimulante de PMN, Prometic LifeSciences) Bortezomib (inhibidor de proteasoma, Millennium) SRL-172 (estimulante de células T, SR Pharma) TLK-286 (inhibidor de glutatión-S-transferasa, Telik)</p>	<p>BioCryst) Ranpirnasa (estimulante de ribonucleasa, Alfacell) Galarubicina (inhibidor de la síntesis de ARN, Dong-A) Tirapazamina (agente reductor, SRI International) N-acetilcisteína (Agente reductor, Zambon) R-Flurbiprofeno (inhibidor de NFkappaB, Encore) 3CPA (inhibidor de NF-kappaB, Active Biotech) Seocalcitol (agonista de receptor de vitamina D, Leo) 131-I-TM-601 (antagonista de ADN, TransMolecular) Eflornitina (inhibidor de ODC, ILEX Oncology) Ácido minodrónico (inhibidor de osteoclastos, Yamanouchi) Indisulam (estimulante de p53, Eisai) Aplidina (inhibidor de PPT, PharmaMar) Rituximab (anticuerpo anti-CD20, Genentech) Gemtuzumab (anticuerpo anti-CD33, Wyeth Ayerst) PG2 (estimulante de hematopoyesis, Pharmagenesis) Immunol™ (triclosano- oral, Endo) Triacetiluridina (profármaco de uridina, Wellstat) SN-4071 (agente para sarcoma, Signature BioScience) TransMID-107™ (inmunotoxina, KS Biomedix)</p>
--	---	---

	<p>PT-100 (agonista de factor de crecimiento, Point Therapeutics) Midostaurina (inhibidor de PKC, Novartis) Briostatina-1 (estimulante de PKC, GPC Biotech) CDA-II (promotor de apoptosis, Everlife) SDX-101 (promotor de apoptosis, Salmedix) Ceflatonina (promotor de apoptosis, ChernGenex), PCK-3145 (promotor de apoptosis, Procyon) Doranidazol (promotor de apoptosis, Pola) CHS-828 (agente citoquímico, Leo) ácido trans-retinoico (diferenciador, NIH) MX6 (promotor de apoptosis, MAXIA) Apomina (promotor de apoptosis, ILEX Oncology) Urocidina (promotor de apoptosis, Bioniche) Ro-31-7453 (promotor de apoptosis, La Roche) Brostalicina (promotor de apoptosis, Pharmacia)</p>

Dicho tratamiento combinado puede conseguirse con una dosificación simultánea, sucesiva o separada de los componentes individuales del tratamiento. Dichos productos de combinación emplean los compuestos de acuerdo a la invención.

5 **Prueba para la inhibición de IKKε**

Ensayo de IKKε - quinasa (IKK épsilon)

Resumen

El ensayo de quinasa se lleva a cabo en placas de ensayo de 384 pocillos (por ejemplo para medida con Topcount).

- 10 Se incuban IKKε 1 nM, péptido IκBα (19-42) (Biotina-C6-C6-GLKKERLLDDRHDSGLDSMKDEE) biotinilado 800 nM y ATP 10 μM (con agregado de 0,3 μCi de ³³P-ATP/pocillo) en un volumen total de 50 μl (MOPS 10 mM, acetato de Mg 10 mM, EGTA 0,1 mM, ditiotreitól 1 mM, 0,02 % de Brij35, 0,1 % de BSA, 0,1 % de BioStab, pH 7,5) con o sin compuesto de prueba durante 2 horas a 30°C. La reacción se finaliza con 25 μl de EDTA 200 mM. Después de 30 min a temperatura ambiente se elimina el líquido y se lava cada pocillo tres veces con 100 μl de solución de cloruro de sodio al 0,9%. La reacción inespecífica se determina en presencia de MSC2119074 (BX- 795) 3 μM. La radiactividad se mide con un equipo Topcount (PerkinElmer). Los resultados (por ejemplo los valores de IC50) se calculan con programas de computadora de disponibles en el departamento de IT (por ejemplo AssayExplorer, Symyx).
- 15

Prueba para la inhibición de TBK1

20 **Prueba enzimática**

Resumen

El ensayo de quinasa se lleva a cabo como ensayo en placa de 384 pocillos (por ejemplo para medida en Topcount).

- 25 Se incuban quinasa de unión a TANK 0,6 nM (TBK1), péptido (Biotina-Ah-Ah-AKPKGNKDYHLQTCGSLAYRRR) biotinilado de MELK 800 nM y ATP 10 μM (con agregado de 0,25 μCi de ³³P-ATP/pocillo) en un volumen total de 50 μl (MOPS 10 mM, Mg-acetato 10 mM, EGTA 0,1 mM, DTT 1 mM, 0,02 % de Brij35, 0,1 % de BSA, pH 7,5) con o sin compuesto de prueba durante 120 Min a 30°C. La reacción se detiene con 25 μl de EDTA 200 mM. Después de 30 minutos a temperatura ambiente se elimina el líquido y se lava cada pocillo tres veces con 100 μl de solución de cloruro de sodio al 0,9%. La reacción inespecífica se mide en presencia de 100 nM de estaurosporina. La radiactividad se mide en un equipo Topcount (PerkinElmer). Los resultados (por ejemplo valores de IC₅₀) se calculan con programas de computadora de
- 30

disponibles en el departamento de IT (por ejemplo AssayExplorer, Symyx).

Prueba celular

Inhibición de respuesta a dosis de Phospho-IRF3 @ Ser 386

célula/MDAMB468/INH/PHOS/IMAG/pIRF3

5 1. Alcance

A pesar de que TBK1 y IKKε son conocidas principalmente como sustancias claves de la respuesta inmunológica innata, los hallazgos recientes muestran un rol para la TBK1 y la IKKε en la transformación oncogénica inducida por Ras. La TBK1 se identificó como efector de RaiB en la vía de Ras-like (Ral)-Guanine Nucleotide Exchange Factor (GEF), que se requiere para la transformación inducida por Ras. La TBK1 activa directamente a IRF3 que se homodimeriza por fosforilación y se transloca al núcleo en donde activa procesos asociados con la inflamación, la regulación inmunológica, la supervivencia celular y la proliferación.

Este ensayo se diseñó para estudiar la eficacia/potencia de los compuestos inhibidores de TBK1/IKKε en base a la detección inmunocitoquímica de Fosfo-IRF3 localizada en el núcleo, un blanco directamente posterior a TBK1. El tratamiento con poliinosina-ácido policitidílico (poli(I:C), un análogo sintético del ARN de doble hebra (ARNdh), un patrón molecular asociado con la infección viral y reconocido por el receptor similar a Toll 3 (TLR3), se usa para inducir la actividad de TBK1/IKKε y la fosforilación de IRF3 en la Ser386.

15 2. Resumen del ensayo

Día 1: se despegan las células MDA-MB-468 con hiQ-Tase, se cuentan y se siembran en una placa de 384 pocillos con superficie TC y fondo transparente con una densidad de 10 000 células por pocillo en un volumen total de 35 µl de medio completo. Como alternativa, las células se siembran directamente a partir de viales de vidrio congelados.

Día 2: se pre tratan las células con los compuestos inhibidores durante una hora antes de la estimulación con poli(I:C). Después de una incubación de 2 h con poli(I:C), se fijan las células en (Para)formaldehído (PFA) y se permeabilizan con metanol (MeOH). Luego se plaquean las células y se incuban con un anticuerpo anti-pIRF3- a 4°C durante una noche.

Día 3: se elimina el anticuerpo primario por lavado, y se agrega un anticuerpo secundario conjugado con Alexafluor488, se marcan las células por contraste con yoduro de propidio, seguido por adquisición de imágenes con un IMX Ultra High Content Reader.

30 3. Reactivos, materiales

Células: ATCC HTB 132, Burger Lab (MP-CB 2010-327 o MDA-MB-468 / 10)

Medio de plaqueo = medio de cultivo:

RPMI 1640, Invitrogen # 31870

10% de FCS, Invitrogen # 10270-106

2 mM Glutamax, Invitrogen #35050-038 1 mM piruvato de sodio, Invitrogen # 11360

35 1% de Pen / Estrep a 37°C, 5% de CO₂

Placas: placas de cultivo celular de 384 pocillos negras / con fondo transparente, Falcon #35 3962 o Greiner #781090

Subcultivo: hiQ-Tase, Thermo Scientific (HiClone) # SV30030.01

Otros reactivos:

40 poli(I:C) (LMW), Invitrogen # tlr-picw (20 mg/ml solución madre preparada en PBS estéril, desnaturalizar durante 30 min a 55°C baño de agua, enfriar lentamente a RT, almacenar en alícuotas a -20°C)

ES 2 644 128 T3

Inhibidores de referencia: MSC2119074A-4 = BX-795 (IC₅₀ : 200-800nM)

Control de inhibición: MSC2119074A-4 10 µM = BX-795

Control neutro: DMSO al 0,5%

Una curva de respuesta a dosis de 10 puntos con MSC2119074A-4 = BX-795 contenida en cada ensayo

5 Hepes, Merck #1.1011°

PBS 1x DPBS, Invitrogen # 14190

Formaldehído (libre de metanol, 16%, calidad EM ultra pura), Polysciences # 18814 (Lagerung RT), concentración final: 4%

Metanol, Merck # 1.06009.1011 (pre enfriado a -20°C)

10 Suero de cabra, PAA # 815-035 (Almacenado a 4°C, a largo plazo a -20°C), Concentración final: 10%

BSA (libre de IgG y proteasas, al 30%), US-Biological # A1317 (almacenamiento a 4°C, almacenamiento a largo plazo a -20°C), concentración final: 2%

Detergente Tween 20, Calbiochem # 655204 (almacenamiento a RT), (solución madre al 10% preparada en agua; concentración final: 0,1%)

15 MAK anti-pIRF-3 de conejos, Epitomics # 2526-B (almacenamiento a -20°C), concentración final: 1:2000 en PBS / 2% de BSA

Anticuerpo de cabra anti-488 de conejo marcado con Alexa Flúor, Invitrogen # A 11034 o # A 11008 (almacenamiento a 4°C, en la oscuridad), concentración final: 1:2000 en PBS / 2% de BSA / 0,1% de Tween

20 Ioduro de propidio (PI), Fluka # 81845, 1 mg/ml en H₂O (almacenamiento a 4°C, en la oscuridad), concentración final: 0,2 µg/ml

4. Protocolo

sembrar 10 000 células/pocillo/35 µl de RPMI completo + 10% de FCS en placa de cultivo celular de 384 pocillos con negras/fondo transparente



25 incubar 2 horas a temperatura ambiente en mesada, seguido por incubación adicional durante 22 h a 37°C, 5 % de CO₂ y 90 % de HR



tratamiento con compuesto: agregar 5 µl de los compuestos pre diluidos, estándar o reactivos de control (concentración 8X)

30 diluir la solución madre de compuesto en DMSO, en Hepes 20 mM pH 7,2; concentración final de DMSO: 0,5%

diluir en forma seriada el compuesto de la solución madre a 10 mM (Remp) en pasos de 10, 3,16 veces en DMSO

30 µM 9,49 µM 3 µM 0,95µM 0,3µM 0,095µM 0,03µM 0,0095 µM 0,003 µM 0,00095 µM

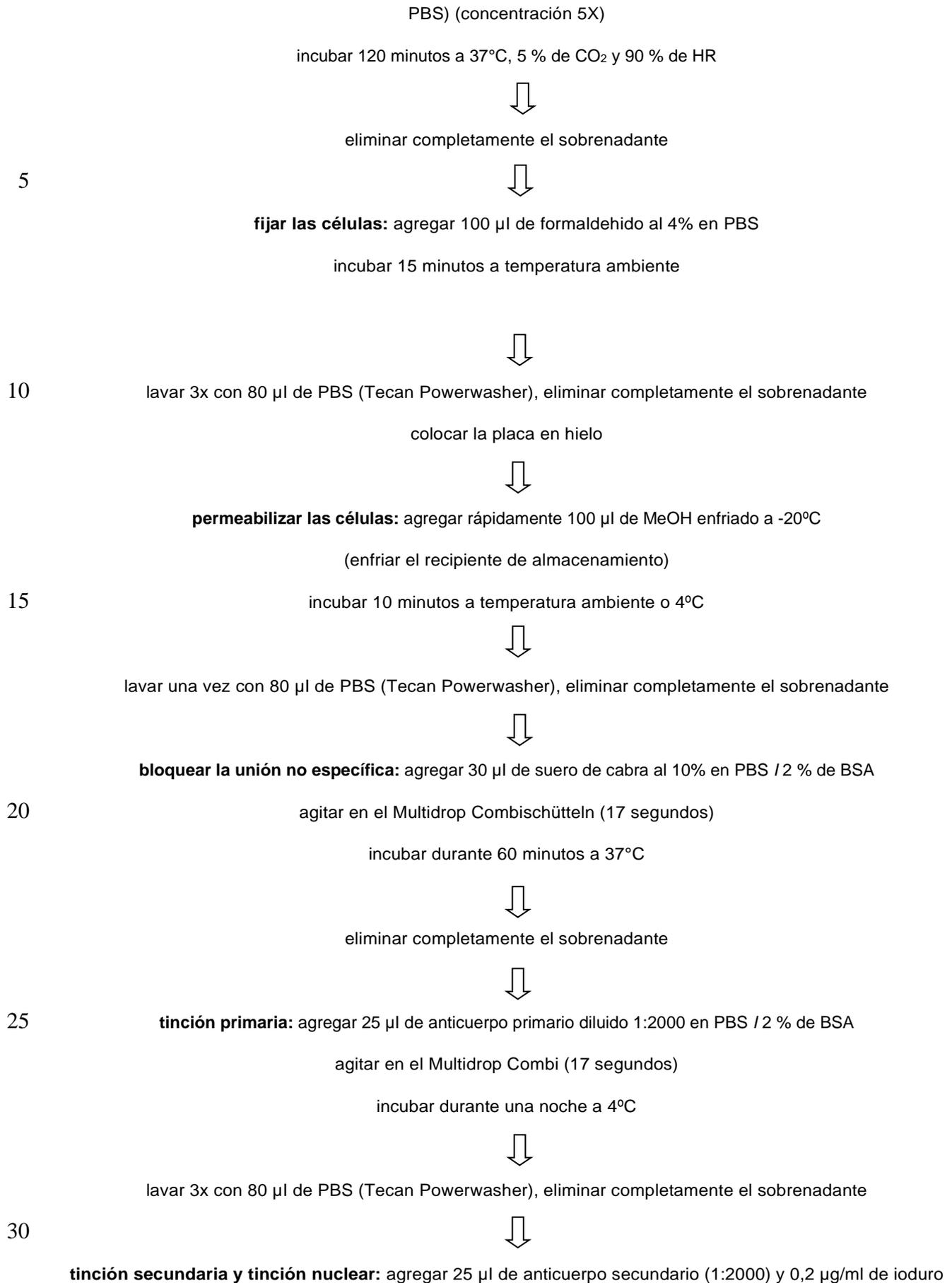
incubar 60 minutos a 37°C, 5 % de CO₂ y 90 % de HR



35 **tratamiento de estimulación:** agregar a todos los pocillos excepto el control sin estimulación, 10 µl

de poli(I:C), de manera de conseguir una concentración final de 100 µg/ml (solución madre 20 mg/ml 1:40 en

ES 2 644 128 T3



ES 2 644 128 T3

de propidio en PBS / 2 % de BSA / 0,1% de Tween

agitar en el Multidrop Combi (17 segundos), incubar 75 minutos a 37°C



lavar 3x con 80 µl de PBS (Tecan Powerwasher), eliminar completamente el sobrenadante

5



agregar 80 µl de PBS en todos los pocillos



sellar las placas con sello adhesivo transparente



10

capturar imagen en IMX Ultra (Metaexpress 3.1. Scan-Configuración TBK_ 10x_pin8)



analizar la imagen (Metaexpress 3.1. <cell scoring>, TBK1-Cellscoring)



analizar los datos e informar con Assay-Explorer

15 **Condiciones de HPLC/HPLC-MS**

El tiempo de retención R_t [min] se determina por HPLC:

Columna: Chromolith SpeedROD RP-18e, 50 x 4.6 mm²

Gradiente: A:B = 96:4 a 0:100

Velocidad de flujo: 2.4 ml/min

20 Eluyente A: agua + 0.05 % de ácido fórmico,

Eluyente B: acetonitrilo + 0.04 % de ácido fórmico

Longitud de onda: 220 nm

MS: modo positivo

Ejemplos

25 Esquema de síntesis 1

Vía sintética general para los compuestos de Fórmula I, en donde X = CH.

diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan, se filtran y se evaporan. El residuo se purifica por cromatografía si es necesario.

Preparación de los compuestos de Fórmula I de acuerdo a la reivindicación 1 de acuerdo a instrucciones generales para la reacción de Buchwald-Hartwig

- 5 2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-5-{2-[1-(3-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilamino]-piridin-4-il}-benzoni-trilo ("A1")
- Con la 1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-4-amina se obtiene el producto deseado con un rendimiento de 44%; HPLC-MS Rt. [min] 2.345; HPLC-MS [M+H] 506; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9.47 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.35 (d, J= 2.4, 1H), 8.23 (m, 2H), 8.14 (dd, J= 9.0, 2.4, 1H), 8.08 (d, J= 6.6, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.81 (t, J= 8.3, 1H), 7.72 (d, J= 7.7, 1H), 7.56 (d, J= 9.1, 1H), 7.5 - 7.43 (m, 2H), 4.97 (tt, J= 7.8, 3.7, 1H), 3.93 - 3.85 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 2.11 - 2.01 (m, 2H), 1.72 (m, 2H).
- 10 5-{2-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-ilamino]-piridin-4-il}-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzoni-trilo ("A2")
- Con clorhidrato de 1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-ilamina se obtiene el producto deseado con un rendimiento de 6.7%; HPLC-MS Rt. [min] 1.235; HPLC-MS [M+H] 459; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9.49 (s, 1H), 8.27 (d, J= 2.4, 1H), 8.12 - 8.06 (m, 2H), 8.01 (d, J= 6.4, 1H), 7.73 (d, J= 4.0, 1H), 7.52 (d, J= 9.2, 1H), 7.41 - 7.37 (m, 2H), 4.96 (m, 1H), 4.61 - 4.50 (m, 1H), 3.96 - 3.87 (m, 2H), 3.69 - 3.52 (m, 5H), 3.33 - 3.16 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.39 - 2.18 (m, 4H), 2.08 (m, 2H), 1.76 (m, 2H).
- 15 5-[2-([3,3']Bipiridinil-6-ilamino)-piridin-4-il]-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzoni-trilo ("A3")
- Con [3,3']Bipiridinil-6-ilamina se obtiene el producto deseado con un rendimiento cuantitativo; HPLC-MS Rt. [min] 1.492; HPLC-MS [M+H] 450; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 11.36 (s, 1H), 9.06 (d, J= 1.9, 1H), 8.77 (d, J= 2.4, 1H), 8.70 (dd, J= 5.0, 1.4, 1H), 8.41 (d, J= 6.0, 1H), 8.38 - 8.30 (m, 2H), 8.25 (d, J= 2.4, 1H), 8.10 (dd, J= 8.9, 2.4, 1H), 7.79 (d, J= 0.8, 1H), 7.71 (dd, J= 8.0, 5.0, 1H), 7.64 (d, J= 8.8, 1H), 7.61 - 7.52 (m, 2H), 4.96 (m, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.6 (m, 2H), 2.11 - 1.98 (m, 2H), 1.77 - 1.63 (m, 2H).
- 20 5-[2-(5-metil-isoxazol-3-ilamino)-piridin-4-il]-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzoni-trilo ("A4")
- Con el 5-metil-isoxazol-3-ilamina se obtiene el producto deseado con 30% de rendimiento; HPLC-MS Rt. [min] 1.934; HPLC-MS [M+H] 377; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9.81 (s, 1H), 8.26 (d, J= 5.3, 1H), 8.08 (d, J= 2.4, 1H), 7.96 (dd, J= 8.9, 2.4, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.51 (d, J= 9.1, 1H), 7.22 (dd, J= 5.3, 1.6, 1H), 6.38 (d, J= 0.6, 1H), 4.90 (m, 1H), 3.93 - 3.81 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 1.68 (m, 2H).
- 25 5-[2-(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-piridin-4-il]-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzoni-trilo ("A5")
- Con la 1-metil-1H-pirazol-3-amina se obtiene el producto deseado con un rendimiento cuantitativo; HPLC-MS Rt. [min] 1.558; HPLC-MS [M+H] 376; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 11.08 (br, 1H), 8.28 - 8.22 (m, 2H), 8.07 (dd, J= 9.0, 2.4, 1H), 7.76 (d, J= 2.2, 1H), 7.57 (d, J= 9.1, 1H), 7.50 (d, J= 1.3, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 1H), 6.20 (d, J= 2.3, 1H), 5.00 - 4.88 (m, 1H), 3.94 - 3.81 (m, 5H), 3.56 (m, 2H), 2.10 - 1.97 (m, 2H), 1.77 - 1.63 (m, 2H).
- 30 5-[2-(2-furan-2-ilmetil-2H-pirazol-3-ilamino)-piridin-4-il]-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzoni-trilo ("A6")
- Con la 2-furan-2-ilmetil-2H-pirazol-3-ilamina se obtiene el producto deseado con 55% de rendimiento; HPLC-MS Rt. [min] 1.908; HPLC-MS [M+H] 442; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8.87 (s, 1H), 8.17 (d, J= 5.3, 1H), 8.06 (d, J= 2.4, 1H), 7.93 (dd, J= 8.9, 2.4, 1H), 7.52 (dd, J= 1.8, 0.8, 1H), 7.48 (d, J= 9.1, 1H), 7.39 (d, J= 6.9, 1H), 7.11 (dd, J= 5.4, 1.6, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.95 - 4.83 (m, 1H), 3.94 - 3.83 (m, 2H), 3.59 - 3.51 (m, 2H), 2.08 - 1.95 (m, 2H), 1.72 - 1.60 (m, 2H).
- 35 5-[2-(5-morfolin-4-il-piridin-2-ilamino)-piridin-4-il]-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzoni-trilo ("A7")
- Con la 5-morfolin-4-il-piridin-2-ilamina se obtiene el producto deseado con 23% de rendimiento; HPLC-MS Rt. [min] 1.682; HPLC-MS [M+H] 458; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 11.33 (s, 1H), 8.34 (d, J= 6.3, 1H), 8.24 (t, J= 7.8, 1H), 8.08 (dd, J= 9.0, 2.4, 1H), 7.95 (d, J= 2.9, 1H), 7.81 (d, J= 7.2, 1H), 7.58 (d, J= 9.1, 1H), 7.55 - 7.46 (m, 2H), 7.33 (d, J= 9.2, 1H), 5.01 - 4.88 (m, 1H), 3.93 - 3.83 (m, 2H), 3.81 - 3.71 (m, 4H), 3.61 - 3.51 (m, 4H), 3.20 - 3.11 (m, 2H), 2.10 - 1.99 (m, 2H), 1.74 - 1.63 (m, 2H).
- 40 45

5-[2-(1-fenil-1H-pirazol-4-ilamino)-piridin-4-il]-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzonitrilo ("A8")

Con la 1-fenil-1H-pirazol-4-amina se obtiene el producto deseado con 46% de rendimiento; HPLC-MS Rt. [min] 1.977; HPLC-MS [M+H] 438; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9.45 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.17 (dd, J= 5.5, 4.3, 2H), 8.01 (dd, J= 8.9, 2.2, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.82 (d, J=7.8, 2H), 7.54 – 7.47 (m, 3H), 7.30 (t, J=7.4, 1H), 7.17 – 7.05 (m, 2H), 4.99 – 4.86 (m, 1H), 3.93 – 3.80 (m, 2H), 3.60 – 3.49 (m, 2H), 2.11 – 1.97 (m, 2H), 1.75 – 1.61 (m, 2H).

5-[2-[5-(1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamino]-piridin-4-il]-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzonitrilo ("A9")

Con el éster tert.-butílico de ácido 4-(6-amino-piridin-3-il)-pirazol-1-carboxílico se obtiene el producto deseado con 16% de rendimiento; HPLC-MS Rt. [min] 1.648; HPLC-MS [M+H] 439.

10 5-[2-(5-tert.-butil-1H-pirazol-3-ilamino)-piridin-4-il]-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzonitrilo ("A10")

Con la 5-tert.-butil-1H-pirazol-3-ilamina se obtiene el producto deseado con 8% de rendimiento; HPLC-MS Rt. [min] 1.778; HPLC-MS [M+H] 418; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.39 (br, 1H), 10.73 (br, 1H), 8.27 (d, J= 6.3, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.05 (dd, J= 8.9, 2.3, 1H), 7.56 (d, J= 9.0, 2H), 7.34 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.00 – 4.88 (m, 1H), 3.95 – 3.80 (m, 2H), 3.61 – 3.53 (m, 2H), 2.10 – 1.97 (m, 2H), 1.77 – 1.62 (m, 2H), 1.31 (s, 9H).

15 5-[4-[3-ciano-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-piridin-2-ilamino]-nicotinonitrilo ("A 11")

Con el 6-amino-nicotinonitrilo se obtiene el producto deseado con 94% de rendimiento; HPLC-MS Rt. [min] 1.738; HPLC-MS [M+H] 398; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.37 (s, 1H), 8.67 (dd, J= 2.3, 0.7, 1H), 8.36 (d, J= 5.3, 1H), 8.12 (d, J= 2.4, 1H), 8.07 (dd, J= 8.9, 2.3, 1H), 7.99 (dd, J= 5.9, 3.0, 1H), 7.97 – 7.90 (m, 2H), 7.52 (d, J= 9.1, 1H), 7.36 (dd, J= 5.3, 1.6, 1H), 4.99 – 4.83 (m, 1H), 3.96 – 3.82 (m, 2H), 3.63 – 3.46 (m, 2H), 2.10 – 1.96 (m, 2H), 1.78 – 1.57 (m, 2H).

5-[2-(5-ciclopropil-2H-pirazol-3-ilamino)-piridin-4-il]-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzonitrilo ("A12")

Con el 5-amino-3-ciclopropil-1H-pirazol se obtiene el producto deseado con 5% de rendimiento; HPLC-MS Rt. [min] 1.674; HPLC-MS [M+H] 402; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₅) δ [ppm] 10.79 (br, 1H), 8.26 (d, J= 6.3, 1H), 8.21 (d, J= 2.0, 1H), 8.04 (dd, J= 8.9, 2.4, 1H), 7.56 (d, J= 9.1, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.37 (d, J= 5.1, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.94 (m, 1H), 3.87 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 2.13 – 1.87 (m, 3H), 1.69 (m, 2H), 1.07 – 0.94 (m, 2H), 0.83 – 0.67 (m, 2H).

2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-5-[2-(5-trifluorometil-piridin-2-ilamino)-piridin-4-il]-benzonitrilo ("A13")

Con la 5-trifluorometil-piridin-2-ilamina se obtiene el producto deseado con 34% de rendimiento; HPLC-MS Rt. [min] 1.917; HPLC-MS [M+H] 441; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.25 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.34 (d, J= 5.3, 1H), 8.13 (d, J= 2.4, 1H), 8.04 – 7.95 (m, 4H), 7.52 (d, J= 9.1, 1H), 7.32 (dd, J= 15.1, 7.5, 1H), 4.99 – 4.84 (m, 1H), 3.92 – 3.80 (m, 2H), 3.61 – 3.50 (m, 2H), 2.10 – 1.98 (m, 2H), 1.75 – 1.61 (m, 2H).

5-[2-(pirimidin-2-ilamino)-piridin-4-il]-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzonitrilo ("A14")

Con la pirimidin-2-ilamina se obtiene el producto deseado con 95% de rendimiento; HPLC-MS Rt. [min] 1.508; HPLC-MS [M+H] 374; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9.89 (s, 1H), 8.58 (d, J=4.8, 2H), 8.51 (d, J=0.8, 1H), 8.34 (d, J= 5.2, 1H), 8.13 (d, J= 2.4, 1H), 8.01 (dd, J= 8.9, 2.4, 1H), 7.51 (d, J= 9.0, 1H), 7.33 (dd, J= 5.2, 1.6, 1H), 6.97 (t, J=4.8, 1H), 4.97 – 4.85 (m, 1H), 3.91 – 3.82 (m, 2H), 3.61 – 3.49 (m, 2H), 2.09 – 1.97 (m, 2H), 1.76 – 1.63 (m, 2H).

5-[2-(5-hidroximetil-piridin-2-ilamino)-piridin-4-il]-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzonitrilo ("A15")

Con el (6-amino-piridin-3-il)-metanol se obtiene el producto deseado con 31% de rendimiento; HPLC-MS Rt. [min] 1.536; HPLC-MS [M+H] 403; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 11.41 (br, 1H), 8.42 (d, J= 6.0, 1H), 8.31 (d, J= 1.2, 1H), 8.25 (d, J= 2.3, 1H), 8.08 (dd, J= 8.9, 2.4, 1H), 8.00 (d, J= 8.5, 1H), 7.63 – 7.54 (m, 3H), 7.45 (d, J= 8.6, 1H), 5.04 – 4.90 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.94 – 3.84 (m, 2H), 3.62 – 3.51 (m, 2H), 2.11 – 2.00 (m, 2H), 1.77 – 1.62 (m, 2H).

5-[2-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-ilamino)-piridin-4-il]-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzonitrilo ("A16")

Con el éster tert.-butílico de ácido 4-(4-amino-pirazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico se obtiene el éster tert.-butílico de ácido 4-(4-[3-ciano-4-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-fenil]-piridin-2-ilamino)-pirazo-1-1-il)-piperidin-1-carboxílico con 40% de rendimiento.

5 Se disuelven 87 mg del éster tert.-butílico así obtenido en 3 ml de dioxano seco y se agregan 3 ml de HCl 4 molar en dioxano. La solución de color amarillo claro se agita durante 1 hora a temperatura ambiente.

10 La solución de reacción se concentra en evaporador rotatorio y el residuo en polvo se tritura con éter de petróleo y acetato de etilo y se extrae. La sustancia se seca por congelación varias veces. Se obtienen 38,8 mg del producto deseado; HPLC-MS Rt. [min] 1.244; HPLC-MS [M+H] 445; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8.78 (s, 1H), 8.15 (d, J= 5.4, 1H), 8.04 (d, J=4.5, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.92 (dt, J= 17.9, 8.9, 1H), 7.51 – 7.43 (m, 2H), 6.93 (dd, J= 5.4, 1.5, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.96 – 4.84 (m, 1H), 4.22 – 4.08 (m, 1H), 3.95 – 3.82 (m, 2H), 3.59 – 3.47 (m, 2H), 3.10 – 3.02 (m, 2H), 2.61 (td, J= 12.3, 2.1, 2H), 2.08 – 1.98 (m, 2H), 1.98 – 1.89 (m, 2H), 1.84 – 1.73 (m, 2H), 1.73 – 1.61 (m, 2H).

2-{4-[3-ciano-4-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-fenil]-piridin-2-ilamino)-isonicotinonitrilo ("A17")

Con el 2-amino-isonicotinonitrilo se obtiene el producto deseado con 9% de rendimiento;

15 HPLC-MS Rt. [min] 1.719; HPLC-MS [M+H] 398; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.34 (s, 1H), 8.49 (d, J= 5.1, 1H), 8.36 (d, J= 5.5, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.13 (d, J= 2.3, 1H), 8.00 (dd, J= 8.9, 2.4, 1H), 7.80 (d, J=0.9, 1H), 7.53 (d, J= 9.0, 1H), 7.39 – 7.33 (m, 1H), 7.31 (dd, J= 5.1, 0.9, 1H), 4.92 (tt, J=7.8, 3.8, 1H), 3.91 – 3.82 (m, 2H), 3.56 (ddd, J= 11.5, 8.4, 3.1, 2H), 2.08 – 1.98 (m, 2H), 1.74 – 1.63 (m, 2H).

5-[2-(4-hidroximetil-piridin-2-ilamino)-piridin-4-il]-2-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-benzonitrilo ("A 18")

20 Con el (2-amino-piridin-4-il)-metanol se obtiene el producto deseado con 60% de rendimiento; HPLC-MS Rt. [min] 1.567; HPLC-MS [M+H] 403; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 11.52 (s, 1H), 8.41 (d, J= 5.8, 1H), 8.29 (d, J= 6.0, 1H), 8.21 (d, J= 2.3, 1H), 8.05 (dd, J= 8.9, 2.4, 1H), 7.55 (d, J= 9.0, 3H), 7.43 (s, 1H), 7.13 (d, J= 5.7, 1H), 5.56 (br, 1H), 4.99 – 4.88 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.93 – 3.83 (m, 2H), 3.63 – 3.49 (m, 2H), 2.11 – 1.97 (m, 2H), 1.77 – 1.61 (m, 2H).

25 5-{4-[3-ciano-4-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-fenil]-piridin-2-ilamino)-benzofuran-2-carboxamida ("A19")

30 Con la 5-amino-benzofuran-2-carboxamida se obtiene el producto deseado con 51% de rendimiento; HPLC-MS Rt. [min] 1.824; HPLC-MS [M+H] 455; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.94 (br, 1H), 9.2 (br, 2H), 8.48 (d, J= 5.2, 1H), 8.42 (d, J= 1.0, 1H), 8.19 (d, J= 2.4, 1H), 8.04 (dd, J= 8.9, 2.4, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.74 (d, J= 8.8, 1H), 7.59 – 7.50 (m, 3H), 7.30 (dd, J= 8.8, 1.9, 1H), 4.98 – 4.87 (m, 1H), 3.92 – 3.83 (m, 2H), 3.62 – 3.50 (m, 2H), 2.09 – 1.98 (m, 2H), 1.75 – 1.63 (m, 2H).

2-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-5-[2-(5,6,7,8-tetrahydro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-4-il]-benzonitrilo ("A36")

35 En un recipiente de 50 ml de disuelven diclorhidrato de 2-amino-5,6,7,8-tetrahidropirido-[4,3-d]pirimidina (100 mg; 0,448 mmol) en 10 ml de diclorometano y se agregan bajo agitación dicarbonato de di-tert.-butilo (0,14 ml; 0,672 mmol) y trietilamina (0,062 ml; 0,448 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante una noche. Para el proceso subsiguiente se evapora la mezcla de reacción. El residuo se tritura en acetato de etilo y se extrae. El filtrado se evapora y se obtienen 80 mg de éster tert.-butílico de ácido 2-amino-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-carboxílico; HPLC-MS Rt. [min] 1.504; HPLC-MS [M+H] 251;

40 Con el éster tert.-butílico de ácido 2-amino-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-carboxílico producido se obtiene en condiciones de Buchwald-Hartwig éster tert.-butílico de ácido 2-{4-[3-ciano-4-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-fenil]-piridin-2-ilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-carboxílico.

45 Se disuelve éster tert.-butílico de ácido 2-{4-[3-ciano-4-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-fenil]-piridin-2-ilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-carboxílico (155 mg; 0,241 mmol) en 3,5 ml de dioxano seco y se agregan 3 ml de HCl en dioxano (4 mol/L). La solución de color amarillo se agita durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se alcaliniza con NaOH 2 molar. El filtrado se seca por filtración y se lava con dioxano. Se obtienen 97 mg del producto deseado; HPLC-MS Rt. [min] 1.223; HPLC-MS [M+H] 429; RMN

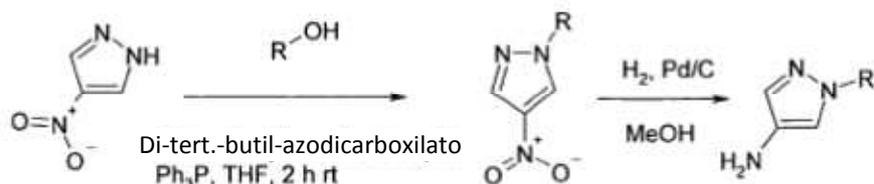
6-{4-[3-ciano-4-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-fenil]-piridin-2-ilamino)-nicotinamida ("A37")

Con la 6-amino-nicotinamida se obtiene el producto deseado con 5% de rendimiento; HPLC-MS Rt. [min]

1.476; HPLC-MS [M+H] 416; ^1H RMN (500 MHz, DMSQ-d5) δ [ppm] 10.90 (s, 1H), 8.68 (d, J= 1.9, 1H), 8.44 (d, J= 5.3, 1H), 8.41 (d, J= 1.0, 1H), 8.28 (dd, J= 9.1, 2.0, 1H), 8.16 (d, J= 2.4, 1H), 8.02 (dd, J= 8.9, 2.4, 1H), 7.98 - 7.63 (m, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 2H), 6.85 (d, J= 9.1, 1H), 4.98 - 4.87 (m, 1H), 3.92 - 3.83 (m, 2H), 3.60 - 3.51 (m, 2H), 2.10 - 1.97 (m, 2H), 1.76 - 1.61 (m, 2H).

5 Esquema de síntesis 2

Preparación de derivados de 1H-pirazol-4-ilamina



Instrucciones específicas:

10 En una botella de tres cuellos de 100 ml con tubo de secado se disuelven bajo atmósfera de N_2 , 4-nitro-1 H-pirazol (4,422 mmol; 500,00 mg), 1 equivalente del alcohol primario y 1,77 g de trifenilfosfina en 20 ml de THF seco. Subsiguientemente se agrega de a partes azodicarboxilato de di-tert.-butilo (5,748 mmol; 1,35 g). La solución de color amarillo se agita durante 2 h a RT.

15 Para el proceso subsiguiente se separa por filtración el óxido de trifenilfosfina y el filtrado se concentra por evaporación. El derivado de 4-nitro-1H-pirazol, se cromatografía, según se requiera, en gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo.

El derivado de 4-nitro-1H-pirazol se disuelve en metanol, se agrega Pd-C-5% y se hidrogena hidrógeno a temperatura ambiente. Después de la filtración y la concentración de la solución se obtiene el derivado de 1H-pirazol-4-ilamina.

20 La 1-(2,2-difluoro-etil)-1H-pirazol-4-ilamina se prepara con 2,2-difluoroetanol; HPLC-MS Rt. [min] 0.351; HPLC-MS [M+H] 148.

El éster tert.-butílico de ácido 4-[2-(4-amino-pirazol-1-il)-etil]-piperidin-1-carboxílico se prepara con éster tert.-butílico de ácido 4-(2-hidroxi-etil)-piperidin-1-carboxílico; HPLC-MS Rt. [min] 1.357; HPLC-MS [M+H] 295.

La 1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-ilamina se prepara con N-(2-hidroxietil)-morfolina; HPLC-MS Rt. [min] 0.320; HPLC-MS [M+H] 197.

25 La 1-(3-metoxi-propil)-1H-pirazol-4-ilamina se prepara con 3-metoxi-1-propanol; HPLC-MS Rt. [min] 0.363; HPLC-MS [M+H] 155.

El 2-(4-amino-pirazol-1-ilmetil)-ciclopropancarboxitrilo se prepara con 2-hidroximetil-ciclopropancarboxitrilo; HPLC-MS Rt. [min] 0.380; HPLC-MS [M+H] 163.

30 El éster tert.-butílico de ácido 3-(4-amino-pirazol-1-il)-azetidín-1-carboxílico se prepara con éster tert.-butílico de ácido 3-hidroxi-azetidín-1-carboxílico; HPLC-MS Rt. [min] 1.117; HPLC-MS [M+H] 183.

El [trans-2-(4-amino-pirazol-1-ilmetil)-ciclopropil]-metanol se prepara con (trans-2-hidroximetil-ciclopropil)-metanol; HPLC-MS Rt. [min] 0.355; HPLC-MS [M+H] 168.

La 1-(tetrahidro-furan-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-ilamina se prepara con (tetrahidro-furan-3-il)-metanol; HPLC-MS Rt. [min] 0.357; HPLC-MS [M+H] 168.

35 El éster tert.-butílico de ácido 3-(4-amino-pirazol-1-il)-pirrolidin-1-carboxílico se prepara con éster tert.-butílico de ácido 3-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico; HPLC-MS Rt. [min] 1.099; HPLC-MS [M+H] 253.

La 1-(2-pirazol-1-il-etil)-1H-pirazol-4-ilamina se prepara con 2-(1H-pirazol-1-il)etanol; HPLC-MS Rt. [min] 0.355; HPLC-MS [M+H] 178.

Preparación de los compuestos de Fórmula I de acuerdo a la reivindicación 1

5-{2-[1-(2,2-difluoro-etil)-1H-pirazol-4-ilamino]-piridin-4-il}-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzocitrilo ("A20")

5 Con la 1-(2,2-difluoro-etil)-1H-pirazol-4-ilamina anteriormente descrita se obtiene el producto deseado con 34% de rendimiento; HPLC-MS Rt. [min] 1.619; HPLC-MS [M+H] 426; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8.94 (s, 1H), 8.16 (d, J= 8.1, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.06 (d, J= 2.4, 1H), 7.94 (dd, J= 8.9, 2.4, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.47 (d, J= 10.1, 1H), 6.97 (dd, J= 5.4, 1.5, 1H), 6.89 (d, J=0.7, 1H), 6.33 (tt, J= 55.1, 3.9, 1H), 4.95 - 4.83 (m, 1H), 4.66 - 4.50 (m, 2H), 3.93 - 3.82 (m, 2H), 3.62 - 3.48 (m, 2H), 2.08 - 1.96 (m, 2H), 1.74 - 1.60 (m, 2H).

4-{2-[1-(2-piperidin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-ilamino]-piridin-4-il}-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzocitrilo ("A21")

10 Con el éster tert.-butílico de ácido 4-[2-(4-amino-pirazol-1-il)-etil]-piperidin-1-carboxílico que se produjo anteriormente se obtiene el éster tert.-butílico de ácido 4-[2-(4-{4-[3-ciano-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-piridin-2-ilamino)-pirazol-1-il)-etil]-piperidin-1-carboxílico con 41 % de rendimiento.

Se disuelven 210 mg de éster tert.-butílico de ácido 4-[2-(4-{4-[3-ciano-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-piridin-2-ilamino)-pirazol-1-il)-etil]-piperidin-1-carboxílico en 5 ml de dioxano seco y se agregan 5 ml de HCl en dioxano (4 mol/L). La solución de color amarillo se agita durante 30 min a temperatura ambiente.

15 La mezcla de reacción se alcaliniza con NaOH 2 molar y se extrae. Las fases orgánicas combinadas se secan, se filtran y se concentran por evaporación. Se obtienen 150 mg del compuesto deseado; HPLC-MS Rt. [min] 1.274; HPLC-MS [M+H] 473; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8.78 (d, 1H), 8.15 (d, J= 5.4, 1H), 8.04 (d, J= 2.4, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.92 (dd, J= 8.9, 2.4, 1H), 7.47 (d, J= 9.1, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.93 (dd, J= 5.4, 1.6, 1H), 6.86 (d, J=0.8, 1H), 4.96 - 4.82 (m, 1H), 4.15 - 4.04 (m, 2H), 3.91 - 3.81 (m, 2H), 3.59 - 3.51 (m, 2H), 2.99 - 2.85 (m, 2H), 2.47 - 2.36 (m, 2H), 2.10 - 1.96 (m, 2H), 1.74 - 1.52 (m, 6H), 1.34 - 0.98 (m, 3H).

5-{2-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-ilamino]-piridin-4-il}-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzocitrilo ("A22")

25 Con la 1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-ilamina que se produjo anteriormente se obtiene el producto deseado con 42% de rendimiento; HPLC-MS Rt. [min] 1.307; HPLC-MS [M+H] 475; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₅) δ [ppm] 9.03 (br, 1H), 8.20 - 8.13 (m, 2H), 8.08 (d, J= 2.3, 1H), 7.96 (dd, J= 8.9, 2.4, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.50 (d, J= 9.1, 1H), 7.01 (d, J= 5.0, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.96 - 4.85 (m, 1H), 4.53 (t, J= 6.1, 2H), 3.96 - 3.83 (m, 6H), 3.61 - 3.52 (m, 8H), 2.08 - 1.97 (m, 2H), 1.75 - 1.57 (m, 2H).

5-{2-[1-(3-metoxi-propil)-1H-pirazol-4-ilamino]-piridin-4-il}-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzocitrilo ("A23")

30 Con la 1-(3-metoxi-propil)-1H-pirazol-4-ilamina que se produjo anteriormente se obtiene el producto deseado con 16% de rendimiento; HPLC-MS Rt. [min] 1.565; HPLC-MS [M+H] 434; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9.41 (br, 1H), 8.17 (d, J= 2.0, 1H), 8.06 (d, J= 6.0, 1H), 8.02 - 7.97 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.51 (d, J= 9.1, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.01 - 4.84 (m, 1H), 4.14 (t, J=7.0, 2H), 3.91 - 3.78 (m, 3H), 3.32 (t, J= 6.2, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.11 - 1.95 (m, 4H), 1.76 - 1.58 (m, 2H).

5-{2-(1-(2-ciano-ciclopropil metil)-1H-pirazol-4-ilamino)-piridin-4-il}-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzocitrilo ("A24")

35 Con el 2-(4-amino-pirazol-1-ilmetil)-ciclopropancarboxitrilo que se produjo anteriormente se obtiene el producto deseado con 28% de rendimiento; HPLC-MS Rt. [min] 1.573; HPLC-MS [M+H] 431; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₅) δ [ppm] 9.49 (br, 1H), 8.17 (d, J= 2.2, 1H), 8.08 (d, J= 6.0, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.00 (dd, J= 8.9, 2.4, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.51 (d, J= 9.1, 1H), 7.15 (d, J= 5.5, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.98 - 4.86 (m, 1H), 4.18 - 4.10 (m, 1H), 4.10 - 4.00 (m, 1H), 3.92 - 3.82 (m, 2H), 3.60 - 3.49 (m, 2H), 2.07 - 1.90 (m, 3H), 1.86 - 1.78 (m, 1H), 1.74 - 1.63 (m, 2H), 1.35 - 1.27 (m, 1H), 1.17 - 1.09 (m, 1H).

5-(2-(1-azetidín-3-il)-1H-pirazol-4-ilamino)-piridin-4-il}-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzocitrilo ("A25")

45 Con el éster tert.-butílico de ácido 3-(4-amino-pirazol-1-il)-azetidín-1-carboxílico que se produjo anteriormente se obtiene éster tert.-butílico de ácido 3-(4-{4-(3-ciano-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-piridin-2-ilamino)-pirazol-1-il)-azetidín-1-carboxílico con 18% de rendimiento. Se disuelven 71 mg de éster tert.-butílico de ácido 3-(4-{4-[3-ciano-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-piridin-2-ilamino)-pirazol-1-il)-azetidín-1-carboxílico en 3 ml de dioxano y se agregan 3 ml de HCl en dioxano (4 molar). La solución de color amarillo se agita durante 30 min a temperatura ambiente.

Para el proceso subsiguiente la solución de reacción se alcaliniza con NaOH 2 molar y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan, se filtran y se concentran por evaporación. Después de una cromatografía en gel de sílice se obtienen 27 mg del compuesto deseado; HPLC-MS Rt. [min] 1.255; HPLC-MS [M+H] 417.

5 5-{2-(1-((1S,2S)-2-hidroxi-metil-ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-ilamino)-piridin-4-il)-2-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-benzonitrilo ("A26")

Con el [trans-2-(4-amino-pirazol-1-ilmetil)-ciclopropil]-metanol que se produjo anteriormente se obtiene el producto deseado con 35% de rendimiento; HPLC-MS Rt. [min] 1.490; HPLC-MS [M+H] 446; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-ds) δ [ppm] 9.45 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.11- 7.95 (m, 2H), 7.58 - 7.48 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.99 - 4.86 (m, 1H), 4.08 - 3.93 (m, 2H), 3.87 (dt, J= 10.3, 3.5, 2H), 3.61 - 3.48 (m, 2H), 3.35 (dd, J= 11.2, 6.1, 1H), 3.26 (dd, J= 11.2, 6.5, 1H), 2.07 - 1.96 (m, 2H), 1.73 - 1.62 (m, 2H), 1.19 - 0.99 (m, 2H), 0.59 - 0.38 (m, 2H).

5-{2-[1-(tetrahydro-furan-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-ilamino]-piridin-4-il)-2-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-benzonitrilo ("A27")

Con la 1-(tetrahydro-furan-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-ilamina que se produjo anteriormente se obtiene el producto deseado con 37% de rendimiento; HPLC-MS Rt. [min] 1.536; HPLC-MS [M+H] 446; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-ds) δ [ppm] 9.51 (s, 1H), 8.18 (d, J= 1.6, 1H), 8.09 - 8.03 (m, 2H), 8.01 (dd, J= 8.9, 2.3, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.52 (d, J= 9.1, 1H), 7.18 (d, J=4.2, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.98 - 4.87 (m, 1H), 4.17 - 4.04 (m, 2H), 3.90 - 3.83 (m, 2H), 3.77 (td, J= 8.1, 5.7, 1H), 3.71 - 3.60 (m, 2H), 3.60 - 3.45 (m, 3H), 2.79 - 2.67 (m, 1H), 2.08 - 1.99 (m, 2H), 1.99 - 1.86 (m, 1H), 1.74 - 1.53 (m, 3H).

20 5-[2-(1-pirrolidin-3-il-1H-pirazol-4-ilamino)-piridin-4-il]-2-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-benzonitrilo ("A28")

Con el éster tert.-butílico de ácido 3-(4-amino-pirazol-1-il)-pirrolidin-1-carboxílico que se produjo anteriormente se obtiene el éster tert.-butílico de ácido 3-(4-{4-[3-ciano-4-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-fenil]-piridin-2-ilamino)-pirazol-1-il)-pirrolidin-1-carboxílico con 68% de rendimiento. Se disuelven 110 mg de éster tert.-butílico de ácido 3-(4-{4-[3-ciano-4-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-fenil]-piridin-2-ilamino)-pirazol-1-il)-pirrolidin-1-carboxílico en 3 ml de dioxano seco y se agregan 3 ml de HCl en dioxano (4 mol/L). La solución de color amarillo se agita durante 30 min a temperatura ambiente.

Para el proceso subsiguiente la mezcla de reacción se alcaliniza con NaOH 2 molar. La solución se concentra en evaporador rotatorio y se cromatografía. Se obtienen 100 mg del producto deseado; HPLC-MS Rt. [min] 1.288; HPLC-MS [M+H] 431; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-ds) δ [ppm] 8.93 (s, 1H), 8.17 (d, J= 5.4, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.07 (d, J= 2.4, 1H), 7.95 (dd, J= 8.9, 2.4, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.50 (d, J= 9.1, 1H), 6.97 (dd, J= 5.4, 1.5, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.09 - 5.00 (m, 1H), 4.95 - 4.86 (m, 1H), 3.93 - 3.82 (m, 2H), 3.60 - 3.52 (m, 2H), 3.51 - 3.43 (m, 2H), 3.22 - 3.12 (m, 2H), 2.35 - 2.27 (m, 1H), 2.22 - 2.13 (m, 1H), 2.08 - 1.99 (m, 2H), 1.74 - 1.63 (m, 2H).

35 5-{2-[1-{2-pirazol-1-il-etil)-1H-pirazol-4-ilamino]-piridin-4-il)-2-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-benzonitrilo ("A38")

Con la 1-(2-pirazol-1-il-etil)-1H-pirazol-4-ilamina que se obtuvo anteriormente se obtiene el producto deseado con 46% de rendimiento; HPLC-MS Rt. [min] 1.538; HPLC-MS [M+H] 456; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-ds) δ [ppm] 9.43 (s, 1H), 8.17 (d, J= 1.7, 1H), 8.07 (d, J= 6.1, 1H), 8.00 (dd, J= 8.9, 2.3, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.55 - 7.51 (m, 2H), 7.45 (d, J= 1.5, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.16 (t, J= 2.0, 1H), 4.99 - 4.89 (m, 1H), 4.61 - 4.48 (m, 4H), 3.91 - 3.82 (m, 2H), 3.62 - 3.51 (m, 2H), 2.10 - 1.99 (m, 2H), 1.73 - 1.62 (m, 2H).

40 5-[2-(1-{2-[1-(2-hidroxi-acetil)-piperidin-4-il]-etil)-1H-pirazol-4-ilamino]-piridin-4-il]-2-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-benzonitrilo ("A29")

En un recipiente de 50 ml se disuelven 5-{2-[1-(2-piperidin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-ilamino]-piridin-4-il)-2-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-benzonitrilo (0,060 mmol; 30,00 mg) y ácido glicólico (0,072 mmol; 5,50 mg) en 5 ml de DMF y se agregan HATU (0,090 mmol; 34,40 mg) y 4-metilmorfolina (0,181 mmol; 0,02 ml). La solución de color beige se agita durante 4,5 hora a temperatura ambiente.

Para el proceso subsiguiente se seca la DMF por evaporación y el residuo se extrae con acetato de etilo y NaOH 2 molar. Las fases orgánicas se secan, se filtran y se concentran por evaporación.

El producto crudo obtenido se cromatografía en gel de sílice (diclorometano, metanol).

Se obtienen 32 mg del producto deseado; HPLC-MS Rt. [min] 1.527 HPLC-MS [M+H] 531; ^1H RMN (500 MHz, DMSO-ds) δ [ppm] 11,94 (br, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.15 (d, $J=5.4$, 1H), 8.05 (d, $J=2.4$, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.92 (dd, $J=8.9$, 2.4, 1H), 7.51 - 7.40 (m, 1H), 6.94 (dd, $J=5.4$, 1.3, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.94 - 4.84 (m, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.30 (d, $J=12.6$, 1H), 4.11 (t, $J=7.1$, 2H), 4.07 - 3.99 (m, 2H), 3.91 - 3.82 (m, 2H), 3.66 - 3.58 (m, 1H), 3.58 - 3.49 (m, 2H), 2.87 (t, $J=12.3$, 1H), 2.59 - 2.50 (m, 1H), 2.10 - 1.97 (m, 2H), 1.78 - 1.61 (m, 5H), 1.51 - 1.37 (m, 1H), 1.16 - 0.91 (m, 3H).

5-(2-(1-(2-[1-(2-amino-acetil)-piperidin-4-il]-etil)-1H-pirazol-4-ilamino)-piridin-4-il)-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzonitrilo ("A30")

En un recipiente de 50 ml se disuelven 5-(2-(1-(2-piperidin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-ilamino)-piridin-4-il)-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzonitrilo (0, 121 mmol; 60,00 mg) y BOC-glicina (0,145 mmol; 25,36 mg) en 10 ml de DMF, y se agregan HATU (0,181 mmol; 68,79 mg) y 4-metilmorfolina (0,362 mmol; 0,04 ml; 3,00 aq.). La solución de color amarillo claro se agita durante 2 hora a temperatura ambiente.

Para el proceso subsiguiente la DMF se concentra mediante evaporación rotatoria y el residuo se extrae con acetato de etilo y NaOH 2 molar. Las fases orgánicas combinadas se secan, se filtran y se concentran por evaporación.

Se obtienen 127 mg de un aceite de color amarillo de ácido-éster tert.-butílico (2-(4-(2-(4-(4-[3-ciano-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-piridin-2-ilamino)-pirazol-1-il)-etil]-piperidin-1-il)-2-oxo-etil)-carbámico.

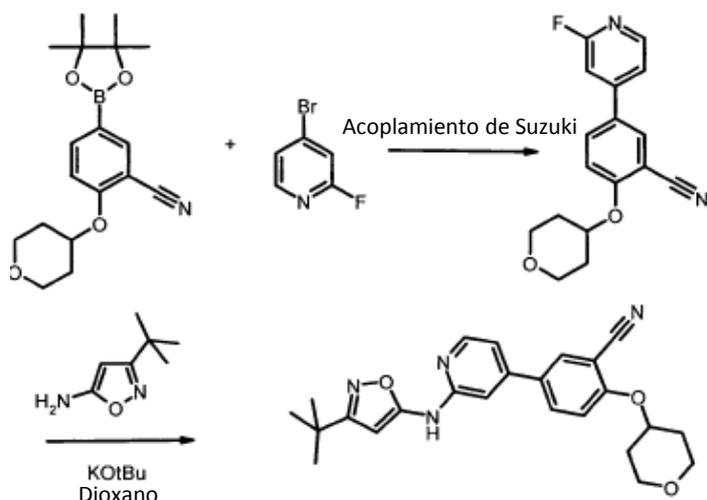
Este se disuelve en 5 ml de dioxano y se agregan 3 ml de HCl en dioxano (4 molar). La solución de color amarillo se agita durante 1 hora a temperatura ambiente se agita.

Para el proceso subsiguiente la solución de reacción se alcaliniza con NaOH 2 molar, se diluye con acetato de etilo y se extrae. Las fases orgánicas combinadas se secan, se filtran y se concentran por evaporación.

El producto crudo obtenido se purifica por cromatografía (gel de sílice, diclorometano/metanol). Se obtienen 35 mg del producto deseado; HPLC- MS Rt. [min] 1.323; HPLC-MS [M+H] 530; ^1H RMN (500 MHz, DMSO-ds) δ [ppm] 8.79 (d, 1H), 8.14 (d, $J=6.0$, 1H), 8.04 (d, $J=2.3$, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.92 (dd, $J=8.9$, 2.3, 1H), 7.47 (d, $J=6.3$, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.94 (dd, $J=5.4$, 1.4, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.95 - 4.84 (m, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.11 (t, $J=7.1$, 2H), 3.92 - 3.82 (m, 2H), 3.67 (d, $J=12.4$, 1H), 3.60 - 3.43 (m, 4H), 2.98 - 2.82 (m, 1H), 2.59 - 2.52 (m, 1H), 2.09 - 1.98 (m, 2H), 1.79 - 1.61 (m, 6H), 1.54 - 1.35 (m, 1H), 1.17 - 0.93 (m, 3H).

Síntesis mediante el uso de tert.-butilato de potasio

5-(2-(3-tert.-butil-isoxazol-5-ilamino)-piridin-4-il)-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzonitrilo ("A31")



En una botella de tres cuellos de 100 ml se disuelven bajo atmósfera de N_2 2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzonitrilo (6,766 mmol; 2,75 g) y 4-b-2-fluoro-piridina (6,766 mmol; 0,77 ml) en 25 ml de dioxano y 10 ml de agua y se agregan 1,87g de carbonato de potasio y 392 mg de tetraquis(trifenilfosfin)-paladio(0). La solución de color marrón oscuro se agita durante 2,5 h a 90°C .

Para el proceso subsiguiente se enfría la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se diluye con agua y acetato de etilo y se extrae. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución saturada de NaCl, se secan, se filtran y se evaporan.

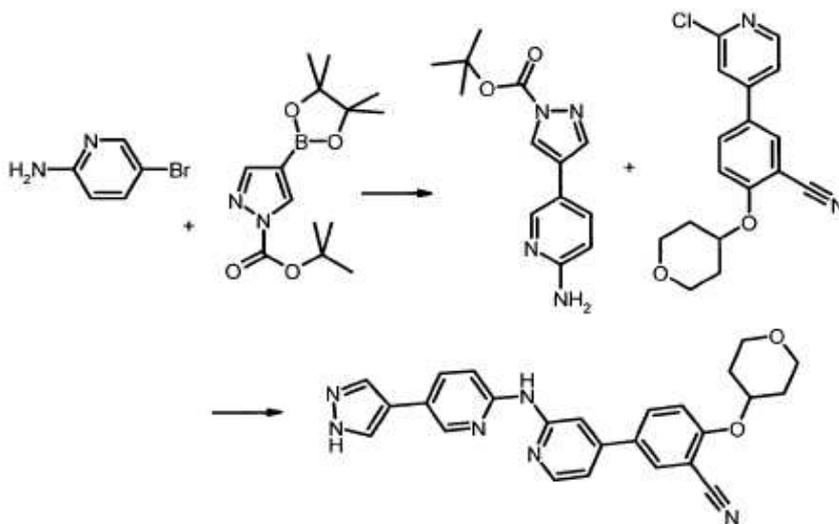
5 Se obtienen 3,5 g de producto crudo, que para la purificación se cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo).

Se obtienen 2,1 g de 5-(2-fluoro-piridin-4-il)-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzonitrilo; HPLC-MS Rt. [min] 2.135; HPLC-MS [M+H] 299;

10 En una botella de tres cuellos de 50 ml se resuspenden 100 mg de 5-(2-fluoro-piridin-4-il)-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzonitrilo bajo atmósfera de N₂ en 6 ml de dioxano, se agregan 52 mg de 3-tert-butil-isoxazol-5-ilamina y 79 mg de KOtBu. La solución de color amarillo se agita durante 2,5 h a 80°C. Para el proceso subsiguiente se evapora por rotación la mezcla de reacción, el residuo se disuelve en acetato de etilo y agua y se extrae. Las fases orgánicas combinadas se secan, se filtran y se concentran por evaporación.

15 El producto crudo se purifica a través de HPLC preparativa. Se obtiene el producto deseado con 46% de rendimiento; HPLC-MS Rt. [min] 2.556; HPLC-MS [M+H] 419; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8.36 (d, J= 5.7, 1H), 8.19 (d, J= 2.4, 1H), 8.04 (dd, J=B.9, 2.4, 1H), 7.53 (d, J= 9.1, 1H), 7.42 (dd, J= 5.8, 1.6, 1H), 7.38 (s, 1H), 5.00 - 4.88 (m, 1H), 3.96 - 3.85 (m, 2H), 3.64 - 3.50 (m, 2H), 2.12 - 2.00 (m, 2H), 1.79 - 1.66 (m, 2H), 1.38 - 1.24 (s, 9H).

Síntesis de 5-{2-[5-(1 H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamino]-piridin-4-il)-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzonitrilo ("A9")



20 En una botella de tres cuellos de 50 ml se disuelven bajo atmósfera de N₂ 5-bromo-piridin-2-ilamina (200 mg; 1,156 mmol) y éster tert.-butílico de ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-carboxílico (420,670 mg; 1,387 mmol) en 3 ml de dioxano y 1 ml de agua y se agregan carbonato de potasio (0,131 ml; 2,312 mmol) y tetraquis(trifenilfosfin)-paladio(0) (133,5 mg; 0,116 mmol). La solución se agita durante una noche a 90°C.

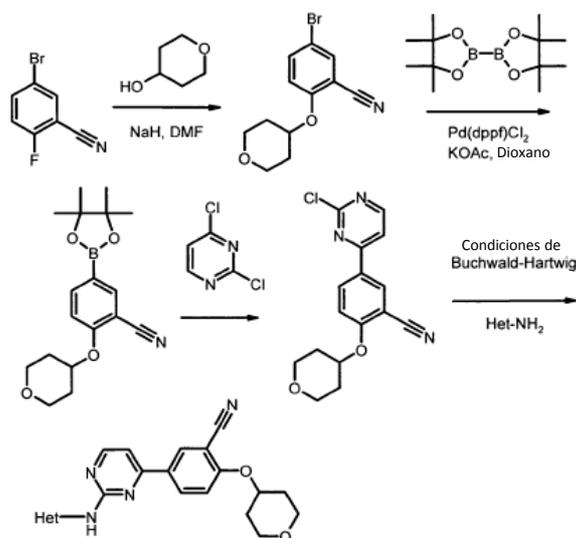
25 Para el proceso subsiguiente se enfría la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se disuelve con agua y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan con sulfato de sodio, se filtran y se evaporan los solventes por rotación. El residuo se purifica a través de cromatografía (gel de sílice diclorometano/metanol). Se obtienen 249 mg éster tert.-butílico de ácido 4-(6-amino-piridin-3-il)-pirazol-1-carboxílico; HPLC-MS Rt. [min] 1.304; HPLC-MS [M+H] 261.

30 Se hacen reaccionar 85 mg de éster tert.-butílico de ácido 4-(6-amino-piridin-3-il)-pirazol-1-carboxílico con 100 mg de 5-(2-cloro-piridin-4-il)-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzonitrilo de acuerdo al procedimiento general anterior para la reacción de Buchwald-Hartwig. Se obtiene el producto deseado con 16% de rendimiento; HPLC-MS Rt. [min] 1.648; HPLC-MS [M+H] 439; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9.69 (s, 1H), 8.54 (d, J= 2.0, 1H), 8.28 (d, J= 5.2, 1H), 8.08 (d, J= 10.4, 1H), 8.00 - 7.95 (m, 2H), 7.90 (dd, J= 8.7, 2.4, 2H),

7.80 (d, $J = 8.7$, 1H), 7.52 (d, $J = 9.1$, 1H), 7.20 (dd, $J = 5.3, 1.6$, 1H), 4.96 – 4.83 (m, 1H), 3.92 – 3.83 (m, 2H), 3.60 – 3.52 (m, 2H), 2.08 – 1.98 (m, 2H), 1.76 – 1.64 (m, 2H).

Esquema de síntesis 2

Ruta de síntesis general para los compuestos de Fórmula I, en donde X = N.



5

El 5-(2-cloro-pirimidin-4-il)-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzonitrilo se prepara como se describe en WO 20111046970 A1.

Preparación de los compuestos de Fórmula I de acuerdo a la reivindicación 1 de acuerdo a la reacción de Buchwald-Hartwig

10 2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-5-[2-[1-(3-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilamino]-pirimidin-4-il]-benzonitrilo ("A32")

Con 1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-4-amina se obtiene el producto deseado con un rendimiento de 12% se; HPLC-MS Rt. [min] 2.717; HPLC-MS [M+H] 507; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 9.80 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.60 – 8.54 (m, 2H), 8.45 (dd, $J = 9.0, 2.2$, 1H), 8.17 – 8.10 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.74 (t, $J = 7.9$, 1H), 7.64 (d, $J = 7.8$, 1H), 7.53 (d, $J = 9.1$, 1H), 7.43 (d, $J = 5.2$, 1H), 5.00 – 4.89 (m, 1H), 3.92 – 3.83 (m, 2H), 3.60 – 3.51 (m, 2H), 2.10 – 1.99 (m, 2H), 1.75 – 1.63 (m, 2H).

15

5-[2-(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzonitrilo ("A33")

Con 1-metil-1H-pirazol-3-amina se obtiene el producto deseado con 36% de rendimiento; HPLC-MS Rt. [min] 1.956; HPLC-MS [M+H] 377; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 9.70 (s, 1H), 8.49 (dd, $J = 5.8, 3.7$, 2H), 8.42 (dd, $J = 9.0, 2.3$, 1H), 7.58 (d, $J = 2.2$, 1H), 7.53 (d, $J = 9.1$, 1H), 7.39 (d, $J = 5.2$, 1H), 6.62 (d, $J = 2.2$, 1H), 5.01 – 4.84 (m, 1H), 3.95 – 3.81 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.62 – 3.49 (m, 2H), 2.13 – 1.98 (m, 2H), 1.78 – 1.59 (m, 2H).

20

5-[2-(1H-pirazol-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzonitrilo ("A34")

Con éster tert.-butilico de ácido 4-amino-pirazol-1-carboxílico se obtiene el producto deseado con 4% de rendimiento; HPLC-MS Rt. [min] 1.804; HPLC-MS [M+H] 363; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 9.47 (s, 1H), 8.48 (m, 2H), 8.41 (dd, $J = 9.0, 2.2$, 1H), 7.79 (s, 2H), 7.53 (d, $J = 9.1$, 1H), 7.32 (d, $J = 5.2$, 1H), 4.97 – 4.87 (m, 1H), 3.92 – 3.82 (m, 2H), 3.60 – 3.49 (m, 2H), 2.10 – 1.99 (m, 2H), 1.75 – 1.63 (m, 2H).

25

5-[2-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-ilamino]-pirimidin-4-il]-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzonitrilo ("A35")

En un recipiente de 50 ml, equipado con agitador magnético, condensador y tubo de secado, se disuelven 16 mg de 5-[2-(1H-pirazol-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzonitrilo en 1 ml de acetonitrilo seco, se agregan 9 mg de bromometil-metiléter y 28 mg de Cs_2CO_3 y se agita la suspensión en un baño a una

30

temperatura de 90°C. La mezcla de reacción se agita durante 5 horas a 90°C y durante una noche a temperatura ambiente.

- 5 Para el proceso subsiguiente se seca por evaporación la mezcla y se purifica a través de HPLC preparativa. Se obtienen 8 mg del producto deseado; HPLC-MS Rt. [min] 1.957 HPLC-MS [M+H] 421; ¹H RMN (500 MHz, DMSQ-d5) δ [ppm] 9.48 (s, 1H), 8.51 – 8.45 (m, 2H), 8.42 (dd, J= 9.0, 2.2, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.52 (d, J= 9.1, 1H), 7.34 (d, J= 5.2, 1H), 4.99 – 4.90 (m, 1H), 4.24 (t, J= 5.3, 2H), 3.91 – 3.82 (m, 2H), 3.68 (t, J= 5.3, 2H), 3.56 (ddd, J= 11.5, 8.4, 3.1, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.09 – 1.98 (m, 2H), 1.75 – 1.63 (m, 2H).
- 5-2-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il-amino]-pirimidin-4-il)-2-(tetrahidro-piran-4-il-oxi)-benzonitrilo ("A39")
- 10 Con 1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il-amina se obtiene el producto deseado con 7% de rendimiento; HPLC-MS Rt. [min] 1.537; HPLC-MS [M+H] 476; ¹H RMN (500 MHz, DMSQ-d5) δ [ppm] 9.62 (s, 1H), 8.54 – 8.47 (m, 2H), 8.41 (dd, J= 9.0, 2.2, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.52 (d, J= 9.1, 1H), 7.36 (d, J= 6.2, 1H), 5.01 – 4.86 (m, 1H), 4.54 (t, J= 6.3, 2H), 3.92 – 3.84 (m, 4H), 3.65 – 3.50 (m, 6H), 3.42 (br, 2H), 3.19 (br, 2H), 2.10 – 1.99 (m, 2H), 1.77 – 1.61 (m, 2H).
- 15 5-[2-(1-pirrolidin-3-il-1H-pirazol-4-il-amino)-pirimidin-4-il]-2-(tetrahidro-piran-4-il-oxi)-benzonitrilo ("A40")
- Con el éster tert.-butílico de ácido 3-(4-amino-pirazol-1-il)-pirrolidin-1-carboxílico que se produjo anteriormente se obtiene éster tert.-butílico de ácido 3-(4-{4-[3-ciano-4-(tetrahidro-piran-4-il-oxi)-fenil]-pirimidin-2-il-amino)-pirazol-1-il)-pirrolidin-1-carboxílico con 12% de rendimiento.
- 20 Se disuelven 41 mg de éster ter.-butílico de ácido 3-(4-{4-[3-ciano-4-(tetrahidro-piran-4-il-oxi)-fenil]-pirimidin-2-il-amino)-pirazol-1-il)-pirrolidin-1-carboxílico en 1 ml de dioxano seco y se agrega 1 ml de HCl en dioxano (4 mol/L). La solución de color amarillo se agita durante 60 min a temperatura ambiente.
- Para el proceso subsiguiente la mezcla de reacción se alcaliniza con NaOH 2 molar. La solución se concentra en evaporador rotatorio y se cromatografía. Se obtienen 22 mg del producto deseado; HPLC-MS Rt. [min] 1.522; HPLC-MS [M+H] 432; ¹H RMN (500 MHz, DMSQ-d5) δ [ppm] 9.59 (s, 1H), 9.00 (d, J= 21.0, 2H), 8.54 – 8.46 (m, 2H), 8.41 (dd, J= 9.0, 2.2, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.52 (d, J= 9.1, 1H), 7.36 (d, J= 5.2, 1H), 5.25 – 5.15 (m, 1H), 4.99 – 4.87 (m, 1H), 3.92 – 3.80 (m, 3H), 3.67 – 3.52 (m, 6H), 2.46 – 2.33 (m, 1H), 2.33 – 2.20 (m, 1H), 2.09 – 1.99 (m, 2H), 1.74 – 1.63 (m, 2H).
- 25 5-2-[1-(tetrahidro-furan-3-il-metil)-1H-pirazol-4-il-amino]-pirimidin-4-il)-2-(tetrahidro-piran-4-il-oxi)-benzonitrilo ("A41")
- 30 Con la 1-(tetrahidro-furan-3-il-metil)-1H-pirazol-4-il-amina que se produjo anteriormente se obtiene el producto deseado con 8% de rendimiento; HPLC-MS Rt. [min] 1.986; HPLC-MS [M+H] 447;
- ¹H RMN (500 MHz, DMSO-dG) δ [ppm] 9.49 (s, 1H), 8.52 – 8.45 (m, 2H), 8.41 (d, J= 8.9, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.52 (d, J= 9.0, 1H), 7.33 (d, J= 5.2, 1H), 4.99 – 4.88 (m, 1H), 4.11 – 4.04 (m, 2H), 3.91 – 3.83 (m, 2H), 3.76 (dd, J= 13.8, 7.9, 1H), 3.70 – 3.60 (m, 2H), 3.60 – 3.51 (m, 2H), 3.47 (dd, J= 8.3, 5.7, 1H), 2.76 – 2.65 (m, 1H), 2.10 – 1.98 (m, 2H), 1.97 – 1.85 (m, 1H), 1.75 – 1.56 (m, 3H).
- 35 5-{4-[3-ciano-4-(tetrahidro-piran-4-il-oxi)-fenil]-pirimidin-2-il-amino)-benzofuran-2-carboxamida ("A42")
- Con la 5-amino-benzofuran-2-carboxamida se obtiene el producto deseado con 5% de rendimiento; HPLC-MS Rt. [min] 2.036; HPLC-MS [M+H] 456; ¹H RMN (500 MHz, DMSQ-d5) δ [ppm] 9.75 (s, 1H), 8.55 (dd, J= 8.3, 3.7, 2H), 8.46 (dd, J= 9.0, 2.3, 1H), 8.28 (d, J= 2.1, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.72 (dd, J= 9.0, 2.2, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.56 (dd, J= 12.4, 9.1, 2H), 7.51 (d, J=0.6, 1H), 7.47 (d, J= 5.3, 1H), 5.00 – 4.88 (m, 1H), 3.93 – 3.83 (m, 2H), 3.60 – 3.51 (m, 2H), 2.10 – 2.00 (m, 2H), 1.76 – 1.61 (m, 2H).
- 40 5-2-[1-(2-pirazol-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il-amino]-pirimidin-4-il)-2-(tetrahidro-piran-4-il-oxi)-benzonitrilo ("A43")
- Con la 1-(2-pirazol-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il-amina que se produjo anteriormente se obtiene el producto deseado con 8% de rendimiento; HPLC-MS Rt. [min] 1.954; HPLC-MS [M+H] 457; ¹H RMN (500 MHz, DMSQ-d5) δ [ppm] 9.47 (s, 1H), 8.49 – 8.43 (m, 2H), 8.39 (dd, J= 9.0, 2.3, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.52 (d, J= 9.1, 1H), 7.48 (d, J= 2.1, 1H), 7.45 – 7.42 (m, 1H), 7.32 (d, J= 5.2, 1H), 6.20 – 6.13 (m, 1H), 5.00 – 4.88 (m, 1H), 4.56 – 4.45 (m, 4H), 3.91 – 3.83 (m, 2H), 3.61 – 3.50 (m, 2H), 2.09 – 1.98 (m, 2H), 1.76 – 1.59 (m, 2H).
- 45

5-{2-[1-(2,2-difluoro-etil)-1H-pirazol-4-ilamino]-pirimidin-4-il}-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzonitrilo ("A44")

5 Con la 1-(2,2-difluoro-etil)-1H-pirazol-4-ilamina que se produjo anteriormente se obtiene el producto deseado con 11% de rendimiento; HPLC-MS Rt. [min] 2.069; HPLC-MS [M+H] 427; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9.56 (s, 1H), 8.53 – 8.46 (m, 2H), 8.42 (dd, J= 9.0, 2.2, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.51 (d, J= 9.1, 1H), 7.35 (d, J= 5.3, 1H), 6.34 (tt, J= 55.1, 3.8, 1H), 5.01 - 4.89 (m, 1H), 4.60 (td, J= 15.1, 3.8, 2H), 3.93 - 3.76 (m, 2H), 3.56 (ddd, J= 11.5, 8.4, 3.1, 2H), 2.10 - 1.91 (m, 2H), 1.77 - 1.62 (m, 2H).

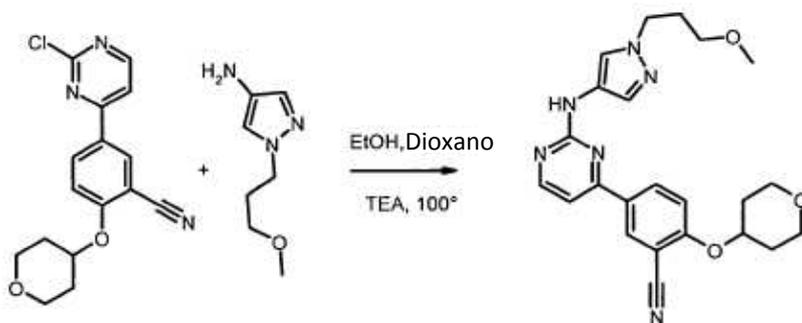
5-{2-[1-(2-piperidin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-ilamino]-pirimidin-4-il}-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzonitrilo ("A45")

10 Con el éster tert.-butílico de ácido 4-[2-(4-amino-pirazol-1-il)-etil]-piperidin-1-carboxílico que se produjo anteriormente se obtiene éster tert.-butílico de ácido 4-[2-(4-{4-[3-ciano-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-pirimidin-2-ilamino)-pirazol-1-il)-etil]-piperidin-1-carboxílico con 27 % de rendimiento.

Se disuelven 119 mg de éster tert.-butílico de ácido 4-[2-(4-{4-[3-ciano-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-pirimidin-2-ilamino)-pirazol-1-il)-etil]-piperidin-1-carboxílico en 3 ml de dioxano seco y se agregan 3 ml de HCl en dioxano (4mol/L). La solución de color amarillo se agita durante 60 min a temperatura ambiente.

15 La mezcla de reacción se alcaliniza con NaOH 2 molar y se extrae. Las fases orgánicas combinadas se secan, se filtran y se concentran por evaporación. El producto crudo se cromatografía. Se obtienen 91 mg del compuesto deseado; HPLC-MS Rt. [min] 1.556; HPLC-MS [M+H] 474; ¹H RMN (500 MHz, DMSQ-d₅) o [ppm] 9.51 (s, 1H), 8.57 – 8.45 (m, 3H), 8.41 (dd, J= 9.0, 2.2, 1H), 8.21 (d, J= 25.7, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.52 (d, J= 9.2, 1H), 7.35 (d, J=7.5, 1H), 4.99 – 4.90 (m, 1H), 4.14 (t, J= 6.9, 2H), 3.91 – 3.83 (m, 2H), 3.61 – 3.51 (m, 2H), 3.23 (d, J= 12.7, 2H), 2.81 (q, J= 12.4, 2H), 2.09 – 2.00 (m, 2H), 1.88 – 1.63 (m, 6H), 1.55 – 1.42 (m, 1H), 1.39 – 1.24 (m, 2H).

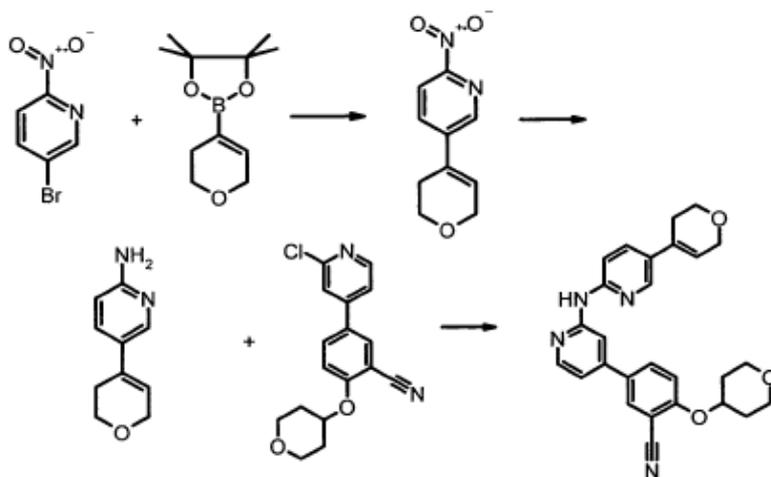
Síntesis de 5-{2-[1-(3-metoxi-propil)-1H-pirazol-4-ilamino]-pirimidin-4-il}-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzonitrilo ("A46")



25 En una botella de tres cuellos de 100 ml se disuelve 5-(2-cloro-pirimidin-4-il)-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzonitrilo (200 mg) en etanol y dioxano y se agrega la 1-(3-metoxi-propil)-1H-pirazol-4-ilamina (129 mg) que se obtuvo anteriormente y 0.8 ml de trietilamina. La solución de color amarillo se agita a 100°C durante dos días.

30 Para el proceso subsiguiente la mezcla se evapora por rotación y se purifica a través de cromatografía. Se obtienen 71 mg del producto deseado; HPLC-MS Rt. [min] 2.041; HPLC-MS [M+H] 435; ¹H RMN (500 MHz, DMSQ-d₅) o [ppm] 9.47 (s, 1H), 8.51 – 8.45 (m, 2H), 8.41 (dd, J= 9.0, 2.3, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.52 (d, J= 9.1, 1H), 7.33 (d, J= 5.2, 1H), 4.99 - 4.88 (m, 1H), 4.12 (t, J= 6.9, 2H), 3.94 - 3.81 (m, 2H), 3.61 - 3.49 (m, 2H), 3.37 – 3.24 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.10 – 1.93 (m, 4H), 1.78 – 1.61 (m, 2H).

Síntesis de 5-{2-[5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-piridin-2-ilamino]-piridin-4-il}-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzonitrilo ("A47")



5 En una botella de tres cuellos de 50 ml se disuelven bajo atmósfera de N₂ 5-bromo-2-nitro-piridina (200 mg; 0,985 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-pirano (227 mg; 1,084 mmol) en 3 ml de dioxano y 1 ml de agua, se agregan carbonato de sodio (208 mg; 1,971 mmol) y bis(trifenilfosfin)-paladio(II)-cloruro (69 mg; 0,099 mmol). La mezcla se calienta durante 1 hora a 80° y durante una noche a temperatura ambiente.

10 Para el proceso subsiguiente se evapora el dioxano por rotación, se disuelve el residuo con agua y se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan, se filtran y se evaporan. El residuo se purifica por columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo 1/1). Se obtienen 174 mg de 5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-nitro-piridina; HPLC-MS Rt. [min] 1.665; HPLC-MS [M+H] 207.

Se hidrogenan 174 mg de 5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-nitro-piridina con 100 mg de Pd-C-5% e hidrógeno en 10 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se filtra y se evapora por rotación. Se obtienen 138 mg de producto crudo de 5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-piridin-2-ilamina, y se implementa el proceso de purificación anterior nuevamente.

15 Con 5-(2-cloro-piridin-4-il)-2-(tetra hidro-piran-4-iloxi)-benzonitrilo y la 5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-piridin-2-ilamina producido se obtiene bajo las condiciones de Buchwald-Hartwig especificadas 5-{2-[5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-piridin-2-ilamino]-piridin-4-il}-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzonitrilo con 23% de rendimiento; HPLC-MS Rt. [min] 1.717; HPLC-MS [M+H] 455; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 11.19 (s, 1H), 8.38 (dd, J= 9.1, 6.2, 2H), 8.24 - 8.21 (m, 1H), 8.13 - 8.04 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.57 (d, J= 9.1, 1H), 7.54 - 7.45 (m, 2H), 6.37 (s, 1H), 4.99 - 4.89 (m, 1H), 4.29 - 4.20 (m, 2H), 3.91 - 3.81 (m, 5H), 3.61 - 3.52 (m, 2H), 2.47 (m, 1H), 2.09 - 2.00 (m, 2H), 1.75 - 1.64 (m, 2H)

20 5-[2-(1',2',3',6'-tetrahidro-[3,4']bipiridinil-6-ilamino)-piridin-4-il]-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzonitrilo ("A48")

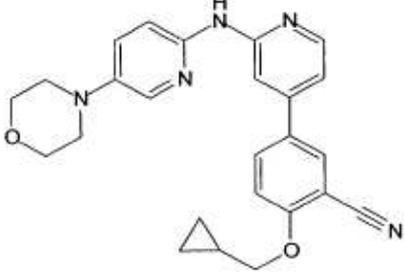
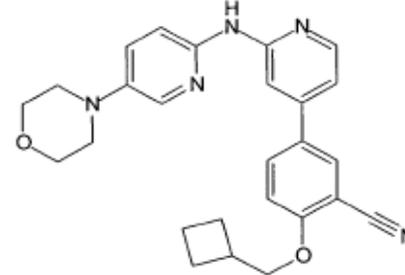
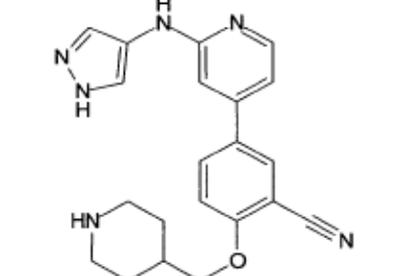
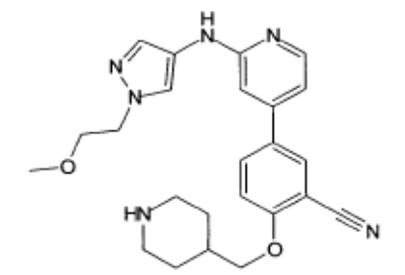
25 Comenzando a partir del éster tert.-butílico de ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico con la misma secuencia de reacciones se obtiene éster tert.-butílico de ácido 6-{4-[3-ciano-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-piridin-2-ilamino}-3',6'-dihidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-carboxílico.

Se disuelve éster tert.-butílico de ácido 6-{4-[3-ciano-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-piridin-2-ilamino}-3',6'-dihidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-carboxílico (247 mg; 0, 134 mmol) en 2 ml de dioxano seco y se agregan 2 ml de HCl en dioxano (4mol/L).

La mezcla de reacción se agita 1 hora a temperatura ambiente.

30 Para el proceso subsiguiente la mezcla de reacción se alcaliniza con NaOH 2 molar. La solución se evapora entonces por rotación y se agrega diclorometano. Las fases orgánicas se secan, se filtran y se concentran por evaporación. El producto crudo se purifica por cromatografía. Se obtiene el producto deseado con 20% de rendimiento; HPLC-MS Rt. [min] 1.352; HPLC-MS [M+H] 454; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.67 (br, 1H), 8.79 (br, 2H), 8.41 (d, J= 2.4, 1H), 8.34 (d, J= 5.7, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.06 - 7.96 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.64 (d, J= 8.7, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 1H), 7.41 (d, J=4.5, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.01 - 4.86 (m, 1H), 3.93 - 3.83 (m, 3H), 3.79 (s, 2H), 3.61 - 3.50 (m, 2H), 3.39 - 3.31 (m, 2H), 2.70 (s, 1H), 2.09 - 1.97 (m, 2H), 1.74 - 1.62 (m, 2H).

Los siguientes compuestos se preparan de forma análoga

Compuesto No.	Estructura y/o Nombre	
"A53"		
"A58"		
"A59"		
"A60"		

"A61"		
"A62"		
"A63"		

Valores de IC₅₀ de los compuestos inhibidores de TBK1 y IKKε de acuerdo a la invención

Compuesto No.	Ensayo enzimático de TBK1- IC ₅₀ [nM]	Ensayo enzimático de IKKε- IC ₅₀ [nM]	Ensayo celular de TBK1 + IKKε- IC ₅₀ [nM]
"A1"			
"A2"	83	20	960
"A3"	260	370	3300
"A4"	34	38	6600
"A5"	97	110	2900
"A6"			
"A7"	8	15	350
"A8"			
"A9"	120	100	3000
"A10"	21	43	1200
"A11"	250	240	5200

ES 2 644 128 T3

"A12"	30	25	1300
"A13"	310	530	
"A14"	670	1200	
"A15"	14	21	1100
"A16"	71	7	5000
"A17"			
"A18"	8	13	
"A19"	1900	390	
"A20"	55	51	4800
"A21"	70	37	5300
"A22"	100	150	9600
"A23"	120	160	7800
"A24"	110	89	4800
"A25"	290	67	
"A26"	18	27	3300
"A27"	85	77	5000
"A28"	280	74	23000
"A29"	120	88	6700
"A30"	42	45	
"A31"	860	850	19000
"A32"			
"A33"	130	58	5000
"A34"	6	6	370
"A35"	6	18	670
"A36"		140	
"A37"	32	21	
"A38"	460	320	
"A39"	16	25	
"A40"	7	5	
"A41"	12	25	
"A42"	10	15	
"A43"	70	65	
"A44"	5	10	
"A45"	2	2	

Los siguientes ejemplos se relacionan con composiciones farmacéuticas:

Ejemplo A: viales para inyección

5 Una solución de 100 g de un ingrediente activo de acuerdo a la invención y 5 g de fosfato ácido de disodio se lleva a pH 6,5 en 3 L de agua bidestilada con ácido clorhídrico 2 N, se esteriliza por filtración, se coloca dentro de viales para inyección, se liofiliza bajo condiciones estériles y se cierra en forma estéril. Cada vial para inyección contiene 5 mg de ingrediente activo.

Ejemplo B: supositorios

10 Se funde una mezcla de 20 g de un ingrediente activo de acuerdo a la invención con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao, se coloca en moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de ingrediente activo.

Ejemplo C: solución

Se prepara una solución de 1 g de un ingrediente activo de acuerdo a la invención, 9,38 g de $\text{NaH}_2\text{P}_04 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g de $\text{Na}_2\text{HP}_04 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. Se ajusta el pH a

6,8, se completa hasta 1 l y se esteriliza por radiación. Esta solución se puede usar en la forma de gotas para los ojos.

Ejemplo D: ungüento

5 Se mezclan 500 mg de un ingrediente activo de acuerdo a la invención con 99,5 g de vaselina bajo condiciones asépticas.

Ejemplo E: tabletas

Se comprime a tabletas una mezcla de 1 kg de ingrediente activo, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de papa, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio de forma convencional, de forma tal que cada tableta contiene 10 mg de ingrediente activo.

10 **Ejemplo F: grageas**

Se comprimen las tabletas en forma análoga al Ejemplo E, y subsiguientemente se recubren en forma convencional con un recubrimiento de sacarosa, almidón de papa, talco, tragacanto y un agente colorante.

Ejemplo G: cápsulas

15 Se introducen 2 kg de ingrediente activo en forma convencional en cápsulas de gelatina dura, de forma que cada cápsula contiene 20 mg del ingrediente activo.

Ejemplo H: ampollas

Una solución de 1 kg de un ingrediente activo de acuerdo a la invención en 60 l de agua bidestilada se esteriliza por filtración, se coloca dentro de ampollas, se liofiliza bajo condiciones estériles y se cierra en forma estéril. Cada ampolla contiene 10 mg de ingrediente activo.

20 LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Merck Patent GmbH

<120> Derivados de benzonitrilo

<130> P 11/149-ve/ms

25 <150> DE 102011112978.6

<151> 2011-09-09

<160> 2

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

30 <211> 23

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Biotin-C6-C6

35 <220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<400> 1

Gly Leu Lys Lys Glu Arg Leu Leu Asp Asp Arg His Asp Ser Gly Leu
1 5 10 15

Asp Ser Met Lys Asp Glu Glu
20

5 <210> 2

<211> 23

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

10 <223> Biotin-Ah-Ah

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<400> 2

Ala Lys Pro Lys Gly Asn Lys Asp Tyr His Leu Gln Thr Cys Cys Gly
1 5 10 15

15 Ser Leu Ala Tyr Arg Arg Arg
20

REIVINDICACIONES

1. Compuestos que se seleccionan a partir del grupo

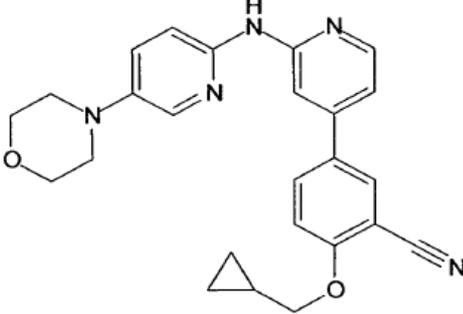
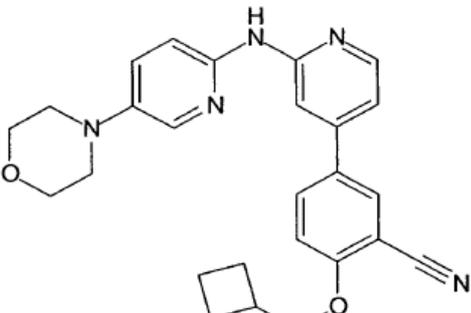
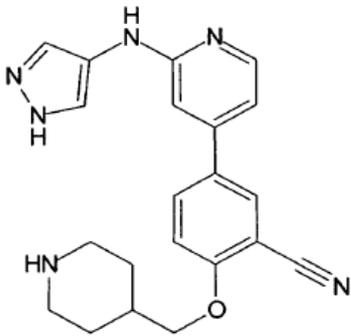
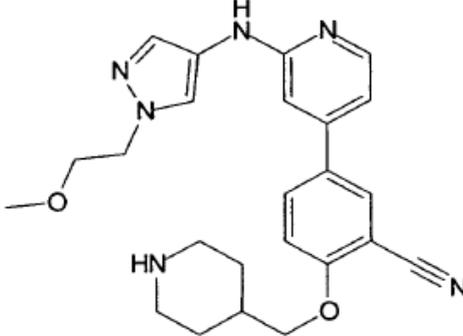
Compuesto No.	Nombre y/o Estructura
"A1"	2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-5-{2-[1-(3-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-ilamino]-piridin-4-il}-benzonitrilo
"A2"	5-{2-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-ilamino]-piridin-4-il}-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzonitrilo
"A3"	5-{2-([3,3']Bipiridinil-6-ilamino)-piridin-4-il}-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzonitrilo
"A4"	5-{2-(5-metil-isoxazol-3-ilamino)-piridin-4-il}-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzonitrilo
"A5"	5-{2-(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-piridin-4-il}-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzonitrilo
"A6"	5-{2-(2-furan-2-ilmetil-2H-pirazol-3-ilamino)-piridin-4-il}-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzonitrilo
"A7"	5-{2-(5-morfolin-4-il-piridin-2-ilamino)-piridin-4-il}-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzonitrilo
"A8"	5-{2-(1-fenil-1H-pirazol-4-ilamino)-piridin-4-il}-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzonitrilo
"A9"	5-{2-[5-(1-H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamino]-piridin-4-il}-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzonitrilo
"A10"	5-{2-(5-tert.-butil-1-H-pirazol-3-ilamino)-piridin-4-il}-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzonitrilo
"A11"	6-{4-[3-ciano-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-piridin-2-ilamino}-nicotinonitrilo
"A12"	5-{2-(5-Ciclopropil-2H-pirazol-3-ilamino)-piridin-4-il}-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzonitrilo
"A13"	2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-5-{2-(5-trifluorometil-piridin-2-ilamino)-piridin-4-il}-benzonitrilo
"A14"	5-{2-(pirimidin-2-ilamino)-piridin-4-il}-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzonitrilo

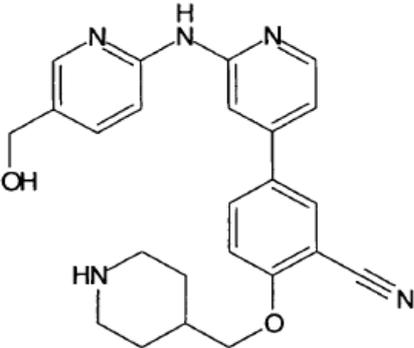
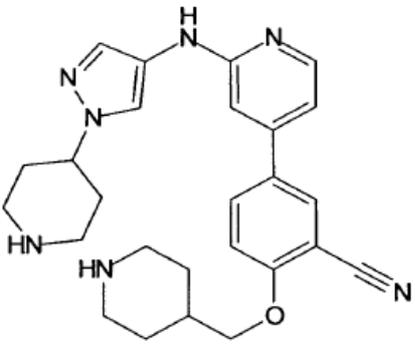
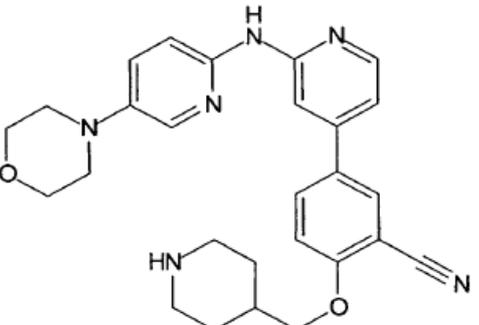
ES 2 644 128 T3

"A15"	5-[2-(5-idrossimetil-piridin-2-ilamino)-piridin-4-il]-2- (tetraidro-piran-4-iloxi)-benzonitrilo
"A16"	5-[2-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-ilamino)-piridin-4-il]-2- (tetraidro-piran-4-iloxi)-benzonitrilo
"A17"	2-{4-[3-ciano-4-(tetraidro-piran-4-iloxi)-fenil]-piridin-2-ilamino}-isonicotinonitrilo
"A18"	5-[2-(4-idrossimetil-piridin-2-ilamino)-piridin-4-il]-2- (tetraidro-piran-4-iloxi)-benzonitrilo
"A19"	5-{4-[3-ciano-4-(tetraidro-piran-4-iloxi)-fenil]-piridin-2-ilamino}-benzofuran-2-carboxamida
"A20"	5-{2-[1-(2,2-difluoro-etil)-1H-pirazol-4-ilamino]-piridin-4-il}-2- (tetraidro-piran-4-iloxi)-benzonitrilo
"A21"	5-{2-[1-(2-piperidin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-ilamino]-piridin-4-il}-2-(tetraidro-piran-4-iloxi)-benzonitrilo
"A22"	5-{2-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-ilamino]-piridin-4-il}-2-(tetra idro-piran-4-iloxi)-benzonitrilo
"A23"	5-{2-[1-(3-metoxi-propil)-1H-pirazol-4-ilamino]-piridin-4-il}-2-(tetraidro-piran-4-iloxi)-benzonitrilo
"A24"	5-{2-[1-(2-ciano-ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-ilamino]-piridin-4-il}-2-(tetraidro-piran-4-iloxi)-benzonitrilo
"A25"	5-[2-(1-azetidina-3-il-1H-pirazol-4-ilamino)-piridin-4-il]-2-(tetraidro-piran-4-iloxi)-benzonitrilo
"A26"	5-{2-[1-((1S,2S)-2-idrossimetil-ciclopropilmetil)-1H- pirazol-4-ilamino]-piridin-4-il}-2-(tetraidro-piran-4-iloxi)- benzonitrilo
"A27"	5-{2-[1-(tetraidro-furan-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-ilamino]- piridin-4-il}-2-(tetraidro-piran-4-iloxi)-benzonitrilo
"A28"	5-[2-(1-pirrolidina-3-il-1H-pirazol-4-ilamino)-piridin-4-il]-2-(tetraidro-piran-4-iloxi)-benzonitrilo
"A29"	5-[2-(1-{2-[1-(2-idrossi-acetil)-piperidin-4-il]-etil}-1H-pirazol- 4-ilamino)-piridin-4-il]-2-(tetraidro-piran-4-iloxi)-benzonitrilo
"A30"	5-[2-(1-{2-[1-(2-amino-acetil)-piperidin-4-il]-etil}-1H-pirazol- 4-ilamino)-piridin-4-il]-2-(tetraidro-piran-4-iloxi)-benzonitrilo
"A31"	5-[2-(3-tert.-butil-isoxazol-5-ilamino)-piridin-4-il]-2-(tetraidro-piran-4-iloxi)-benzonitrilo
"A32"	2-(tetraidro-piran-4-iloxi)-5-{2-[1-(3-trifluormetil-fenil)-1H-pirazol-4-ilamino]-pirimidina-4-il}- benzonitrilo
"A33"	5-[2-(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-pirimidina-4-il]-2-(tetraidro-piran-4-iloxi)-benzonitrilo

ES 2 644 128 T3

"A34"	5-[2-(1H-pirazol-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-2-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-benzonnitrilo
"A35"	5-{2-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-ilamino]-pirimidin-4-il}-2-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-benzonnitrilo
"A36"	2-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-5-[2-(5,6,7,8-tetrahydro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridin-4-il]-benzonnitrilo
"A37"	6-{4-[3-ciano-4-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-fenil]-piridin-2-ilamino}-nicotinamida
"A38"	5-{2-[1-(2-pirazol-1-il-etil)-1H-pirazol-4-ilamino]-piridin-4-il}-2-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-benzonnitrilo
"A39"	5-{2-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-ilamino]-pirimidin-4-il}-2-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-benzonnitrilo
"A40"	5-[2-(1-pirrolidin-3-il-1H-pirazol-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-2-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-benzonnitrilo
"A41"	5-{2-[1-(tetrahydro-furan-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-ilamino]-pirimidin-4-il}-2-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-benzonnitrilo
"A42"	5-{4-[3-ciano-4-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-fenil]-pirimidin-2-ilamino}-benzofuran-2-carboxamida
"A43"	5-{2-[1-(2-pirazol-1-il-etil)-1H-pirazol-4-ilamino]-pirimidin-4-il}-2-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-benzonnitrilo
"A44"	5-{2-[1-(2,2-difluoro-etil)-1H-pirazol-4-ilamino]-pirimidin-4-il}-2-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-benzonnitrilo
"A45"	5-{2-[1-(2-piperidin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-ilamino]-pirimidin-4-il}-2-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-benzonnitrilo
"A46"	5-{2-[1-(3-metoxi-propil)-1H-pirazol-4-ilamino]-pirimidin-4-il}-2-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-benzonnitrilo
"A47"	5-{2-[5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-piridin-2-ilamino]-piridin-4-il}-2-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-benzonnitrilo
"A48"	5-[2-(1',2',3',6'-tetrahydro-[3,4']bipiridinil-6-ilamino)-piridin-4-il]-2-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-benzonnitrilo

"A53"	 <p>Chemical structure A53: A central pyridine ring is substituted at the 2-position with a morpholine group and at the 4-position with an NH group. This NH group is further substituted with another pyridine ring. The second pyridine ring is substituted at the 4-position with a benzene ring. The benzene ring has a nitrile group (-C≡N) at the 3-position and a propyl chain at the 1-position, which is terminated by a cyclopropyl group.</p>
"A58"	 <p>Chemical structure A58: Similar to A53, but the propyl chain is terminated by a cyclobutyl group instead of a cyclopropyl group.</p>
"A59"	 <p>Chemical structure A59: The central pyridine ring is substituted at the 2-position with an imidazole ring and at the 4-position with an NH group. The imidazole ring has a methyl group at the 2-position. The NH group is substituted with another pyridine ring. The second pyridine ring is substituted at the 4-position with a benzene ring. The benzene ring has a nitrile group (-C≡N) at the 3-position and a propyl chain at the 1-position, which is terminated by a piperidine ring.</p>
"A60"	 <p>Chemical structure A60: Similar to A59, but the imidazole ring is substituted at the 1-position with a propyl chain terminated by a methoxy group (-OCH₃).</p>

"A61"	
"A62"	
"A63"	

así como también sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo las mezclas de los mismos en todas las proporciones.

- 5 2. Composición farmacéutica que contiene por lo menos un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 y/o sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo las mezclas de los mismos en todas las proporciones, así como también opcionalmente transportadores y/o adyuvantes.
- 10 3. Compuestos de acuerdo a la reivindicación 1 así como también sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo las mezclas de los mismos en todas las proporciones, para usar en el tratamiento de cáncer, choque séptico, glaucoma de ángulo abierto primario (POAG), hiperplasia, aterosclerosis, retinopatía, osteoartritis, endometriosis, inflamación crónica, enfermedades neurodegenerativas, artritis reumatoide (RA), lupus eritematoso sistémico (SLE), síndrome de Sjögren, síndrome de Aicardi-Goutières, lupus pernio, vasculopatía retinal, leucodistrofia cerebral (RVCL), esclerosis sistémica, miositis, psoriasis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), obesidad, resistencia a la insulina, diabetes de tipo 2 (NIDDM) y/o síndrome metabólico.
- 15 4. Compuestos de acuerdo a la reivindicación 1 y/o sales, tautómeros y estereoisómeros de los mismos

- 5 fisiológicamente aceptables para usar en el tratamiento de tumores, en donde se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 en combinación con un compuesto que se selecciona del grupo de 1) modulador de receptor de estrógenos, 2) modulador de receptor de andrógenos, 3) modulador de receptor retinoide, 4) agente citotóxico, 5) agente antiproliferativo, 6) inhibidor de prenil proteína transferasa, 7) inhibidor de HMG-CoA reductasa, 8) inhibidor de proteasa de HIV, 9) inhibidor de transcriptasa reversa así como también 10) otros inhibidores de angiogénesis.
- 10 5. Compuestos de acuerdo a la reivindicación 1 y/o sales, tautómeros y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables para usar en el tratamiento de tumores, en donde se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 en combinación con radioterapia y un compuesto que se selecciona del grupo de 1) modulador de receptor de estrógenos, 2) modulador de receptor de andrógenos, 3) modulador de receptor retinoide, 4) agente citotóxico, 5) agente antiproliferativo, 6) inhibidor de prenil proteína transferasa, 7) inhibidor de HMG-CoA reductasa, 8) inhibidor de proteasa de HIV, 9) inhibidor de transcriptasa reversa así como también 10) otros inhibidores de angiogénesis.