

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 699 256**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12	(2006.01) A61P 19/02	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01) A61P 25/28	(2006.01)
C07D 407/14	(2006.01) A61P 27/06	(2006.01)
C07D 409/04	(2006.01) A61P 35/00	(2006.01)
C07D 409/14	(2006.01)	
C07D 471/04	(2006.01)	
C07D 491/048	(2006.01)	
A61K 31/4427	(2006.01)	
A61K 31/497	(2006.01)	
A61P 17/06	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.04.2012 PCT/US2012/032983**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **29.11.2012 WO12161877**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.04.2012 E 12715279 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.08.2018 EP 2714677**

54 Título: **Piridina y derivados de pirazina**

30 Prioridad:

23.05.2011 US 201161488997 P

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

08.02.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HOELZEMANN, GUENTER;
EGGENWEILER, HANS-MICHAEL y
KARRA, SRINIVASA R.**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 699 256 T3

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

DESCRIPCIÓN

Piridina y derivados de pirazina

Campo de la invención

- La invención tuvo el objetivo de encontrar nuevos compuestos que tienen propiedades valiosas, en particular, aquellos que pueden usarse para la preparación de medicamentos. La presente invención se relaciona con compuestos de piridina que son capaces de inhibir una o más cinasas. Los compuestos tienen aplicaciones en el tratamiento de una variedad de trastornos, que incluyen cáncer, choque séptico, glaucoma primario de ángulo abierto (POAG, por sus siglas en inglés), hiperplasia, artritis reumatoide, psoriasis, arterosclerosis, retinopatía, osteoartritis, endometriosis, inflamación crónica y/o enfermedades neurodegenerativas, tales como enfermedad de Alzheimer.
- La presente invención se refiere a compuestos y con el uso de los compuestos, en los que la inhibición, regulación y/o modulación de la transducción de señal por las cinasas, en particular, los receptores de tirosina cinasas, además de las composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, y con el uso de los compuestos para el tratamiento de enfermedades inducidas por cinasas.
- Debido a que las proteínas cinasas regulan casi cada uno de los procesos celulares, incluyendo el metabolismo, la proliferación celular, la diferenciación celular y la supervivencia celular, éstas son blancos atractivos para la intervención terapéutica para diferentes estados de enfermedades. Por ejemplo, el ciclo celular y la angiogénesis, en los que las proteínas cinasas juegan un papel primordial, son los procesos celulares asociados con numerosas afecciones de enfermedades, tales como, pero no se limitan a: cáncer, enfermedades inflamatorias, angiogénesis anormales y enfermedades relacionadas con las mismas, aterosclerosis, degeneración macular, diabetes, obesidad y dolor.
- En particular, la presente invención se refiere a compuestos y al uso de los compuestos, en los que juega un papel la inhibición regulación y/o modulación de la transducción de señal por TBK1 y IKKε.
- Uno de los principales mecanismos mediante los cuales es afectada la regulación celular, es a través de la transducción de señales extracelulares a través de la membrana que, en cambio, modulan las rutas bioquímicas dentro de la célula. La fosforilación proteínica representa un curso mediante el cual se propagan las señales intracelulares de molécula a molécula, resultando por último en una respuesta celular. Estas cascadas de transducción de señal se regulan altamente y a menudo se traslapan, como es evidente a partir de la existencia de muchas proteínas cinasas, así como fosfatasa. La fosforilación de proteínas se presenta predominantemente en los residuos de serina, treonina o tirosina, y, por lo tanto, las proteínas cinasas se han clasificado por su especificidad del sitio de fosforilación, es decir, serina/treonina cinasas y tirosina cinasas. Dado que la fosforilación es un proceso ubicuo dentro de las células, y dado que los fenotipos celulares están influenciados ampliamente por la actividad de estas rutas, actualmente se cree que un número de estos estados de enfermedades y/o enfermedades se atribuyen a una activación aberrante o mutaciones funcionales en los componentes moleculares de las cascadas de la cinasa. En consecuencia, se ha dedicado a la caracterización de estas proteínas y compuestos que son capaces de modular su actividad (para una revisión ver: Weinstein-Oppenheimer et al. *Pharma. & Therap.*, 2000, 88, 229-279).
- IKKε y TBK1 son serina/treonina cinasas que son altamente homólogas entre sí y a otras cinasas IκB. Las dos cinasas juegan un papel integral en el sistema inmune innato. Los virus de ARN de doble hebra se reconocen por los receptores 3 y 4 similares a Toll y las helicasas de ARN, RIG-I y MDA-5, y resultan en la activación de la cascada de señalización de TRIF-TBK1/IKKε-IRF3, que resulta en una respuesta de interferón de tipo I.
- En 2007, Boehm et al. describió IKKε como un nuevo oncogen de cáncer de mama [J.S. Boehm et al., *Cell* 129, 1065-1079, 2007]. Se investigaron 354 cinasas con respecto a su capacidad para recapitular el fenotipo de transformación de Ras, junto con una forma activada de la cinasa Mek MAPK. IKKε se identificó en la presente como un oncogen cooperativo. Además, los autores fueron capaces de mostrar que IKKε se amplifica y sobreexpresa en numerosas líneas celulares de cáncer de mama y muestras de tumores. La reducción en la expresión génica por medio de la interferencia de ARN en las células de cáncer de mama induce la apoptosis y daña la proliferación de la misma. Eddy et al., obtuvieron descubrimientos similares en 2005, lo cual fundamenta la importancia de IKKε en las enfermedades de cáncer de mama [S.F. Eddy et al., *Cancer Res.* 2005; 65 (24), 11375-11383].
- Un efecto protumorigénico de TBK1 se indicó por primera vez en 2006. En una selección de una biblioteca de genes que comprende 251.000 ADNc, Korherr et al., identificaron precisamente tres genes, TRIF, TBK1 y IRF3, los cuales están involucrados típicamente en la defensa inmune innata como los factores proangiogénicos [C. Korherr et al., *PNAS*, 103, 4240-4245, 2006]. En 2006, Chien et al. [Y. Chien et al., *Cell* 127, 157-170, 2006] publicaron que las células de TBK1 -/- solo pueden transformarse a un grado limitado usando Ras oncogénicos, lo que sugiere una participación de TBK1 en la transformación mediada por Ras. Además, fueron capaces de mostrar que una disminución mediada por ARNi de TBK1 desencadena la apoptosis en las células MCF-7 y Panc-1. Barbie et al.,

publicaron recientemente que TBK1 es de importancia esencial en numerosas líneas celulares de cáncer con K-Ras mutado, lo que sugiere que la intervención de TBK1 podría ser de importancia terapéutica en los tumores correspondientes [D.A. Barbie et al., Nature Letters 1-5, 2009].

Las enfermedades causadas por las proteínas cinasas se caracterizan por una actividad o hiperactividad anómala de tales proteínas cinasas. La actividad anómala se relaciona, ya sea con: (1) la expresión en las células que no expresan usualmente estas proteínas cinasas; (2) aumento en la expresión de cinasas, lo que resulta en la proliferación celular indeseada, tal como cáncer; (3) aumento de la actividad de cinasa, lo que resulta en la proliferación celular indeseada, tal como cáncer, y/o en la hiperactividad de las proteínas cinasas correspondientes. La hiperactividad se refiere a la amplificación del gen que codifica una cierta proteína cinasa o la generación de un nivel de actividad que puede correlacionarse con una enfermedad de proliferación celular (es decir, la gravedad de uno o más síntomas de la enfermedad de proliferación celular aumenta con el aumento del nivel de cinasa). La biodisponibilidad de una proteína cinasa también puede ser influenciada por la presencia o ausencia de un grupo de proteínas de unión de esta cinasa.

IKK ϵ y TBK1 son cinasas de Ser/Thr altamente homólogas implicadas críticamente en la respuesta inmune innata por medio de la inducción de los interferones de tipo 1 y otras citosinas. Estas cinasas se estimulan en respuesta a la infección viral/bacteriana. La respuesta inmune a la infección viral y bacteriana involucra la unión de antígenos, tal como lipopolisacáridos (LSP) bacterianos, ARN de doble hebra viral (ARNds) a receptores similares a Toll, después la activación subsecuente de la ruta TBK1. TBK1 y IKK ϵ activados fosforilan IRF3 y IRF7, lo que desencadena la dimerización de la translocación nuclear de estos factores de transcripción reguladores de interferones, induciendo finalmente una cascada de señalización que conduce a la producción de IFN.

Últimamente, IKK ϵ y TBK1 también han sido implicados en el cáncer. Se ha mostrado que IKK ϵ coopera con MEK activado para transformar las células humanas. Además, IKK ϵ frecuentemente se amplifica/sobreexpresa en las líneas celulares de cáncer de mama y los tumores derivados de pacientes. TBK1 se induce en condiciones hipóxicas y se expresa a niveles significativos en muchos tumores sólidos.

Además, TBK1 se requiere para ayudar a la transformación Ras oncogénica, y la actividad de cinasa TBK1 se eleva en las células transformadas y requiere su supervivencia en cultivo. De manera similar, se encontró que la señalización de TBK1 y NF- κ B son esenciales en los tumores KRAS mutantes. Han identificado TBK1 como una pareja de síntesis letal de KRAS oncogénico. Lit.: Y.-H. Ou et al., Molecular Cell 41, 458-470, 2011; D.A. Barbie et al., nature, 1-5, 2009.

Por lo tanto, los compuestos de acuerdo con la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se administran para el tratamiento de cáncer, incluyendo carcinomas sólidos, tales como, por ejemplo, carcinomas (por ejemplo, de los pulmones, páncreas, tiroides, vejiga o colon), enfermedades mieloides (por ejemplo, leucemia mieloide) o adenomas (por ejemplo, adenoma de colon vellosos).

Además, los tumores incluyen leucemia monocítica, cerebro, urogenital, sistema linfático, estómago, carcinoma de laringe y pulmón, que incluye adenocarcinoma pulmonar y carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma pancreático y/o mama.

Los compuestos además son apropiados para el tratamiento de deficiencia inmune inducida por VIH-1 (Virus de inmunodeficiencia humana de tipo 1).

Serán consideradas las enfermedades hiperproliferativas como el como cáncer, como el cáncer de cerebro, cáncer de pulmón, cáncer epitelial escamoso, cáncer de vejiga, cáncer de estómago, cáncer pancreático, cáncer de hígado, cáncer renal, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de cabeza, cáncer de cuello, cáncer de esófago, cáncer ginecológico, cáncer de tiroides, linfomas, leucemia crónica y leucemia aguda. En particular, el crecimiento de células similares a cáncer es una enfermedad que representa un objetivo de la presente invención. Por lo tanto, la presente invención se refiere a compuestos de acuerdo con la invención, como medicamentos y/o principios activos de medicamentos, en el tratamiento y/o profilaxis de tales enfermedades, y con el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para la preparación de un fármaco para el tratamiento y/o profilaxis de tales enfermedades y con un proceso para el tratamiento de las enfermedades que comprenden la administración de uno o más compuestos de acuerdo con la invención, a un paciente en necesidad de tal administración.

Puede mostrarse que los compuestos de acuerdo con la invención, tienen una acción antiproliferativa. Los compuestos de acuerdo con la invención se administran a un paciente que tiene una enfermedad hiperproliferativa, por ejemplo, para inhibir el crecimiento tumoral, para reducir la inflamación asociada con una enfermedad linfoproliferativa, para inhibir el rechazo de trasplantes o el daño neurológico debido a la reparación de tejido, etc. Los presentes compuestos son apropiados para los propósitos profilácticos o terapéuticos. Como se usa en el presente documento, el término "tratamiento" se usa para referirse a la prevención de enfermedades y el tratamiento de las afecciones preexistentes. La prevención de la proliferación/vitalidad se logra mediante la administración de los compuestos de acuerdo con la invención, antes del desarrollo de la enfermedad manifiesta, por ejemplo, para prevenir el crecimiento tumoral. De manera alternativa, los compuestos se usan para el tratamiento de las enfermedades en curso, estabilizando o

mejorando los síntomas clínicos del paciente.

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

La susceptibilidad de una célula particular al tratamiento con los compuestos de acuerdo con la invención, puede determinarse mediante una prueba *in vitro*. Típicamente, un cultivo de la célula se incuba con un compuesto de acuerdo con la invención a diferentes concentraciones durante un periodo de tiempo que es suficiente para permitir que los principios activos induzcan la muerte celular o inhiban la proliferación celular, la viabilidad o la migración celular, a menudo entre aproximadamente una hora y una semana. La prueba *in vitro* puede llevarse a cabo usando células cultivadas de una muestra de biopsia. Después se determina la cantidad de las células que permanecen después del tratamiento. La dosis varía dependiendo del compuesto específico usado, la enfermedad específica, el estado del paciente, etc. Una dosis terapéutica es típicamente suficiente, para reducir considerablemente la población celular indeseada en el tejido blanco, mientras que se mantiene la viabilidad del paciente. En general, el tratamiento se continúa hasta que se ha presentado una reducción considerable, por ejemplo, en por lo menos aproximadamente 50 % de reducción en la carga celular, y puede continuarse hasta que esencialmente no se detectan más células en el cuerpo.

Hay muchas enfermedades asociadas con la degradación de la proliferación celular y la muerte celular (apoptosis). Las condiciones de interés incluyen, pero no se limitan a, las siguientes. Los compuestos de acuerdo con la invención, son apropiados para el tratamiento de varias condiciones, en donde hay una proliferación y/o migración de células de músculo liso y/o células inflamatorias en la capa íntima de un vaso, resultando en un flujo de sangre restringido a través de tal vaso, por ejemplo, en el caso de las lesiones oclusivas neoíntimas. Las enfermedades vasculares de injerto oclusivo de interés incluyen aterosclerosis, enfermedad vascular coronaria después de injerto, estenosis de injerto venosos, restenosis protética perianastómic, restenosis después de angioplastia o colocación de stent y similares.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención, pueden usarse para obtener efectos aditivos o sinérgicos en algunas quimioterapias y radioterapias de cáncer existentes y/o restaurar la eficacia de algunas quimioterapias y radioterapias de cáncer existentes.

El término "método" se refiere a las maneras, medios, técnicas y procedimientos para realizar una tarea dada, que incluye, pero no se limita a, las maneras, medios, técnicas y procedimientos conocidos por, o fácilmente desarrollados de las maneras, medios, técnicas y procedimientos conocidos por los practicantes de la química, farmacología, biología, bioquímica y las artes médicas.

El término "administración" como se usa en el presente documento, se refiere a un método para unir un compuesto de la presente invención y una cinasa diana entre sí, de tal manera que el compuesto puede afectar la actividad enzimática de la cinasa ya sea directamente; es decir, interactuando con la cinasa misma o indirectamente; es decir, interactuando con otra molécula en la que es dependiente la actividad catalítica de la cinasa. Como se usa en el presente documento, la administración puede realizarse ya sea *in vitro*, es decir, en un tubo de prueba, o *in vivo*, en células o tejidos de un organismo viviente.

En el presente documento, el término "tratamiento" incluye abrogar, inhibir sustancialmente, disminuir o revertir la progresión de una enfermedad o trastorno, mejorar sustancialmente los síntomas clínicos de una enfermedad o trastorno o prevenir sustancialmente la aparición de los síntomas clínicos de una enfermedad o trastorno.

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

Para cualquier compuesto usado en esta invención, una cantidad terapéuticamente eficaz, también se refiere en el presente documento, como una dosis terapéuticamente eficaz, puede estimarse inicialmente de las pruebas de cultivo celular. Por ejemplo, una dosis puede formularse en modelos animales para lograr un intervalo de concentración circulante que incluye la CI50 o la CI100, como se determina en el cultivo celular. Esta información puede usarse para determinar más exactamente las dosis útiles en los humanos. Las dosificaciones iniciales también pueden estimarse a partir de los datos *in vivo*. Usando estas guías iniciales, un experimentado en la técnica podría determinar una dosificación eficaz en los humanos.

Además, puede determinarse la toxicidad y la eficacia terapéutica de los compuestos descritos en el presente documento, mediante los procedimientos farmacéuticos estándares en los cultivos celulares o los animales experimentales, por ejemplo, determinando el LD50 o ED50. La relación de dosis entre el efecto tóxico y terapéutico es el índice terapéutico, y puede expresarse como la relación entre LD50 y ED50. Se prefieren los compuestos que

exhiben altos índices terapéuticos. Los datos obtenidos de estas pruebas de cultivos celulares y estudios en animales pueden usarse para formular un intervalo de dosificación que no es tóxico para el uso en el humano. La dosificación de tales compuestos se encuentra preferentemente dentro de un intervalo de concentraciones circulantes que excluyen el ED50 con poca o sin toxicidad. La dosificación puede variar dentro de este intervalo, dependiendo de la forma de dosificación empleada y de la ruta de administración usada. La formulación exacta, la ruta de administración y la dosificación pueden elegirse por el médico individual, desde el punto de vista de la afección del paciente (ver, por ejemplo, Fingl et al., 1975, En: The Pharmacological Basis of Therapeutics, capítulo 1, página 1).

La cantidad y el intervalo de dosificación pueden ajustarse individualmente, para proporcionar niveles en plasma del compuesto activo, los cuales son suficientes para mantener el efecto terapéutico. Las dosificaciones usuales en el paciente para el intervalo de administración oral de aproximadamente 50-2000 mg/kg/día, comúnmente de aproximadamente 100-1000 mg/kg/día, preferentemente de aproximadamente 150-700 mg/kg/día y más preferentemente de aproximadamente 250-500 mg/kg/día.

Preferentemente, los niveles en suero terapéuticamente efectivos serán logrados administrando dosis múltiples cada día. En los casos de la administración local o la captación selectiva, la concentración local eficaz del fármaco no puede relacionarse con la concentración en plasma. Un experto en la materia será capaz de optimizar las dosificaciones locales terapéuticamente efectivas sin la experimentación indebida.

Las enfermedades o trastornos preferidos, que los compuestos descritos en el presente documento pueden ser útiles para prevenir, tratar y/o estudiar, son los trastornos proliferativos celulares, especialmente el cáncer, tales como, pero no se limitan a, papiloma, blastoglioma, sarcoma de Kaposi, melanoma, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de próstata, carcinoma de células escamosas, astrocitoma, cáncer de cabeza, cáncer de cuello, cáncer de piel, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de útero, cáncer de próstata, carcinoma testicular, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides, cáncer pancreático, cáncer gástrico, carcinoma hepatocelular, leucemia, linfoma, enfermedad de Hodgkin y enfermedad de Burkitt.

Técnica anterior

Otros derivados heterocíclicos y su uso como agentes anti-tumorales se han descrito en WO 2007/129044.

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

Otros derivados heterocíclicos se han descrito como inhibidores de IKK ϵ en WO 2009/122180.

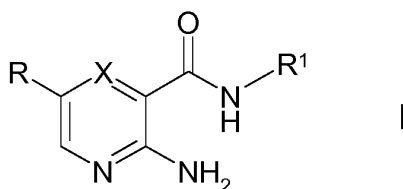
Las pirrolopirimidinas se han descrito como inhibidores de IKK ϵ y TBK1 en WO 2010/100431.

Los derivados de pirimidina se han descrito como inhibidores de IKK ϵ y TBK1 en WO 2009/030890.

En el documento WO2010100431 se describen otros inhibidores de IKK ϵ y TBK1 para uso en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos, neurogenerativos, inflamatorios o autoinmunes.

Sumario de la invención

La invención se relaciona con compuestos de la fórmula I:



en la que:

X representa CH,

R representa Het,

R¹ representa piridilo, pirimidilo, piridazinilo, o furo[3,2-b]piridilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o mono-

o disustituido por Hal, A, OR⁵, CN, COOA, COOH, CON(R⁵)₂ y/o NR⁵COA';

5 Het representa furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazol, piridazinilo, pirazinilo, indolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, indazolilo, quinolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo o imidazopiridilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido por A, COA, (CH₂)_pHet², OH, OA, Hal, (CH₂)_pN(R⁵)₂, NO₂, CN, (CH₂)_pCOOR⁵, (CH₂)_pCON(R⁵)₂, NR⁵COA, (CH₂)_pCOHet² y/o (CH₂)_pfenilo,

Het² representa dihidropirrolilo, pirrolidinilo, tetrahidroimidazolilo, dihidropirazolilo, tetrahidropirazolilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo, piperidinilo, morfolinilo, hexahidropiridazinilo, hexahidropirimidinilo, [1,3]dioxolanilo, piperazinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o mono sustituido por OH y/o A,

10 A' representa alquilo no ramificado o ramificado que tiene de 1-6 átomos de C, en el que de 1-7 átomos de H pueden reemplazarse por F,

A representa alquilo no ramificado o ramificado que tiene de 1-10 átomos de C, en el que uno o dos grupos CH y/o CH₂ no adyacentes pueden reemplazarse por átomos de N, O, S y/o por grupos -CH=CH- y/o además de 1-7 átomos de H pueden reemplazarse por F,

15 R⁵ representa H o alquilo no ramificado o ramificado que tiene de 1-6 átomos de C, en el que de 1-7 átomos de H pueden reemplazarse por F,

Hal representa F, Cl, Br o I,

n representa 0, 1, 2, 3 o 4,

p representa 0, 1 o 2,

20 q representa 1, 2, 3 o 4,

y sales usadas farmacéuticamente, tautómeros y estereoisómeros de los mismos, incluyendo las mezclas de los mismos en todas las relaciones.

25 La invención también se relaciona con formas ópticamente activas (estereoisómeros), sales, enantiómeros, racematos, diastereómeros y los hidratos y solvatos de estos compuestos. El término solvatos de los compuestos significa aducciones de moléculas de disolventes inertes en los compuestos, las cuales se forman debido a su fuerza atractiva mutua. Los solvatos son, por ejemplo, mono- o dihidratos o alcóxidos. Por supuesto, la invención también se relaciona con los solvatos de las sales.

El término derivados usados farmacéuticamente significa, por ejemplo, las sales de los compuestos de acuerdo con la invención y también los llamados compuestos de profármacos.

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

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

35 tratamiento mejorado, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, síndrome, afección, complicación, trastorno o efectos secundarios o incluso la reducción en el avance de una enfermedad, afección o trastorno.

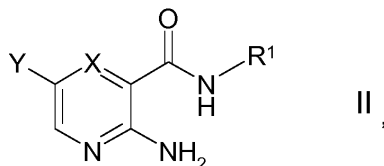
La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" también abarca las cantidades que son efectivas para aumentar la función fisiológica normal.

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

Preferentemente, éstas son mezclas de compuestos estereoisoméricos.

La invención se refiere a compuestos de la fórmula I y con un proceso para la preparación de los compuestos de la fórmula I, de acuerdo con las reivindicaciones 1-6 y con sales usadas farmacéuticamente, tautómeros y estereoisómeros de las mismas, caracterizados porque:

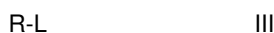
a) un compuesto de la fórmula II



en la que Y representa un Br o I,

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

5 se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula III:

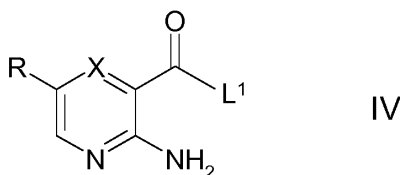


en la que R tiene el significado indicado en la reivindicación 1 y

L representa un ácido borónico o un grupo éster del ácido borónico,

o

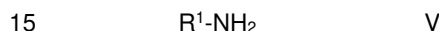
10 b) un compuesto de la fórmula IV:



en la que R y X tienen los significados indicados en la reivindicación 1 y

L¹ representa Cl, Br, I o un grupo OH libre o modificado funcionalmente de forma reactiva,

se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula V:



en la que R¹ tiene el significado indicado en reivindicación 1,

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

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

20 A representa alquilo, es no ramificado (lineal) o ramificado, y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de C. A representa preferentemente metilo, además etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o *terc*-butilo, además también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, además, preferentemente, por ejemplo, trifluorometilo.

25 Preferentemente, A representa particularmente alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, preferentemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1,1,1-trifluoroetilo.

Uno o dos grupos CH y/o CH₂ en A también pueden reemplazarse por átomos de N, O o S y/o por grupos -CH=CH-. De esta manera, A también representa, por ejemplo, 2-metoxietilo.

30 Más preferentemente, A representa alquilo no ramificado o ramificado, que tiene de 1-6 átomos de C, en el que uno o

dos grupos CH y/o CH₂ no adyacentes pueden reemplazarse por átomos de N y/o O y/o además de 1-7 átomos de H pueden reemplazarse por F.

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

A' representa preferentemente alquilo que tiene de 1, 2, 3 o 4 átomos de C, preferentemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo o trifluorometilo.

10 Het representa preferentemente tienilo, pirazolilo, piridilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o mono- o disustituido por A, (CH₂)_pHet², (CH₂)_pCON(R⁵)₂ y/o (CH₂)_pfenilo.

Het² representa preferentemente pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, [1,3]dioxolanilo, piperazinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o monosustituido por OH y/o A.

15 R¹ representa preferentemente piridilo, pirimidilo, piridazinilo o furo[3,2-b]piridilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o monosustituido por Hal, A, OR⁵, COOA, COOH, CON(R⁵)₂ y/o NR⁵COA'.

R⁵ representa preferentemente H, alquilo que tiene de 1, 2, 3 o 4 átomos de C, más preferentemente H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo o trifluorometilo.

Hal representa preferentemente F, Cl o Br, pero también I, preferentemente particularmente F o Cl.

20 A través de toda la invención, todos los radicales que se presenten más de una vez pueden ser idénticos o diferentes, es decir, son independientes entre sí.

Los compuestos de la fórmula I también puede tener uno o más centros quirales y, por lo tanto, se pueden presentar en varias formas estereoisoméricas. La fórmula I abarca todas estas formas.

25 Por consiguiente, la invención se refiere, en particular, a los compuestos de la fórmula I, en la que por lo menos uno de estos radicales tiene uno de los significados preferidos indicados anteriormente. Algunos grupos preferidos de los compuestos pueden expresarse por las siguientes sub-fórmulas la a lg, las cuales conforman a la fórmula I y en la que los radicales no designados en mayor detalle, tienen el significado indicado para la fórmula I, pero en la que

en lc, Het representa tienilo, pirazolilo, piridilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o mono- o disustituido por A, (CH₂)_pHet², (CH₂)_pCON(R⁵)₂ y/o (CH₂)_pfenilo;

30 en le, Het² representa pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, [1,3]dioxolanilo, piperazinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o monosustituido por OH y/o A;

en lf, A representa alquilo no ramificado o ramificado que tiene de 1-6 átomos de C, en la que uno o dos grupos CH y/o CH₂ no adyacentes pueden reemplazarse por átomos de N y/o O y/o además de 1-7 átomos de H pueden reemplazarse por F;

en lg, X representa CH,

35 R representa Ar o Het,

R¹ representa piridilo, pirimidilo, piridazinilo o furo[3,2-b]piridilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o monosustituido por Hal, A, OR⁵, COOA, COOH, CON(R⁵)₂ y/o NR⁵COA',

Het representa tienilo, pirazolilo, piridilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o mono- o disustituido por A, (CH₂)_pHet², (CH₂)_pCON(R⁵)₂ y/o (CH₂)_pfenilo,

40 Het² representa pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, [1,3]dioxolanilo, piperazinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o monosustituido por OH y/o A,

A' representa alquilo no ramificado o ramificado que tiene de 1-6 átomos de C, en la que 1-7 átomos de H pueden reemplazarse por F,

A representa alquilo no ramificado o ramificado que tiene de 1-6 átomos de C, en la que uno o dos grupos CH y/o CH₂ no adyacentes pueden reemplazarse por átomos de N y/o O y/o además de 1-7 átomos de H pueden reemplazarse por F,

5 R⁵ representa H o alquilo no ramificado o ramificado que tiene de 1-6 átomos de C, en la que 1-7 átomos de H pueden reemplazarse por F,

Hal representa F, Cl, Br o I,

n representa 0, 1, 2, 3 o 4,

p representa 0, 1 o 2,

q representa 1, 2, 3 o 4,

10 y sales usadas farmacéuticamente, tautómeros y estereoisómeros de las mismas, incluyendo sus mezclas en todas las relaciones.

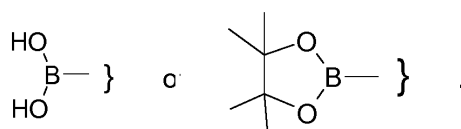
15 Los compuestos de la fórmula I y también los materiales de partida para su preparación, además, se preparan por los métodos conocidos *per se*, como se describe en la literatura (por ejemplo, en los trabajos estándares, tales como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), para ser preciso en condiciones de reacción que son conocidas y apropiadas para tales reacciones. También puede hacerse uso en la presente de variantes conocidas *per se*, las cuales no se mencionan en la presente en mayor detalle.

Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse preferentemente haciendo reaccionar los compuestos de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III.

20 En general, se conocen los compuestos de la fórmula II y de la fórmula III. Si éstos son nuevos, pueden prepararse por los métodos conocidos *per se*.

La reacción se lleva a cabo en condiciones estándares conocidas, como la reacción de Suzuki para la persona experta en la materia.

En los compuestos de la fórmula III, L representa preferentemente:



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

30 Ejemplos de los disolventes inertes apropiados son los hidrocarburos, tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, tales como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o *tert*-butanol; éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahydrofurano (THF) o dioxano; éteres de glicol, tales como etilenglicol monometil o monoetil éter, etilenglicol dimetil éter (diglimo); cetonas, tales como acetona o butanona; amidas, tales como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos, tales como acetonitrilo; sulfóxidos, tales como sulfóxido de dimetilo (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos, tales como ácido fórmico o ácido acético; compuestos nitro, tales como nitrometano o nitrobenceno; ésteres, tales como acetato de etilo, o mezclas de tales disolventes.

Se da preferencia particular al etanol, tolueno, dimetoxietano, acetonitrilo, diclorometano, DMF y/o agua.

Además, preferentemente, los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula IV con un compuesto de la fórmula V.

40 En general, se conocen los compuestos de la fórmula IV y de la fórmula V. Sin embargo, si éstos son nuevos, pueden prepararse por los métodos conocidos *per se*.

En los compuestos de la fórmula IV, L¹ representa preferentemente Cl, Br, I o un grupo OH libre o modificado reactivamente, tal como, por ejemplo, un éster activado, una imidazolidina o alquilsulfonilo que tiene de 1-6 átomos de C (preferentemente, metilsulfonilo o trifluorometilsulfonilo) o arilsulfonilo que tiene de 6-10 átomos de C (preferentemente fenil- o p-tolilsulfonilo).

- 5 En general, la reacción se lleva a cabo en presencia de un agente de enlace ácido, preferentemente una base orgánica, tal como DIPEA, trietilamina, dimetilalanilina, piridina o quinolina.

También puede ser favorable la adición de un hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo, carbonato o bicarbonato u otra sal de un ácido débil de los metales alcalinos o alcalinotérreos, preferentemente de potasio, sodio, calcio o cesio.

- 10 Dependiendo de las condiciones usadas, el tiempo de reacción está entre unos cuantos minutos y 14 días, la temperatura de reacción es entre aproximadamente -30° y 140°, normalmente entre -10° y 90°, en particular entre aproximadamente 0° y aproximadamente 70°.

- 15 Ejemplos de los disolventes inertes apropiados son hidrocarburos, tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, tales como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o *tert*-butanol; ésteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres de glicol, tales como etilenglicol monometil o monoetil éter, etilenglicol dimetil éter (diglimo); cetonas, tales como acetona o butanona; amidas, tales como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos, tales como acetonitrilo; sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos, tales como ácido fórmico o ácido acético; compuestos nitro, tales como nitrometano o nitrobenzénico; ésteres, tales como acetato de etilo o mezclas de tales disolventes.

- 20 Se da preferencia particular a acetonitrilo, diclorometano y/o DMF.

La escisión de un éter se lleva a cabo por los métodos, como se conocen para la persona experta en la materia.

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

- 25 Los grupos retirados hidrogenocatalíticamente, por ejemplo, la escisión de un éter de bencilo, puede romperse, por ejemplo, mediante el tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo, un catalizador de metal noble, tal como paladio, de manera ventajosa sobre un soporte, tal como carbono). Los disolventes apropiados en la presente son los indicados anteriormente, en particular, por ejemplo, alcoholes, tal como metanol o etanol o amidas, tal como DMF. En general, la hidrogenólisis se lleva a cabo a temperaturas entre aproximadamente 0 y 100° y presiones entre aproximadamente 0,1 y 200 MPa (1 y 200 bar), preferentemente a 20-30° y 0,1-1 MPa (1-10 bar).

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

Las alquilaciones sobre el nitrógeno se llevan a cabo en condiciones estándares, como se conocen para la persona experta en la materia.

- 35 Los compuestos de la fórmula I además pueden obtenerse liberándolos de sus derivados funcionales por solvólisis, en particular hidrólisis o por hidrogenólisis.

- 40 Los materiales de partida apropiados para la solvólisis o hidrogenólisis son los que contienen los grupos amino y/o hidroxilo protegidos correspondientes, en lugar de uno o más grupos amino e/o hidroxilo, preferentemente los que portan un grupo protector amino en lugar de un átomo de H enlazado a un átomo de N, por ejemplo, los que conforman a la fórmula I, pero contienen un grupo NHR' (en el que R' representa un grupo protector amino, por ejemplo, BOC o CBZ) en lugar de un grupo NH₂.

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

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

La expresión "grupo protector amino" es conocida en términos generales y se refiere a grupos que son apropiados para proteger (bloquear) un grupo amino contra las reacciones químicas, pero son fáciles de retirar después de que

la reacción química deseada se ha llevado a cabo en cualquier parte de la molécula. Típicos de estos grupos son, en particular, los grupos acilo, arilo, aralcoximetilo o aralquilo insustituídos o sustituidos. Dado que los grupos protectores amino se retiran después de la reacción deseada (o secuencia de reacción), además, su tipo y tamaño no es crucial; sin embargo, se da preferencia a los que tienen 1-20, en particular, 1-8 átomos de C. La expresión "grupo acilo" se entenderá en el sentido más amplio, en conjunto con el presente proceso. Éste incluye los grupos acilo derivados de ácidos alifáticos, aromáticos o carboxílicos heterocíclicos o ácidos sulfónicos, y, en particular, los grupos alcóxicarbonilo, arilóxicarbonilo y especialmente aralcoxycarbonilo. Ejemplos de tales grupos acilo son alcanóilo, tales como acetilo, propionilo, butirilo; aralcanóilo, tal como fenilacetilo; aroilo, tal como benzoilo, tolilo; ariloxialcanóilo, tal como POA; alcóxicarbonilo, tal como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, 2,2,2-tri-cloroetoxycarbonilo, BOC, 2-yodoetoxycarbonilo; aralcoxycarbonilo, tal como CBZ ("carbóbenzoxi"), 4-metoxibencilóxicarbonilo, FMOC; arilsulfonilo, tal como Mtr, Pbf, Pmc. Los grupos protectores amino preferidos son BOC y Mtr, además CBZ, Fmoc, bencilo y acetilo.

Asimismo, la expresión "grupo protector hidroxilo" es conocida en términos generales y se relaciona con los grupos que son apropiados para proteger un grupo hidroxilo contra las reacciones químicas, pero son fáciles de remover después de que se ha llevado a cabo la reacción química deseada en cualquier parte de la molécula. Los grupos típicos son los grupos arilo, aralquilo o acilo insustituídos o sustituidos mencionados anteriormente, además también los grupos alquilo. La naturaleza y el tamaño de los grupos protectores hidroxilo no es crucial, dado que se retiran nuevamente después de la reacción química o la secuencia de reacción deseada; se da preferencia a los grupos que tienen 1-20, en particular 1-10, átomos de C. Ejemplos de los grupos protectores hidroxilo son, *inter alia*, *terc*-butoxycarbonilo, bencilo, p-nitrobenzoilo, p-toluensulfonilo, *terc*-butilo y acetilo, en donde se prefieren particularmente bencilo y *terc*-butilo. Los grupos COOH en ácido aspártico y ácido glutámico se protegen preferentemente en la forma de sus ésteres de *terc*-butilo (por ejemplo, Asp(OBut)).

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

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

Los grupos protectores removidos hidrogenocatalíticamente (por ejemplo, CBZ o bencilo) pueden escindirse, por ejemplo, por el tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo, un catalizador de metal noble, tal como paladio, ventajosamente sobre un soporte, tal como carbono). Los disolventes apropiados son los indicados anteriormente, en particular, por ejemplo, alcoholes, tales como metanol o etanol, o amidas, tal como DMF. En general, la hidrogenólisis se lleva a cabo a temperaturas entre aproximadamente 0 y 100° y presiones entre aproximadamente 0,1 y 20 Mpa (1 y 200 bar), preferentemente a 20-30° y 0,1-1 MPa (1-10 bar). La hidrogenólisis del grupo CBZ tiene éxito, por ejemplo, en 5 a 10 % de Pd/C en metanol o usando formato de amonio (en lugar de hidrógeno) sobre Pd/C en metanol/DMF a 20-30°.

Sales farmacéuticas y otras formas

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse en su forma no salina final. Por otro lado, la presente invención también abarca el uso de estos compuestos en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, que pueden derivarse de diferentes ácidos y bases orgánicos e inorgánicos por lo procedimientos conocidos en la técnica. Las formas salinas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I se preparan, en su mayor parte, por los métodos convencionales. Si el compuesto de la fórmula I contiene un grupo carboxilo, puede formarse una de sus sales apropiadas haciendo reaccionar el compuesto con una base apropiada, para dar la sal de adición de base correspondiente. Estas bases son, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, que incluyen hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos, tales como hidróxido de bario e hidróxido de calcio, alcóxidos de metales alcalinos, por ejemplo, etóxido de potasio y propóxido de sodio; y varias bases orgánicas, tales como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Asimismo, se incluyen las sales de aluminio de los compuestos de la fórmula I. En el caso de algunos compuestos de la fórmula I, las sales de adición ácida pueden formarse mediante el tratamiento de estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, haluros de hidrógeno, tales como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno, otros ácidos minerales y las sales correspondientes de los mismos, tales como sulfato, nitrato o fosfato y

similares, y alquil- y monoarilsulfonatos, tales como etansulfonato, toluensulfonato y bencensulfonato, y otros ácidos orgánicos y las sales correspondientes de los mismos, 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 la fórmula I incluyen las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencensulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, canforato, canforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanpropionato, digluconato, dihidrógenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etansulfonato, fumarato, galacturato (de ácido místico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemi-succinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietansulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metansulfonato, metilbenzoato, monohidrógenofosfato, 2-naftalen-sulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, palmoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, pero esto no representa una restricción.

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

Los compuestos de la presente invención, la cuales contienen grupos que contienen nitrógeno básico, pueden cuaternizarse usando agentes, tales como haluros de alquilo (C₁-C₄), por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo y cloruro, bromuro y yoduro de *tert*-butilo; sulfatos de alquilo di(C₁-C₄), por ejemplo, sulfato de dimetilo, dietilo y diamilo; haluros de alquilo (C₁₀-C₁₈), por ejemplo, cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; y haluros de arilalquilo (C₁-C₄), por ejemplo, cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Los compuestos solubles en agua y aceite de acuerdo con la invención, pueden prepararse usando estas sales.

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

Las sales de adición ácida de los compuestos básicos de la fórmula I, se preparan poniendo la base libre en contacto con una cantidad suficiente del ácido deseado, causando la formación de la sal de una manera convencional. La base libre puede regenerarse poniendo en contacto la forma salina con una base y aislando la base libre de una manera convencional. Las formas de la base libre difieren en ciertos aspectos de las formas salinas correspondientes de las mismas, con respecto a algunas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares; para los propósitos de la invención, sin embargo, las sales de otra manera corresponden a las formas de bases libres respectivas de las mismas.

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

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

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

Con respecto a lo establecido anteriormente, puede observarse que la expresión “sal farmacéuticamente aceptable” en el presente aspecto, se toma para significar un principio activo que comprende un compuesto de la fórmula I, en la forma de una de sus sales, en particular si esta forma salina imparte propiedades farmacocinéticas mejoradas sobre el principio activo, comparado con la forma libre del principio activo o cualquier otra forma salina del principio activo usado previamente. La forma salina farmacéuticamente aceptable del principio activo también puede proporcionar este principio activo por primera vez con una propiedad farmacocinética deseada, la cual no tuvo una influencia positiva previa e incluso puede tener una influencia positiva sobre la farmacodinámica de este principio activo con respecto a su eficacia terapéutica en el cuerpo.

Isótopos

Además, se pretende que un compuesto de la fórmula I incluya las formas marcadas con isótopos del mismo. Una forma marcada con un isótopo de un compuesto de la fórmula I es idéntica a este compuesto, además del hecho de que uno o más átomos del compuesto se han reemplazado por un átomo o átomos que tienen una masa atómica o número de masa que difiere de la masa atómica o número de masa del átomo que usualmente se presenta de forma natural. Ejemplos de los isótopos que ya están comercialmente disponibles y que pueden incorporarse en un compuesto de la fórmula I por los métodos bien conocidos, incluyen: isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, por ejemplo, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Un compuesto de la fórmula I, un profármaco, del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera, que contiene uno o más de los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos, se pretende que sean parte de la presente invención. Un compuesto marcado con un isótopo de la fórmula I, puede usarse en un número de maneras benéficas. Por ejemplo, un compuesto marcado con un isótopo de la fórmula I en la que, por ejemplo, se ha incorporado un radioisótopo, tal como ^3H o ^{14}C , es apropiado para las pruebas de distribución de medicamentos y/o tejidos de sustrato. Estos radioisótopos, es decir, tritio (^3H) y carbono 14 (^{14}C), se prefieren particularmente debido a su preparación simple y excelente capacidad de detección. La incorporación de isótopos más pesados, por ejemplo deuterio (^2H), en un compuesto de la fórmula I tiene ventajas terapéuticas debido a su mayor estabilidad metabólica de este compuesto marcado con el isótopo. La mayor estabilidad metabólica se traduce directamente en un aumento en la vida media *in vivo* o menores dosificaciones, lo que bajo la mayoría de las circunstancias, representaría una modalidad preferida de la presente invención. Un compuesto marcado con un isótopo de la fórmula I a menudo puede prepararse llevando a cabo los procedimientos descritos en los esquemas de síntesis y la descripción relacionada, en la parte de los ejemplos y en la parte de preparación en el presente texto, reemplazando un reactivo no marcado con un isótopo mediante un reactivo marcado con un isótopo fácilmente disponible.

El deuterio (^2H) también puede incorporarse en un compuesto de la fórmula I, con el propósito de manipular el metabolismo oxidativo del compuesto por medio del efecto de isótopo cinético primario. El efecto del isótopo cinético primario es un cambio de la velocidad para una reacción química, que resulta del intercambio de los núcleos isotópicos, que, en cambio, es causado por el cambio en las energías de estado terrestre necesarias para la formación del enlace covalente después del intercambio isotópico. El intercambio de un isótopo más pesado a menudo resulta en una disminución de la energía de estado terrestre para un enlace químico y, de esta manera, causa una reducción en la velocidad en la ruptura del enlace que limita la velocidad. Si se presenta la ruptura del enlace en, o en la vecindad de una región puntual de silla a lo largo del coordinado de una reacción de multi-producto, las relaciones de distribución del producto pueden alterarse sustancialmente. Para una explicación: si el deuterio se enlaza a un átomo de carbono en una posición no intercambiable, son típicas las diferencias de la velocidad de $k_M/k_D = 2-7$. Si esta diferencia de velocidad se aplica exitosamente a un compuesto de la fórmula I que es susceptible a la oxidación, el perfil de este compuesto puede modificarse drásticamente *in vivo* y resultar en propiedades farmacocinéticas mejoradas.

Cuando se descubren y desarrollan los agentes terapéuticos, la persona experimentada en la técnica intenta optimizar los parámetros farmacocinéticos, mientras que se mantienen las propiedades *in vitro* deseables. Es razonable asumir que muchos compuestos con perfiles farmacocinéticos pobres son proclives del metabolismo oxidativo. Las pruebas microsómicas hepáticas *in vitro* actualmente disponibles, proporcionan una información valiosa sobre el curso del metabolismo oxidativo de este tipo, que en cambio, permite el diseño racional de los compuestos deuterados de la fórmula I con una estabilidad mejorada por medio de la resistencia a tal metabolismo oxidativo. De esta manera, se obtienen mejoramientos significativos en los perfiles farmacocinéticos de los compuestos de la fórmula I, y pueden expresarse cuantitativamente en términos de los aumentos en la vida media *in vivo* ($t/2$), la concentración al efecto terapéutico máximo ($C_{\text{máx}}$), el área bajo la curva de respuesta a la dosis (AUC), y F; y en términos de la clarificación reducida, la dosis y los costos de materiales.

A continuación se pretende ilustrar lo anterior: un compuesto de la fórmula I, el cual tiene múltiples sitios potenciales de adherencia para el metabolismo oxidativo, por ejemplo, átomos de hidrógeno bencílicos y átomos de hidrógeno enlazados a un átomo de nitrógeno, se prepara como una serie de análogos en los que se reemplazan varias combinaciones de átomos de hidrógeno por átomos de deuterio, de modo que algunos, la mayoría o todos estos átomos de hidrógeno se han reemplazado por átomos de deuterio. Las determinaciones de la vida media permiten una determinación favorable y precisa del grado al que se ha mejorado el mejoramiento en la resistencia al metabolismo oxidativo. De esta manera, se determina que la vida media del compuesto padre puede prolongarse

hasta 100 %, como resultado del intercambio de deuterio-hidrógeno de este tipo.

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

Además, la invención se refiere a medicamentos que comprenden por lo menos un compuesto de la fórmula I y/o las sales usadas farmacéuticamente, tautómeros y estereoisómeros de los mismos, incluyendo las mezclas de los mismos en todas las relaciones, y opcionalmente, excipientes y/o adyuvantes.

Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en la forma de unidades de dosificación que comprenden una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosificación. Tal unidad puede comprender, por ejemplo, 0,5 mg a 1 g, preferentemente 1 mg a 700 mg, particularmente preferentemente de 5 mg a 100 mg, de un compuesto de acuerdo con la invención, dependiendo de la afección tratada, el método de administración y la edad, el peso y la afección del paciente, o las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en la forma de unidades de dosificación que comprenden una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosificación. Las formulaciones de la unidad de dosificación preferidas son las que comprenden una dosis diaria o una parte de la dosis, como se indicó anteriormente, o una fracción correspondiente de la misma de un principio activo. Además, las formulaciones farmacéuticas de este tipo pueden prepararse usando un proceso que, en general, se conoce en la técnica farmacéutica.

Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para la administración por la vía de cualquier método deseado apropiado, por ejemplo, por los métodos oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Tales formulaciones pueden prepararse usando todos los procesos conocidos en la técnica farmacéutica mediante, por ejemplo, la combinación del principio activo con el o los excipientes o adyuvantes.

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

De esta manera, por ejemplo, en el caso de la administración oral en la forma de un comprimido o cápsula, el componente del principio activo puede combinarse con un excipiente inerte farmacéuticamente aceptable oral, no tóxico, tal como, por ejemplo, etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos se preparan triturando el compuesto hasta un tamaño fino apropiado y mezclándolo con un excipiente farmacéutico triturado de una manera similar, tal como, por ejemplo, un carbohidrato comestible, tal como, por ejemplo, almidón o manitol. Asimismo, puede estar presente un saborizante, conservador, dispersante y un colorante.

Las cápsulas se producen preparando una mezcla en polvo, como se describió anteriormente, y llenando las capas de gelatina formadas con la misma. Los deslizantes y lubricantes, tales como, por ejemplo, ácido silícico altamente disperso, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en la forma sólida, pueden adicionarse a la mezcla en polvo antes de la operación de llenado. Asimismo, un desintegrante o solubilizante, tal como, por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio, pueden adicionarse para mejorar la disponibilidad del medicamento después que se ha tomado la cápsula.

Además, si se desea o es necesario, asimismo pueden incorporarse en la mezcla aglomerantes, lubricantes y desintegrantes, así como colorantes. Los aglomerantes apropiados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como, por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, edulcorantes elaborados de maíz, caucho natural y sintético, tal como, por ejemplo, acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los desintegrantes incluyen, sin restringirse a los mismos, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o prensando en seco la mezcla, adicionando un lubricante y un desintegrante y prensando la mezcla completa para dar los comprimidos. Una mezcla en polvo se prepara mezclando el compuesto triturado de una manera apropiada con un diluyente o una base, como se describió anteriormente, y opcionalmente con un aglomerante, tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de disolución, tal como, por ejemplo, parafina, un acelerador de absorción, tal como, por ejemplo, una sal cuaternaria y/o un absorbente, por ejemplo, bentonita, caolín o fosfato de dicalcio. La mezcla en

5 polvo puede granularse humectándola con un aglomerante, tal como, por ejemplo, jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de celulosa o materiales poliméricos, y prensándola a través de un tamiz. Como una alternativa a la granulación, la mezcla en polvo puede correrse a través de una máquina de tableteo, para dar grumos de forma no uniforme, los cuales se rompen para formar gránulos. Los gránulos pueden lubricarse mediante la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral, para evitar la adherencia a los moldes de vaciado del comprimido. La mezcla lubricada después se presiona para dar los comprimidos. Los compuestos de acuerdo con la invención también pueden combinarse con un excipiente inerte de flujo libre y después prensarse directamente para dar los comprimidos sin llevar a cabo las etapas de granulación o prensado en seco. Podría estar presente una capa protectora transparente u opaca que consiste de una capa de sellado de laca, una capa de azúcar o un material polimérico y una capa brillante de cera. Pueden adicionarse colorantes a estos recubrimientos para diferenciar entre las diferentes unidades de dosificación.

15 Los líquidos orales, tales como, por ejemplo, solución, jarabes y elixires, pueden prepararse en la forma de unidades de dosificación, de modo que una cantidad dada comprende una cantidad preespecificada del compuesto. Los jarabes pueden prepararse disolviendo el compuesto en una solución acuosa con un saborizante apropiado, mientras que los elixires se preparan usando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse por dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. Asimismo, pueden adicionarse solubilizantes y emulsificantes, tales como, por ejemplo, alcoholes de isostearilo etoxilados y éteres de polioxietileno sorbitol, conservadores, aditivos saborizantes, tales como, por ejemplo, aceite de hierbabuena o edulcorantes naturales o sacarina, u otros edulcorantes artificiales y similares.

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

25 Los compuestos de la fórmula I y las sales usadas farmacéuticamente, tautómeros y estereoisómeros de los mismos, también pueden administrarse en la forma de sistemas de liberación de liposomas, tales como, por ejemplo, vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse de diferentes fosfolípidos, tales como, por ejemplo, colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

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

35 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración transdérmica pueden administrarse como emplastos independientes para el contacto prolongado, cercano con la epidermis del destinatario. De esta manera, por ejemplo, el principio activo puede liberarse del emplasto por iontoforesis, como se describe en términos generales en *Pharmaceutical Research*, 3(6), 31 8 (1986).

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

45 Para el tratamiento del ojo u otro tejido externo, por ejemplo la boca y la piel, las formulaciones se aplican preferentemente como un ungüento o crema tópica. En el caso de la formulación proporcione un ungüento, el principio activo puede emplearse ya sea con una base de crema parafínica y miscible en agua. De manera alternativa, el principio activo puede formularse para dar una crema con una base de crema de aceite en agua, o una base de agua en aceite.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la aplicación tópica al ojo incluyen gotas para los ojos, en las que el principio activo se disuelve o se suspende en un vehículo apropiado, en particular, un disolvente acuoso.

50 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la aplicación tópica en la boca abarcan grageas, pastillas y lavados bucales.

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

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración nasal, en las que la sustancia de vehículo en un

sólido, comprende un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 20-500 micrómetros, que se administra de la manera en que toma la inhalación, es decir, por inhalación rápida por medio de los pasajes nasales desde un recipiente que contiene el polvo mantenido cerca de la nariz. Las formulaciones apropiadas para la administración como una atomización nasal o gotas para la nariz, con un líquido como una sustancia de vehículo, abarcan soluciones del principio activo en agua o aceite.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración por inhalación abarcan polvos o rocíos finamente particulados, los cuales pueden generarse por varios tipos de distribuidores presurizados con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración vaginal, pueden administrarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en atomización.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración parenteral incluyen soluciones en inyección estériles acuosas y no acuosas, que comprenden antioxidantes, amortiguadores, bacteriostáticos y solutos, por medio de los cuales la formulación se hace isotónica con la sangre del destinatario a ser tratado; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas, las cuales pueden comprender un medio de suspensión y espesadores. Las formulaciones pueden administrarse en recipientes de dosis simple o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales, y almacenarse en el estado secado por congelado (liofilizado), de modo que solo es necesaria la adición del líquido del vehículo estéril, por ejemplo, agua para propósitos de inyección, inmediatamente antes del uso. Las soluciones y las suspensiones de inyección preparadas de acuerdo con la receta pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

Por supuesto, además de los constituyentes mencionados particularmente antes, las formulaciones también pueden comprender otros agentes útiles en la técnica con respecto al tipo particular de formulación; de esta manera, por ejemplo, las formulaciones que son apropiadas para la administración oral pueden comprender saborizantes.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I depende de un número de factores, que incluyen, por ejemplo, la edad y el peso del animal, la afección precisa que requiere el tratamiento, y su gravedad, la naturaleza de la formulación y el método de administración, y finalmente se determina por el doctor o veterinario tratante. Sin embargo, una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención para el tratamiento de crecimiento neoplásico, por ejemplo, carcinoma de colon o mama, en general, está en un intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal por día. De esta manera, la cantidad real por día para un mamífero adulto que pesa 70 kg usualmente está entre 70 y 700 mg, en donde esta cantidad puede administrarse como una sola dosis por día o usualmente en una serie de dosis en partes (tales como, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de modo que la dosis diaria total es la misma. Una cantidad eficaz de una sal o solvato o de un derivado fisiológicamente funcional del mismo, puede determinarse como la fracción de la cantidad eficaz del compuesto de acuerdo con la invención *per se*. Puede asumirse que las dosis similares son apropiadas para el tratamiento de otras afecciones mencionadas anteriormente.

Además, la invención se refiere a medicamentos que comprenden por lo menos un compuesto de la fórmula I y/o las sales usadas farmacéuticamente, tautómeros y estereoisómeros de los mismos, incluyendo los compuestos de los mismos en todas las relaciones, y por lo menos un principio activo de un medicamento adicional.

La invención también se relaciona con un kit que consiste de empaques separados de:

- (a) una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I y/o las sales usadas farmacéuticamente, tautómeros y estereoisómeros de los mismos, que incluyen mezclas de los mismos en todas las relaciones,
- y
- (b) una cantidad eficaz de un principio activo de medicamento adicional.

El grupo comprende recipientes apropiados, tales como cajas, botellas individuales, bolsas o ampollas. El grupo, por ejemplo, puede comprender ampollas separadas, que contiene cada una, una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I y/o las sales usadas farmacéuticamente y estereoisómeros de las mismas en todas las relaciones, y una cantidad eficaz de un principio activo de medicamento adicional en la forma disuelta o liofilizada.

USO

La invención se refiere a los compuestos de la fórmula I para el uso para el tratamiento de cáncer, choque séptico, glaucoma primario de ángulo abierto (POAG, por sus siglas en inglés), hiperplasia, artritis reumatoide, psoriasis, arterosclerosis, retinopatía, osteoartritis, endometriosis, inflamación crónica y/o enfermedades neurodegenerativas, tales como enfermedad de Alzheimer.

La invención se refiere a compuestos de la fórmula I, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de cáncer, choque séptico, glaucoma primario de ángulo abierto (POAG), hiperplasia, artritis reumatoide, psoriasis,

arterosclerosis, retinopatía, osteoartritis, endometriosis, inflamación crónica y/o enfermedades neurodegenerativas, tales como enfermedad de Alzheimer.

Los presentes compuestos son apropiados como principios activos farmacéuticos para los mamíferos, especialmente para los humanos, en el tratamiento y control de enfermedades cancerígenas y enfermedades inflamatorias.

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

- 10 La susceptibilidad de una célula particular al tratamiento con los compuestos de acuerdo con la invención, puede determinarse por las pruebas *in vitro*. Típicamente, un cultivo de una célula se combina con un compuesto de acuerdo con la invención, a diferentes concentraciones durante un periodo de tiempo que es suficiente para permitir que los agentes activos, tal como anti IgM, induzcan una respuesta celular, tal como expresión de un marcador superficial, usualmente entre aproximadamente una hora y una semana. La prueba *in vitro* puede llevarse a cabo usando células cultivadas de sangre o de una muestra de biopsia. La cantidad del marcador superficial expresada, se valora por
15 citometría de flujo, usando los anticuerpos específicos que reconocen el marcador.

- La dosis varía dependiendo del compuesto específico usado, la enfermedad específica, el estado del paciente, etc. Una dosis terapéutica es típicamente suficiente para reducir considerablemente la población celular indeseada en el tejido blanco, mientras que se mantiene la viabilidad del paciente. En general, el tratamiento se continúa hasta que se ha presentado una reducción considerable, por ejemplo, en por lo menos una reducción de aproximadamente 50 %
20 en la carga celular, y puede continuarse hasta que esencialmente no se detectan células en el cuerpo.

- Para la identificación de una ruta de transducción de señal y para la detección de las interacciones entre las diferentes rutas de transducción de señal, los diferentes científicos han desarrollado modelos o sistemas de modelos apropiados, por ejemplo, modelos de cultivos celulares (por ejemplo, (por ejemplo Khwaja et al., EMBO, 1997, 16, 2783-93) y modelos de animales transgénicos (por ejemplo, White et al., Oncogene, 2001, 20, 7064-7072). Para la determinación
25 de algunas etapas en la cascada de transducción de señal, la interacción de compuestos puede usarse para modular la señal (por ejemplo, Stephens et al., Biochemical J., 2000, 351, 95-105). Los compuestos de acuerdo con la invención, también pueden usarse como reactivos para probar las rutas de transducción de señal dependientes de cinasa en animales y/o modelos de cultivo celular o en las enfermedades clínicas mencionadas en esta solicitud.

- La medición de la actividad de cinasa es una técnica que es bien conocida para la persona experta en la materia en la técnica. Los sistemas de prueba genéricos para la determinación de la actividad de cinasa usando sustratos, por ejemplo, histona (por ejemplo, Alessi et al., FEBS Lett. 1996, 399, 3, páginas 333-338) o la proteína de mielina básica, se describen en la literatura (por ejemplo, Campos-González, R. and Glenney, Jr., J.R. 1992, J. Biol. Chem. 267, página 14535).
30

- Para la identificación de los inhibidores de cinasa, están disponibles diferentes sistemas de prueba. En la prueba de proximidad de centelleo (Sorg et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19) y la prueba de placa instantánea, se mide la fosforilación radioactiva de una proteína o péptido como sustrato con γ ATP. En presencia de un compuesto inhibidor, es detectable una señal radioactiva disminuida, o ninguna. Además, las tecnologías de transferencia de energía de resonancia de fluorescencia de tiempo resuelto, homogénea (HTR-FRET, por sus siglas en inglés) y la polarización de fluorescencia (FP) son apropiadas como los métodos de prueba (Sills et al., J. of Biomolecular
35 Screening, 2002, 191 -214).

Otros métodos de prueba de ELISA no radioactivos usan fosfoanticuerpos específicos (fosfo-ABs). Fosfo-AB une solamente el sustrato fosforilado. Esta unión se puede detectar por quimioluminiscencia usando un segundo anticuerpo anti-oveja conjugado de peroxidasa (Ross et al., 2002, Biochem. J.).

- La presente invención abarca el uso de los compuestos de la fórmula I y/o las sales fisiológicamente aceptables, tautómeros y solvatos de los mismos para la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de
45 cáncer. Los carcinomas preferidos para el tratamiento originan del grupo carcinoma cerebral, carcinoma de tracto urogenital, carcinoma del sistema linfático, carcinoma de estómago, carcinoma de laringe y carcinoma de pulmón, cáncer de intestino. Un grupo adicional de las formas preferidas de cáncer son leucemia monocítica, adenocarcinoma de pulmón, carcinomas de pulmón de células pequeñas, cáncer pancreático, glioblastomas y carcinoma de mama.

- También se abarca el uso de los compuestos de la fórmula I y/o sales fisiológicamente aceptables, tautómeros y solvatos de los mismos, para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o control de una enfermedad inducida por un tumor en un mamífero, en el que, para este método, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención, se administra a un mamífero enfermo en necesidad de tal tratamiento. La cantidad terapéutica varía de acuerdo con la enfermedad particular y puede determinarse para la persona experta en
50

la materia en la técnica sin un esfuerzo indebido.

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

- 5 El tumor sólido se selecciona preferentemente del grupo de tumores de epitelio escamoso, vejiga, estómago, riñones, de cabeza y cuello, esófago, cerviz, tiroides, intestino, hígado, cerebro, próstata, tracto urogenital, el sistema linfático, el estómago laríngeo y/o pulmón.

Además, el tumor sólido se selecciona preferentemente del grupo de adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, cáncer pancreático, glioblastomas, carcinoma de colon y carcinoma de mama.

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

Además, la invención se refiere al uso de compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento de patologías óseas, en donde la patología ósea se origina del grupo de osteosarcoma, osteoartritis y raquitismo.

- 15 Los compuestos de la fórmula I también pueden administrarse al mismo tiempo que otros agentes terapéuticos bien conocidos que se seleccionan para su utilidad particular contra la afección que es tratada.

- 20 Los presentes compuestos también son apropiados para la combinación con los agentes anti-cáncer conocidos. Estos agentes anti-cáncer conocidos incluyen los siguientes: moduladores del receptor de estrógeno, moduladores del receptor de andrógeno, moduladores del receptor retinoide, agentes citotóxicos, agentes antiproliferativos, inhibidores de transferasa de la proteína prenil transferasa, inhibidores de HMG-CoA reductasa, inhibidores de VIH proteasa, inhibidores de transcriptasa inversa e inhibidores de angiogénesis adicionales. Los presentes compuestos son particularmente apropiados para la administración al mismo tiempo que la radioterapia.

- 25 “Moduladores del receptor de estrógeno” se refiere a los compuestos que interfieren con, o inhiben la unión del estrógeno al receptor, sin considerar el mecanismo. Ejemplos de los moduladores del receptor de estrógeno incluyen, pero no se limitan a, tamoxifeno, raloxifeno, idoxifeno, LY353381, LY117081, toremifeno, fulvestrant, 2,2-dimetilpropanoato de 4-[7-(2,2-dimetil-1-oxopropoxi-4-metil-2-[4-[2-(1-piperidinil)etoxi]fenil]-2H-1-benzopiran-3-il]fenilo, 4,4'-dihidroxibenzofenon-2,4-dinitrofenilhidrazona y SH646.

- 30 “Moduladores del receptor de andrógeno” se refiere a los compuestos que interfieren con o inhiben la unión de andrógenos al receptor, sin considerar el mecanismo. Ejemplos de los moduladores del receptor de andrógeno incluyen finasterida y otros inhibidores de 5 α -reductasa, nilutamida, flutamida, bicalutamida, liarozol y acetato de abiraterona.

“Moduladores del receptor retinoide” se refiere a compuestos que interfieren con o inhiben la unión de retinoides al receptor, sin considerar el mecanismo. Ejemplos de los moduladores del receptor retinoide incluyen bexaroteno, tretinoína, ácido 13-cis-retinoico, ácido 9-cis-retinoico, α -difluorometilornitina, ILX23-7553, trans-N-(4'-hidroxifenil)retinamida y N-4-carboxifenilretinamida.

- 35 “Agentes citotóxicos” se refiere a los compuestos que resultan en la muerte celular principalmente a través de la acción directa sobre la función celular o inhiben o interfieren con la mitosis celular, que incluyen agentes de alquilación, factores de necrosis tumoral, intercaladores, inhibidores de microtubulina e inhibidores de topoisomerasa.

- 40 Ejemplos de los agentes citotóxicos incluyen, pero no se limitan a, tirapazimina, sertene, caquectina, ifosfamida, tasonermina, lonidamina, carboplatina, altretamina, prednimustina, dibromodulcitol, ranimustina, fotemustina, nedaplatina, oxaliplatina, temozolomida, heptaplatina, estramustina, tosiloato de improsulfan, trofosfamida, nimustina, cloruro de dibrospidio, pumitepa, lobaplatina, satraplatina, profiromicina, cisplatina, irofulven, dexifosfamida, cis-amindicloro(2-metilpiridin)platino, bencilguanina, glufosfamida, GPX100, tetracloruro de (trans,trans,trans)bis-mu-(hexan-1,6-diamin)-mu-[diamin-platino (II)] bis[diamin(cloro) platino (II)], diarsidinitilpermina, trióxido arsénico, 1-(11-dodecilamino-10-hidroxiundecil)-3,7-dimetilxantina, zorubicina, idarubicina, daunorubicina, bisantreno, mitoxantrona, pirarubicina, pinafida, valrubicina, amrubicina, antineoplastona, 3'-deamino-3'-morfolino-13-desoxo-10-hidroxicarminomicina, anamicina, galarubicina, elinafida, MEN10755 y 4-demetoxi-3-deamino-3-aziridinil-4-metilsulfonildaunorubicina (ver WO 00/50032).

- 50 Ejemplos de los inhibidores de microtubulina incluyen paclitaxel, sulfato de vindesina, 3',4'-dideshidro-4'-desoxi-8'-norvincalécoblastina, docetaxol, rizoxina, dolastatina, isetionato de mivobulina, auristatina, cemadotina, RPR109881, BMS184476, vinflunina, criptoficina, 2,3,4,5,6-pentafluoro-N-(3-fluoro-4-metoxifenil)bensulfonamida, anhidrovinblastina, N,N-dimetil-L-valil-L-valil-N-metil-L-valil-L-prolil-L-prolina-t-butilamida, TDX258 y BMS188797.

Los inhibidores de topoisomerasa son, por ejemplo, topotecano, hicaftamina, irinotecano, rubitecano, 6-etoxipropionil-3',4'-O-exobencilidencartreusina, 9-metoxi-N,N-dimetil-5-nitropirazolo[3,4,5-il]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, lurtotecano, 7-[2-(N-isopropilamino)etil]-(20S)camptotecina, BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, fosfato de etopósido, tenipósido, sobuzoxano, 2'-dimetilamino-2'-desoxietopósido, GL331, N-[2-(dimetilamino)etil]-9-hidroxi-5,6-dimetil-6H-pirido[4,3-b]carbazol-1-carboxamida, asulacrina, (5a,5aB,8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(di-metilamino)etil]-N-metilamino]etil]-5-[4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil]-5,5a,6,8,8a,9-hexohidrofuro(3',4':6,7)nafto(2,3-d)-1,3-dioxol-6-ona, 2,3-(metilen-dioxi)-5-metil-7-hidroxi-8-metoxibenzo[c]fenantridinio, 6,9-bis[(2-amino-etil)amino]benzo[g]isoquinolin-5,10-diona, 5-(3-aminopropilamino)-7,10-dihidroxi-2-(2-hidroxi-etilaminometil)-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-(dimetilamino)etil)acridin-4-carboxamida, 6-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-3-hidroxi-7H-indeno[2,1-c]quinolin-7-ona y dimesna.

Los "agentes antiproliferativos" incluyen oligonucleótidos de ARN y ADN antisentido, tales como G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 y INX3001 y antimetabolitos, tales como enocitabina, carmofur, tegafur, pentostatina, doxifluridina, trimetrexato, fludarabina, capecitabina, galocitabina, ocfosfato de citarabina, fosteabina sódica hidratada, raltitrexed, paltitrexed, emitetfur, tiazofurina, decitabina, nolatrexed, pemetrexed, nelzarabina, 2'-desoxi-2'-metilidencitidina, 2'-fluorometilen-2'-desoxicitidina, N-[5-(2,3-dihidrobencofuril)sulfonil]-N'-(3,4-dicloropropenil)urea, N6-[4-desoxi-4-[N2-[2(E),4(E)-tetradecadienoil]glicilamino]-L-glicero-B-L-manohepto-piranosil]adenina, aplidina, 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, minopterin, 5-fluorouracilo, alanosina, éster del ácido 11-acetil-8-(carbamoiloximetil)-4-formil-6-metoxi-14-oxa-1,11-diazatetraciclo(7,4,1,0,0)tetradeca-2,4,6-trien-9-ilacético, eswainsonina, lometrexol, dextrazoxana, metioninasa, 2'-ciano-2'-desoxi-N4-palmitoil-1-B-D-arabinofuranosil citosina y 3-aminopiridin-2-carboxaldehído tiosemicarbazona. Los "agentes antiproliferativos" también incluyen anticuerpos monoclonales para factores de crecimiento diferentes de los listados bajo "inhibidores de angiogénesis", tales como trastuzumab, y genes supresores de tumores, tal como p53, que pueden liberarse por medio de la transferencia génica mediada por virus recombinantes (ver, por ejemplo, la patente US No. 6,069,134).

Prueba para la inhibición de IKKε

IKKε – Prueba de cinasa (IKKepsilon)

Sumario

La prueba de cinasa se realiza ya sea como una prueba de placa instantánea de 384 pozos (para por ejemplo, medición de Topcount).

IKKε 1 nM, péptido IκBα(19-42) biotinilado 800 nM (Biotina-C6-C6-GLKKERLLDDRHSGLDSMKDEE) y ATP 10 μM (picado con 33P-ATP/pozo 0,3 μCi) se incuban en un volumen total de 50 μl (MOPS 10 mM, acetato de Mg 10 mM, EGTA 0,1 mM, ditiotretol 1 mM, 0,02 % de Brij35, BSA al 0,1 %, BioStab al 0,1 %, pH 7,5) con o sin el compuesto de prueba durante 2 horas a 30°C. La reacción se detiene con 25 μl de EDTA 200 mM. Después de 30 minutos a temperatura ambiente, el líquido se retira y cada pozo se lava tres veces con 100 μl de solución de cloruro de sodio al 0,9 %. La reacción no específica se determina en presencia de MSC2119074 3 μM (BX-795). La radioactividad se mide con Topcount (PerkinElmer). Los resultados (por ejemplo, los valores CI50) se calculan con las herramientas del programa proporcionadas por el departamento IT (por ejemplo, AssayExplorer, Symyx).

Prueba para la inhibición de TBK1

Prueba enzimática

Sumario

La prueba de cinasa se realiza como una prueba de placa instantánea de 384 pozos (por ejemplo, medición Topcount).

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

Prueba celular

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

1. Alcance

- 5 Aunque TBK1 y IKK ϵ se conocen mejor como jugadores clave en la respuesta inmune innata, los recientes descubrimientos se han enfocado hacia un papel para TBK1 y IKK ϵ en la transformación oncogénica inducida por Ras. TBK1 se identificó como un efector de RalB en la ruta del factor de intercambio nucleotídico de (Ral)-guanina similar a Ras (GEF, por sus siglas en inglés) que se requiere para la transformación inducida por Ras. TBK1 activa directamente IRF3 que, con la fosforilación, homodimeriza y desplaza al núcleo en donde activa los procesos involucrados con la inflamación, regulación inmune, supervivencia y proliferación celular.

Esta prueba se ha concebido para valorar la eficacia/potencia de los compuestos inhibidores de TBK1/IKK ϵ con base en la **detección inmunocitoquímica** de fosfo-IRF3 localizado nuclear, un blanco directamente en la dirección 3' de TBK1.

- 15 El tratamiento con poliinosina-ácido policitídico (poly(I:C), un análogo sintético de ARN de doble hebra (ARNds), un patrón molecular asociado con la infección viral que se reconoce por el receptor 3 similar a Toll (TLR3) se usa para inducir la actividad de TBK1/IKK ϵ y la fosforilación de IRF3 en Ser386.

2. PANORAMA DE LA PRUEBA

- 20 Día 1: Las células MDA-MB-468 se separan con HyQ-Tase, contada, y sembrada en una placa de superficie TC de fondo claro de 384 pozos a una densidad de 10,000 células por pozo en un volumen total de 35 μ l de medio completo. Alternativamente, las células se siembran directamente de las ampollitas congeladas.

Día 2: Las células se pre-tratan con los compuestos inhibidores durante 1 h antes de la estimulación de Poly(I:C). Después de 2 h de incubación con Poly(I:C), las células se fijan en (para)formaldehído (PFA) y se permeabilizan con metanol (MeOH). Las células después se bloquean y se incuban con un anticuerpo anti-pIRF3 a 4°C durante la noche.

- 25 Día 3: El anticuerpo primario se lava, se añade AlexaFluor488-conjugado secundario, las células se tiñen y se cuentan con yoduro de propidio seguido de la adquisición de la imagen en un lector de alto contenido IMX Ultra.

3. Reactivos, Materiales

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

medio de placas= medio de cultivo:

- 30 RPMI 1640, Invitrogen n.º 31870
10 % de FCS, Invitrogen n.º 10270-106
Glutamax 2 mM, Invitrogen n.º 35050-038
Natrium-Pyruvat 1 mM, Invitrogen n.º 11360
1 % de Pen/estrep
37°C, 5 % de CO₂

- 35 placas: placas de cultivo celular de fondo de 384 pozos de fondo oscuro/claro, Falcon n.º 353962 o Greiner n.º 781090

subcultivación: HyQ-Tase, Thermo Scientific (HyClone) n.º SV30030,01

Otros reactivos:

- 40 Poly(I:C) (LMW), Invitrogen n.º tlr-picw (preparar 20 mg/ml de patrón en PBS estéril, desnaturalizar 30 min, 55°C en un baño de agua, enfriar lentamente a RT (temperatura ambiente), almacenar a -20°C en alícuotas)
Inhibidor de referencia: MSC2119074A-4 = BX-795 (CI50: 200-800 nM)
Control de inhibidor: MSC2119074A-4 10 μ M = BX-795
control neutro : DMSO al 0,5 %

una curva de respuesta de la dosis de 10 puntos con MSC2119074 A-4 = BX-795 se incluye en cada experimento

Hepes, Merck n.º 1,10110

PBS 1 x DPBS, Invitrogen n.º 14190

Formaldehído (libre de metanol, 16 %, Grado EM ultrapuro), Polysciences n.º 18814 (almacenar a RT), concentración final: 4 %

5 Metanol, Merck n.º 1,06009,101 1 (pre-enfriado a -20°C)

Suero de cabra, PAA n.º B15-035 (almacenar a 4°C, tiempo largo -20°C), concentración final: 10 %

BSA (IgG y libre de proteasa, 30 %), US-Biological n.º A1317 (almacenar a 4°C, tiempo largo -20°C), concentración final: 2 %

10 Tween 20 Detergente, Calbiochem n.º 655204 (almacenar a RT), (preparar un patrón al 10 % en agua; concentración final: 0,1 %)

Conejo anti-pIRF-3 mAb, Epitomics n.º 2526-B (almacenar a -20°C), concentración final: 1:2000 en PBS/2 % de BSA

Cabra-anti-Conejo-488 Alexa Fluor, Invitrogen n.º A11034 o n.º A11008 (almacenar a 4°C, en la oscuridad), concentración final: 1:2000 en PBS/2 % de BSA/0,1 % de Tween

15 Yoduro de propidio (PI), Fluka n.º 81845, 1 mg/ml en H₂O (almacenar a 4°C, oscuridad), concentración final: 0,2 µg/ml.

4. Procedimiento

Sembrar 10.000 células/pozo/35 µl de RPMI completo + 10 % de FCS en placas de cultivo de fondo de 384 pozos de fondo oscuro/claro

20 ↓

Incubar durante 2 h a temperatura ambiente en la banca seguido de la incubación adicional durante 22 h a 37°C, 5 % de CO₂ y 90 % de rH (humedad relativa)

↓

25 **Tratamiento del compuesto:** Añadir 5 µl de los compuestos prediluidos, reactivos estándares o de control (concentración de 8 veces)

dilución del compuesto de los patrones de DMSO en Hepes 20 mM, pH 7,2; concentración final de DMSO: 0,5 % de dilución en serie de los compuestos de los patrones 10 mM (Remp) 10 etapas, 3,16 veces en DMSO 30 µM, 9,49 µM, 3 µM, 0,95 µM, 0,3 µM, 0,095 µM, 0,03 µM, 0,0095 µM, 0,003 µM, 0,00095 µM

Incubar durante 60 minutos a 37°C, 5 % de CO₂ y 90 % de humedad relativa

30 ↓

Tratamiento de estimulación: Añadir 10 µl de Poli(I:C) a todos los pozos excepto para los controles no estimulados, de modo que se obtenga una concentración final de 100 µg/ml (patrón 20 mg/ml → 1:40 en PBS) (concentración de 5 veces)

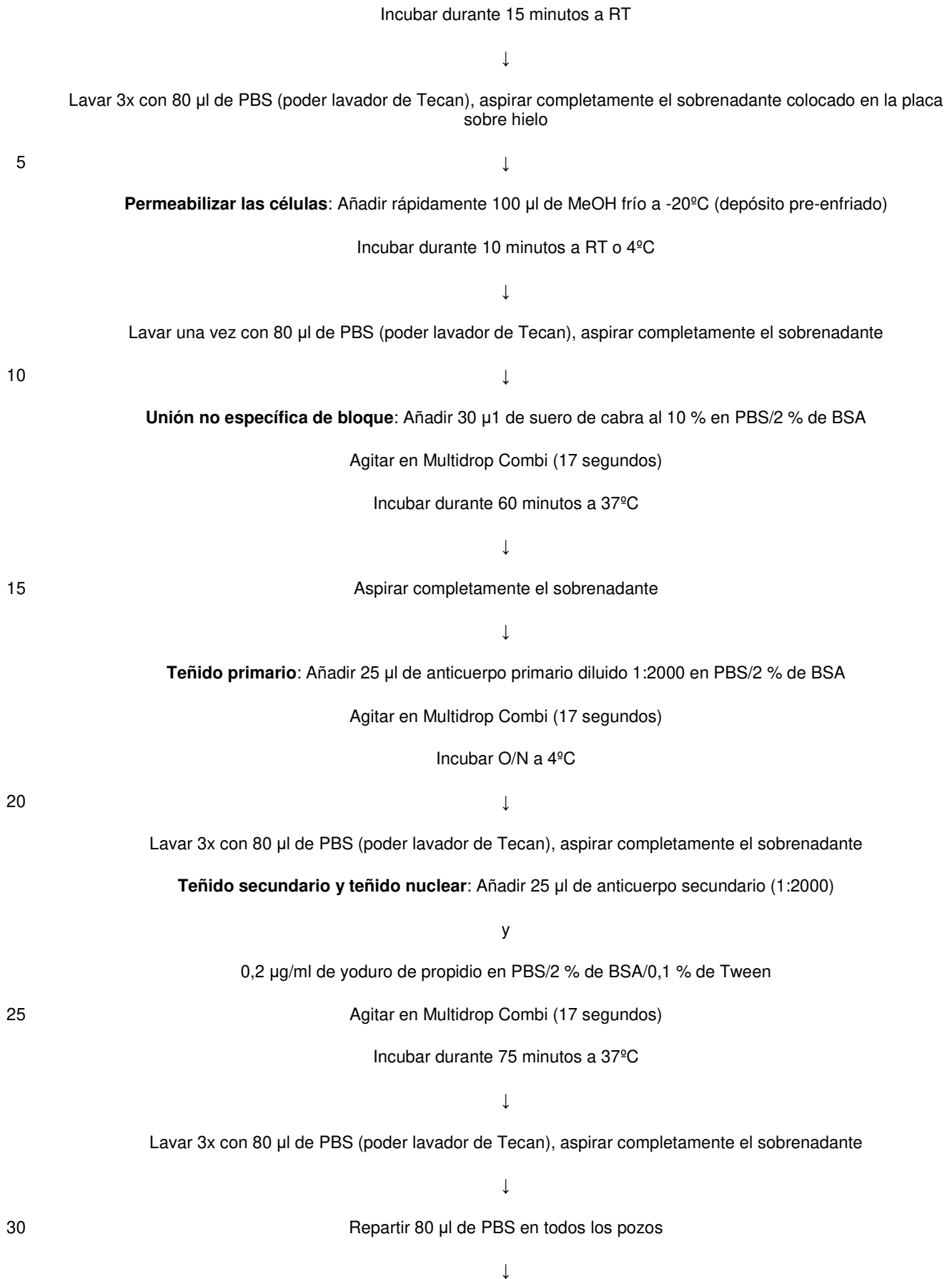
Incubar durante 120 minutos a 37°C, 5 % de CO₂ y 90 % de rH

35 ↓

aspirar completamente el sobrenadante

↓

Fijar las células: Añadir 100 µl de 4 % de paraformaldehído en PBS



Sellar las placas con sellos adhesivos transparentes

↓

Adquisición de la imagen a IMX Ultra (ajustes de exploración Metaexpress 3,1. TBK 10x_pin8)

↓

5 Análisis de la imagen (Metaexpress 3,1. <registro celular>, TBK1-Cellscoring)

↓

Análisis de datos y reporte con el explorador de prueba

Condiciones de HPLC/EM:

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

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

Caudal: 2,4 ml/min

eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,05 %

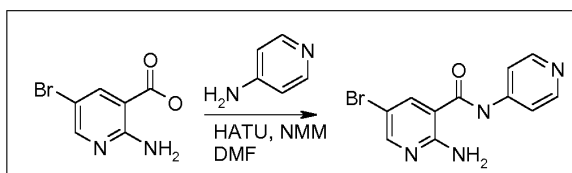
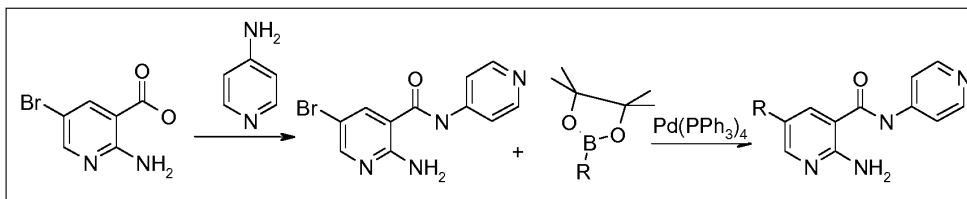
eluyente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,04 %

longitud de onda: 220 nm

15 Espectroscopia de masa: modo positivo

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

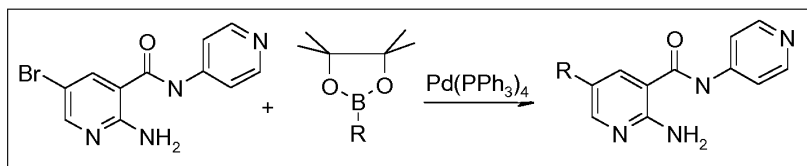
Esquema de síntesis general preferido para manufacturar los compuestos de la fórmula I



Procedimiento experimental:

20 A una solución agitada del ácido 5-bromo-2-amino-nicotínico (500 mg, 2,3 mol, 1 eq.) y 4-aminopiridina (260 mg, 2,7 mol, 1,2 eq.) en DMF seca (5 ml) se le añaden HATU (1,31 g, 3,4 mol, 1,5 eq.) y N-metilmorfolina (690 mg, 6,9 mol, 3 eq.) y se deja agitar durante 3 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se concentra; se añade agua, el sólido se precipita y se filtra, se lava con NaHCO₃ y agua para dar el producto.

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,51 (s, 1H), 8,47-8,46 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 8,25-8,22 (dd, J = 2,4, 7,4 Hz, 2H), 7,69-7,67 (d, J = 6,2 Hz, 2H).

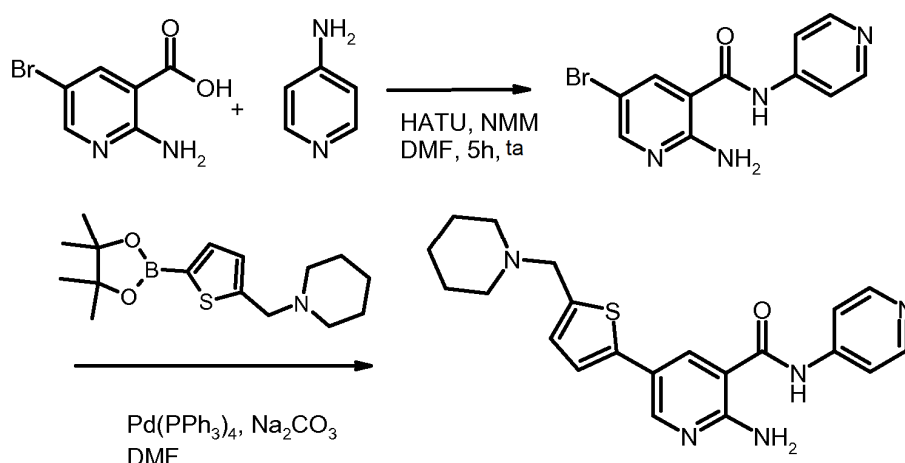


A una solución en agitación de 2-amino-5-bromo-N-piridin-4-il-nicotinamida (1 eq.) en tolueno:etanol (4:1), se le añaden ácido borónico sustituido (1,2 eq.), Na₂CO₃ 2 M (1,5 eq.) y se desgasifica durante 15 minutos bajo una

atmósfera de N₂. A esta mezcla de reacción, se añade Pd(PPh₃)₄ (0,012 eq.) y se calienta a 100°C durante 18 horas. Después de completar la reacción, la mezcla se pasa a través de una cama de Celite para remover las impurezas inorgánicas. El filtrado se concentra al vacío. La cromatografía de columna proporciona el compuesto puro.

Ejemplo 1

- 5 La preparación de 2-amino-5-(5-piperidin-1-ilmetil-tiofen-2-il)-N-piridin-4-il-nicotinamida ("A1") se lleva a cabo de manera análoga al siguiente esquema de reacción:



1.1. 2-Amino-5-bromo-N-piridin-4-il-nicotinamida:

- 10 2,0 g de ácido 2-amino-5-bromonicotínico y 1,06 g de 4-amino-piridina se disuelven en 20 ml de DMF. Se añaden a la solución 5,26 g de HATU (hexafluorofosfato de (2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uronio) y 3,04 ml de N-metilmorfolina.

La mezcla se agita durante 5 h a temperatura ambiente. La DMF se evapora y el residuo se tritura con agua. El sólido se filtra y se lava con solución de NaHCO₃ y agua. Se obtienen 2,5 g de un sólido de color pardo claro;

- 15 HPLC/EM: 1,13 min, [M+H] = 293;
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10,51 (s, 1H, NH), 8,48 (d, J = 6,0, 2H), 8,25 (dd, J = 10,8, 2,3, 2H), 7,69 (d, J = 6,3, 2H), 7,18 (s, 2H, NH₂).

1.2. 2-Amino-5-(5-piperidin-1-ilmetil-tiofen-2-il)-N-piridin-4-il-nicotinamida ("A1")

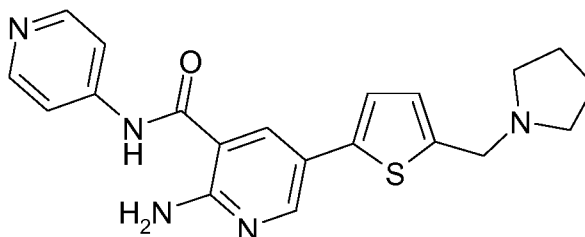
- 20 200 mg de 2-amino-5-bromo-N-piridin-4-il-nicotinamida y 218 mg de pinacol éster del ácido 5-(1-piperidinilmetil)-tiofen-2-borónico se disuelven en 8 ml de DMF. Se añaden 0,84 ml de una solución 2 molar de Na₂CO₃ en nitrógeno. Se añaden 7,81 mg de tetrakis(trifenilfosfin)-paladio (0). La mezcla se agita durante 6 h a 100°C.

La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se evapora la DMF. Se añade agua y el precipitado resultante se filtra, se lava y se seca. El sólido se tritura con acetato de etilo y se filtra. Se obtienen 47 mg del producto deseado "A1" como un sólido de color pardo claro;

- 25 HPLC/EM: 1,08 min, [M+H] = 394;
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10,58 (s, 1H, NH), 8,48 (d, J=6,2, 2H), 8,44 (d, J=2,3, 1H), 8,22 (d, J=2,3, 1H), 7,71 (dd, J=4,8, 1,5, 2H), 7,25 (d, J=3,5, 1H), 7,13 (s, 2H, NH₂), 6,93 (d, J=3,5, 1H), 3,61 (s, 2H), 2,37 (a, 4H), 1,51 (m, 4H), 1,39 (m, 2H).

Los siguientes compuestos se obtienen de manera análoga:

2-Amino-N-piridin-4-il-5-(5-pirrolidin-1-ilmetil-tiofen-2-il)-nicotinamida ("A2")

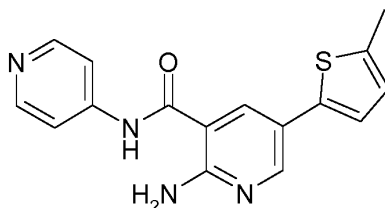


La reacción de 2-amino-5-bromo-N-piridin-4-il-nicotinamida con pinacol éster del ácido 5-(1-pirrolidinil-metil)tiofen-2-borónico da el compuesto "A2";

HPLC/EM: 1,16 min, [M+H] = 380;

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10,51 (s, 1H, NH), 8,51-8,46 (m, 3H), 8,27 (d, J=2,4, 1H), 8,24 (d, J=2,4, 1H), 7,69 (m, 3H), 7,18 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,98 (m, 2H);

2-Amino-5-(1-metil-tiofen-2-il)-N-piridin-4-il-nicotinamida ("A3")

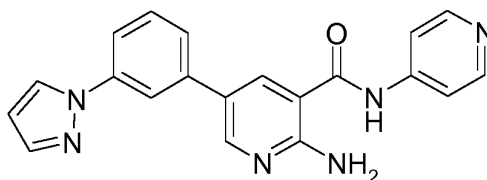


La reacción de 2-amino-5-bromo-N-piridin-4-il-nicotinamida con pinacol éster del ácido 5-metiltiofen-2-borónico da el compuesto "A3";

HPLC/EM: 1,45 min, [M+H] = 311;

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10,74 (s, 1H, NH), 8,53 (d, J=4,9, 2H), 8,40 (d, J=2,3, 1H), 8,22 (d, J=2,1, 1H), 7,79 (d, J=11,8, 2H), 7,22 (d, J=3,5, 1H), 7,12 (s, 2H, NH₂), 6,86-6,74 (m, 1H), 2,47 (s, 3H);

2-Amino-5-(3-pirazol-1-il-fenil)-N-piridin-4-il-nicotinamida ("A4")

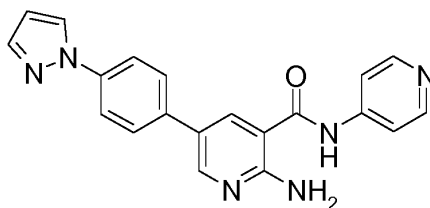


La reacción de 2-amino-5-bromo-N-piridin-4-il-nicotinamida con 1-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-pirazol da el compuesto "A4";

HPLC/EM: 1,44 min, [M+H] = 357;

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 11,40 (s, 1H, NH), 8,74 (t, J=7,2, 2H), 8,72 (s, 1H), 8,62 (d, J=2,3, 1H), 8,53 (d, J=2,4, 1H), 8,19 (d, J=7,2, 2H), 8,16 (t, J=1,8, 1H), 7,83 (ddd, J=7,9, 2,1, 1,0, 1H), 7,78 (d, J=1,6, 1H), 7,67 (dd, J=6,6, 1,4, 1H), 7,60 (t, J=7,9, 1H), 7,38 (s, 2H), 6,58 (dd, J=2,4, 1,8, 1H);

2-Amino-5-(4-pirazol-1-il-fenil)-N-piridin-4-il-nicotinamida ("A5")

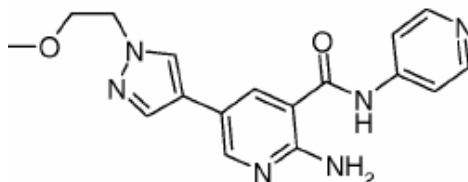


La reacción de 2-amino-5-bromo-N-piridin-4-il-nicotinamida con el ácido [4-(1H-pirazol-1-il)fenil]borónico da el compuesto "A5";

HPLC/EM: 1,38 min, [M+H] = 357;

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10,60 (s, 1H, NH), 8,59 (d, J=2,4, 1H), 8,54 (d, J=2,4, 1H), 8,52-8,45 (m, 2H), 8,40 (d, J=2,4, 1H), 7,98-7,92 (m, 2H), 7,88-7,84 (m, 2H), 7,78-7,72 (m, 3H), 7,16 (d, J=15,2, 2H), 6,60-6,56 (m, 1H);

2-Amino-5-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-N-piridin-4-il-nicotinamida ("A6")



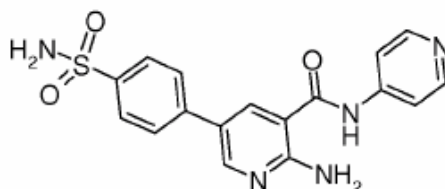
5

La reacción de 2-amino-5-bromo-N-piridin-4-il-nicotinamida con 1-(2-metoxi-etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol da el compuesto "A6";

HPLC/EM: 1,05 min, [M+H] = 339;

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 11,37 (s, 1H, NH), 8,75 (d, J=7,2, 2H), 8,51 (d, J=2,2, 1H), 8,34 (d, J=2,3, 1H), 8,18 (d, J=7,2, 2H), 8,12 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 4,29 (t, J=5,3, 3H), 3,72 (t, J=5,3, 3H), 3,23 (s, 3H);

2-Amino-N-piridin-4-il-5-(4-sulfamoi-fenil)-nicotinamida ("A7")

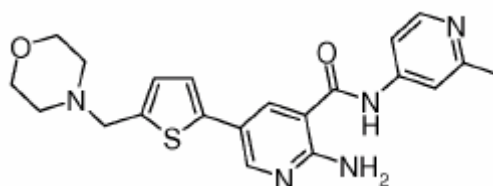


La reacción de 2-amino-5-bromo-N-piridin-4-il-nicotinamida con pinacol éster del ácido bencen-sulfonamida-4-borónico, da el compuesto "A7";

15 HPLC/EM: 1,12 min, [M+H] = 370;

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10,57 (s, 1H, NH), 8,61 (d, J = 2,3, 1H), 8,55-8,46 (m, 2H), 8,42 (d, J = 2,4, 1H), 7,92 (m, 4H), 7,80-7,65 (m, 2H), 7,35 (s, 2H), 7,24 (s, 2H);

2-Amino-N-(2-metil-piridin-4-il)-5-(5-morfolin-4-ilmetil-tiofen-2-il)-nicotinamida ("A8")

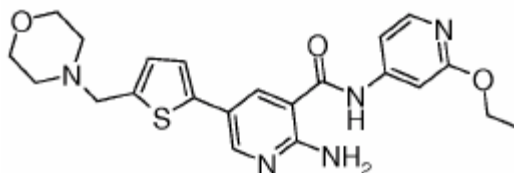


20 La reacción de 2-amino-5-bromo-N-(2-metil-piridin-4-il)-nicotinamida con pinacol éster del ácido 5-(4-morfolinilmetil)tiofen-2-borónico, da el compuesto "A8";

HPLC/EM: 1,02 min, [M+H] = 410;

25 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10,49 (s, 1H, NH), 8,44 (d, J=2,3, 1H), 8,35 (d, J=5,6, 1H), 8,23 (d, J=2,4, 1H), 7,59 (d, J=1,7, 1H), 7,53 (dd, J=5,6, 1,9, 1H), 7,32-7,27 (d, J=3,5, 1H), 7,12 (s, 2H), 6,96 (d, J=3,5, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,61-3,53 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,43 (m, 4H);

2-Amino-N-(2-etoxi-piridin-4-il)-5-(5-morfolin-4-ilmetil-tiofen-2-il)-nicotinamida ("A9")



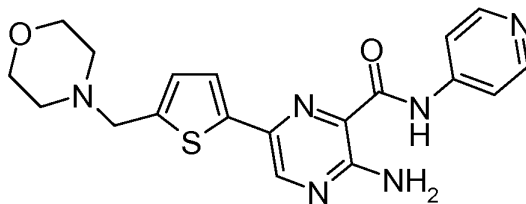
La reacción de 2-amino-5-bromo-N-(2-etoxi-piridin-4-il)-nicotinamida con pinacol éster del ácido 5-(4-morfolinilmetil)tiofen-2-borónico, da el compuesto "A9";

HPLC/EM: 1,37 min, [M+H] = 440;

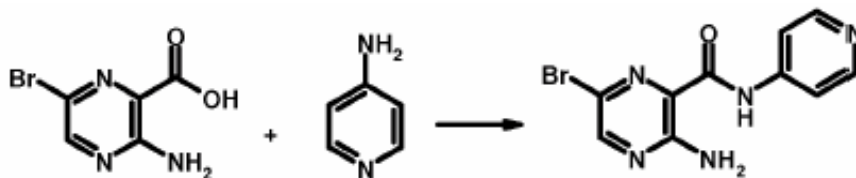
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10,51 (s, 1H, NH), 8,44 (d, J=2,3, 1H), 8,19 (d, J=2,3, 1H), 8,06 (d, J=5,7, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,22 (d, J=1,6, 1H), 7,12 (s, 2H), 6,96 (d, J=3,5, 1H), 4,30 (q, J=7,0, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,58 (m, 4H), 2,42 (a, 4H), 1,31 (t, J= 7,0, 3H);

Ejemplo comparativo 2

Piridin-4-ilamida del ácido 3-amino-6-(5-morfolin-4-ilmetil-tiofen-2-il)-pirazin-2-carboxílico ("A10")



2.1. Piridin-4-ilamida del ácido 3-amino-6-bromo-pirazin-2-carboxílico



Se obtiene el compuesto del título del ácido 3-amino-6-bromo-pirazin-2-carboxílico y 4-aminopiridina, usando el mismo método como se describe en la etapa 1 para "A1";

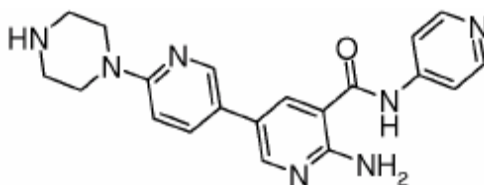
HPLC/EM: 1,18 min, [M+H] = 294.

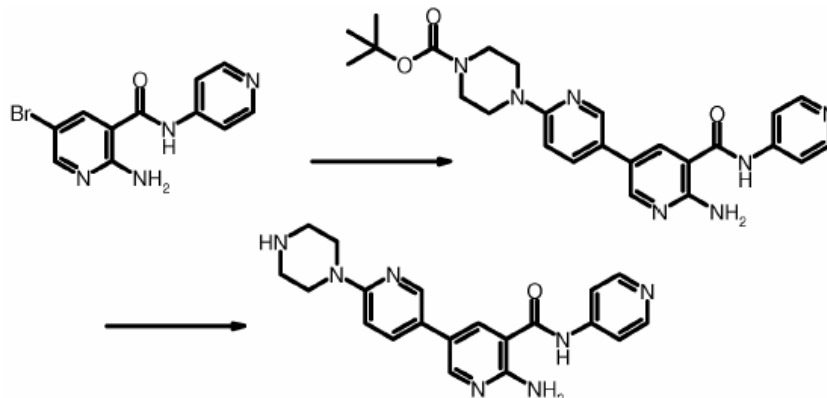
2.2. Piridin-4-ilamida del ácido 3-amino-6-(5-morfolin-4-ilmetil-tiofen-2-il)-pirazin-2-carboxílico ("A10")

El compuesto del título se prepara de manera análoga a la etapa 2 para "A1"; HPLC/EM: 1,08 min, [M+H] = 397.

Ejemplo 3

Piridin-4-ilamida del ácido 6-amino-6'-piperazin-1-il-[3,3']bipiridinil-5-carboxílico ("A11")



3.1. *tert*-butil éster del ácido 4-[6'-amino-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-[3,3']bipiridinil-6-il]-piperazin-1-carboxílico

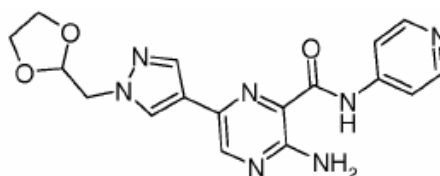
El compuesto del título se obtiene a partir de 2-amino-5-bromo-N-(2-etoxipiridin-4-il)-nicotinamida y pinacol éster del ácido 2-(4-*tert*-butoxicarbonilpiperazin-1-il)piridin-5-borónico, de manera análoga a la etapa 2 para "A1"; HPLC/EM: 1,43 min, [M+H] = 476.

3.2. 1,1 g de *tert*-butil éster del ácido 4-[6'-amino-5'-(piridin-4-ilcarbamoil)-[3,3']bipiridinil-6-il]-piperazin-1-carboxílico se disuelven en 25 ml de dioxano. Se añaden 11 ml de HCl en dioxano (4 molar). La mezcla se agita 3 h a temperatura ambiente. La mezcla se filtra y el sólido se lava con dioxano. El producto se purifica por cromatografía; HPLC/EM: 1,02 min, [M+H] = 376;

Ejemplo 4

Los siguientes compuestos se obtienen de manera análoga al ejemplo 2.

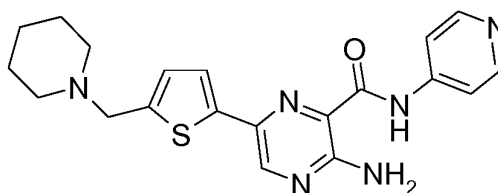
Piridin-4-ilamida del ácido 3-amino-6-(1-[1,3]dioxolan-2-ilmetil-1H-pirazol-4-il)-pirazin-2-carboxílico ("A12") (ejemplo comparativo)



La reacción de piridin-4-ilamida del ácido 3-amino-6-bromo-pirazin-2-carboxílico (síntesis descrita para "A10") con 1-[1,3]dioxolan-2-ilmetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol, da el compuesto "A12" HPLC/EM: 1,02 min, [M+H] = 376;

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10,55 (s, 1H, NH), 8,71 (s, 1H), 8,55-8,41 (m, 3H), 8,27 (s, 1H), 7,91-7,86 (m, 2H), 7,51 (s, 2H), 5,22 (t, J=4,3, 1H), 4,30 (d, J=4,3, 2H), 3,96-3,70 (m, 4H);

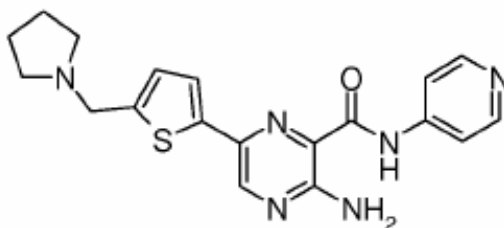
Piridin-4-ilamida del ácido 3-amino-6-(5-piperidin-1-ilmetil-tiofen-2-il)-pirazin-2-carboxílico ("A13") (ejemplo comparativo)



La reacción de piridin-4-ilamida del ácido 3-amino-6-bromo-pirazin-2-carboxílico (síntesis descrita para "A10") con 1-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-tiofen-2-ilmetil]-piperidina, da el compuesto "A13"; HPLC/EM: 1,13 min, [M+H] = 395;

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10,41 (s, 1H, NH), 8,80 (s, 1H), 8,51 (dd, J=4,8, 1,6, 2H), 7,82 (dd, J=4,8, 1,6, 2H), 7,67 (d, J=3,6, 1H), 7,63 (s, 2H), 6,98 (d, J=3,6, 1H), 3,64 (s, 2H), 2,40 (s, 4H), 1,59-1,32 (m, 6H);

Piridin-4-ilamida del ácido 3-amino-6-(5-pirrolidin-1-ilmetil-tiofen-2-il)-pirazin-2-carboxílico ("A14") (ejemplo comparativo)



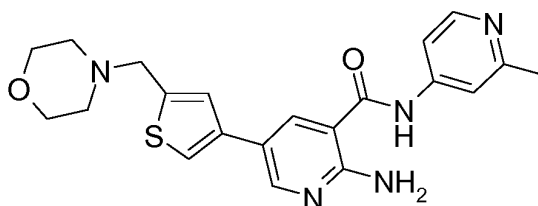
5

La reacción de piridin-4-ilamida del ácido 3-amino-6-bromo-pirazin-2-carboxílico (síntesis descrita para "A10") con 1-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-tiofen-2-ilmetil]-pirrolidina, da el compuesto "A14";

HPLC/EM: 1,08 min, [M+H] = 381;

10 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10,40 (s, 1H, NH), 8,83 (s, 1H), 8,51 (dd, J=4,8, 1,5, 2H), 7,88-7,75 (m, 2H), 7,67 (d, J=3,6, 1H), 7,63 (s, 2H), 6,96 (d, J=3,6, 1H), 3,78 (s, 2H), 2,51 (m, 4H), 1,78-1,62 (m, 4H);

2-Amino-N-(2-metil-piridin-4-il)-5-(5-morfolin-4-ilmetil-tiofen-3-il)-nicotinamida ("A15")



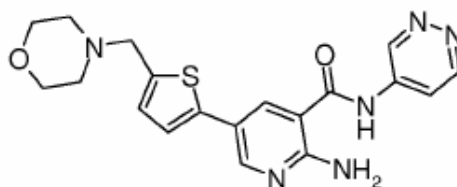
La reacción de 2-amino-5-bromo-N-(2-metil-piridin-4-il)-nicotinamida con 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-tiofen-2-ilmetil]-morfolina, da el compuesto "A15";

15 HPLC/EM: 0,99 min, [M+H] = 410;

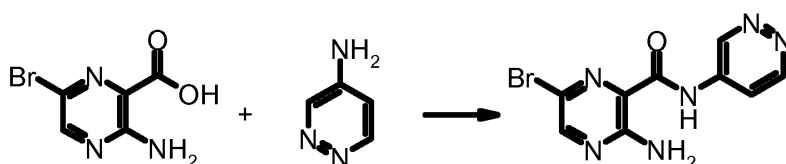
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10,45 (s, 1H, NH), 8,53 (d, J=2,3, 1H), 8,35 (d, J=5,6, 1H), 8,30 (d, J=2,3, 1H), 7,69 (d, J=1,4, 1H), 7,60 (d, J=1,7, 1H), 7,56-7,50 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,04 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,61-3,58 (m, 4H), 2,45 (m, 7H).

Ejemplo 5

20 2-Amino-5-(5-morfolin-4-ilmetil-tiofen-2-il)-N-piridazin-4-il-nicotinamida ("A16")



5.1. 2-Amino-5-bromo-N-piridazin-4-il-nicotinamida

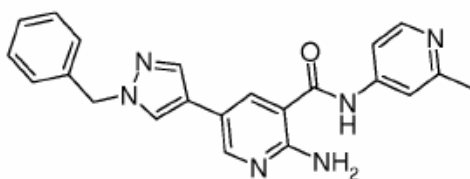


El compuesto del título se obtiene a partir del ácido 2-amino-5-bromonicotínico y 4-aminopiridazina de manera análoga a "A1" en la etapa 1;
HPLC/EM: 1,40 min, [M+H] = 294.

5. 5.2. 2-Amino-5-(5-morfolin-4-ilmetil-tiofen-2-il)-N-piridazin-4-il-nicotinamida se obtiene a partir de 2-amino-5-bromo-N-piridazin-4-il-nicotinamida y pinacol éster del ácido 5-(4-morfolinilmetil)tiofen-2-borónico de manera análoga a "A1", en la etapa 2; HPLC/EM: 1,15 min, [M+H] = 397;
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10,78 (s, 1H, NH), 9,47 (d, J=1,9, 1H), 9,08 (d, J=5,9, 1H), 8,48 (d, J=2,3, 1H), 8,27 (d, J=2,3, 1H), 8,03 (dd, J=5,9, 2,7, 1H), 7,27 (d, J=3,1, 1H), 7,20 (s, 2H), 6,98 (s, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,59 (s, 4H), 2,48-2,35 (m, 4H).

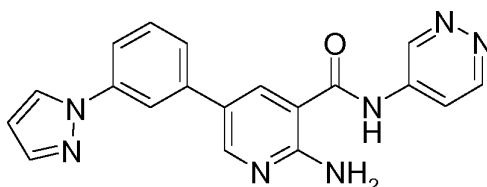
- 10 Los siguientes compuestos se obtienen de manera análoga.

2-Amino-5-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-N-(2-metil-piridin-4-il)-nicotinamida ("A17")



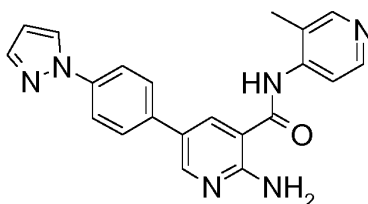
- 15 La reacción de 2-amino-5-bromo-N-(2-metil-piridin-4-il)-nicotinamida con 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-tiofen-2-ilmetil]-morfolina, da el compuesto "A17";
HPLC/EM: 1,41 min, [M+H] = 385;
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10,45 (s, 1H, NH), 8,53 (d, J=2,3, 1H), 8,35 (d, J=5,6, 1H), 8,30 (d, J=2,3, 1H), 7,69 (d, J=1,4, 1H), 7,60 (d, J=1,7, 1H), 7,55 (dd, J=5,6, 1,9, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,04 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,63-3,57 (m, 4H), 2,45 (s +m, 7H);

2-Amino-5-(3-pirazol-1-il-fenil)-N-piridazin-4-il-nicotinamida ("A18")



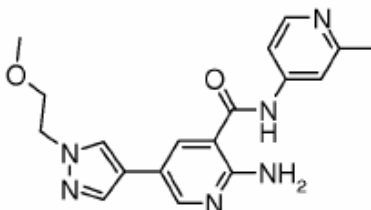
- 20 La reacción de 2-amino-5-bromo-N-piridazin-4-il-nicotinamida (ver la etapa 1 en la síntesis de "A16") y 1-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-pirazol, da el compuesto "A18";
HPLC/EM: 1,15 min, [M+H] = 397;
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 11,06 (s, 1H, NH), 9,54 (d, J=2,1, 1H), 9,14 (d, J=5,9, 1H), 8,67 (dd, J=4,1, 2,4, 2H), 8,58 (d, J=2,3, 1H), 8,19 (t, J=1,8, 1H), 8,14 (dd, J=6,0, 2,7, 1H), 7,89-7,80 (m, 1H), 7,77 (d, J=1,7, 1H), 7,68 (d, J=7,9, 1H), 7,59 (t, J=7,9, 1H), 7,37 (s, 2H), 6,60-6,56 (m, 1H);

2-Amino-N-(3-metil-piridin-4-il)-5-(4-pirazol-1-il-fenil)-nicotinamida ("A19")



- 30 La reacción de 2-amino-5-bromo-N-(3-metil-piridin-4-il)-nicotinamida con el ácido [4-(1H-pirazol-1-il)fenil]borónico, da el compuesto "A19";
HPLC/EM: 1,41 min, [M+H] = 371;
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10,07 (s, 1H, NH), 8,59 (d, J=2,3, 1H), 8,55 (d, J=2,4, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,44 (d, J=2,3, 1H), 8,40 (d, J=5,3, 1H), 7,96-7,91 (m, 2H), 7,90-7,83 (m, 2H), 7,76 (d, J=1,6, 1H), 7,53 (d, J=5,3, 1H), 7,17 (s, 2H), 6,60-6,54 (m, 1H), 2,28 (s, 3H);

2-Amino-5-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-N-(2-metil-piridin-4-il)-nicotinamida ("A20")

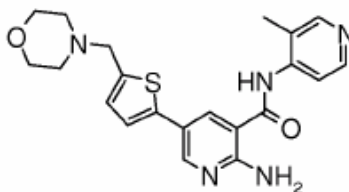


La reacción de 2-amino-5-bromo-N-(2-metil-piridin-4-il)-nicotinamida con 1-(2-metoxi-etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol, da el compuesto "A20";

5 HPLC/EM: 1,11 min, [M+H] = 353;

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10,44 (s, 1H, NH), 8,43 (d, J=2,2, 1H), 8,36 (d, J=5,6, 1H), 8,20 (d, J=2,2, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,86 (d, J=0,5, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,55 (d, J=5,6, 1H), 6,94 (s, 2H), 4,33-4,22 (m, 2H), 3,76-3,66 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,46 (s, 3H);

2-Amino-N-(3-metil-piridin-4-il)-5-(5-morfolin-4-ilmetil-tiofen-2-il)-nicotinamida ("A21")



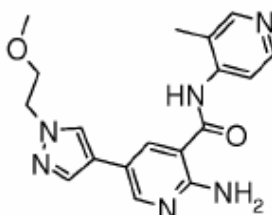
10

La reacción de 2-amino-5-bromo-N-(3-metil-piridin-4-il)-nicotinamida con pinacol éster del ácido 5-(4-morfolinilmetil)tiofen-2-borónico, da el compuesto "A21"; HPLC/EM: 0,97 min, [M+H] = 410;

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10,8 (a, 1H, NH), 8,72 (d, J=2,2, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,67 (d, J=6,7, 1H), 8,52-8,47 (m, 2H), 7,54 (d, J=3,7, 1H), 7,34 (d, J=3,7, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,01-3,87 (m, 2H), 3,67 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,14 (m, 2H);

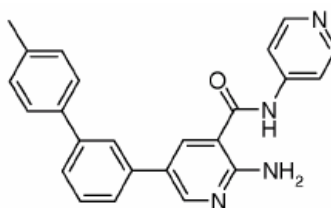
15

2-Amino-5-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-N-(3-metil-piridin-4-il)-nicotinamida ("A22")



La reacción de 2-amino-5-bromo-N-(3-metil-piridin-4-il)-nicotinamida con 1-(2-metoxi-etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol, da el compuesto "A22"; HPLC/EM: 1,07 min, [M+H] = 353;

20 2-Amino-5-(4'-metil-bifenil-3-il)-N-piridin-4-il-nicotinamida ("A23")

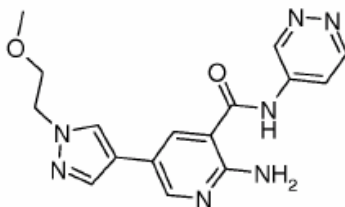


La reacción de 2-amino-5-bromo-N-piridin-4-il-nicotinamida con el ácido [3-(p-tolil)fenil]-borónico, da el compuesto "A23";

HPLC/EM: 1,90 min, [M+H] = 381;

RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 11,4 (s, 1H, NH), 9,03 (d, $J=2,2$, 1H), 8,75 (d, $J=6,6$, 2H), 8,71 (d, $J=2,1$, 1H), 8,25 (d, $J=7,3$, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,69 (dd, $J=10,1$, 8,7, 2H), 7,62 (d, $J=8,1$, 2H), 7,56 (t, $J=7,7$, 1H), 7,37 (a, 2H, NH_2), 7,25 (d, $J=8,1$, 2H), 2,31 (s, 3H);

2-Amino-5-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-N-piridazin-4-il-nicotinamida ("A24")



5

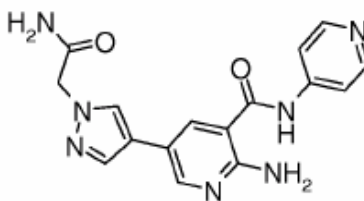
La reacción de 2-amino-5-bromo-N-piridazin-4-il-nicotinamida (ver la etapa 1 en la síntesis de "A16") con 1-(2-metoxi-etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol, da el compuesto "A24";

HPLC/EM: 1,21 min, $[\text{M}+\text{H}] = 340$;

RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 10,98 (a, 1H, NH), 9,51 -9,48 (m, 1H), 9,17 (d, $J=6,1$, 1H), 8,48 (d, $J=2,2$, 1H), 8,42 (d, $J=1,6$, 1H), 8,14 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,36 (a, 2H), 4,29 (t, $J=5,3$, 2H), 3,72 (t, $J=5,3$, 3H), 3,25 (s, 3H);

10

2-Amino-5-(1-carbamoilmetil-1H-pirazol-4-il)-N-piridin-4-il-nicotinamida ("A25")

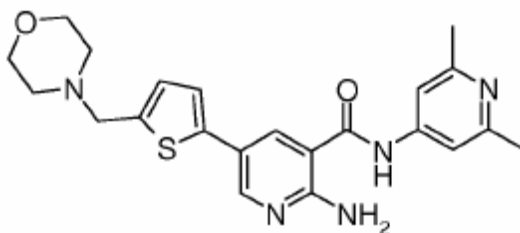


La reacción de 2-amino-5-bromo-N-piridin-4-il-nicotinamida con 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]-acetamida, da el compuesto "A25"; HPLC/EM: 0,94 min, $[\text{M}+\text{H}] = 338$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 10,51 (s, 1H, NH), 8,48 (dd, $J=4,8$, 1,5, 2H), 8,44 (d, $J=2,3$, 1H), 8,22 (d, $J=2,3$, 1H), 8,08 (d, $J=0,5$, 1H), 7,88 (d, $J=0,6$, 1H), 7,72 (dd, $J=4,8$, 1,6, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,94 (s, 2H), 4,78 (s, 2H);

15

2-Amino-N-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-5-(5-morfolin-4-ilmetil-tiofen-2-il)-nicotinamida ("A26")



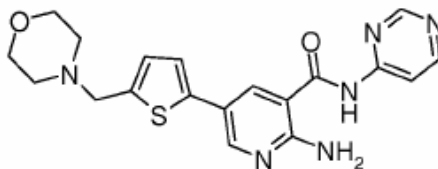
20

La reacción de 2-amino-5-bromo-N-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-nicotinamida con pinacol éster del ácido 5-(4-morfolinilmetil)tiofen-2-borónico, da el compuesto "A26"; HPLC/EM: 1,09 min, $[\text{M}+\text{H}] = 424$;

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 10,43 (s, 1H, NH), 8,43 (d, $J=2,3$, 1H), 8,21 (d, $J=2,3$, 1H), 7,43 (s, 2H), 7,26 (d, $J=3,5$, 1H), 7,14 (s, 2H), 6,96 (d, $J=3,5$, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,64-3,54 (m, 4H), 2,53-2,47 (m, 4H), 2,43 (s, 6H).

Ejemplo 6

2-Amino-5-(5-morfolin-4-ilmetil-tiofen-2-il)-N-pirimidin-4-il-nicotinamida ("A27")



5 6.1. La reacción del ácido 2-amino-5-bromo-piridin-3-carboxílico con pirimidin-4-amina de acuerdo con la síntesis descrita para "A1", etapa 1, da 2-amino-5-bromo-N-pirimidin-4-il-piridin-3-carboxamida.

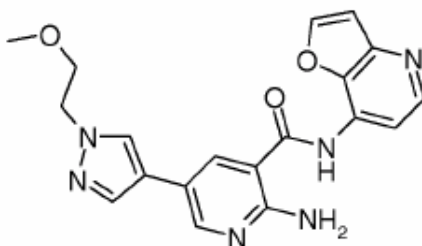
6.2. "A27" se prepara de 2-amino-5-bromo-N-pirimidin-4-il-piridin-3-carboxamida y pinacol éster del ácido 5-(4-morfolinilmetil)tiofen-2-borónico de acuerdo con la etapa 2 de la síntesis de "A1";

HPLC/EM: 1,27 min, [M+H] = 397;

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 11,34 (s, 1H, NH), 8,97 (d, J=0,9, 1H), 8,72 (d, J=5,8, 1H), 8,46 (d, J=2,3, 1H), 8,40 (d, J=2,3, 1H), 8,14 (dd, J=5,8, 1,2, 1H), 7,33 (d, J=3,5, 1H), 7,25 (s, 2H), 6,97 (d, J=3,4, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,65-3,56 (m, 4H), 2,45 (s, 4H).

Ejemplo 7

2-Amino-N-furo[3,2-b]piridin-7-il-5-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-nicotinamida ("A28")



15 7.1. La reacción del ácido 2-amino-5-bromo-piridin-3-carboxílico con furo[3,2-b]piridin-7-amina de acuerdo con la síntesis descrita para "A1", etapa 1, da 2-amino-5-bromo-N-furo[3,2-b]piridin-7-il-piridin-3-carboxamida.

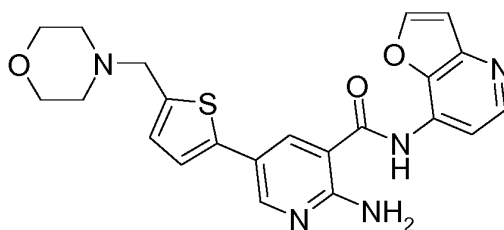
7.2. "A28" se obtiene a partir de 2-amino-5-bromo-N-furo[3,2-b]piridin-7-il-piridin-3-carboxamida y 1-(2-metoxi-etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol de acuerdo con el procedimiento descrito para "A1", etapa 2;

HPLC/EM: 1,22 min, [M+H] = 379;

20 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10,70 (s, 1H, NH), 8,48-8,44 (m, 2H), 8,34 (d, J=2,0, 1H), 8,32 (d, J=2,2, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,60 (d, J=5,3, 1H), 7,15 (d, J=2,2, 1H), 7,02 (s, 2H), 4,28 (t, J=5,3, 2H), 3,71 (t, J=5,3, 2H), 3,25 (s, 3H).

Los siguientes compuestos se obtienen de manera análoga:

2-Amino-N-furo[3,2-b]piridin-7-il-5-(5-morfolin-4-ilmetil-tiofen-2-il)-nicotinamida ("A29")



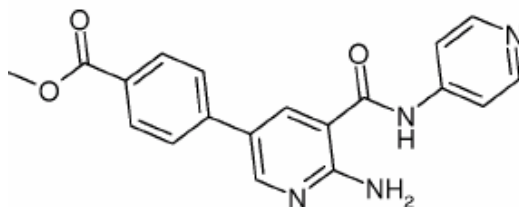
25

La reacción de 2-amino-5-bromo-N-furo[3,2-b]piridin-7-il-piridin-3-carboxamida (síntesis descrita anteriormente) con pinacol éster del ácido 5-(4-morfolinilmetil)tiofen-2-borónico, da el compuesto "A29";

HPLC/EM: 1,17 min, [M+H] = 436;

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 10,85 (s, 1H, NH), 8,48 (t, J=3,5, 2H), 8,36 (d, J=2,3, 1H), 8,33 (d, J=2,2, 1H), 7,62 (d, J=5,3, 1H), 7,30 (d, J=3,5, 1H), 7,23 (s, 2H), 7,16 (d, J=2,2, 1H), 6,98 (d, J=3,5, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,62-3,56 (m, 4H), 2,44 (m, 4H);

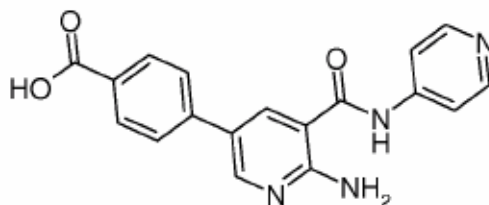
Metil éster del ácido 4-[6-amino-5-(piridin-4-ilcarbamoil)-piridin-3-il]-benzoico ("A30")



5

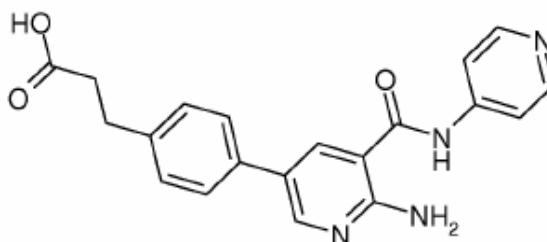
La reacción de 2-amino-5-bromo-N-piridin-4-il-nicotinamida con el ácido 4-metoxycarbonil)-benzoico, da el compuesto "A30"; HPLC/EM: 1,48 min, $[\text{M}+\text{H}] = 349$;

Ácido 4-[6-amino-5-(piridin-4-ilcarbamoil)-piridin-3-il]-benzoico ("A31")



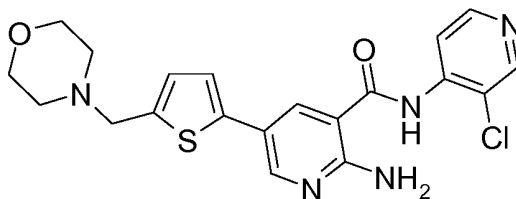
- 10 190 mg de metil éster del ácido 4-[6-amino-5-(piridin-4-ilcarbamoil)-piridin-3-il]-benzoico se disuelven en 20 ml de MeOH. Se añaden 175 mg de Na_2CO_3 en 6 ml de agua. La mezcla de reacción se agita durante la noche a 50°C. El material deseado "A31" se purifica por cromatografía; HPLC/EM: 1,28 min, $[\text{M}+\text{H}] = 335$;
- 15 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 13,24-12,61 (m, 1H, OH), 11,36 (s, 1H, NH), 8,74 (d, J=6,7, 2H), 8,69 (d, J=2,4, 1H), 8,51 (d, J=2,4, 1H), 8,18 (d, J=7,2, 2H), 8,06-7,98 (m, 2H), 7,90-7,81 (m, 2H), 7,40 (s, 2H);

Ácido 3-[4-[6-amino-5-(piridin-4-ilcarbamoil)-piridin-3-il]-fenil]-propiónico ("A32")



- La reacción de 2-amino-5-bromo-N-piridin-4-il-nicotinamida con el ácido 3-(4-boronofenil)-propanoico, da el compuesto "A32"; HPLC/EM: 1,28 min, $[\text{M}+\text{H}] = 363$;
- 20 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 12,09 (s, 1H, OH), 10,52 (s, 1H, NH), 8,48 (dd, J=6,7, 4,2, 3H), 8,31 (d, J=2,2, 1H), 7,72 (d, J=6,1, 2H), 7,62 (d, J=8,1, 2H), 7,32 (d, J=8,1, 2H), 7,09 (s, 2H), 2,86 (t, J=7,5, 2H), 2,56 (t, J=7,5, 2H);

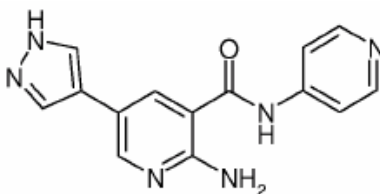
2-Amino-N-(3-cloro-piridin-4-il)-5-(5-morfolin-4-ilmetil-tiofen-2-il)-nicotinamida ("A33")



La reacción de 2-amino-5-bromo-N-(3-cloro-4-piridin-3-carboxamida con pinacol éster del ácido 5-(4-morfolinilmetil)tiofen-2-borónico, da el compuesto "A33"; HPLC/EM: 1,25 min, [M+H] = 343;

5 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10,30 (s, 1H, NH), 8,70 (s, 1H), 8,53 (d, J=5,3, 1H), 8,49 (d, J=2,3, 1H), 8,30 (d, J=2,4, 1H), 7,79 (d, J=5,3, 1H), 7,28 (d, J=3,5, 1H), 7,21 (s, 2H), 6,97 (d, J=3,5, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,62-3,55 (m, 4H), 2,44 (s, 4H).

2-Amino-5-(1H-pirazol-4-il)-N-piridin-4-il-nicotinamida ("A34")

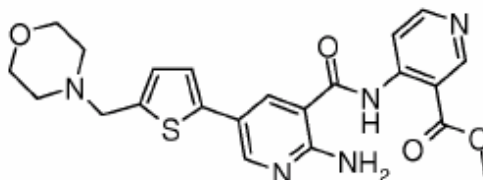


10 La reacción de 2-amino-5-bromo-N-piridin-4-il-nicotinamida con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol, da el compuesto "A34";

HPLC/EM: 0,89 minutos, [M+H] = 281;

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12,89 (s, 1H, NH), 10,48 (s, 1H, NH), 8,47 (dd, J=10,1, 4,2, 3H), 8,23 (d, J=2,2, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,71 (dd, J=10,9, 9,6, 2H), 6,91 (s, 2H);

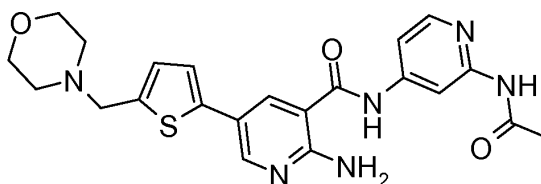
15 Metil éster del ácido 4-[(2-amino-5-(5-morfolin-4-ilmetil-tiofen-2-il)-piridin-3-carbonil]-amino}-nicotínico ("A35")



La reacción de 4-[(2-amino-5-bromo-piridin-3-carbonil)amino]piridin-3-carboxilato de metilo con pinacol éster del ácido 5-(4-morfolinilmetil)tiofen-2-borónico, da el compuesto "A35"; HPLC/EM: 1,36 min, [M+H] = 454;

20 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] (s, 1H, NH), 9,04 (s, 1H), 8,70 (d, J=5,8, 1H), 8,52 (d, J=2,3, 1H), 8,34 (d, J=5,8, 1H), 8,20 (d, J=2,3, 1H), 7,31 (s, 2H), 7,26 (d, J=3,5, 1H), 6,98 (d, J=3,5, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 3,62-3,53 (m, 4H), 2,44 (s, 4H);

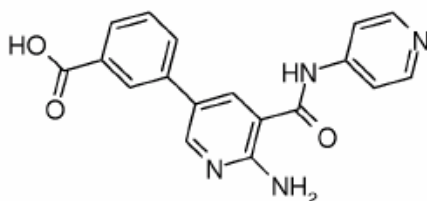
N-(2-Acetilamino-piridin-4-il)-2-amino-5-(5-morfolin-4-ilmetil-tiofen-2-il)-nicotinamida "A36")



25 La reacción de N-(2-acetamido-4-piridin-2-amino-5-bromo-piridin-3-carboxamida con pinacol éster del ácido 5-(4-morfolinilmetil)tiofen-2-borónico da el compuesto "A36"; HPLC/EM: 1,14 min, [M+H] = 453;

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 10,63 (s, 1H, NH), 10,37 (s, 1H, NH), 8,43 (d, J=2,3, 1H), 8,38 (d, J=1,2, 1H), 8,23 (d, J=2,3, 1H), 8,20 (d, J=5,6, 1H), 7,60 (dd, J=5,6, 1,9, 1H), 7,26 (d, J=3,5, 1H), 7,13 (s, 2H), 6,96 (d, J=3,5, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,61-3,57 (m, 4H), 2,43 (s, 4H), 2,09 (s, 3H);

Ácido 3-[6-Amino-5-piridin-4-ilcarbamoil]-piridin-2-il]-benzoico ("A37")



5

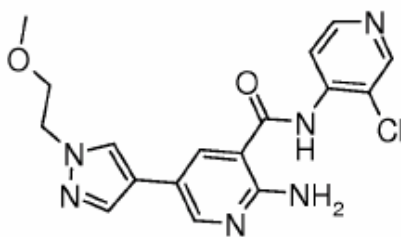
1. El ácido (3-metoxycarbonilfenil)borónico y 2-amino-5-bromo-N-piridin-4-il-nicotinamida se hacen reaccionar de manera análoga a "A1", etapa 2 para dar 3-[6-amino-5-(4-piridilcarbamoil)-3-piridil]benzoato de metilo.

2. "A37" se obtiene a partir de 3-[6-amino-5-(4-piridilcarbamoil)-3-piridil]benzoato de metilo usando el método descrito para "A31";

10 HPLC/EM: 1,19 min, $[M+H] = 335$;

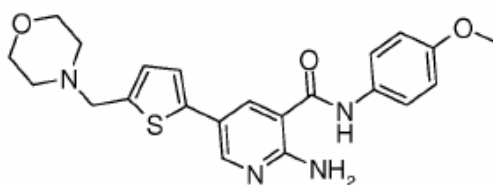
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 13,07 (a, 1H, OH), 11,41 (s, 1H, NH), 8,74 (d, J=7,2, 2H), 8,64 (d, J=2,4, 1H), 8,48 (d, J=2,4, 1H), 8,26 (t, J=1,6, 1H), 8,19 (d, J=7,2, 2H), 8,01-7,88 (m, 2H), 7,62 (t, J=7,8, 1H), 7,38 (s, 2H);

2-amino-N-(3-cloro-piridin-4-il)-5-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]nicotinamida ("A38")



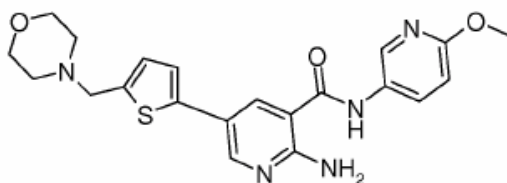
15 La reacción de 2-amino-5-bromo-N-(3-cloro-4-piridil)piridin-3-carboxamida con 1-(2-metoxi-etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol da el compuesto "A38"; HPLC/EM: 1,39 min, $[M+H] = 373$;
RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 10,16 (s, 1H, NH), 8,69 (s, 1H), 8,51 (d, J=5,3, 1H), 8,46 (d, J=2,2, 1H), 8,28 (d, J=2,3, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,79 (d, J=5,3, 1H), 7,00 (s, 2H), 4,28 (t, J=5,3, 2H), 3,71 (t, J=5,3, 2H), 3,24 (s, 4H);

20 2-Amino-N-(4-metoxi-fenil)-5-(5-morfolin-4-ilmetil-tiofen-2-il)-nicotinamida ("A39")



La reacción de 2-amino-5-bromo-N-(4-metoxifenil)piridin-3-carboxamida con pinacol éster del ácido 5-(4-morfolinilmetil)tiofen-2-borónico da el compuesto "A39"; HPLC/EM: 1,46 min, $[M+H] = 425$;

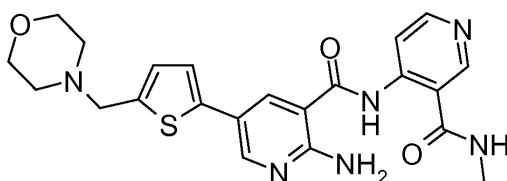
2-Amino-N-(6-metoxi-piridin-3-il)-5-(5-morfolin-4-ilmetil-tiofen-2-il)-nicotinamida ("A40")



La reacción de 2-amino-5-bromo-N-(6-metoxi-3-piridil)piridin-3-carboxamida con pinacol éster del ácido 5-(4-morfolinilmetil)tiofen-2-borónico da el compuesto "A40"; HPLC/EM: 1,29 min, $[M+H] = 426$;

Ejemplo 8

- 5 2-Amino-N-(3-metilcarbamoyl-piridin-4-il)-5-(5-morfolin-4-ilmetil-tiofen-2-il)-nicotinamida ("A41")



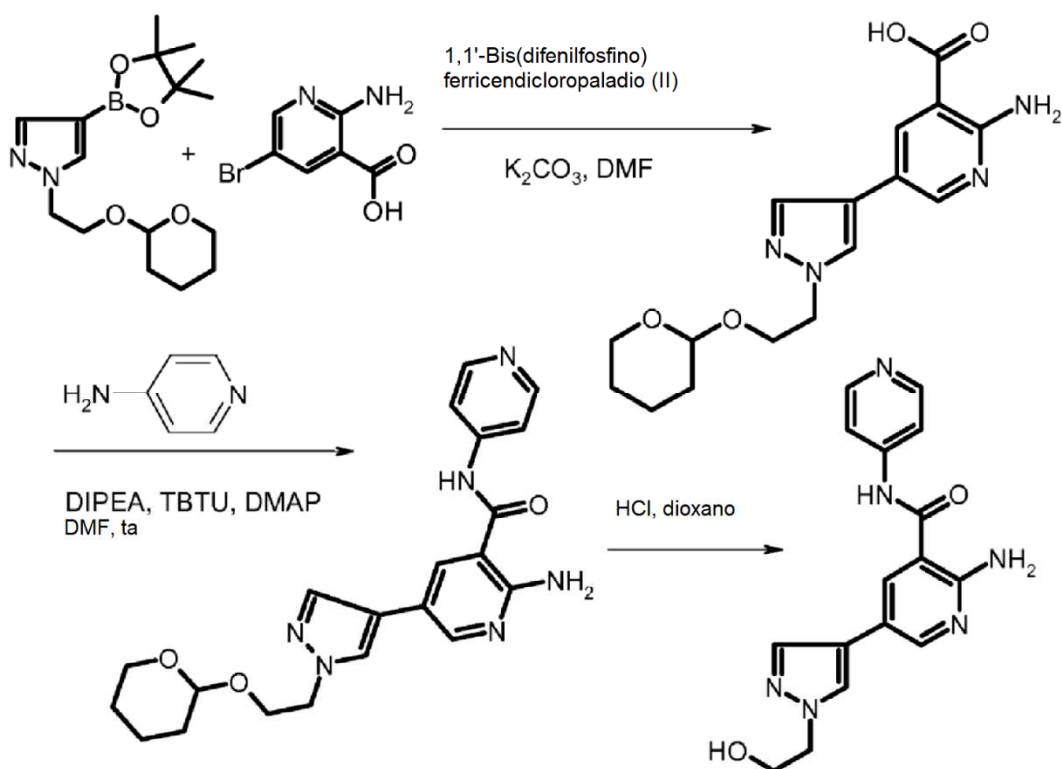
100 mg de 4-[[2-amino-5-[5-(morfolinometil)-2-tienil]piridin-3-carbonil]amino]piridin-3-carboxilato de metilo (MSC 2392368) se disuelven en 4 ml de THF y se añaden 4 ml de metilamina (40 % en agua). La mezcla se agita durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se evapora y se trata con éter de petróleo y acetato de etilo. Después de la filtración, se obtienen 79 mg de un sólido de color amarillo amarillo;

HPLC/EM: 1,17 min, $[M+H] = 453$;

RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 12,76 (s, 1H), 9,05 (d, $J=4,3$, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,61 (d, $J=5,7$, 1H), 8,51 (d, $J=2,3$, 1H), 8,45 (d, $J=5,7$, 1H), 8,16 (d, $J=2,3$, 1H), 7,35 (s, 2H), 7,25 (d, $J=3,5$, 1H), 6,98 (d, $J=3,5$, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,60-3,57 (m, 4H), 2,86 (d, $J=4,5$, 3H), 2,44 (m, 4H).

15 Ejemplo 9

- 2-Amino-5-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-N-piridin-4-il-nicotinamida ("A42")



9.1. 2-Amino-5-{1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-pirazol-4-il}-nicotínico:

1,5 g de 1-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)-etil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol y 808 mg del ácido 2-amino-5-bromonicotínico se disuelven en 10 ml de DMF. Se añaden 3,3 g de carbonato de potasio a la solución. La mezcla se calienta a 80°C. Se añaden 395 mg de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocendicloropaladio (II), aducto de diclorometano y la mezcla se calienta durante 2 h. La solución se evapora y el producto en bruto se purifica por cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo/MeOH 9:1; 496 mg del ácido 2-amino-5-{1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-pirazol-4-il}-nicotínico como un aceite de color pardo; HPLC/EM: 1,27 min, [M+H] = 333.

9.2. 2-Amino-N-piridin-4-il-5-{1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-pirazol-4-il}-nicotinamida:

303 mg del ácido 2-amino-5-{1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-pirazol-4-il}-nicotínico, 84 mg de 4-aminopiridina y 284 mg de tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) se disuelven en 10 ml de DMF. Se añaden 0,15 ml de N-etildisopropilamina y 21 mg de 4-(dimetilamino)-piridina. La mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evapora y se purifica por cromatografía en gel de sílice usando diclorometano/MeOH 9:1.

160 mg de 2-amino-N-piridin-4-il-5-{1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-pirazol-4-il}-nicotinamida se obtienen como un sólido amarillo; HPLC/EM: 1,27 min, [M+H] = 409.

9.3. 2-Amino-5-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-N-piridin-4-il-nicotinamida: 160 mg de 2-amino-N-piridin-4-il-5-{1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-pirazol-4-il}-nicotinamida se disuelven en 4 ml de diclorometano. Se añaden 0,4 ml de HCl en dioxano (ca. 4 mol/l). Después de 1 h, el precipitado se filtra y se lava con diclorometano.

99 mg de 2-amino-5-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-N-piridin-4-il-nicotinamida se obtienen como un sólido de color amarillo; HPLC/EM: 0,98 min, [M+H] = 325;

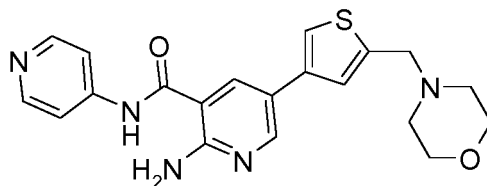
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10,56 (s, 1H, NH), 8,50 (d, J=6,2, 2H), 8,43 (d, J=2,2, 1H), 8,21 (d, J=2,3, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,76 (d, J=6,3, 2H), 6,94 (s, 2H), 4,90 (s, 1H, OH), 4,16 (t, J=5,6, 2H), 3,76 (d, J=4,8, 2H).

Ejemplo 10

Los siguientes compuestos se obtienen de manera análoga al ejemplo 1;

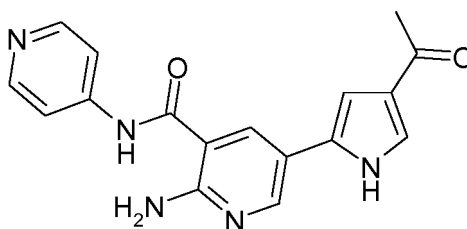
Método HPLC: A- TFA al 0,1 % en H₂O, B- TFA al 0,1 % en ACN: Flujo-2,0 ml/min. Columna: X Bridge C8 (50x4,6 mm, 3,5 μ).

2-amino-5-(5-morfolin-4-ilmetil-tiofen-3-il)-N-piridin-4-il-nicotinamida ("A43")



RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10,53 (s, 1H), 8,53 (d, J = 2,08 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 5,00 Hz, 2H), 8,30 (d, J = 2,12 Hz, 1H), 7,69-7,71 (m, 3H), 7,44 (s, 1H), 7,07-7,12 (m, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,57-3,59 (m, 4H), 2,49-2,49 (m, 4H); CLEM: Masa encontrada (M+1, 396); HPLC > 97 %, Tr (min): 1,362.

5-(4-Acetil-1H-pirrol-2-il)-2-amino-N-piridin-4-il-nicotinamida ("A44")

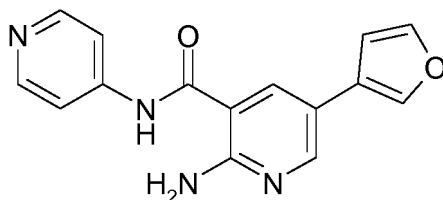


RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 11,96 (s, 1H), 10,61 (s, 1H), 8,48-8,53 (m, 1H), 8,47 (d, J = 1,40 Hz, 2H), 8,40 (d, J = 2,04 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 1,48, 4,90 Hz, 2H), 7,68 (dd, J = 1,64, 2,88 Hz, 1H), 7,07 (s, 2H), 6,85 (t, J = 2,24 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H);

CLEM: Masa encontrada (M+1, 322);

5 HPLC > 93 %, RTL (min): 1,62.

2-Amino-5-furan-3-il-N-piridin-4-il-nicotinamida ("A45")

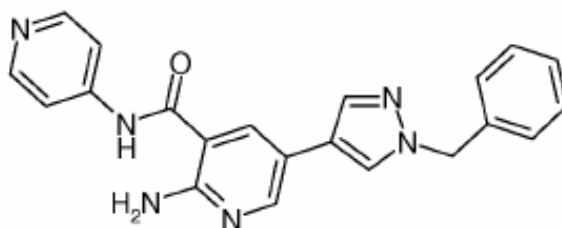


RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10,54 (s, 1H), 8,44-8,44 (m, 3H), 8,23 (d, J = 2,32 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 2,36 Hz, 1H), 7,74 (t, J = 3,36 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 4,64 Hz, 2H), 6,97-7,02 (m, 2H);

10 CLEM: Masa encontrada (M+1, 281);

HPLC > 96 %, Tr (mín): 1,64.

2-Amino-5-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-N-piridin-4-il-nicotinamida ("A46")

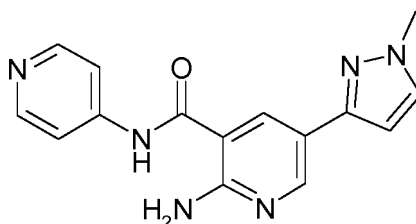


RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10,49 (s, 1H), 8,43-8,48 (m, 3H), 8,20 (dd, J = 2,28, 6,54 Hz, 2H), 7,90-7,91 (m, 2H), 7,69 (dd, J = 1,52, 4,82 Hz, 2H), 7,25-7,37 (m, 5H), 6,94 (s, 1H), 5,34 (s, 1H);

15 CLEM: Masa encontrada (M+1, 371);

HPLC > 98 %, Tr (mín): 2,34.

2-Amino-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-N-piridin-4-il-nicotinamida ("A47")

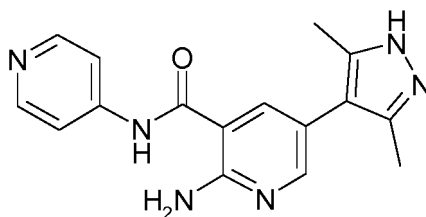


20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10,65 (s, 1H), 8,59 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 6,20 Hz, 2H), 8,36 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 2,12, 4,42 Hz, 3H), 7,07 (s, 1H), 6,66 (d, J = 2,24 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H);

CLEM: Masa encontrada (M+1, 295);

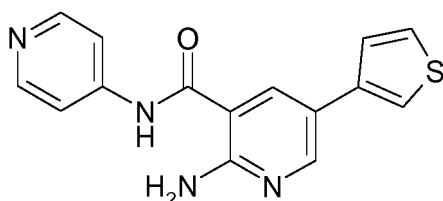
HPLC > 99 %, Tr (mín): 1,46.

2-Amino-5-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-N-piridin-4-il-nicotinamida ("A48")



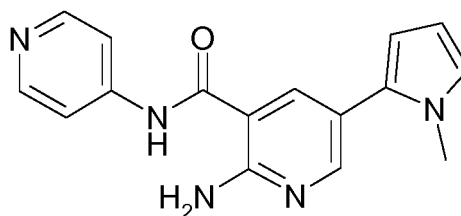
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12,29 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 8,45 (d, J = 5,24 Hz, 2H), 8,09 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 6,24 Hz, 2H), 7,01 (s, 1H), 2,16 (s, 6H);
 CLEM: Masa encontrada (M+1, 309);
 HPLC > 99 %, Tr (mín): 3,71.

2-Amino-N-piridin-4-il-5-tiofen-3-il-nicotinamida ("A49")



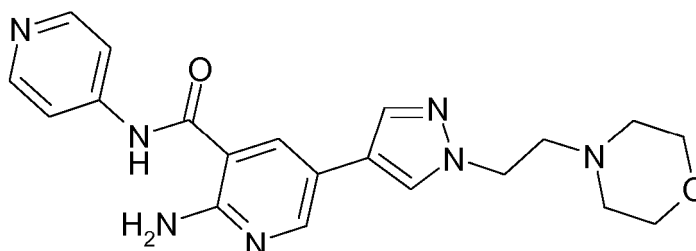
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10,53 (s, 1H), 8,57 (d, J = 2,28 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 6,24 Hz, 2H), 8,35 (d, J = 2,28 Hz, 1H), 7,80-7,81 (m, 1H), 7,71 (dd, J = 1,48, 4,86 Hz, 2H), 7,66 (dd, J = 2,92, 5,00 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 1,20, 5,00 Hz, 1H), 7,09 (s, 2H);
 CLEM: Masa encontrada (M+1, 297);
 HPLC > 95 %, Tr (mín): 1,88.

2-Amino-5-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-N-piridin-4-il-nicotinamida ("A50")



RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10,45 (s, 1H), 8,46 (d, J = 6,12 Hz, 2H), 8,24 (d, J = 2,16 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 2,12 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 6,32 Hz, 2H), 7,13 (s, 2H), 6,83 (t, J = 2,00 Hz, 1H), 6,16 (dd, J = 1,84, 3,52 Hz, 1H), 6,05-6,07 (m, 1H), 3,60 (s, 3H);
 CLEM: Masa encontrada (M+1, 294);
 HPLC > 95 %, Tr (mín): 1,84.

2-Amino-5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-N-piridin-4-il-nicotinamida ("A51")

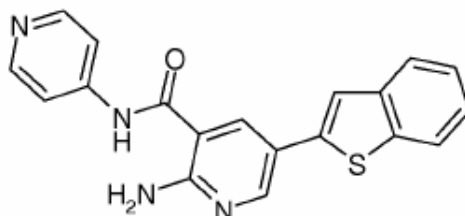


RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10,51 (s, 1H), 8,47 (dd, J = 1,48, 4,82 Hz, 2H), 8,42 (dd, J = 2,24, Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 2,24, Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,84-7,85 (m, 1H), 7,70 (dd, J = 1,52, 4,80 Hz, 2H), 6,92 (s, 2H), 4,23 (t, J = 6,64 Hz, 2H), 3,54 (t, J = 4,68 Hz, 4H), 2,73 (t, J = 6,64 Hz, 2H), 2,41 (t, J = 4,40 Hz, 4H);

CLEM: Masa encontrada (M+1, 394);

5 HPLC > 99 %, Tr (mín): 3,84.

2-Amino-5-benzo[b]tiofen-2-il-N-piridin-4-il-nicotinamida ("A52")

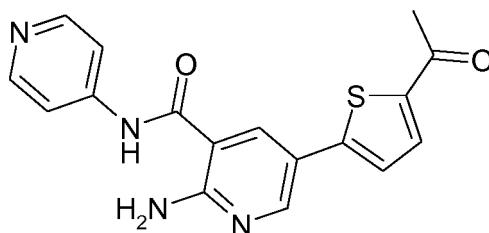


RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 11,41 (s, 1H), 8,73 (d, J = 6,52 Hz, 2H), 8,65 (d, J = 2,32 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,15 (d, J = 6,88 Hz, 2H), 7,97 (d, J = 7,52 Hz, 1H), 7,79-7,82 (m, 2H), 7,32-7,43 (m, 4H);

10 CLEM: Masa encontrada (M+1, 347);

HPLC > 94 %, Tr (mín): 2,87.

5-(5-Acetil-tiofen-2-il)-2-amino-N-piridin-4-il-nicotinamida ("A53")

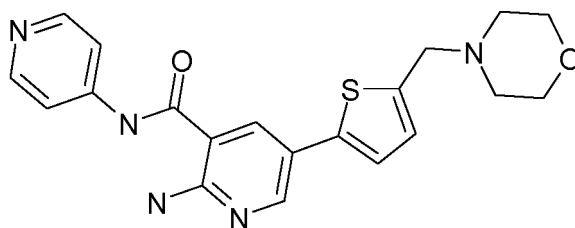


RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10,62 (s, 1H), 8,60 (d, J = 2,40 Hz, 1H), 8,49 (dd, J = 1,40, 4,86 Hz, 2H), 8,37 (d, J = 2,40 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 4,00 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 1,56, 4,82 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 3,96 Hz, 1H), 7,39 (s, 2H), 2,48 (s, 3H);

15 CLEM: Masa encontrada (M+1, 339);

HPLC > 96 %, Tr (mín): 2,01.

2-Amino-5-(5-morfolin-4-ilmetil-tiofen-2-il)-N-piridin-4-il-nicotinamida ("A54")

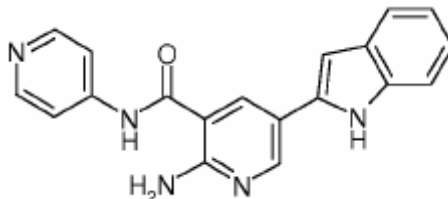


RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,27-8,34 (m, 3H), 7,60 (s, 2H), 7,06 (d, J = 3,64 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 3,36 Hz, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,58 (t, J = 4,48 Hz, 4H), 2,41-2,49 (m, 4H), 1,50 (s, 3H);

20 CLEM: Masa encontrada (M+1, 396);

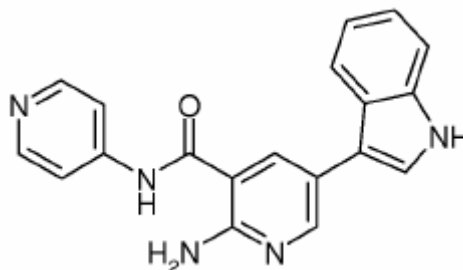
HPLC > 98 %, Tr (mín): 1,39.

2-Amino-5-(1H-indol-2-il)-N-piridin-4-il-nicotinamida ("A55")



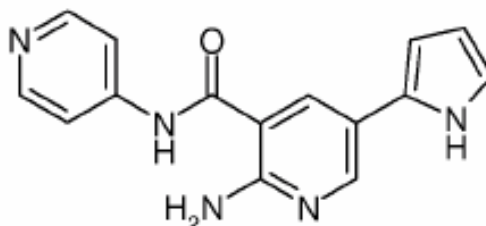
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 11,43 (s, 1H), 10,63 (s, 1H), 8,69 (d, J = 2,04 Hz, 1H), 8,47-8,49 (m, 3H), 7,73 (d, J = 5,12 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 7,64 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 7,96 Hz, 1H), 7,13 (s, 2H), 6,83-7,08 (m, 3H);
 5 CLEM: Masa encontrada (M+1, 330);
 HPLC > 99 %, Tr (mín): 2,60.

2-Amino-5-1H-indol-3-il)-N-piridin-4-il-nicotinamida ("A56")



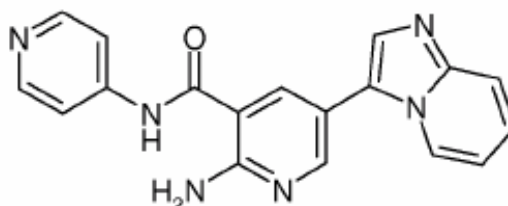
10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 11,33 (s, 1H), 10,55 (s, 1H), 8,46-8,51 (m, 3H), 8,30 (d, J = 2,28 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 7,92 Hz, 1H), 7,67-7,82 (m, 2H), 7,44 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 7,05-7,16 (m, 2H), 6,93 (s, 2H);
 CLEM: Masa encontrada (M+1, 330);
 HPLC > 93 %, Tr (mín): 2,23.

2-Amino-N-piridin-4-il-5-(1H-pirrol-2-il)-nicotinamida ("A57")



15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 11,15 (s, 1H), 10,54 (s, 1H), 8,46-8,48 (m, 3H), 8,22 (d, J = 2,28 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 1,52, 4,86 Hz, 2H), 6,89 (s, 2H), 6,82 (dd, J = 2,56, 4,02 Hz, 1H), 6,42 (t, J = 3,60 Hz, 1H), 6,10 (dd, J = 2,52, 5,66 Hz, 1H);
 CLEM: Masa encontrada (M+1, 280);
 HPLC > 94 %, Tr (mín): 1,71.

20 2-Amino-5-(1H-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-N-piridin-4-il-nicotinamida ("A58")

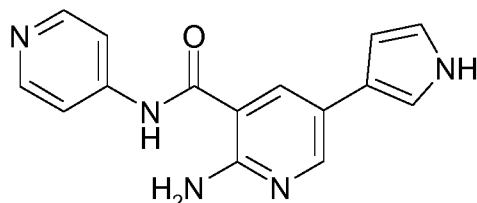


RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10,46 (s, 1H), 8,55 (d, J = 6,88 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 6,04 Hz, 2H), 8,41 (d, J = 2,12 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,74-7,77 (m, 2H), 7,63-7,65 (m, 1H), 7,26-7,30 (m, 3H), 6,92-6,94 (m, 1H).

CLEM: Masa encontrada (M+1, 331);

HPLC > 91 %, Tr (mín): 3,68.

2-Amino-N-piridin-4-il-5-(1H-pirrol-3-il)-nicotinamida ("A59")

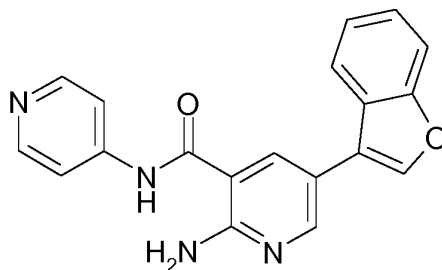


RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10,90 (s, 1H), 10,50 (s, 1H), 8,47 (dd, J = 1,52, 4,80 Hz, 2H), 8,40 (dd, J = 2,24, Hz, 1H), 8,15 (dd, J = 2,28, Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 1,52, 4,78 Hz, 2H), 7,18 (dd, J = 1,88, 4,20 Hz, 1H), 6,79-6,82 (m, 3H), 6,43-6,45 (m, 1H);

CLEM: Masa encontrada (M+1, 280);

HPLC > 98 %, Tr (mín): 1,43.

2-Amino-5-benzofuran-3-il-N-piridin-4-il-nicotinamida ("A60")

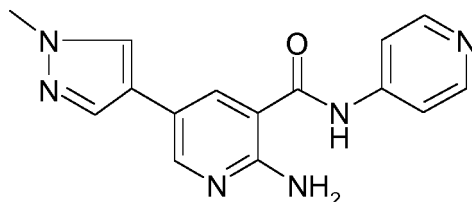


RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10,58 (s, 1H), 8,54-8,55 (m, 3H), 8,33-8,36 (m, 2H), 7,95-7,97 (m, 1H), 7,72 (d, J = 3,44 Hz, 2H), 7,65-7,65 (m, 1H), 7,32-7,41 (m, 2H), 7,13 (s, 2H);

CLEM: Masa encontrada (M+1, 331);

HPLC > 93 %, Tr (mín): 2,50.

2-Amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-piridin-4-il-nicotinamida ("A61")



Ejemplo 11

Condiciones de CL-EM

Sistema de la serie de Hewlett Packard HP 1200 con las siguientes características: fuente iónica: electroatomizado (modo positivo); exploración: 100-1000 m/e; voltaje de fragmentación: 100 V; temperatura del gas: 350°C, UV: 220 nm.

Método 1

Condiciones de HPLC/EM:
 columna: Chromolith SpeedROD RP-18e, 50-4,6
 gradiente: A:B = 96:4 a 0:100

- 5 B al 4 % → B al 100 %: 0 min bis 2,8 min
 B al 100 %: 2,8 min bis 3,3 min
 B al 100 % → B al 4 %: 3,3 min bis 4 min

caudal: 2,4 ml/min

- 10 eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,05 %
 eluyente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,04 %
 longitud de onda: 220 nm
 Espectroscopia de masa: modo positivo

Método 2

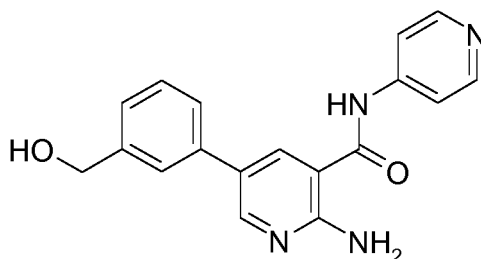
- 15 Condiciones de HPLC/EM:
 columna: Chromolith SpeedROD RP-18e, 50-4,6
 gradiente: A:B = 100:0 a 0:100

- B al 0 % → B al 0 %: 0 min bis 0,5 min
 B al 0 % → B al 100 % 0,5 min bis 2,6 min
 B al 100 %: 2,6 min bis 3,0 min
 20 B al 100 % → B al 0 %: 3,0 min bis 3,1 min

caudal: 2,4 ml/min

- eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,05 %
 eluyente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,04 %
 longitud de onda: 220 nm
 25 Espectroscopia de masa: modo positivo

2-Amino-5-(3-hidroxi-metil-fenil)-N-piridin-4-il-nicotinamida ("A62")



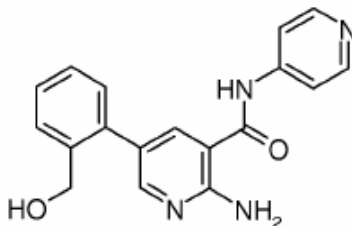
- 30 100 mg de 2-amino-5-bromo-N-piridin-4-il-nicotinamida y 62,2 mg del ácido 3-hidroxi-metil)-bencenborónico se
 disuelven en 4 ml de DMF. Se añaden 90,4 mg de Na₂CO₃ y 1 ml de agua bajo argón. Se añaden 13,9 mg de [1,1-
 bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II). La mezcla se agita durante 14 h a 100°C.

La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y la DMF se evapora y el producto se purifica por cromatografía.

- 35 Se obtienen 45 mg de "A62"; método 1: HPLC/EM: 1,11 min, [M+H] = 321;
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9,01 (1H, d, J 2,2), 8,88-8,83 (2H, m), 8,67 (1H, d, J 2,3), 8,34-8,29 (2H, m),
 7,79 (1H, s), 7,69 (1H, d, J 7,6), 7,52 (1H, t, J 7,6), 7,46 (1H, d, J 7,8), 4,65 (2H, s).

Los siguientes compuestos se obtienen de manera análoga:

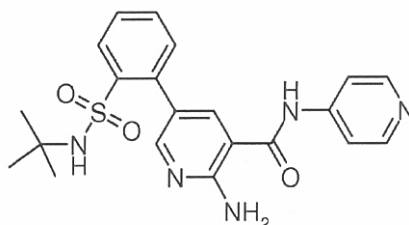
2-amino-5-(2-hidroximetil-fenil)-N-piridin-4-il-nicotinamida ("A63")



La reacción de 2-amino-5-bromo-N-piridin-4-il-nicotinamida con el ácido 2-(hidroximetil)-bencenborónico da "A63"; método 1: HPLC/EM: 1,07 min, [M+H] = 321;

5 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 8,88 (1H, d, J 2,1), 8,81 (2H, d, J 7,2), 8,52 (1H, d, J 2,1), 8,31 (2H, d, J 7,3), 7,63 (1H, d, J 7,3), 7,53-7,44 (3H, m), 4,52 (2H, s);

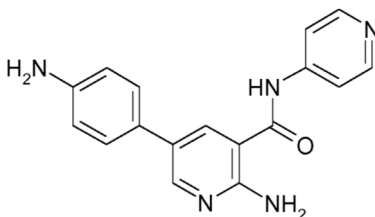
2-Amino-5-(2-*tert*-butilsulfamoil-fenil)-N-piridin-4-il-nicotinamida ("A64")



La reacción de 2-amino-5-bromo-N-piridin-4-il-nicotinamida con el ácido 2-*tert*-butil-sulfamoil-bencenborónico da "A64"; método 1: HPLC/EM: 1,41 min, [M+H] = 426;

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 8,86-8,80 (3H, m), 8,39 (1H, d, J 2,1), 8,28 (2H, d, J 7,3), 8,15 (1H, dd, J 7,9, 1,2), 7,73 (2H, dtd, J 31,4, 7,6, 1,4), 7,57 (1H, dd, J 7,6, 1,2), 1,09 (9 H, s);

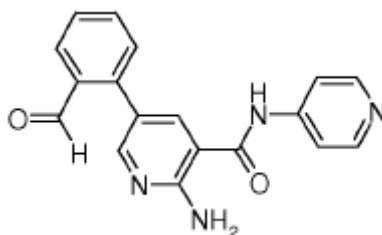
2-Amino-5-(4-amino-fenil)-N-piridin-4-il-nicotinamida ("A65")



La reacción de 2-amino-5-bromo-N-piridin-4-il-nicotinamida con clorhidrato del ácido 4-aminofenil-borónico da "A65"; método 2: HPLC/EM: 1,53 min, [M+H] = 306;

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 9,05 (1H, d, J 2,2), 8,87 (2H, d, J 7,5), 8,72 (1H, d, J 2,2), 8,36 (2H, d, J 7,3), 7,99 (2H, d, J 8,5), 7,60-7,55 (2H, m);

2-Amino-5-(2-formil-fenil)-N-piridin-4-il-nicotinamida ("A66")

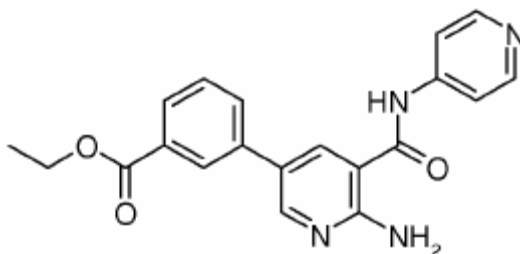


La reacción de 2-amino-5-bromo-N-piridin-4-il-nicotinamida con el ácido 2-formilfenil-borónico da "A66"; método 1:

HPLC/EM: 1,23 min, [M+H] = 319;

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 10,08 (1H, s), 8,88 (1H, d, J 2,2), 8,81 (2H, d, J 7,3), 8,51 (1H, d, J 2,2), 8,32-8,28 (2H, m), 8,11-8,07 (1H, m), 7,83 (1H, td, J 7,6, 1,5), 7,72 (1H, t, J 7,2), 7,64 (1H, dd, J 7,6, 0,9);

Etil éster del ácido 3-[6-amino-5-(piridin-4-ilcarbamoil)-piridin-3-il]-benzoico ("A67")

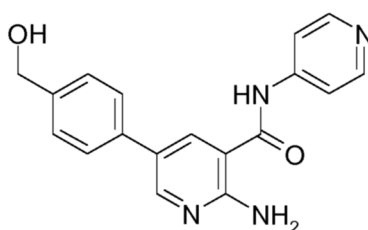


5

La reacción de 2-amino-5-bromo-N-piridin-4-il-nicotinamida con el ácido 3-etoxicarbonil-fenilborónico da "A67"; método 1: HPLC/EM: 1,48 min, [M+H] = 363;

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 9,06 (1H, d, J 2,2), 8,85 (2H, d, J 7,3), 8,76 (1H, d, J 2,2), 8,41 (1H, t, J 1,7), 8,33 (2H, d, J 7,3), 8,13-8,03 (2H, m), 7,70 (1H, t, J 7,8), 4,41 (2H, q, J 7,1), 1,39 (3H, t, J 7,1);

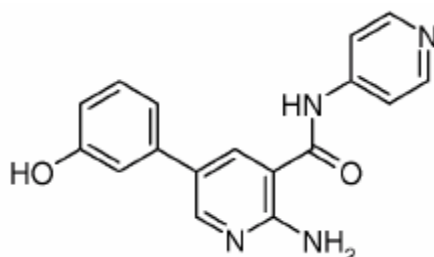
10 2-Amino-5-(4-hidroximetil-fenil)-N-piridin-4-il-nicotinamida ("A68")



La reacción de 2-amino-5-bromo-N-piridin-4-il-nicotinamida con el ácido 4-(hidroximetil)-fenilborónico; método 1: HPLC/EM: 1,12 min, [M+H] = 321;

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 9,02 (1H, d, J 2,2), 8,83 (2H, d, J 7,3), 8,65 (1H, d, J 2,2), 8,33 (2H, d, J 7,3), 7,79 (2H, d, J 8,2), 7,54 (2H, d, J 8,4), 4,63 (2H, s);

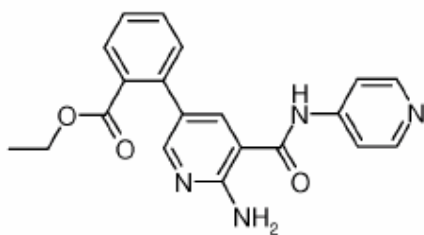
2-Amino-5-(3-hidroxifenil)-N-piridin-4-il-nicotinamida ("A69")



La reacción de 2-amino-5-bromo-N-piridin-4-il-nicotinamida con pinacol éster del ácido 3-hidroxifenil-borónico, da "A70"; método 1: HPLC/EM: 1,12 min, [M+H] = 307.

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 9,02 (1H, d, J 2,2), 8,82 (2H, d, J 5,1), 8,62 (1H, s), 8,34 (2H, d, J 7,3), 7,36 (1H, t, J 7,8), 7,22 (2H, d, J 8,1), 6,96 (1H, dd, J 7,5, 1,8);

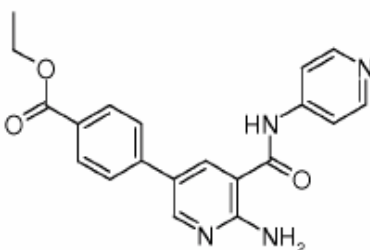
Etil éster del ácido 2-[6-amino-5-(piridin-4-ilcarbamoil)-piridin-3-il]-benzoico ("A70")



La reacción de 2-amino-5-bromo-N-piridin-4-il-nicotinamida con etil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato da "A70"; método 1: HPLC/EM: 1,37 min, [M+H] = 363;

- 5 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 8,86 (1H, d, J 2,1), 8,79 (2H, d, J 7,1), 8,40 (1H, d, J 2,0), 8,32 (2H, d, J 7,3), 8,12 (1H, dd, J 7,8, 0,9), 7,75 (1H, td, J 7,6, 1,1), 7,64 (1H, td, J 7,7, 0,9), 7,57 (1H, d, J 7,5), 4,23 (2H, q, J 7,1), 1,22 (3H, t);

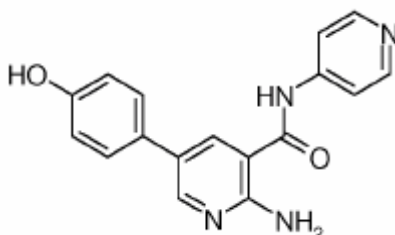
Etil éster del ácido 4-[6-amino-5-(piridin-4-ilcarbamoil)-piridin-3-il]-benzoico ("A71")



- 10 La reacción de 2-amino-5-bromo-N-piridin-4-il-nicotinamida con el ácido 4-etoxicarbonil-fenilborónico da "A71"; método 1: HPLC/EM: 1,46 min, [M+H] = 363;

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 9,08 (1H, d, J 2,2), 8,84 (2H, d, J 7,2), 8,77 (1H, d, J 2,1), 8,33 (2H, d, J 7,2), 8,17 (2H, d, J 8,5), 7,97 (2H, d, J 8,4), 4,38 (2H, q, J 7,1), 1,38 (3H, t, J 7,1);

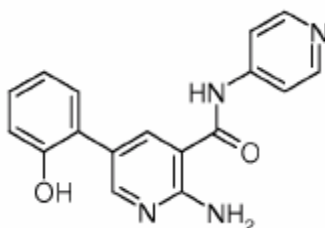
2-Amino-5-(4-hidroxi-fenil)-N-piridin-4-il-nicotinamida ("A72")



- 15 La reacción de 2-amino-5-bromo-N-piridin-4-il-nicotinamida con el ácido 4-hidroxibencen-borónico da "A72"; método 1: HPLC/EM: 1,07 min, [M+H] = 307;

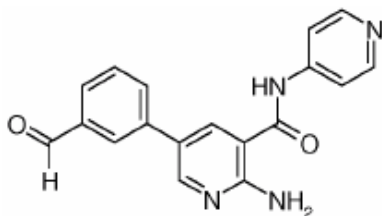
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 8,99 (1H, d, J 2,1), 8,78 (2H, dd, J 7,2, 2,4), 8,51 (1H, t, J 2,1), 8,35 (2H, d, J 7,2), 7,61 (2H, dd, J 8,5, 1,8), 7,01 (2H, d, J 8,6);

- 20 2-Amino-5-(2-hidroxi-fenil)-N-piridin-4-il-nicotinamida ("A73")



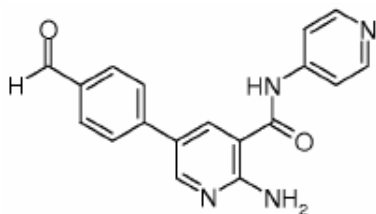
La reacción de 2-amino-5-bromo-N-piridin-4-il-nicotinamida con 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol da "A73"; método 1: HPLC/EM: 1,16 min, [M+H] = 307;
 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 8,95 (1H, d, J 2,1), 8,83 (2H, d, J 7,2), 8,62 (1H, d, J 2,1), 8,30 (2H, d, J 7,2), 7,53 (1H, dd, J 7,7, 1,5), 7,32-7,27 (1H, m), 7,11-7,07 (1H, m), 7,03-6,98 (1H, m);

5 2-Amino-5-(3-formil-fenil)-N-piridin-4-il-nicotinamida ("A74")



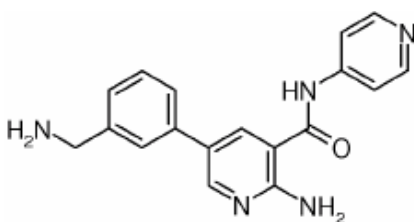
La reacción de 2-amino-5-bromo-N-piridin-4-il-nicotinamida con el ácido 3-formilbencen-borónico da "A75"; método 1: HPLC/EM: 1,29 min, [M+H] = 319;
 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 10,13 (1H, s), 9,13 (1H, d, J 2,2), 8,83-8,75 (3H, m), 8,36 (3H, d, J 7,2),
 10 8,14-8,02 (2H, m), 7,78 (1H, t, J 7,7);

2-Amino-5-(4-formil-fenil)-N-piridin-4-il-nicotinamida ("A75")



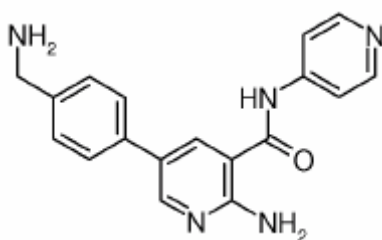
La reacción de 2-amino-5-bromo-N-piridin-4-il-nicotinamida con el ácido 4-formilbencen-borónico da "A75"; método 1: HPLC/EM: 1,29 min, [M+H] = 319;
 15 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 10,10 (1H, s), 9,08 (1H, d, J 2,2), 8,86 (2H, d, J 7,2), 8,82 (1H, d, J 2,2), 8,32 (2H, d, J 7,3), 8,12-8,05 (4 H, m);

2-Amino-5-(3-aminometil-fenil)-N-piridin-4-il-nicotinamida ("A76")



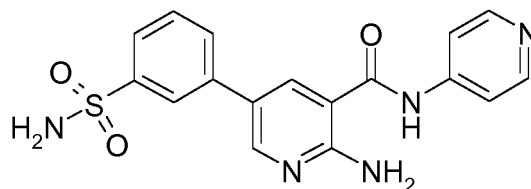
La reacción de 2-amino-5-bromo-N-piridin-4-il-nicotinamida con clorhidrato del ácido 3-aminometil-fenilborónico da "A76"; método 1: HPLC/EM: 0,94 min, [M+H] = 320;
 20 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 8,99 (1H, d, J 2,3), 8,86 (2H, d, J 7,3), 8,65 (1H, d, J 2,2), 8,31 (2H, d, J 7,3), 7,93 (1H, s), 7,87 (1H, d, J 7,6), 7,61 (2H, dt, J 15,7, 7,7), 4,17 (2H, s);

2-Amino-5-(4-aminometil-fenil)-N-piridin-4-il-nicotinamida ("A77")



La reacción de 2-amino-5-bromo-N-piridin-4-il-nicotinamida con clorhidrato del ácido 4-aminometil-fenilborónico da "A77"; método 1: HPLC/EM: 1,07 min, [M+H] = 320;
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 9,02 (1H, d, J 2,2), 8,86 (2H, d, J 7,3), 8,73 (1H, d, J 2,3), 8,31 (2H, d, J 7,3), 7,91 (2H, d, J 8,4), 7,67 (2H, d, J 8,4), 4,15 (2H, s);

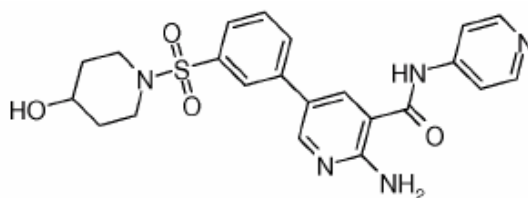
5 2-Amino-N-piridin-4-il-5-(3-sulfamoil-fenil)-nicotinamida ("A78")



La reacción de 2-amino-5-bromo-N-piridin-4-il-nicotinamida con pinacol éster del ácido bencensulfonamida-3-borónico da "A78"; método 1: HPLC/EM: 1,13 min, [M+H] = 370;
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 9,01 (1H, d, J 2,2), 8,86 (2H, d, J 7,3), 8,74 (1H, d, J 2,3), 8,33-8,28 (3H, m), 8,05 (1H, d, J 7,8), 7,98 (1H, d, J 7,9), 7,77 (1H, t, J 7,9);

10

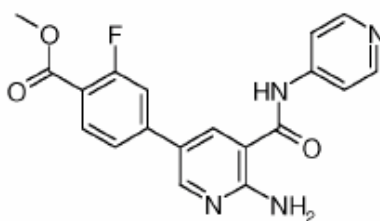
2-Amino-5-[3-(4-hidroxi-piperidin-1-sulfonil)-fenil]-N-piridin-4-il-nicotinamida ("A79")



La reacción de 2-amino-5-bromo-N-piridin-4-il-nicotinamida con 1-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencensulfonil]-piperidin-4-ol da "A79"; método 1: HPLC/EM: 1,29 min, [M+H] = 454;
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 9,01 (1H, d, J 2,3), 8,86 (2H, d, J 7,3), 8,80 (1H, d, J 2,2), 8,30 (2H, d, J 7,3), 8,19-8,13 (2H, m), 7,87-7,80 (2H, m), 3,64-3,57 (1H, m), 3,25-3,17 (2H, m), 2,93-2,89 (2H, m), 1,83-1,75 (2H, m), 1,58-1,44 (2H, m);

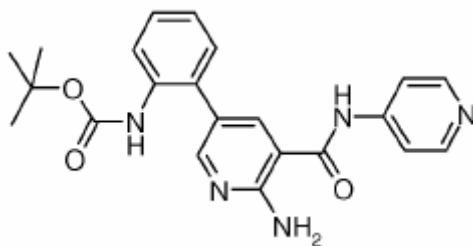
15

Metil éster del ácido 4-[6-amino-5-(piridin-4-ilcarbamoil)-piridin-3-il]-2-fluoro-benzoico ("A80")



20 La reacción de 2-amino-5-bromo-N-piridin-4-il-nicotinamida con el ácido 3-fluoro-4-metoxicarbonil-fenilborónico da "A80"; método 1: HPLC/EM: 1,48 min, [M+H] = 367;
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 9,10 (1H, d, J 2,2), 8,84 (3H, t, J 4,8, 2,5), 8,34 (2H, d, J 7,3), 8,09 (1H, t, J 8,0), 7,87 (1H, dd, J 12,2, 1,6), 7,80 (1H, dd, J 8,2, 1,7), 3,92 (3H, s);

Terc-butil éster del ácido {2-[6-amino-5-(piridin-4-ilcarbamoil)-piridin-3-il]-fenil}-carbámico ("A81")



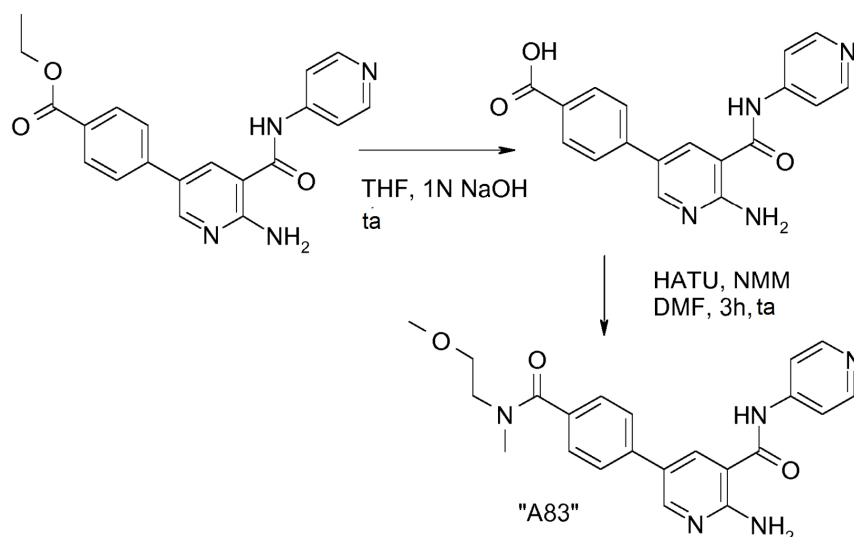
La reacción de 2-amino-5-bromo-N-piridin-4-il-nicotinamida con *terc*-butil éster del ácido [2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-carbámico da "A81"; método 1: HPLC/EM: 1,38 min, [M+H] = 406;

Terc-butil éster del ácido {3-[6-amino-5-(piridin-4-ilcarbamoil)-piridin-3-il]-fenil}-carbámico ("A82")

- 5 La reacción de 2-amino-5-bromo-N-piridin-4-il-nicotinamida con el ácido 3-(N-Boc-amino)fenilborónico da "A82"; método 1: HPLC/EM: 1,56 min, [M+H] = 406.

Ejemplo 12

2-Amino-5-{4-[(2-metoxi-etil)-metil-carbamoil]-fenil}-N-piridin-4-il-nicotinamida ("A83")



- 10 12.1. Ácido 4-[6-amino-5-(piridin-4-ilcarbamoil)-piridin-3-il]-benzoico ("A31")

Una solución de etil éster del ácido 4-[6-amino-5-(piridin-4-ilcarbamoil)-piridin-3-il]-benzoico (290 mg, 0,08 mmol), THF (5 ml) y NaOH 1 N (4 ml, 25,0) se agita a temperatura ambiente durante 14 h. El THF se retira al vacío y la mezcla se acidifica con HCl 1 N.

- 15 El precipitado resultante se filtra, se lava con agua y se seca. Se obtienen 280 mg del producto deseado como un sólido blanco; método 1: HPLC/EM: 1,21 min, [M+H] = 335;
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 9,13 (1H, s), 8,93-8,70 (4 H, m), 8,38 (2H, d, J 6,6), 7,97 (2H, d, J 8,4), 7,83 (1H, d, J 8,5).

Usando el procedimiento mencionado anteriormente, se obtienen de manera análoga los siguientes compuestos:

Ácido 3-[6-amino-5-(piridin-4-ilcarbamoil)-piridin-3-il]-benzoico ("A84")

- 20 La reacción de etil éster del ácido 3-[6-amino-5-(piridin-4-ilcarbamoil)-piridin-3-il]-benzoico da "A84"; método 1: HPLC/EM: 1,21 min, [M+H] = 335;
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 9,12 (1H, d, J 2,2), 8,85 (2H, d, J 7,2), 8,78 (1H, d, J 2,2), 8,44 (1H, s), 8,37 (2H, d, J 7,2), 8,10 (2H, d, J 7,9), 7,68 (1H, t, J 7,8);

Ácido 2-[6-amino-5-(piridin-4-ilcarbamoil)-piridin-3-il]-benzoico ("A85")

La reacción de etil éster del ácido 2-[6-amino-5-(piridin-4-ilcarbamoil)-piridin-3-il]-benzoico da "A85"; método 1: HPLC/EM: 1,15 min, [M+H] = 335;

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 8,86 (1H, d, J 2,1), 8,79 (2H, d, J 7,1), 8,40 (1H, d, J 2,0), 8,32 (2H, d, J 7,3), 8,12 (1H, dd, J 7,8, 0,9), 7,75 (1H, td, J 7,6, 1,1), 7,64 (1H, td, J 7,7, 0,9), 7,57 (1H, d, J 7,5);

Ácido 4-[6-amino-5-(piridin-4-ilcarbamoil)-piridin-3-il]-2-fluoro-benzoico ("A86")

La reacción de metil éster del ácido 4-[6-amino-5-(piridin-4-ilcarbamoil)-piridin-3-il]-2-fluoro-benzoico da "A86"; método 1: HPLC/EM: 1,22 min, [M+H] = 353;

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 9,13 (1H, d, J 2,2), 8,83 (3H, t, J 4,7), 8,37 (2H, d, J 7,4), 8,10 (1H, t, J 8,0), 7,85 (1H, dd, J 12,1, 1,7), 7,78 (1H, dd, J 8,2, 1,7).

12.2. 2-Amino-5-{4-[(2-metoxi-etil)-metil-carbamoil]-fenil}-N-piridin-4-il-nicotinamida ("A83")

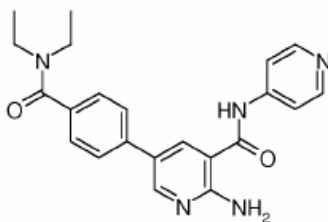
60 mg (0,18 mmol) de 4-[6-amino-5-(piridin-4-ilcarbamoil)-piridin-3-il]-benzoico y 23,13 µl (0,22 mmol) de N-(metoxietil)metilamina se disuelven en 2 ml de DMF. 102,36 mg de HATU (hexafluorofosfato de (2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uronio) y 59,19 µl de N-metilmorfolina se añaden a la solución. La mezcla se agita durante 3 h a temperatura ambiente. La DMF se evapora y el producto se purifica por cromatografía.

Se obtienen 16 mg de "A83"; método 1: HPLC/EM: 1,22 min, [M+H] = 406;

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 9,05 (1H, d, J 2,2), 8,86 (2H, d, J 7,3), 8,74 (1H, d, J 2,2), 8,31 (2H, d, J 7,3), 7,89 (2H, d, J 8,0), 7,60 (2H, d, J 8,3), 3,75-3,57 (2H, m), 3,53-3,41 (3H, m), 3,38-3,19 (2H, m), 3,04 (3H, s).

Usando el procedimiento mencionado anteriormente, se obtienen de manera análoga los siguientes compuestos:

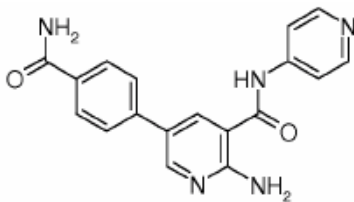
2-Amino-5-(4-dietilcarbamoil-fenil)-N-piridin-4-il-nicotinamida ("A87")



La reacción del ácido 4-[6-amino-5-(piridin-4-ilcarbamoil)-piridin-3-il]-benzoico con dietilamina da "A87"; método 1: HPLC/EM: 1,36 min, [M+H] = 390;

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 9,05 (1H, d, J 2,3), 8,86 (2H, d, J 7,3), 8,74 (1H, d, J 2,2), 8,31 (2H, d, J 7,3), 7,90 (2H, d, J 8,4), 7,55 (2H, d, J 8,3), 3,60-3,17 (4 H, m), 1,29-1,00 (6 H, m);

2-Amino-5-(4-carbamoil-fenil)-N-piridin-4-il-nicotinamida ("A88")



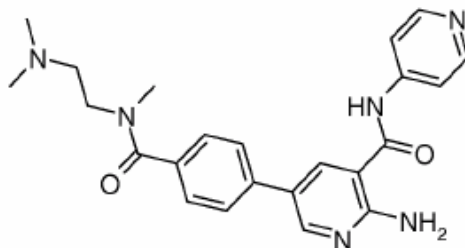
La reacción del ácido 4-[6-amino-5-(piridin-4-ilcarbamoil)-piridin-3-il]-benzoico con amoníaco da "A88"; método 1: HPLC/EM: 1,10 min, [M+H] = 334;

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 9,06 (1H, d, J 2,2), 8,86 (2H, d, J 7,2), 8,77 (1H, d, J 2,2), 8,31 (2H, d, J 7,2), 8,11 (2H, d, J 8,4), 7,94 (2H, d, J 8,4);

2-Amino-5-{4-[bis-(2-metoxi-etil)-carbamoil]-fenil}-N-piridin-4-il-nicotinamida ("A89")

La reacción del ácido 4-[6-amino-5-(piridin-4-ilcarbamoil)-piridin-3-il]-benzoico con bis-(2-metoxi-etil)-amina da "A89"; método 1: HPLC/EM: 1,30 min, [M+H] = 450; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 9,08 (1H, d, J 2,2), 8,83 (2H, d, J 7,2), 8,72 (1H, d, J 2,1), 8,34 (2H, d, J 7,3), 7,88 (2H, d, J 8,2), 7,59 (2H, d, J 8,3), 3,73-3,26 (14 H, m);

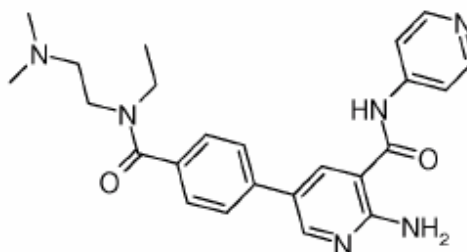
2-Amino-5-{4-[(2-dimetilamino-etil)-metil-carbamoil]-fenil}-N-piridin-4-il-nicotinamida "A90")



La reacción del ácido 4-[6-amino-5-(piridin-4-ilcarbamoil)-piridin-3-il]-benzoico con N,N,N'-trimetiletilendiamina da "A90"; método 2: HPLC/EM: 1,55 min, [M+H] = 419;

5 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 9,08 (1H, d, J 2,1), 8,80 (2H, dd, J 7,3, 1,1), 8,71 (1H, d, J 2,0), 8,35 (2H, d, J 7,3), 7,91 (2H, d, J 8,1), 7,69 (2H, d, J 8,1), 3,90 (2H, t), 3,46 (2H, t), 3,05 (3H, s), 2,95 (6 H, s);

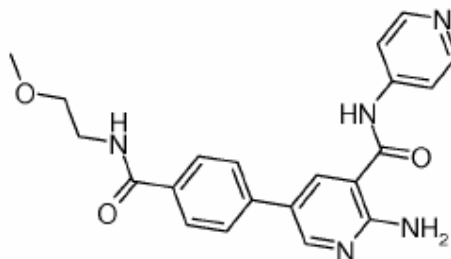
2-Amino-5-{4-[(2-dimetilamino-etil)-etil-carbamoil]-fenil}-N-piridin-4-il-nicotinamida ("A91")



La reacción de 4-[6-amino-5-(piridin-4-ilcarbamoil)-piridin-3-il]-benzoico con N'-etil-N,N-dimetil-etan-1,2-diamina da "A91"; método 1: HPLC/EM: 1,08 min, [M+H] = 433;

10 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 9,09 (1H, d, J 2,2), 8,80 (2H, d, J 7,3), 8,71 (1H, d, J 2,2), 8,36 (2H, d, J 7,4), 7,91 (2H, d, J 8,3), 7,64 (2H, d, J 8,3), 3,86 (2H, t), 3,44 (2H, t, J 6,4), 3,41-3,27 (2H, m), 2,98 (6 H, s), 1,14 (3H, t, J 6,6);

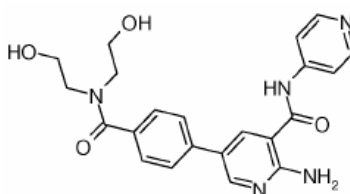
2-Amino-5-[4-(2-metoxi-etilcarbamoil)-fenil]-N-piridin-4-il-nicotinamida ("A92")



La reacción del ácido 4-[6-amino-5-(piridin-4-ilcarbamoil)-piridin-3-il]-benzoico con 2-metoxi-etilamina da "A92"; método 1: HPLC/EM: 1,25 min, [M+H] = 392;

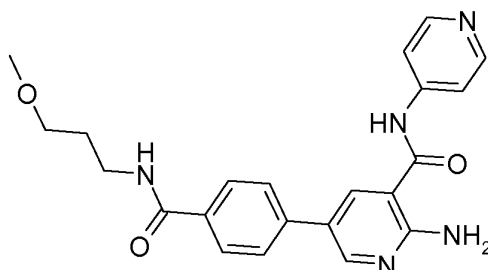
15 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 9,10 (1H, d, J 2,2), 8,81 (2H, d, J 7,3), 8,74 (1H, d, J 2,2), 8,35 (2H, d, J 7,4), 8,11 (2H, d, J 8,5), 7,91 (2H, d, J 8,5), 3,55 (4 H, s), 3,34 (3H, s);

20 2-Amino-5-{4-[bis-(2-hidroxi-etil)-carbamoil]-fenil}-N-piridin-4-il-nicotinamida ("A93")



La reacción de 4-[6-amino-5-(piridin-4-ilcarbamoil)-piridin-3-il]-benzoico con 2-(2-hidroxi-etilamino)-etanol da "A93";
 método 2: HPLC/EM: 1,62 min, [M+H] = 422;
 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,57 (1H, d, J 2,3), 8,49 (2H, dd, J 4,8, 1,5), 8,39 (1H, d, J 2,3), 7,77 (2H, d, J 8,3), 7,73 (2H, dd, J 4,8, 1,5), 7,49 (2H, d, J 8,3), 3,64-3,46 (8 H, m);

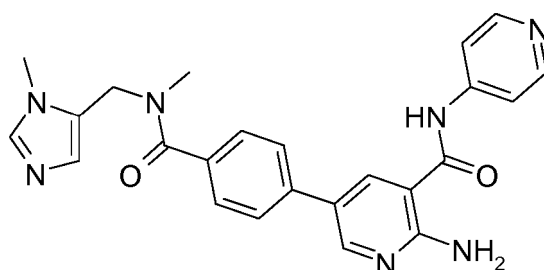
5 2-Amino-5-[4-(3-metoxi-propilcarbamoil)-fenil]-N-piridin-4-il-nicotinamida ("A94")



La reacción del ácido 4-[6-amino-5-(piridin-4-ilcarbamoil)-piridin-3-il]-benzoico con 3-metoxi-propilamina da "A94";
 método 1: HPLC/EM: 1,30 min, [M+H] = 406;
 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 9,11 (1H, d, J 2,2), 8,76 (2H, d), 8,69 (1H, d, J 2,1), 8,37 (2H, d, J 7,3),
 8,07 (2H, d, J 3,3), 7,88 (2H, d, J 8,4), 3,48-3,45 (4 H, m), 3,31 (3H, s), 1,88 (2H, p, J 6,5);

10

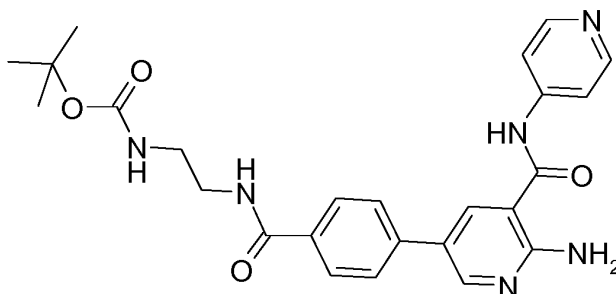
2-Amino-5-{4-[metil-(3-metil-3H-imidazol-4-ilmetil)-carbamoil]-fenil}-N-piridin-4-il-nicotinamida ("A95")



La reacción del ácido 4-[6-amino-5-(piridin-4-ilcarbamoil)-piridin-3-il]-benzoico con metil-(3-metil-3H-imidazol-4-ilmetil)-
 amina da "A95"; método 1: HPLC/EM: 1,07 min, [M+H] = 442;
 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 9,09 (1H, s), 9,08 (1H, d, J 2,1), 8,79 (2H, d, J 7,3), 8,70 (1H, d, J 2,0),
 8,35 (2H, d, J 7,3), 7,89 (2H, d, J 8,3), 7,71 (1H, s), 7,68 (2H, d, J 8,3), 3,97 (2H, s), 3,00 (3H, s), 2,79 (3H, s);

15

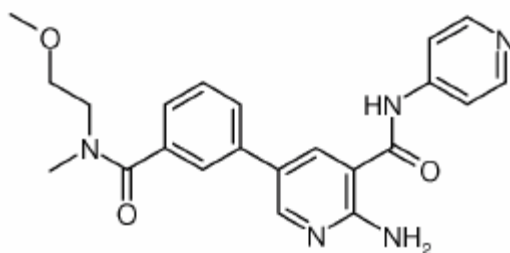
Terc-butil éster del ácido 2-{4-[6-amino-5-(piridin-4-ilcarbamoil)-piridin-3-il]-benzoilamino}-etil carbámico ("A96")



La reacción del ácido 4-[6-amino-5-(piridin-4-ilcarbamoil)-piridin-3-il]-benzoico con *terc*-butil éster del ácido (2-amino-etil)-carbámico da "A96"; método 1: HPLC/EM: 1,47 min, [M+H] = 477;

20

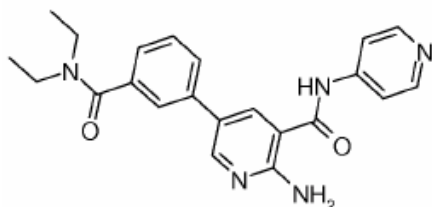
2-Amino-5-{3-[(2-metoxi-etil)-metil-carbamoil]-fenil}-N-piridin-4-il-nicotinamida ("A97")



La reacción del ácido 3-[6-amino-5-(piridin-4-ilcarbamoil)-piridin-3-il]-benzoico con N-(metoxi-etil)-metil-amina "A97"; método 1: HPLC/EM: 1,23 min, [M+H] = 406;

5 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 9,03 (1H, s), 8,86 (2H, d, J 7,3), 8,74 (1H, s), 8,31 (2H, d, J 7,4), 7,88 (2H, d, J 1,6), 7,62 (1H, t, J 7,9), 7,49 (1H, d, J 7,7), 3,73-2,96 (10 H, m);

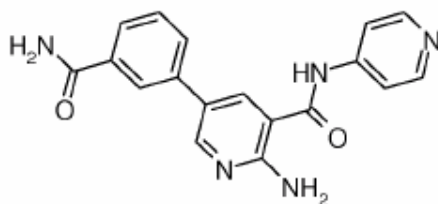
2-Amino-5-(3-dietilcarbamoil-fenil)-N-piridin-4-il-nicotinamida ("A98")



La reacción del ácido 3-[6-amino-5-(piridin-4-ilcarbamoil)-piridin-3-il]-benzoico con dietilamina da "A98"; método 1: HPLC/EM: 1,37 min, [M+H] = 390;

10 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 9,04 (1H, d, J 2,1), 8,85 (2H, d, J 7,2), 8,74 (1H, d, J 2,1), 8,31 (2H, d, J 7,2), 7,89 (1H, d, J 8,1), 7,84 (1H, s), 7,62 (1H, t, J 7,7), 7,45 (1H, d, J 7,5), 3,57-3,23 (4 H, m), 1,28-1,01 (6 H, m);

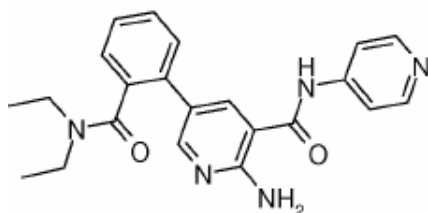
2-Amino-5-(3-carbamoil-fenil)-N-piridin-4-il-nicotinamida ("A99")



La reacción del ácido 3-[6-amino-5-(piridin-4-ilcarbamoil)-piridin-3-il]-benzoico con amoníaco da "A99"; método 2: HPLC/EM: 1,64 min, [M+H] = 334.

15 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 9,07 (1H, d, J 2,2), 8,85 (2H, d, J 7,3), 8,76 (1H, d, J 2,2), 8,36 (1H, t, J 1,7), 8,32 (2H, d, J 7,3), 8,00 (2H, td, J 8,3, 1,6), 7,65 (1H, t, J 7,8);

2-Amino-5-(2-dietilcarbamoil-fenil)-N-piridin-4-il-nicotinamida ("A100")

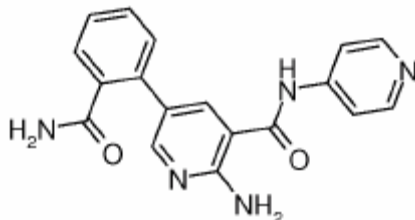


La reacción del ácido 2-[6-amino-5-(piridin-4-ilcarbamoil)-piridin-3-il]-benzoico con dietilamina da "A100"; método 2: HPLC/EM: 1,35 min, [M+H] = 390;

20 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,83 (2H, d, J 7,3), 8,81 (1H, d, J 2,2), 8,35 (1H, d, J 2,1), 8,31 (2H, d, J 7,3),

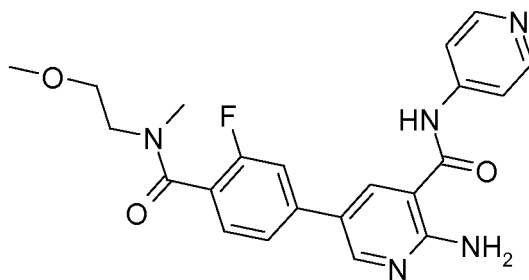
7,70-7,67 (1H, m), 7,62 (1H, td, J 7,6, 1,3), 7,56 (1H, ddd, J 6,0, 5,5, 1,4), 7,45 (1H, dd, J 7,5, 1,1), 3,47-3,30 (2H, m), 3,03 (2H, q, J 7,0), 1,02-0,91 (3H, m);

2-Amino-5-(2-carbamoyl-fenil)-N-piridin-4-il-nicotinamida ("A101")



- 5 La reacción del ácido 2-[6-amino-5-(piridin-4-ilcarbamoyl)-piridin-3-il]-benzoico con amoníaco da "A101"; método 1: HPLC/EM: 1,05 min, [M+H] = 334; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 8,86 (1H, d, J 2,1), 8,79 (2H, d, J 7,1), 8,40 (1H, d, J 2,0), 8,32 (2H, d, J 7,3), 8,12 (1H, dd, J 7,8, 0,9), 7,75 (1H, td, J 7,6, 1,1), 7,64 (1H, td, J 7,7, 0,9), 7,57 (1H, d, J 7,5);

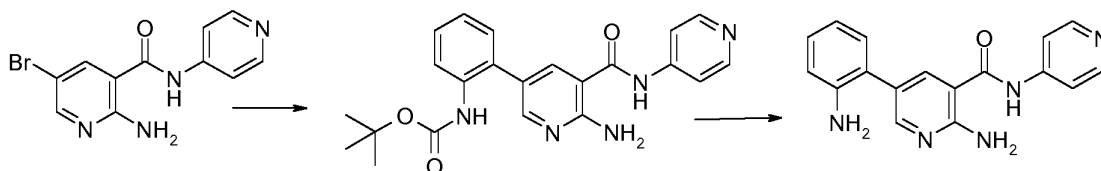
2-Amino-5-{3-fluoro-4-[(2-metoxi-etil)-metil-carbamoyl]-fenil}-N-piridin-4-il-nicotinamida ("A102")



- 10 La reacción del ácido 4-[6-amino-5-(piridin-4-ilcarbamoyl)-piridin-3-il]-2-fluoro-benzoico con N-(metoxietil)-metilamina da "A102"; método 1: HPLC/EM: 1,34 min, [M+H] = 424; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 9,09 (1H, d, J 2,0), 8,81 (2H, d, J 7,2), 8,76 (1H, d, J 2,2), 8,35 (2H, d, J 7,3), 8,08 (1H, s), 7,82-7,69 (1H, m), 7,57 (1H, td, J 7,6, 2,9), 3,72 (1H, t, J 5,5), 3,63 (1H, t, J 5,5), 3,43 (2H, dd, J 10,0, 4,1), 3,36 (2H, s), 3,23 (1H, s), 3,10 (2H, s), 2,97 (1H, s);
- 15

Ejemplo 13

2-Amino-5-(2-amino-fenil)-N-piridin-4-il-nicotinamida ("A103")



13.1. *Terc*-butil éster del ácido 2-[6-amino-5-(piridin-4-ilcarbamoyl)-piridin-3-il]-fenil-carbámico

- 20 El compuesto del título se obtiene a partir de 2-amino-5-bromo-N-(2-etoxi-piridin-4-il)-nicotinamida y *terc*-butil éster del ácido [2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-carbámico de manera análoga a la preparación de "A62"; método 1: HPLC/EM: 1,34 min, [M+H] = 406.

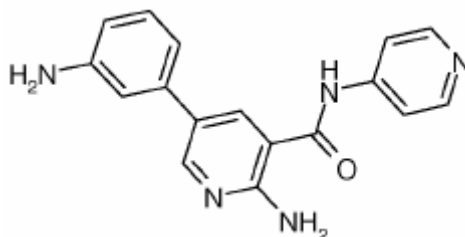
13.2. 2-Amino-5-(2-amino-fenil)-N-piridin-4-il-nicotinamida

- 25 100 mg de *terc*-butil éster del ácido [2-[6-amino-5-(piridin-4-ilcarbamoyl)-piridin-3-il]-fenil]-carbámico se disuelven en 2 ml de diclorometano. Se añaden 0,5 ml de HCl en dioxano (4 molar). La mezcla se agita 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se filtra y el sólido se lava con diclorometano. Se obtienen 80 mg de "A103", sal de clorhidrato; método 1: HPLC/EM: 1,17 min, [M+H] = 306;

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 8,99 (1H, d, J 2,2), 8,85 (2H, d, J 7,3), 8,49 (1H, d, J 2,1), 8,43 (2H, d, J 7,5), 7,68-7,55 (4 H, m).

Usando el procedimiento mencionado anteriormente, se obtienen de manera análoga los siguientes compuestos:

2-Amino-5-(3-amino-fenil)-N-piridin-4-il-nicotinamida ("A104")

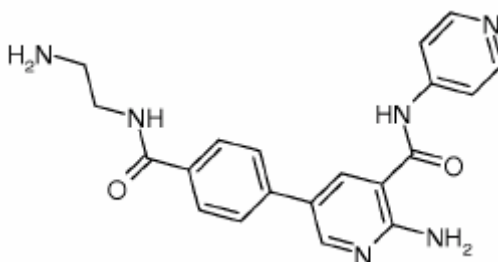


5

La solvolisis de *tert*-butil éster del ácido {3-[6-amino-5-(piridin-4-ilcarbamoyl)-piridin-3-il]-fenil}-carbámico da "A104"; método 1: HPLC/EM: 0,99 min, [M+H] = 306;

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 9,02 (1H, d, J 2,2), 8,86 (2H, d, J 7,3), 8,69 (1H, d, J 2,2), 8,37 (2H, d, J 7,3), 7,94 (1H, d, J 8,1), 7,86 (1H, t, J 1,8), 7,70 (1H, t, J 7,9), 7,54 (1H, dd, J 8,0, 1,2);

10 2-Amino-5-[4-(2-amino-etilcarbamoyl)-fenil]-N-piridin-4-il-nicotinamida ("A105")

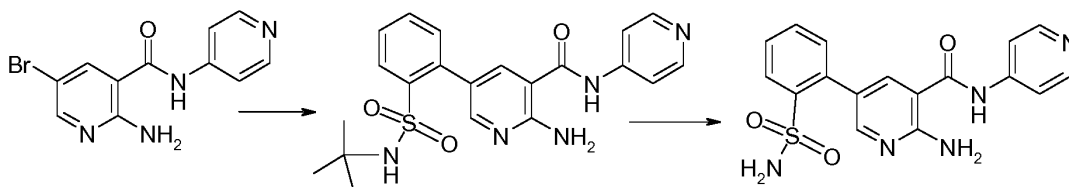


La solvolisis de *tert*-butil éster del ácido (2-{4-[6-amino-5-(piridin-4-ilcarbamoyl)-piridin-3-il]-benzoilamino}-etil)-carbámico da "A105"; método 2: HPLC/EM: 1,57 min, [M+H] = 377;

15 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 9,18 (1H, d, J 2,2), 8,77 (2H, d, J 7,3), 8,72 (1H, d, J 2,2), 8,42 (2H, d, J 7,3), 8,13 (2H, d, J 8,4), 7,96 (2H, d, J 8,5), 3,67 (2H, t, J 10,6, 4,6), 3,14 (2H, t, J 5,8).

Ejemplo 14

2-Amino-N-piridin-4-il-5-(2-sulfamoil-fenil)-nicotinamida ("A106")



14.1. 2-Amino-5-(2-*tert*-butilsulfamoil-fenil)-N-piridin-4-il-nicotinamida.

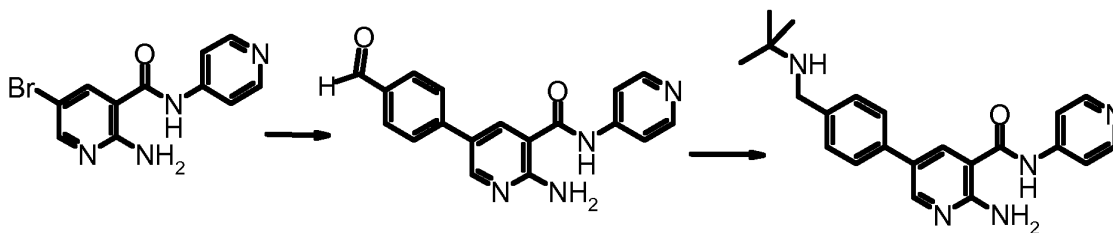
20 El compuesto se obtiene por la reacción de 2-amino-5-bromo-N-(2-etoxipiridin-4-il)-nicotinamida con el ácido 2-*tert*-butilsulfamoil-bencenborónico de manera análoga a la etapa 1 para "A62"; método 1: HPLC/EM: 1,41 min, [M+H] = 426;

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 8,86-8,80 (3H, m), 8,39 (1H, d, J 2,1), 8,28 (2H, d, J 7,3), 8,15 (1H, dd, J 7,9, 1,2), 7,73 (2H, dtd, J 31,4, 7,6, 1,4), 7,57 (1H, dd, J 7,6, 1,2), 1,09 (9 H, s).

14.2. 2-Amino-N-piridin-4-il-5-(2-sulfamoil-fenil)-nicotinamida ("A106")

20 mg de 2-amino-5-(2-*terc*-butilsulfamoil-fenil)-N-piridin-4-il-nicotinamida se disuelve en 0,5 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla se agita a 80°C durante 14 h. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se añaden 2 ml de heptano y el disolvente se retira al vacío, el residuo se disuelve en cloruro de metileno y el precipitado resultante se filtra, para dar 17 mg de "A106" como la sal de trifluoroacetato; método 1: HPLC/EM: 1,07min, [M+H] = 370;

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 8,86 (1H, d, J 2,2), 8,82 (2H, d, J 7,3), 8,42 (1H, d, J 2,2), 8,33 (2H, d, J 7,5), 8,18 (1H, dd, J 7,8, 1,4), 7,73 (2H, dtd, J 22,4, 7,6, 1,4), 7,58 (1H, dd, J 7,4, 1,4).

Ejemplo 152-Amino-5-[4-(*terc*-butilamino-metil)-fenil]-N-piridin-4-il-nicotinamida ("A107")

15.1. 2-Amino-5-(4-formyl-fenil)-N-piridin-4-il-nicotinamida

El compuesto del título se obtiene mediante la reacción de 2-amino-5-bromo-N-(2-etoxi-piridin-4-il)-nicotinamida con el ácido 4-formilbencenborónico de manera análoga a la etapa 1 para "A62"; método 1: HPLC/EM: 1,29 min, [M+H] = 319;

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 10,10 (1H, s), 9,08 (1H, d, J 2,2), 8,86 (2H, d, J 7,2), 8,82 (1H, d, J 2,2), 8,32 (2H, d, J 7,3), 8,12-8,05 (4 H, m).

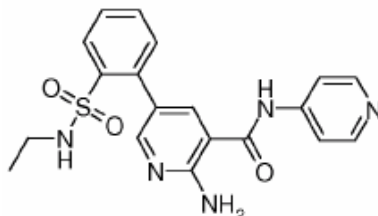
15.2. 2-Amino-5-[4-(*terc*-butilamino-metil)-fenil]-N-piridin-4-il-nicotinamida ("A107")

70 mg de NaB(OAc)₃H se añade a una mezcla de 50 mg de 2-amino-5-(4-formil-fenil)-N-piridin-4-il-nicotinamida, 20,6 µl de *terc*-butilamina y 9 µl de ácido acético en 0,5 ml de 1,2-dicloroetano y 0,5 ml de tetrahidrofurano. La suspensión resultante se agita a 50°C durante 14 h. La mezcla de reacción se hace básica con una solución de NaOH 2N y se extrae con diclorometano. La capa orgánica se lava con salmuera, después se separa y se seca sobre Na₂SO₄. El agente de secado se filtra y el disolvente se retira al vacío. El producto se purifica por cromatografía para producir 10 mg de "A107" como un sólido de color blanco; método 1: HPLC/EM: 1,10 min, [M+H] = 376;

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 9,05 (1H, d, J 2,2), 8,84 (2H, d, J 7,3), 8,75 (1H, d, J 2,2), 8,34 (2H, d, J 7,3), 7,94 (2H, d, J 8,4), 7,73 (2H, d, J 8,4), 4,20 (2H, s), 1,44 (9 H, s).

Ejemplo 16

2-Amino-5-(2-etilsulfamoil-fenil)-N-piridin-4-il-nicotinamida ("A108")



En una atmósfera de argón, se carga un recipiente de reacción con 100 mg de 2-amino-5-bromo-N-piridin-4-il-nicotinamida, 86 mg de bis(pinacolato)diboro, 5 ml de N,N-dimetilformamida desgasificada y 134 mg de acetato de potasio y se agita a temperatura ambiente. El recipiente de reacción se carga con 27 mg de (1,1'-bis(difenil-fosfino)-ferrocen)dicloropaladio (II) y se agita a 80°C durante 14 h. Se añaden a la solución 108 mg de 2-bromo-N-etilbencensulfonamida, 27 mg de (1,1'-bis(difenil-fosfino)-ferrocen)dicloro-paladio (II) y 200 µl de agua. La mezcla de reacción se agita a 100°C durante 14 h, se enfría a temperatura ambiente y se evapora. El producto se purifica por cromatografía. Se obtienen 8 mg de "A108"; método 1: HPLC/EM: 1,32 min, [M+H] = 398;

ES 2 699 256 T3

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆/TFA-d₁) δ [ppm] 8,95 (1H, d, J 2,0), 8,73 (2H, d, J 7,3), 8,38 (1H, d, J 2,1), 8,36 (2H, d, J 7,3), 8,14 (1H, d, J 7,9), 7,76 (1H, t, J 7,5), 7,70 (1H, t, J 7,7), 7,57 (1H, d, J 7,5), 2,85 (2H, q, J 7,2), 1,01 (3H, t, J 7,2).

Valores Cl₅₀ de los compuestos de acuerdo con la invención que inhiben TBK1 y IKKε

Compuesto n.º	Prueba enzimática TBK1 Cl ₅₀ [nM]	Prueba enzimática IKKε Cl ₅₀ [nM]	Prueba celular TBK1 Cl ₅₀ [nM]
"A1"	390	120	1100
"A2"	130	110	
"A3"	120	150	
"A4"	400		4500
"A5"	120		10000
"A6"	67	1900	7800
"A7"	150	1800	
"A8"	78	830	3100
"A9"	430	660	3000
"A11"	770	540	9800
"A15"	670	2000	
"A16"	240	110	9300
"A17"	330	340	8100
"A18"	790	640	
"A19"	1000	2800	
"A20"	1200	610	
"A21"	260	910	7000
"A22"	690	2400	
"A23"	7400	2200	
"A24"	1200	890	
"A25"	360	530	
"A26"	8200	5200	
"A27"	810	2600	
"A28"	1200	2900	
"A29"	890	2400	
"A30"	1600	1900	
"A31"	400	990	
"A32"	250	600	
"A33"	250	600	
"A34"	280	740	
"A35"	450		

Compuesto n.º	Prueba enzimática TBK1 Cl_{50} [nM]	Prueba enzimática IKK ϵ Cl_{50} [nM]	Prueba celular TBK1 Cl_{50} [nM]
"A36"	190	540	
"A37"	1100	3200	
"A38"	740	1500	
"A39"	910	390	
"A40"			
"A41"			
"A42"	670	1700	
"A43"	140	330	
"A44"	240	420	
"A45"	610	140	
"A46"	120	240	
"A47"	330	380	
"A48"			
"A49"	410	930	
"A50"	320		
"A51"	740	270	
"A52"	630		
"A53"	160	510	
"A54"	88	450	
"A55"	390		
"A56"	510	340	
"A57"	410	3300	
"A58"	370	1800	
"A59"	150	830	
"A60"	230	300	
"A61"	160	480	

Los siguientes ejemplos se relacionan con medicamentos:

Ejemplo A: Viales de inyección

5 Una solución de 100 g de un principio activo de la fórmula I y 5 g de fosfatos ácido de disodio en 3 l de agua bidestilada, se ajusta a pH 6,5 usando ácido clorhídrico 2 N, se filtra estéril, se transfiere en viales de inyección, se liofiliza en condiciones estériles y se sella en condiciones estériles. Cada vial de inyección contiene 5 mg de principio activo.

Ejemplo B: Supositorios

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

Ejemplo C: Solución

Una solución se prepara de 1 g de un principio activo de la fórmula I, 9,38 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. El pH se ajusta a 6,8, y la solución se hace hasta 1 l y se esteriliza por irradiación. Esta solución puede usarse en la forma de gotas para los ojos.

5 **Ejemplo D: Ungüento**

500 mg de un principio activo de la fórmula I se mezclan con 99,5 g de Vaseline en condiciones asépticas.

Ejemplo E: Comprimidos

10 Una mezcla de 1 kg de principio activo de la fórmula I, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de papa, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio se prensa de una manera convencional, para dar los comprimidos, de tal manera que cada comprimido contiene 10 mg de principio activo.

Ejemplo F: Grageas

Los comprimidos se prensan de manera análoga al Ejemplo E y subsecuentemente se recubren de una manera convencional con un recubrimiento de sucrosa, almidón de papa, talco, tragacanto y colorante.

Ejemplo G: Cápsulas

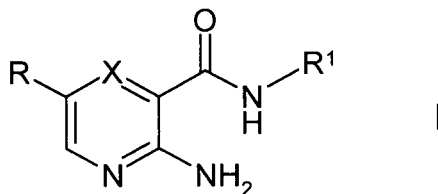
15 2 kg de principio activo de la fórmula I se introducen en cápsulas de gelatina dura de una manera convencional, de tal manera que cada cápsula contiene 20 mg del principio activo.

Ejemplo H: Ámpollas

20 Una solución de 1 kg de principio activo de la fórmula I en 60 l de agua bidestilada se filtra estéril, se transfiere en ámpulas, se liofiliza en condiciones estériles y se sella en condiciones estériles. Cada ámpolla contiene 10 mg de principio activo.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula I:



en la que

- 5 X representa CH,
R representa Het,
R¹ representa piridilo, pirimidilo, piridazinilo, o furo[3,2-b]piridilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o mono-
o disustituido por Hal, A, OR⁵, CN, COOA, COOH, CON(R⁵)₂ y/o NR⁵COA';
Het representa furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridilo, pirimidinilo,
10 triazolilo, tetrazolilo, tiadiazol, piridazinilo, pirazinilo, indolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, indazolilo, quinolilo, 1,3-
benzodioxolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo o imidazopiridilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o mono-,
di- o trisustituido por A, COA, (CH₂)_pHet², OH, OA, Hal, (CH₂)_pN(R⁵)₂, NO₂, CN, (CH₂)_pCOOR⁵, (CH₂)_pCON(R⁵)₂,
NR⁵COA, (CH₂)_pCOHet² y/o (CH₂)_pfenilo,
Het² representa dihidropirrolilo, pirrolidinilo, tetrahidroimidazolilo, dihidropirazolilo, tetrahidropirazolilo,
15 dihidropiridilo, tetrahidropiridilo, piperidinilo, morfolinilo, hexahidropiridazinilo, hexahidropirimidinilo,
[1,3]dioxolanilo, piperazinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o mono sustituido por OH y/o A,
A' representa alquilo no ramificado o ramificado que tiene de 1-6 átomos de C, en el que de 1-7 átomos de H
pueden reemplazarse por F,
A representa alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1-10 átomos de C, en el que uno o dos grupos CH y/o
20 CH₂ no adyacentes pueden reemplazarse por átomos de N, O, S y/o por grupos -CH=CH- y/o además de 1-7
átomos de H pueden reemplazarse por F,
R⁵ representa H o alquilo no ramificado o ramificado que tiene de 1-6 átomos de C, en el que de 1-7 átomos de H
pueden reemplazarse por F,
Hal representa F, Cl, Br o I,
25 n representa 0, 1, 2, 3 o 4,
p representa 0, 1 o 2,
q representa 1, 2, 3 o 4,

y sales usadas farmacéuticamente, tautómeros y estereoisómeros de los mismos, incluyendo las mezclas de los
mismos en todas las relaciones.

30 2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en la que:

Het representa tienilo, pirazolilo, piridilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o mono- o disustituido por A,
(CH₂)_pHet², (CH₂)_pCON(R⁵)₂ y/o (CH₂)_pfenilo,

y sales usadas farmacéuticamente, tautómeros y estereoisómeros de los mismos, incluyendo las mezclas de los
mismos en todas las relaciones.

35 3. Compuestos de acuerdo a una o más de las reivindicaciones 1-2, en las que:

Het² representa pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, [1,3]dioxolanilo, piperazinilo, cada uno de los cuales está sin
sustituir o monosustituido por OH y/o A,

y sales usadas farmacéuticamente, tautómeros y estereoisómeros de los mismos, incluyendo las mezclas de los
mismos en todas las relaciones.

40 4. Compuestos de acuerdo a una o más de las reivindicaciones 1-3, en las que:

A representa alquilo no ramificado o ramificado que tiene de 1-6 átomos de C, en la que uno o dos grupos CH y/o
CH₂ no adyacentes pueden reemplazarse por átomos de N y/o O además de 1-7 átomos de H pueden
reemplazarse por F,

y sales usadas farmacéuticamente, tautómeros y estereoisómeros de los mismos, incluyendo las mezclas de los mismos en todas las relaciones.

5. Compuestos de acuerdo a una o más de las reivindicaciones 1-4, en las que:

- 5 X representa CH,
R representa Het,
R¹ representa piridilo, pirimidilo, piridazinilo o furo[3,2-b]piridilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o monosustituido por Hal, A, OR⁵, COOA, COOH, CON(R⁵)₂ y/o NR⁵COA',
Het representa tienilo, pirazolilo, piridilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o mono- o disustituido por A, (CH₂)_pHet², (CH₂)_pCON(R⁵)₂ y/o (CH₂)_pfenilo,
10 Het² representa pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, [1,3]dioxolanilo, piperazinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o monosustituido por OH y/o A,
A' representa alquilo no ramificado o ramificado que tiene de 1-6 átomos de C, en la que de 1-7 átomos de H pueden reemplazarse por F,
15 A representa alquilo no ramificado o ramificado que tiene de 1-6 átomos de C, en la que uno o dos grupos CH y/o CH₂ no adyacentes pueden reemplazarse por átomos de N y/o O y/o además de 1-7 átomos de H pueden reemplazarse por F,
R⁵ representa H o alquilo no ramificado o ramificado que tiene de 1-6 átomos de C, en la que de 1-7 átomos de H pueden reemplazarse por F,
Hal representa F, Cl, Br o I,
20 n representa 0, 1, 2, 3 o 4,
p representa 0, 1 o 2,
q representa 1, 2, 3 o 4,

y sales usadas farmacéuticamente, tautómeros y estereoisómeros de las mismas, incluyendo sus mezclas en todas las relaciones.

25 6. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionados entre el grupo

Compuesto n.º.	Nombre
"A1"	2-amino-5-(5-piperidin-1-ilmetil-tiofen-2-il)-N-piridin-4-il-nicotinamida
"A2"	2-Amino-N-piridin-4-il-5-(5-pirrolidin-1-ilmetil-tiofen-2-il)-nicotinamida
"A3"	2-Amino-5-5-metil-tiofen-2-il)-N-piridin-4-il-nicotinamida
"A4"	2-Amino-5-(3-pirazol-1-il-fenil)-N-piridin-4-il-nicotinamida
"A5"	2-Amino-5-(4-pirazol-1-il-fenil)-N-piridin-4-il-nicotinamida
"A6"	2-Amino-5-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-N-piridin-4-il-nicotinamida
"A7"	2-Amino-N-piridin-4-il-5-(4-sulfamoil-fenil)-nicotinamida
"A8"	2-Amino-N-(2-metil-piridin-4-il)-5-(5-morfolin-4-ilmetil-tiofen-2-il)-nicotinamida
"A9"	2-Amino-N-(2-etoxi-piridin-4-il)-5-(5-morfolin-4-ilmetil-tiofen-2-il)-nicotinamida
"A11"	Piridin-4-ilamida del ácido 6-amino-6'-piperazin-1-il-[3,3']bipiridinil-5-carboxílico
"A15"	2-Amino-N-(2-metil-piridin-4-il)-5-(5-morfolin-4-ilmetil-tiofen-3-il)-nicotinamida
"A16"	2-Amino-5-(5-morfolin-4-ilmetil-tiofen-2-il)-N-piridazin-4-il-nicotinamida
"A17"	2-Amino-5-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-N-(2-metil-piridin-4-il)-nicotinamida
"A18"	2-Amino-5-(3-pirazol-1-il-fenil)-N-piridazin-4-il-nicotinamida
"A19"	2-Amino-N-(3-metil-piridin-4-il)-5-(4-pirazol-1-il-fenil)-nicotinamida
"A20"	2-Amino-5-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-N-(2-metil-piridin-4-il)-nicotinamida

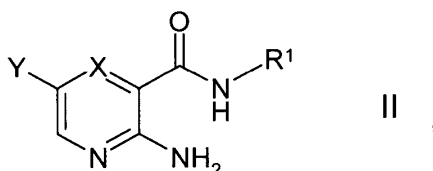
Compuesto n.º.	Nombre
"A21"	2-Amino-N-(3-metil-piridin-4-il)-5-(5-morfolin-4-ilmetil-tiofen-2-il)-nicotinamida
"A22"	2-Amino-5-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-N-(3-metil-piridin-4-il)-nicotinamida
"A23"	2-Amino-5-(4'-metil-bifenil-3-il)-N-piridin-4-il-nicotinamida
"A24"	2-Amino-5-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-N-piridazin-4-il-nicotinamida
"A25"	2-Amino-5-(1-carbamoilmetil-1H-pirazol-4-il)-N-piridin-4-il-nicotinamida
"A26"	2-Amino-N-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-5-(5-morfolin-4-ilmetil-tiofen-2-il)-nicotinamida
"A27"	2-Amino-5-(5-morfolin-4-ilmetil-tiofen-2-il)-N-pirimidin-4-il-nicotinamida
"A28"	2-Amino-N-furo[3,2-b]piridin-7-il-5-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-nicotinamida
"A29"	2-Amino-N-furo[3,2-b]piridin-7-il-5-(5-morfolin-4-ilmetil-tiofen-2-il)-nicotinamida
"A30"	Metil éster del ácido 4-[6-amino-5-(piridin-4-ilcarbamoil)-piridin-3-il]-benzoico
"A31"	Ácido 4-[6-amino-5-(piridin-4-ilcarbamoil)-piridin-3-il]-benzoico
"A32"	Ácido 3-[4-[6-amino-5-(piridin-4-ilcarbamoil)-piridin-3-il]-fenil]-propiónico
"A33"	2-Amino-N-(3-cloro-piridin-4-il)-5-(5-morfolin-4-ilmetil-tiofen-2-il)-nicotinamida
"A34"	2-Amino-5-(1H-pirazol-4-il)-N-piridin-4-il-nicotinamida
"A35"	Metil éster del ácido 4-[[2-amino-5-(5-morfolin-4-ilmetil-tiofen-2-il)-piridin-3-carbonil]-amino]- nicotínico
"A36"	N-(2-Acetilamino-piridin-4-il)-2-amino-5-(5-morfolin-4-ilmetil-tiofen-2-il)-nicotinamida
"A37"	Ácido 3-[6-Amino-5-piridin-4-ilcarbamoil)-piridin-2-il]-benzoico
"A38"	2-amino-N-(3-cloro-piridin-4-il)-5-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]nicotinamida
"A39"	2-Amino-N-(4-metoxi-fenil)-5-(5-morfolin-4-ilmetil-tiofen-2-il)-nicotinamida
"A40"	2-Amino-N-(6-metoxi-piridin-3-il)-5-(5-morfolin-4-ilmetil-tiofen-2-il)-nicotinamida
"A41"	2-Amino-N-(3-metilcarbamoil-piridin-4-il)-5-(5-morfolin-4-ilmetil-tiofen-2-il)-nicotinamida
"A42"	2-Amino-5-[1-(2-hidrox-etil)-1H-pirazol-4-il]-N-piridin-4-il-nicotinamida
"A43"	2-amino-5-(5-morfolin-4-ilmetil-tiofen-3-il)-N-piridin-4-il-nicotinamida
"A44"	5-(4-Acetil-1H-pirrol-2-il)-2-amino-N-piridin-4-il-nicotinamida
"A45"	2-Amino-5-furan-3-il-N-piridin-4-il-nicotinamida
"A46"	2-Amino-5-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-N-piridin-4-il-nicotinamida
"A47"	2-Amino-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-N-piridin-4-il-nicotinamida
"A48"	2-Amino-5-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-N-piridin-4-il-nicotinamida
"A49"	2-Amino-N-piridin-4-il-5-tiofen-3-il-nicotinamida
"A50"	2-Amino-5-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-N-piridin-4-il-nicotinamida
"A51"	2-Amino-5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-N-piridin-4-il-nicotinamida

Compuesto n.º.	Nombre
"A52"	2-Amino-5-benzo[b]tiofen-2-il-N-piridin-4-il-nicotinamida
"A53"	5-(5-Acetil-tiofen-2-il)-2-amino-N-piridin-4-il-nicotinamida
"A54"	2-Amino-5-(5-morfolin-4-ilmetil-tiofen-2-il)-N-piridin-4-il-nicotinamida
"A55"	2-Amino-5-(1H-indol-2-il)-N-piridin-4-il-nicotinamida
"A56"	2-Amino-5-1H-indol-3-il)-N-piridin-4-il-nicotinamida
"A57"	2-Amino-N-piridin-4-il-5-(1H-pirrol-2-il)-nicotinamida
"A58"	2-Amino-5-(1H-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-N-piridin-4-il-nicotinamida
"A59"	2-Amino-N-piridin-4-il-5-(1H-pirrol-3-il)-nicotinamida
"A60"	2-Amino-5-benzofuran-3-il-N-piridin-4-il-nicotinamida
"A61"	2-Amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-piridin-4-il-nicotinamida

y sales usadas farmacéuticamente, tautómeros y estereoisómeros de los mismos, incluyendo las mezclas de los mismos en todas las relaciones.

- 5 7. Proceso para la preparación de compuestos de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1-6 y sales usadas farmacéuticamente, tautómeros y estereoisómeros de los mismos, caracterizados porque:

a) un compuesto de la fórmula II:



en la que Y representa Br o I,

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

- 10 se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula III:

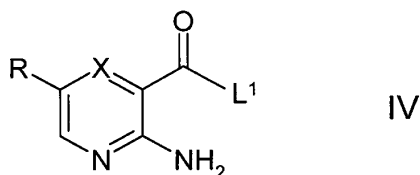


en la que R tiene el significado indicado en la reivindicación 1 y

L representa un ácido borónico o un grupo éster de ácido borónico,

o

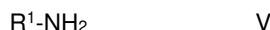
- 15 b) un compuesto de la fórmula IV:



en la que R y X tienen los significados indicados en la reivindicación 1 y

L¹ representa Cl, Br, I o un grupo OH modificado funcionalmente libre o reactivamente,

se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula V



5 en la que R¹ tiene el significado indicado en la reivindicación 1

y/o

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

10 8. Medicamentos, que comprenden por lo menos un compuesto de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1-6 y/o sales usadas farmacéuticamente, tautómeros y estereoisómeros de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones, y opcionalmente excipientes y/o adyuvantes.

15 9. Compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1-6 y sales usadas farmacéuticamente, tautómeros y estereoisómeros de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones, para usarse en el tratamiento de cáncer, choque séptico, glaucoma primario de ángulo abierto (POAG), hiperplasia, artritis reumatoide, psoriasis, arterosclerosis, retinopatía, osteoartritis, endometriosis, inflamación crónica y/o enfermedades neurodegenerativas.

20 10. Compuestos de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1-6 y/o sales fisiológicamente aceptables, tautómeros y estereoisómeros de los mismos, para usarse en el tratamiento de tumores, en donde una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un compuesto del grupo 1) modulador del receptor de estrógeno, 2) modulador del receptor de andrógeno, 3) modulador del receptor retinoide, 4) agente citotóxico, 5) agente antiproliferativo, 6) inhibidor de la proteína prenil-transferasa, 7) inhibidor de HMG-CoA reductasa, 8) inhibidor de VIH proteasa, 9) inhibidor de transcriptasa inversa y 10) inhibidores de angiogénesis adicionales.

25 11. Compuestos de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1-6 y/o sales fisiológicamente aceptables, tautómeros y estereoisómeros de los mismos, para usarse en el tratamiento de tumores, en donde una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I se administra en combinación con radioterapia y un compuesto del grupo 1) modulador del receptor de estrógeno, 2) modulador del receptor de andrógeno, 3) modulador del receptor retinoide, 4) agente citotóxico, 5) agente antiproliferativo, 6) inhibidor de la proteína prenil-transferasa, 7) inhibidor de HMG-CoA reductasa, 8) inhibidor de VIH proteasa, 9) inhibidor de transcriptasa inversa y 10) inhibidores de angiogénesis adicionales.