

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 728 932**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.01.2015 PCT/US2015/010901**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.07.2015 WO15106158**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.01.2015 E 15735265 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.04.2019 EP 3091982**

54 Título: **Compuestos orgánicos**

30 Prioridad:

09.01.2014 US 201461925608 P

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

29.10.2019

73 Titular/es:

**INTRA-CELLULAR THERAPIES, INC. (100.0%)
430 East 29th Street, Suite 900
New York, NY 10016, US**

72 Inventor/es:

**ZHANG, QIANG;
PENG, YOUYI;
LI, PENG;
BEARD, J. DAVID;
WENNOGLE, LAWRENCE P. y
TOMESCH, JOHN**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 728 932 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

Compuestos orgánicos

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a compuestos novedosos útiles como inhibidores de la CK1, a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y a métodos para inhibir la CK1, así como a métodos de tratamiento de trastornos relacionados con la CK1, que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la CK1 a un paciente que lo necesite.

Antecedentes de la invención

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad cerebral progresiva e irreversible que se caracteriza por la pérdida del funcionamiento cognitivo, por ejemplo, la memoria y el razonamiento, y de las capacidades conductuales. Se estima que la EA afecta a más de 25 millones de personas en el mundo y se ha publicado en el Informe Mundial sobre el Alzheimer de 2010 que tiene un coste social anual de 604 mil millones de dólares americanos o el 1 % del Producto Interior Bruto (PIB) mundial agregado. Los medicamentos para la EA existentes tienen como objetivo solamente tratar los síntomas de la EA y lo consiguen escasamente. Los medicamentos para la EA existentes no abordan la progresión de la enfermedad. Se necesitan urgentemente nuevos agentes terapéuticos que ralenticen (o reviertan) la enfermedad y que actúen sobre múltiples aspectos del trastorno.

Los estudios han demostrado que la etiología de la EA incluye una gama de predisposiciones genéticas claras que implican la proteína precursora de amiloide (APP), la fosforilación de Tau, la gamma-secretasa (GS), la apolipoproteína E (ApoE) y los genes implicados en los ritmos circadianos. Existen pruebas sólidas que indican la importancia de la hiperfosforilación de Tau, la formación excesiva de beta-amiloide (A β) y la desincronización de los ritmos circadianos en la enfermedad de Alzheimer. También existen pruebas claras de una pérdida celular en el núcleo supraquiasmático, la región del cerebro implicada en la regulación de los ritmos circadianos que coincide con el desarrollo de la etapa de demencia de la EA. Los pacientes con EA padecen plétora de síntomas que incluyen el deterioro cognitivo grave y progresivo, trastornos del sueño y agitación.

La Caseína Cinasas 1 es un miembro de una clase singular de proteínas serina/treonina cinasas que solo se relacionan de forma distante con otras familias de cinasas. Comparando las identidades de secuencia de la CK1 con otras familias de cinasas, la glucógeno sintasa cinasa 3 (GSK3) es la cinasa que se relaciona de forma más cercana fuera de la familia de la CK1 y es solo un 20 % idéntica en el dominio catalítico. La familia de la CK1 tiene siete isoformas con diversas variantes de corte y empalme. El papel de la CK1 en la EA está sustancialmente documentado en revisiones recientes. Véase Buee et al., *Brain Res. Rev.* (2000) 33 (1): 95-130; véase también Perez et al., *Med. Res. Rev.* (2010) 31 (6): 924-54. Se ha observado que el ARNm delta de la CK1 se eleva 30 veces en el hipocampo de los cerebros de pacientes con EA. Yasojima et al., *Brain Res.* (2000) 865 (1): 116-20. También se ha demostrado el efecto beneficioso de los inhibidores de la CK1 para revertir la formación de A β . Flajolet et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* (2007) 104 (10): 4159-64. Con respecto a la fosforilación de diversas formas de Tau, existen múltiples sitios de fosforilación de Tau y están implicadas una serie de Tau cinasas putativas. Aunque el papel de diversas cinasas en este proceso es complejo, la importancia de las cinasas de cebado crítico es generalmente aceptada como impulsora de la hiperfosforilación coincidente con la formación de filamentos helicoidales apareados (PHF, por sus siglas en inglés) que son la patología universal asociada a la EA. Está bien documentado que la CK1 es una "Tau cinasa principal" con funciones de cebado y se asocia a filamentos helicoidales apareados (PHF). Hanger et al., *J. Biol. Chem.* (2007) 282 (32): 23645-54. De forma más importante, existen pruebas sustanciales de un papel fundamental de la CK1 en el control del ritmo circadiano y el estado metabólico a través de la fosforilación y la regulación de una serie de factores de transcripción que incluyen CLOCK, BMAL-1 y Per1-3; considerándose la CK1 y la CK2 en conjunto los "genes reloj". Ebisawa T., *J. Pharmacol. Sci.* (2007) 103 (2): 150-4. También se asocian variaciones de los genes de la CK1 delta y épsilon a cambios en los ritmos circadianos.

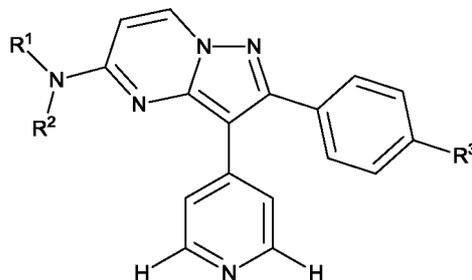
Se han desarrollado inhibidores de la CK1 altamente específicos y han servido para validar aún más el papel de la CK1 en las patologías relacionadas con la EA. Se conocen varios ejemplos de inhibidores potentes y selectivos. Mediante el uso de inhibidores de la CK1 potentes y selectivos en modelos animales en roedores y monos se han descubierto profundas influencias sobre los cambios de fase en los ritmos circadianos que validan sustancialmente la hipótesis de la implicación de la CK1 en el reloj biológico. Sprouse et al., *Psychopharmacology* (Berl) (2010) 210 (4): 569-76; Sprouse et al., *Psychopharmacology* (Berl) (2009) 204 (4): 735-42. Por tanto, todos estos estudios apoyan el papel crítico de la CK1 como diana terapéutica en la EA.

En vista del importante papel de la CK1, se necesitan más inhibidores potentes y selectivos de la CK1 en la lucha contra la EA y otras enfermedades relacionadas con la CK1.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona nuevos compuestos útiles como inhibidores de la CK1. Por tanto, en el primer aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula I:

5



Fórmula I

10 en la que:

(i) R³ es halo (por ejemplo, fluoro); y

(ii) R¹ y R² juntos forman un anillo de piperazina en el que dicha piperazina está opcionalmente sustituida con un alquilo C₁₋₆;

15

en forma libre o de sal.

En una realización adicional del primer aspecto, la invención proporciona el compuesto de Fórmula I como se indica a continuación:

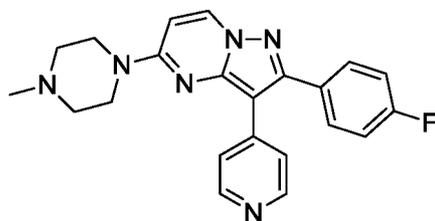
20

1.1. el compuesto de Fórmula I, en la que el anillo de piperazina está sustituido con un alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), por ejemplo, 4-metilpiperazina-1-ilo;

1.2. el compuesto de Fórmula I o fórmula 1.1, en las que R³ es fluoro;

1.3. el compuesto de Fórmula I, que es:

25



en forma libre o de sal.

30 Los compuestos de la invención son útiles como inhibidores de la Caseína Cinasa 1 (CK1), en particular inhibidores de la CK1 delta (CK1δ) y/o la CK1 épsilon (CK1ε). Se ha demostrado que el ARNm de la CK1 delta se eleva 30 veces en el hipocampo del cerebro de los pacientes con enfermedad de Alzheimer. También se ha establecido el efecto beneficioso de los inhibidores de la CK1 para revertir la formación de Aβ. Adicionalmente, se ha demostrado que la CK1 es una Tau cinasa principal con funciones de cebado y se asocia a filamentos helicoidales apareados (PHF), que son la patología universal asociada a la enfermedad de Alzheimer. También se ha demostrado que la sobreexpresión de la CK1 aumenta la formación de beta amiloide, mientras que los inhibidores de la CK1 disminuyen la formación de beta amiloide. También existen pruebas de que la CK1 controla el ritmo circadiano y el estado metabólico a través de la fosforilación y la regulación de una serie de factores de transcripción incluyendo CLOCK, BMAL-1 y Per1-3. En particular, la CK1δ y la CK1ε se asocian a cambios en los ritmos circadianos. Por tanto, el papel de la CK1 en la enfermedad de Alzheimer está bien documentado y los inhibidores de la CK1 de la invención son particularmente útiles como agentes terapéuticos.

45 En el segundo aspecto, la invención proporciona un compuesto que comprende (i) un compuesto de acuerdo con el primer aspecto de la invención, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable; y (ii) un radionúclido unido químicamente a dicho compuesto.

Por tanto, en el tercer aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica (Composición 1) que comprende un compuesto del primer o segundo aspecto de la presente invención como se ha descrito anteriormente en el presente documento, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, en combinación o asociación con

un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

En el presente documento también se describe un método (Método 1) para inhibir la actividad de la CK1, por ejemplo, inhibir la actividad de la CK1δ y/o la CK1ε, que comprende poner en contacto la CK1, en particular la CK1δ y/o la CK1ε, con cualquiera de los compuestos de la presente invención como se describe en el presente documento o una composición farmacéutica de la presente invención.

En el presente documento también se describe un método (Método 2) para el tratamiento o el tratamiento profiláctico, el control o el abordaje de un trastorno que puede beneficiarse de la inhibición de la CK1, tal como los trastornos relacionados con el estado de Tau anormalmente hiperfosforilado, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer, el cáncer, el trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH), el trastorno asociado a la desincronización de los ritmos circadianos, por ejemplo, los trastornos del sueño (por ejemplo, el síndrome de la fase del sueño avanzada o el síndrome de la fase de cambio retardada, el síndrome del desfase horario, el trastorno del sueño por turnos de trabajo), los trastornos del estado de ánimo, los trastornos depresivos, por ejemplo, la depresión, el trastorno bipolar (el trastorno bipolar I y bipolar II) o la desincronización de los ritmos circadianos asociados a la enfermedad de Alzheimer, la demencia, el síndrome de Down, la demencia frontotemporal con parkinsonismo vinculada al cromosoma 17 (DFTP-17), la esclerosis lateral amiotrófica, la degeneración corticobasal, la demencia pugilística, la enfermedad de Pick, la demencia por ovillos, los trastornos neurológicos y psiquiátricos agudos, tales como las deficiencias cerebrales posteriores a la cirugía de derivación cardíaca e injerto, el ictus, la isquemia cerebral, el traumatismo de la médula espinal, el traumatismo craneal, la hipoxia perinatal, el paro cardíaco, el daño neuronal hipoglucémico, la demencia inducida por el SIDA, la demencia vascular, las demencias mixtas, el deterioro de la memoria asociado a la edad, la corea de Huntington, el daño ocular, la retinopatía, los trastornos cognitivos, incluyendo los trastornos cognitivos asociados a la esquizofrenia y los trastornos bipolares, la enfermedad de Parkinson idiopática y la inducida por fármacos, los espasmos musculares y los trastornos asociados a la espasticidad muscular incluyendo los temblores, la epilepsia, las convulsiones, la migraña, el dolor de cabeza migrañoso, la incontinencia urinaria, la tolerancia a sustancias, la abstinencia de sustancias, la abstinencia de opiáceos, nicotina, productos del tabaco, alcohol, benzodiazepinas, cocaína, sedantes e hipnóticos, la psicosis, el deterioro cognitivo leve, el deterioro cognitivo amnésico, el deterioro cognitivo multidominio, la obesidad, la esquizofrenia, la ansiedad, el trastorno de ansiedad generalizada, el trastorno de ansiedad social, el trastorno de pánico, el trastorno de estrés postraumático, el trastorno obsesivo compulsivo, los trastornos del estado de ánimo, la depresión, la manía, los trastornos bipolares, la neuralgia del trigémino, la pérdida de audición, el tinnitus, la degeneración macular del ojo, la emesis, el edema cerebral, el dolor, los estados de dolor agudo y crónico, el dolor intenso, el dolor intratable, el dolor neuropático, el dolor postraumático, la discinesia tardía, la narcolepsia, el autismo, la enfermedad de Asperger y el trastorno de conducta en un mamífero, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un inhibidor de la CK1 de la presente invención como se ha descrito anteriormente en el presente documento, preferentemente un inhibidor de la CK1δ y/o CK1ε, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable.

En el cuarto aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica (Composición 1) que comprende un inhibidor de la CK1 de la presente invención como se ha descrito anteriormente en el presente documento, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, en combinación o asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, para su uso en un método para el tratamiento o el tratamiento profiláctico, el control o el abordaje de un trastorno que puede beneficiarse de la inhibición de la CK1, tal como los trastornos relacionados con el estado de Tau anormalmente hiperfosforilado, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer, el cáncer, el trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH), el trastorno asociado a la desincronización de los ritmos circadianos, por ejemplo, los trastornos del sueño (por ejemplo, el síndrome de la fase del sueño avanzada o el síndrome de la fase de cambio retardada, el síndrome del desfase horario, el trastorno del sueño por turnos de trabajo), los trastornos del estado de ánimo, los trastornos depresivos, por ejemplo, la depresión, el trastorno bipolar (el trastorno bipolar I y bipolar II) o la desincronización de los ritmos circadianos asociados a la enfermedad de Alzheimer, la demencia, el síndrome de Down, la demencia frontotemporal con parkinsonismo vinculada al cromosoma 17 (DFTP-17), la esclerosis lateral amiotrófica, la degeneración corticobasal, la demencia pugilística, la enfermedad de Pick, la demencia por ovillos, los trastornos neurológicos y psiquiátricos agudos, tales como las deficiencias cerebrales posteriores a la cirugía de derivación cardíaca e injerto, el ictus, la isquemia cerebral, el traumatismo de la médula espinal, el traumatismo craneal, la hipoxia perinatal, el paro cardíaco, el daño neuronal hipoglucémico, la demencia inducida por el SIDA, la demencia vascular, las demencias mixtas, el deterioro de la memoria asociado a la edad, la corea de Huntington, el daño ocular, la retinopatía, los trastornos cognitivos, incluyendo los trastornos cognitivos asociados a la esquizofrenia y los trastornos bipolares, la enfermedad de Parkinson idiopática y la inducida por fármacos, los espasmos musculares y los trastornos asociados a la espasticidad muscular incluyendo los temblores, la epilepsia, las convulsiones, la migraña, el dolor de cabeza migrañoso, la incontinencia urinaria, la tolerancia a sustancias, la abstinencia de sustancias, la abstinencia de opiáceos, nicotina, productos del tabaco, alcohol, benzodiazepinas, cocaína, sedantes e hipnóticos, la psicosis, el deterioro cognitivo leve, el deterioro cognitivo amnésico, el deterioro cognitivo multidominio, la obesidad, la esquizofrenia, la ansiedad, el trastorno de ansiedad generalizada, el trastorno de ansiedad social, el trastorno de pánico, el trastorno de estrés postraumático, el trastorno obsesivo compulsivo, los trastornos del estado de ánimo, la depresión, la manía, los trastornos bipolares, la neuralgia del trigémino, la pérdida de audición, el tinnitus, la degeneración macular del ojo, la emesis, el edema cerebral, el dolor, los estados de dolor agudo y crónico, el dolor

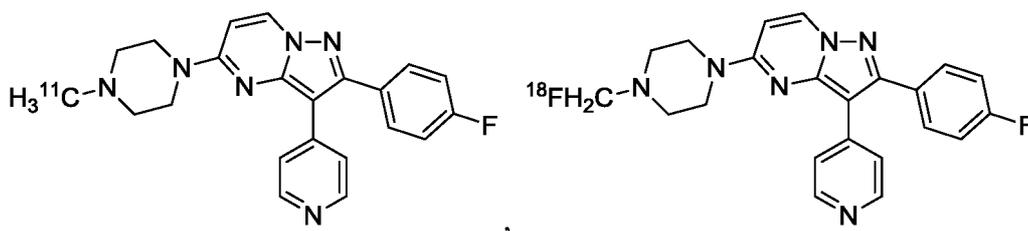
intenso, el dolor intratable, el dolor neuropático, el dolor postraumático, la discinesia tardía, la narcolepsia, el autismo, la enfermedad de Asperger y el trastorno de conducta en un mamífero.

En el quinto aspecto, la invención proporciona un inhibidor de la CK1 de la presente invención, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, para su uso en un método para el tratamiento o el tratamiento profiláctico, el control o el abordaje de un trastorno que puede beneficiarse de la inhibición de la CK1, tal como los trastornos relacionados con el estado de Tau anormalmente hiperfosforilado, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer, el cáncer, el trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH), el trastorno asociado a la desincronización de los ritmos circadianos, por ejemplo, los trastornos del sueño (por ejemplo, el síndrome de la fase del sueño avanzada o el síndrome de la fase de cambio retardada, el síndrome del desfase horario, el trastorno del sueño por turnos de trabajo), los trastornos del estado de ánimo, los trastornos depresivos, por ejemplo, la depresión, el trastorno bipolar (el trastorno bipolar I y bipolar II) o la desincronización de los ritmos circadianos asociados a la enfermedad de Alzheimer, la demencia, el síndrome de Down, la demencia frontotemporal con parkinsonismo vinculada al cromosoma 17 (DFTP-17), la esclerosis lateral amiotrófica, la degeneración corticobasal, la demencia pugilística, la enfermedad de Pick, la demencia por ovillos, los trastornos neurológicos y psiquiátricos agudos, tales como las deficiencias cerebrales posteriores a la cirugía de derivación cardíaca e injerto, el ictus, la isquemia cerebral, el traumatismo de la médula espinal, el traumatismo craneal, la hipoxia perinatal, el paro cardíaco, el daño neuronal hipoglucémico, la demencia inducida por el SIDA, la demencia vascular, las demencias mixtas, el deterioro de la memoria asociado a la edad, la corea de Huntington, el daño ocular, la retinopatía, los trastornos cognitivos, incluyendo los trastornos cognitivos asociados a la esquizofrenia y los trastornos bipolares, la enfermedad de Parkinson idiopática y la inducida por fármacos, los espasmos musculares y los trastornos asociados a la espasticidad muscular incluyendo los temblores, la epilepsia, las convulsiones, la migraña, el dolor de cabeza migrañoso, la incontinencia urinaria, la tolerancia a sustancias, la abstinencia de sustancias, la abstinencia de opiáceos, nicotina, productos del tabaco, alcohol, benzodiacepinas, cocaína, sedantes e hipnóticos, la psicosis, el deterioro cognitivo leve, el deterioro cognitivo amnésico, el deterioro cognitivo multidominio, la obesidad, la esquizofrenia, la ansiedad, el trastorno de ansiedad generalizada, el trastorno de ansiedad social, el trastorno de pánico, el trastorno de estrés postraumático, el trastorno obsesivo compulsivo, los trastornos del estado de ánimo, la depresión, la manía, los trastornos bipolares, la neuralgia del trigémino, la pérdida de audición, el tinnitus, la degeneración macular del ojo, la emesis, el edema cerebral, el dolor, los estados de dolor agudo y crónico, el dolor intenso, el dolor intratable, el dolor neuropático, el dolor postraumático, la discinesia tardía, la narcolepsia, el autismo, la enfermedad de Asperger y el trastorno de conducta en un mamífero.

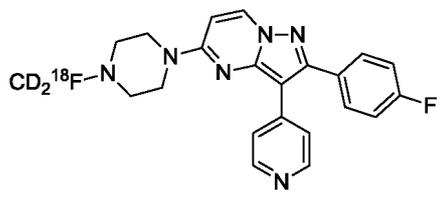
En una realización de los aspectos cuarto y quinto, el trastorno se selecciona entre el grupo que consiste en la enfermedad de Alzheimer, el trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH), el trastorno asociado a la desincronización de los ritmos circadianos, por ejemplo, los trastornos del sueño, por ejemplo, el síndrome de la fase del sueño avanzada o el síndrome de la fase de cambio retardada), los trastornos del estado de ánimo, los trastornos depresivos, por ejemplo, la depresión, el trastorno bipolar o la desincronización de los ritmos circadianos asociados a la enfermedad de Alzheimer. En otra realización, el trastorno es la enfermedad de Alzheimer.

En el segundo aspecto, la invención proporciona compuestos trazadores de la CK1 útiles para la formación de imágenes basada en radiación Gamma. Dos técnicas de formación de imágenes basada en radiación gamma empleadas habitualmente son la Tomografía por Emisión de Positrones (denominada TEP) y la Tomografía Computarizada por Emisión de Fotón Único (denominada TCEFU). Por tanto, los compuestos trazadores de la CK1 de la presente invención comprenden (i) un inhibidor de la CK1 de la presente invención como se ha descrito anteriormente en el presente documento, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable; y (ii) un radionúclido unido químicamente a dicho inhibidor de la CK1. Los ejemplos de isótopos útiles en la formación de imágenes basada en radiación gamma incluyen el Carbono 11 (denominado ^{11}C o $\text{C}11$), el Flúor 18 (denominado ^{18}F o $\text{F}18$), el Tecnecio 99m (denominado $^{99\text{m}}\text{Tc}$ o $\text{Tc}99\text{m}$), el Indio 111 (denominado ^{111}In o $\text{In}111$) y el Yodo 123 (denominado ^{123}I o $\text{I}123$).

Por tanto, en una realización adicional del segundo aspecto, el radionúclido se selecciona entre el Carbono 11 (denominado ^{11}C o C^{11}), el Flúor 18 (denominado ^{18}F o F^{18}), el Tecnecio 99m (denominado $^{99\text{m}}\text{Tc}$ o $\text{Tc}^{99\text{m}}$), el Indio 111 (denominado ^{111}In o In^{111}) y el Yodo 123 (denominado ^{123}I o I^{123}), preferentemente ^{11}C o ^{18}F . Por ejemplo, el compuesto marcador de la CK1 de la invención es el compuesto de Fórmula I seleccionado entre cualquiera de los siguientes:

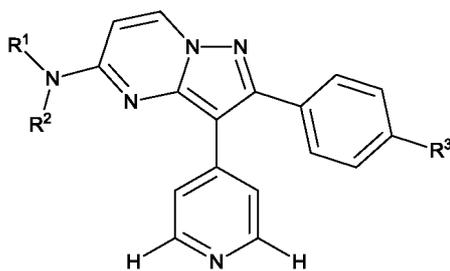


y



5 en forma libre o de sal.

En otra realización del noveno aspecto, la invención proporciona compuestos trazadores de la CK1 que comprenden sal de halonio de un compuesto de Fórmula I:



10

Fórmula I

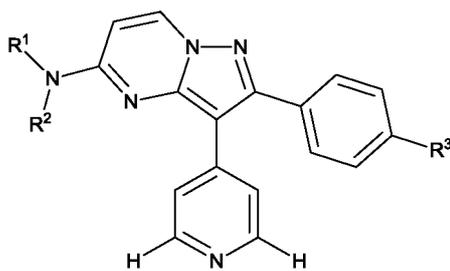
en la que:

15

- (i) R³ es F¹⁸; y
- (ii) R¹ y R² juntos forman un anillo de piperazina en el que dicha piperazina está opcionalmente sustituida con un alquilo C₁₋₆;

20 en forma libre o de sal (por ejemplo, sal farmacéuticamente aceptable).

En otra realización del segundo aspecto, la invención proporciona compuestos trazadores de la CK1 que comprenden un compuesto de Fórmula I:



25

Fórmula I

en la que:

30

- (iii) R³ es F¹⁸; y
- (iv) R¹ y R² juntos forman un anillo de piperazina en el que dicha piperazina está opcionalmente sustituida con un alquilo C₁₋₆;

35 en forma libre o de sal (por ejemplo, sal farmacéuticamente aceptable).

Descripción detallada de la invención

40 Ha de entenderse que la terminología utilizada en el presente documento tiene el propósito de describir realizaciones particulares solamente y no pretende limitar el alcance de la presente invención de ninguna manera.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen los mismos significados que entiende comúnmente un experto habitual en la materia a la que pertenece la

presente invención. Aunque pueden usarse cualesquier métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento en la práctica o ensayo de la presente invención, ahora se describen los métodos, dispositivos y materiales preferidos. Todas las publicaciones mencionadas en el presente documento se incorporan por referencia con el propósito de describir y desvelar los materiales y metodologías que se notifican en la publicación y que podrían usarse en relación con la invención.

Como se usan en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una", "el" y "la" incluyen referencias plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. De este modo, por ejemplo, la referencia al "anticuerpo" es una referencia a uno o más anticuerpos y equivalentes de los mismos conocidos por los expertos en la materia y así sucesivamente.

El término "CK1" se refiere al polipéptido Caseína Cinasa 1. El término se refiere a cualesquiera y todas las formas de este polipéptido, incluyendo, pero no limitadas a, homólogos, formas parciales, isoformas, formas precursoras, el polipéptido de longitud completa, proteínas de fusión que contienen la secuencia de la CK1 o fragmentos de cualquiera de los anteriores, de seres humanos o de cualquier otra especie. Se han identificado numerosas isoformas de la CK1 e incluyen, pero no se limitan a las isoformas α , $\gamma 1$, $\gamma 2$, $\gamma 3$, δ , $\epsilon 1$, $\epsilon 2$ y $\epsilon 3$. La CK1 y sus diversas isoformas son familiares para un experto en la materia como se han desvelado en la técnica. También se contempla que el término se refiere a la CK1 aislada de fuentes naturales de cualquier especie, tales como bibliotecas de ADN genómico, así como a células hospedadoras modificadas mediante ingeniería genética que comprenden sistemas de expresión o producidas mediante síntesis química usando, por ejemplo, sintetizadores automáticos de péptidos o una combinación de dichos métodos. Los medios para aislar y preparar dichos polipéptidos se conocen bien en la técnica.

Si no se especifica de otra manera o no queda claro en el contexto, los siguientes términos como se usan en el presente documento tienen los siguientes significados:

a. "Alquilo" como se usa en el presente documento es un resto hidrocarburo saturado o insaturado, preferentemente saturado, preferentemente de uno a seis átomos de carbono de longitud, en algún caso de uno a cuatro átomos de carbono de longitud, que puede ser lineal o ramificado, y pueden estar opcionalmente sustituido, por ejemplo, mono, di o trisustituido, por ejemplo, con halógeno (por ejemplo, cloro o flúor) o hidroxilo.

b. "Cicloalquilo" como se usa en el presente documento es un resto hidrocarburo no aromático, total o parcialmente saturado o insaturado, preferentemente que comprende de tres a nueve átomos de carbono, al menos algunos de los cuales forman una estructura no aromática mono o bicíclica, o cíclica unida, y que puede estar opcionalmente sustituido, por ejemplo, con halógeno (por ejemplo, cloro o flúor) o hidroxilo.

c. "Ariilo" como se usa en el presente documento, es un hidrocarburo aromático monocíclico o bicíclico, preferentemente fenilo, opcionalmente sustituido, por ejemplo, con alquilo (por ejemplo, metilo), halógeno (por ejemplo, cloro o flúor), haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo) o hidroxilo.

d. "Heteroarilo" como se usa en el presente documento es un resto aromático monocíclico o bicíclico en el que uno o más de los átomos que constituyen el anillo aromático es azufre, oxígeno o nitrógeno en lugar de carbono, por ejemplo, piridilo o tiadiazolilo, que puede estar opcionalmente sustituido, por ejemplo, con alquilo, halógeno, haloalquilo o hidroxilo.

e. "Opcionalmente sustituido" pretende ser sustituido o no sustituido. En una realización particular, el sustituyente no está sustituido. En otra realización, el sustituyente está sustituido. Por ejemplo, la frase "la piperazina está opcionalmente sustituida con un alquilo C₁₋₆" pretende cubrir una piperazina no sustituida o una piperazina sustituida con un alquilo C₁₋₆.

La frase "inhibidores de la CK1 de la invención" o "los compuestos de la invención" se refiere a cualquiera de los compuestos que se describen en el presente documento, en particular los compuestos de fórmula I o cualquiera de las fórmulas 1.1-1.3, en forma libre o de sal. Estos compuestos inhiben preferentemente la CK1, en particular la CK1 δ y/o la CK1 ϵ con una K_i de menos de 2 μ M, preferentemente menos de 500 nM, más preferentemente menos de 100 nM como se describe o se describe de forma similar en el Ejemplo 2 o inhiben el 50 % de la CK1 a 10 μ M como se describe o se describe de forma similar en el Ejemplo 3.

Los compuestos de la invención pueden existir en forma libre o de sal, por ejemplo, como sales de adición de ácido. En la presente memoria descriptiva, a menos que se indique lo contrario, se entenderá que una expresión tal como "compuestos de la invención" abarca los compuestos en cualquier forma, por ejemplo, en forma libre o de sal de adición de ácido, o cuando los compuestos contienen sustituyentes ácidos, en forma de sal de adición de base. Los compuestos de la invención están destinados para su uso como productos farmacéuticos, por tanto, se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables. Por tanto, también se incluyen sales que no son adecuadas para usos farmacéuticos pueden ser útiles, por ejemplo, para el aislamiento o la purificación de Compuestos de la invención libres o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la invención también pueden existir en algunos casos en forma de profármaco. Por ejemplo, cuando los compuestos contienen sustituyentes hidroxilo o carboxilo, estos sustituyentes pueden formar ésteres fisiológicamente hidrolizables y aceptables. Como se usa en el presente documento, "éster fisiológicamente hidrolizable y aceptable" significa ésteres de Compuestos de la Invención que son hidrolizables en condiciones

fisiológicas para producir ácidos (en el caso de compuestos de la invención que tienen sustituyentes hidroxilo) o alcoholes (en el caso de compuestos de la invención que tienen sustituyentes carboxi) que son fisiológicamente tolerables en las dosis que se han de administrar. Como se apreciará, el término por tanto abarca formas farmacéuticas convencionales de profármaco.

5 Las palabras "tratamiento" y "tratar" han de entenderse en consecuencia como que abarcan el tratamiento o la mejora de los síntomas de la enfermedad, así como el tratamiento de la causa de la enfermedad.

10 "Sujeto" se refiere a cualquier organismo humano o no humano.

Se contempla en el presente documento que cualquier compuesto con actividad inhibidora de la CK1 y no necesariamente solo aquellos compuestos que inhiben específicamente solo la CK1, puede demostrar ser un compuesto terapéutico útil. Por ejemplo, los inhibidores de la CK1 mixtos (por ejemplo, compuestos que pueden inhibir algunas isoformas de la CK1, pero no otros) pueden ser útiles en la presente invención. Preferentemente, los 15 compuestos de la invención son los compuestos que inhiben preferentemente la CK1δ y/o la CK1ε, sobre las otras isoformas la CK1.

Se contempla en el presente documento que los posibles inhibidores de la CK1 pueden ser metabolitos de los compuestos que se describen en el presente documento. Se contempla adicionalmente que los inhibidores de la 20 CK1 pueden estar sustituidos químicamente para optimizar la actividad del modulador, por ejemplo, para mejorar la solubilidad, para mejorar la entrega a través de la barrera hematoencefálica, para mejorar la lipofilia y/o para reducir la toxicidad celular. Las modificaciones químicas de este tipo pueden conseguirse de acuerdo con métodos convencionales familiares para un experto en la materia.

De forma similar, se contempla en el presente documento que el control de los niveles de proteína CK1 o actividad 25 cinasa y/o la detección de la expresión génica de CK1 (niveles de ARNm) puede usarse como parte de un procedimiento de ensayo clínico, por ejemplo, para determinar la eficacia de una pauta de tratamiento dada de acuerdo con cualquiera de los métodos de la invención. Por ejemplo, pueden evaluarse pacientes con Alzheimer que se someten a una terapia convencional y pueden identificarse pacientes en los que los niveles, la actividad y/o los 30 niveles de expresión génica de la CK1 son más altos de lo deseado (es decir, niveles superiores a los niveles en pacientes de control). Basándose en estos datos, puede ajustarse la pauta de dosificación del paciente y/o puede modificarse el tipo de fármaco administrado. En el presente documento se contempla que el control de los niveles de CK1 de un paciente como se ha descrito anteriormente puede proporcionar una evaluación cuantitativa del estado físico y/o mental de un paciente.

Los factores que se han de considerar para optimizar una terapia para un paciente incluyen la afección particular 35 que se está tratando, el mamífero particular que se está tratando, el estado clínico del paciente individual, el lugar de entrega del compuesto activo, el tipo particular del compuesto activo, el método de administración, la programación de la administración y otros factores conocidos por los médicos. La cantidad terapéuticamente eficaz de un 40 compuesto activo que se ha de administrar se regirá por dichas consideraciones y es la cantidad mínima necesaria para el tratamiento de un trastorno relacionado con la CK1, preferentemente la enfermedad de Alzheimer.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden prepararse usando diluyentes o excipientes 45 convencionales y técnicas conocidas en la técnica galénica. Por tanto, las formas de dosificación oral pueden incluir comprimidos, cápsulas, soluciones, suspensiones, dispersiones secadas por pulverización [por ejemplo, Eudragit L100] y similares. La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" como se usa en el presente documento pretende incluir diluyentes tales como soluciones salinas y soluciones tampón acuosas. Los compuestos de la 50 invención pueden administrarse de cualquier manera conveniente, tal como mediante inyección (tal como subcutánea o intravenosa), mediante administración oral, inhalación, aplicación transdérmica, aplicación intravaginal, aplicación tópica, administración intranasal, sublingual o rectal. Dependiendo de la vía de administración, el compuesto activo puede recubrirse con un material para proteger al compuesto de la degradación por enzimas, ácidos y otras condiciones naturales que pueden inactivar el compuesto.

Las composiciones farmacéuticas que se desvelan en el presente documento útiles para tratar trastornos 55 relacionados con la CK1 o trastornos asociados al estado de Tau anormalmente hiperfosforilado incluyendo la enfermedad de Alzheimer, han de administrarse a un paciente en dosis terapéuticamente eficaces para tratar síntomas de dichos trastornos. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" es la cantidad de fármaco (por ejemplo, inhibidor de la CK1) suficiente para tratar un trastorno relacionado con la CK1 o un trastorno que puede beneficiarse 60 de la inhibición de la CK1. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la CK1 puede ser una cantidad que inhiba, total o parcialmente, la progresión de la afección o alivie, al menos parcialmente, uno o más síntomas de la afección. Una cantidad terapéuticamente eficaz también puede ser una cantidad que sea profilácticamente eficaz. La cantidad que sea terapéuticamente eficaz dependerá del tamaño y el sexo del paciente, la afección que se trata, la gravedad de la afección y el resultado buscado. Para un paciente dado, puede determinarse una cantidad terapéuticamente eficaz mediante métodos conocidos por los expertos en la materia.

65 Una dosis terapéuticamente eficaz se refiere a la cantidad de compuesto que produce una mejoría de los síntomas

en un paciente. La toxicidad y la eficacia terapéutica de dichos compuestos pueden determinarse mediante procedimientos farmacéuticos convencionales en cultivos celulares o animales experimentales.

Las mejoras en el estado físico y/o mental de un individuo que padece la enfermedad de Alzheimer pueden medirse mediante técnicas y combinaciones de técnicas familiares para un experto en la materia, incluyendo, pero no limitadas a, la evaluación de la Clasificación de Demencia Clínica (CDC), el mini examen del estado mental (MEEM), el mini examen cognitivo, así como la tomografía por emisión de positrones (TEP), la resonancia magnética (RM) y la tomografía computarizada (TC). Otros ensayos de diagnóstico pueden incluir ensayos de fluidos y tejidos biológicos para diversos marcadores bioquímicos y actividades.

Pueden usarse inhibidores de la CK1 en los métodos que se desvelan en el presente documento como un único agente terapéutico, pero se contempla en el presente documento que también pueden usarse en combinación con o para la administración conjunta con otros agentes activos. Por ejemplo, pueden administrarse uno o más inhibidores de la CK1 de manera simultánea, secuencial o contemporánea con medicamentos convencionales que han demostrado ser útiles para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Estos medicamentos incluyen inhibidores de la colinesterasa tales como Razadyne® (anteriormente conocido como Reminil®) (galantamina), Exelon® (rivastigmina), Aricept® (donepezilo) y Cognex® (tacrina), así como Namenda® (memantina) y antagonista de N-metil D-aspartato (NMDA).

Las sustancias inhibidoras de la presente invención pueden administrarse como composiciones farmacéuticas. Dichas composiciones farmacéuticas para su uso de acuerdo con la presente invención pueden formularse de una manera convencional usando uno o más vehículos o excipientes fisiológicamente aceptables.

Por tanto, los compuestos y sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables pueden formularse para la administración por inhalación o insuflación (ya sea a través de la boca o la nariz) o la administración tópica, oral, bucal, parenteral o rectal.

Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de, por ejemplo, comprimidos o cápsulas preparadas por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); cargas (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o fosfato de hidrógeno de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o glicolato de almidón sódico); o agentes humectantes (por ejemplo, lauril sulfato sódico). Los comprimidos pueden recubrirse mediante métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para la administración oral pueden tomar la forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones, o pueden presentarse como un producto seco para la constitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichas preparaciones líquidas pueden prepararse por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables, tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas hidrogenadas comestibles); agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina o goma arábiga); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendra, ésteres oleosos, alcohol etílico o aceites vegetales fraccionados); y conservantes (por ejemplo, metil o propil-p-hidroxibenzoatos o ácido sórbico). Las preparaciones también pueden contener sales tamponantes, agentes aromatizantes, colorantes y edulcorantes, según corresponda.

Las preparaciones para la administración oral pueden formularse adecuadamente para proporcionar una liberación controlada del compuesto activo.

Para la administración bucal, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos o pastillas para chupar formuladas de manera convencional.

Para la administración por inhalación, los compuestos para su uso de acuerdo con la presente invención se entregan convenientemente en forma de una presentación de pulverización en aerosol de envases presurizados o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para entregar una cantidad medida. Pueden formularse cápsulas y cartuchos, por ejemplo, de gelatina para su uso en un inhalador o insuflador, que contengan una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada, tal como lactosa o almidón.

Los compuestos pueden formularse para la administración parenteral mediante inyección, por ejemplo, mediante inyección en bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosis unitaria, por ejemplo, en ampollas, o en recipientes de dosis múltiples, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el principio activo puede estar en forma de polvo para su constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril apirógena, antes del uso.

Los compuestos también pueden formularse en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de

retención, por ejemplo, que contengan bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Además de las formulaciones descritas anteriormente, los compuestos también pueden formularse en forma de una preparación de depósito. Dichas formulaciones de acción prolongada pueden administrarse mediante implantación (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular) o mediante inyección intramuscular. De este modo, por ejemplo, los compuestos pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, en forma de una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o en forma de derivados poco solubles, por ejemplo, en forma de una sal poco soluble.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para su uso en la invención incluyen composiciones en las que los principios activos están contenidos en una cantidad eficaz para conseguir el propósito pretendido. La determinación de una dosis eficaz está dentro de la capacidad de los expertos en la materia.

Para cualquier compuesto, la dosis terapéuticamente eficaz puede estimarse inicialmente usando ensayos de cultivo celular, por ejemplo, de células adecuadas o modelos animales. El modelo animal también puede usarse para determinar el intervalo de concentración apropiado y la vía de administración. Puede formularse una dosis en modelos animales para conseguir un intervalo de concentración plasmática circulante que incluya la Cl_{50} (es decir, la concentración del compuesto de ensayo que consigue una inhibición semimáxima de los síntomas). Entonces, dicha información puede usarse para determinar las dosis y vías útiles para la administración en seres humanos.

Con respecto a una dosis terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la CK1, la eficacia terapéutica y la toxicidad pueden determinarse mediante procedimientos farmacéuticos convencionales en cultivos celulares o animales experimentales, por ejemplo, la DE50 (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50 % de la población) y la DL50 (la dosis letal para el 50 % de la población). La relación de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y puede expresarse como la relación, DL50/DE50. Se prefieren las composiciones farmacéuticas que presentan grandes índices terapéuticos. Los datos obtenidos de ensayos de cultivos celulares y estudios en animales se usan para formular un intervalo de dosis para su uso humano. La dosis contenida en dichas composiciones está preferentemente dentro de un intervalo de concentraciones circulantes que incluyen la DE50 con poca o ninguna toxicidad. La dosis varía dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada, la sensibilidad del paciente y la vía de administración.

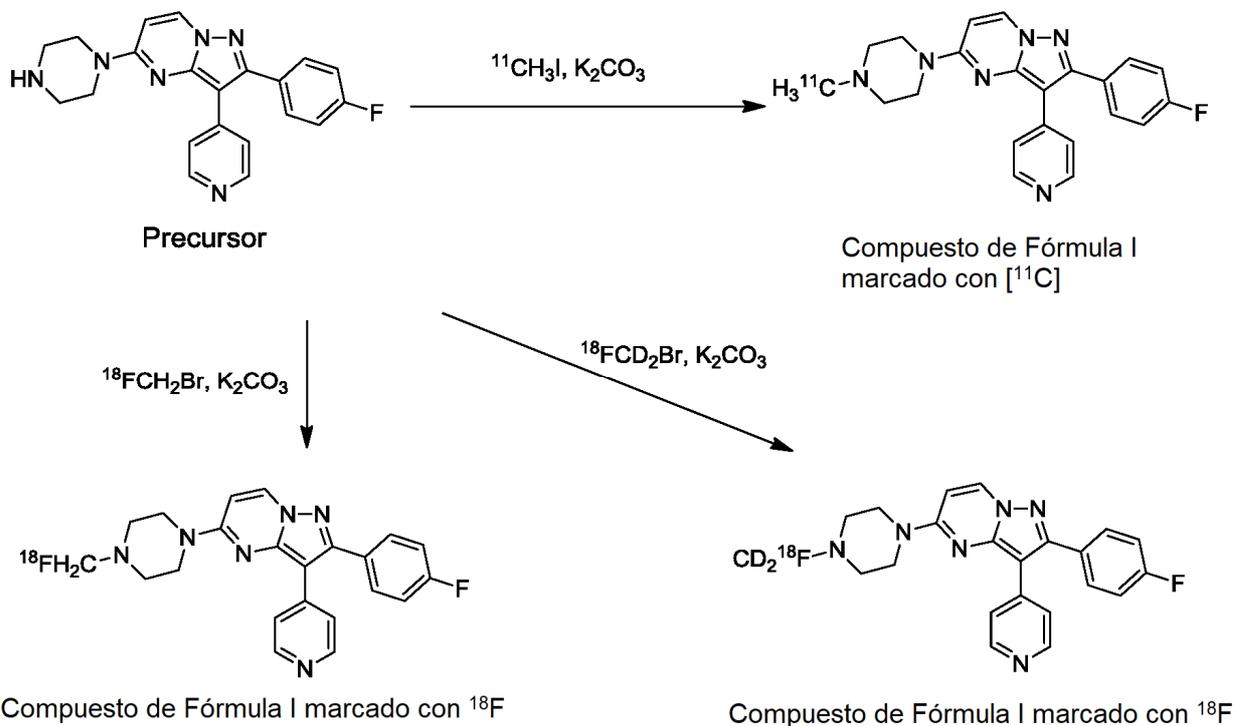
La dosis exacta será determinada por el médico, a la luz de los factores relacionados con el sujeto que requiere tratamiento. La dosificación y la administración se ajustan para proporcionar niveles suficientes del resto activo o para mantener el efecto deseado. Los factores que pueden tenerse en cuenta incluyen la gravedad de la patología, la salud general del sujeto, la edad, el peso y el sexo del sujeto, la dieta, el tiempo y la frecuencia de administración, la combinación o combinaciones de fármacos, las sensibilidades de reacción y la tolerancia/respuesta a la terapia. Las composiciones farmacéuticas de acción prolongada pueden administrarse cada 3 a 4 días, cada semana o una vez cada dos semanas, dependiendo de la semivida y la tasa de aclaramiento de la formulación particular.

Las dosis empleadas en la práctica de la presente invención variarán, por supuesto, dependiendo, por ejemplo, de la enfermedad o afección particular que se ha de tratar, el inhibidor de la CK1 particular utilizado, el modo de administración y la terapia deseada. Los inhibidores de la CK1 para su uso en la presente invención pueden administrarse por cualquier vía adecuada, incluyendo por vía oral, por vía parenteral, por vía transdérmica o por inhalación, pero preferentemente se administran por vía oral. En general, se indica que se obtienen resultados satisfactorios, por ejemplo, para el tratamiento de enfermedades establecidas anteriormente en el presente documento, con la administración oral en dosis del orden de aproximadamente 0,01 a 10,0 mg/kg (todos los pesos se proporcionan como el equivalente del inhibidor de la CK1 en forma libre, aunque el inhibidor puede proporcionarse en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable). En mamíferos más grandes, por ejemplo, los seres humanos, una dosis diaria indicada para la administración oral estará en el intervalo de aproximadamente 0,75 a 750 mg, por ejemplo, 50-500 mg, administrada convenientemente una vez o en dosis divididas 2 a 4 veces al día, o en forma de liberación sostenida. Las formas de dosificación unitaria para la administración oral, de este modo, por ejemplo, pueden comprender de aproximadamente 0,2 a 250 mg, por ejemplo, de aproximadamente 0,2 o 2,0 a 50, 75, 100 o 200 mg de inhibidor de la CK1, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo.

Se pretende que los compuestos de la invención abarquen sus isótopos estables. Por ejemplo, el átomo de hidrógeno en una determinada posición en los compuestos de la invención puede reemplazarse con deuterio. Se espera que la actividad de los compuestos que comprenden dichos isótopos se conserve y/o pueda tener propiedades farmacocinéticas o farmacodinámicas alteradas. Además del uso terapéutico, los compuestos que comprenden dichos isótopos y que tienen propiedades farmacocinéticas o farmacodinámicas alteradas también tendrían utilidad para medir la farmacocinética de los análogos no isotópicos.

También se pretende que los compuestos de la invención incluyan compuestos que tengan radionúclidos unidos químicamente, tales como los seleccionados entre el Carbono 11 (denominado ^{11}C o C^{11}), el Flúor 18 (denominado ^{18}F o F^{18}), el Tecnecio 99m (denominado ^{99m}Tc o Tc^{99m}), el Indio 111 (denominado ^{111}In o In^{111}) y el Yodo 123

(denominado ^{123}I o ^{123}I), preferentemente ^{11}C o ^{18}F para su uso como, por ejemplo, compuestos trazadores de TEP o TCEFU. Los compuestos radiomarcados pueden prepararse, por ejemplo, como se indica a continuación:

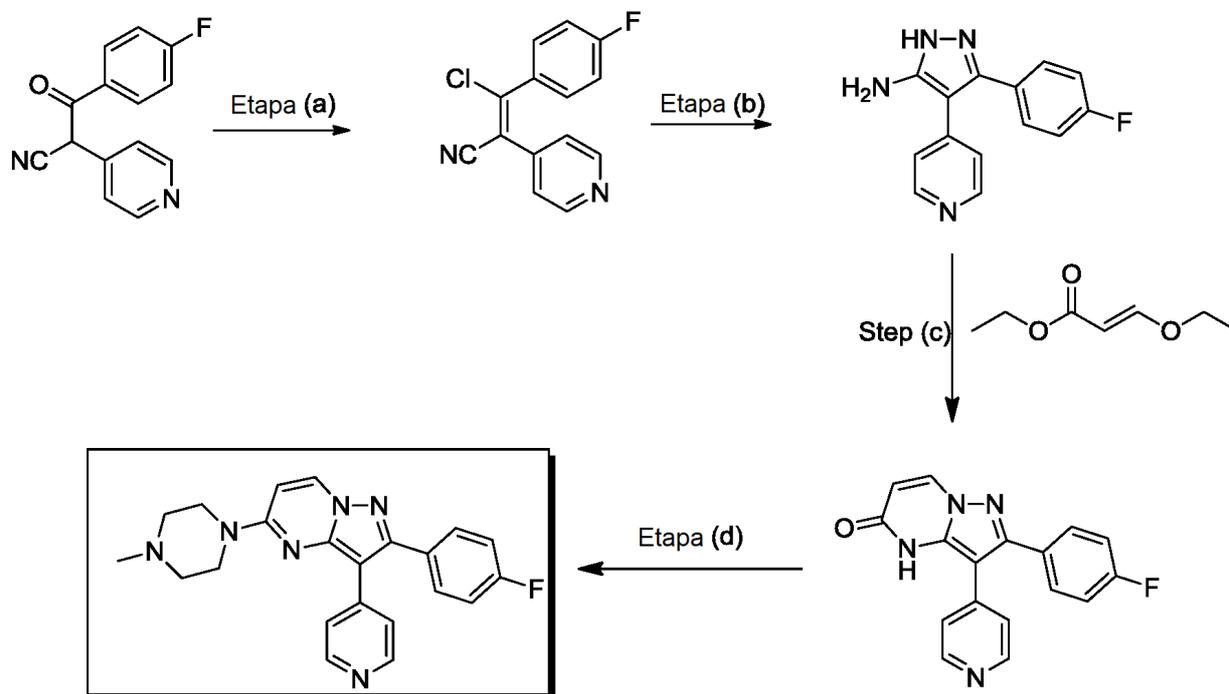


5

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la presente invención y no tienen por objeto limitar la invención.

Ejemplos

- 10 Los compuestos de la invención, en forma libre o de sal, pueden prepararse usando los métodos que se describen y se ejemplifican en el presente documento y mediante métodos similares a los mismos y mediante métodos conocidos en la técnica química. Dichos métodos incluyen, pero no se limitan a, los que se describen a continuación. En la descripción de los métodos de síntesis que se describen en el presente documento, ha de entenderse que todas las condiciones de reacción propuestas, incluyendo la elección del disolvente, la atmósfera de reacción, la temperatura de reacción, la duración del experimento y los procedimientos de elaboración, se eligen para que sean condiciones convencionales para esa reacción, lo que debería reconocer fácilmente un experto en la materia. Por tanto, a veces, la reacción puede requerir ser ejecutada a temperatura elevada o durante un período de tiempo más largo o más corto. Un experto en la materia de la síntesis orgánica entiende que la funcionalidad presente en diversas porciones de la molécula debe ser compatible con los reactivos y reacciones propuestos.
- 15 Si no están disponibles en el mercado, los materiales de partida para estos procesos pueden fabricarse mediante procedimientos, que se seleccionan de la técnica química usando técnicas que son similares o análogas a la síntesis de compuestos conocidos. Todas las referencias que se citan en el presente documento se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.
- 20
- 25 Los métodos de síntesis para los compuestos de la invención se ilustran a continuación, ya sea en el esquema de síntesis genérico y/o en los Ejemplos específicos, cuyos métodos se reivindican individualmente y/o colectivamente. Los significados para los sustituyentes son los que se han establecido anteriormente, a menos que se indique lo contrario.

Ejemplo 1: 2-(4-Fluorofenil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(piridin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina**g**

5

Etapa (a) - (Z)-3-Cloro-3-(4-fluorofenil)-2-(piridin-4-il)acrilonitrilo: se añade 3-(4-fluorofenil)-3-oxo-2-(piridin-4-il)propanonitrilo (330 mg, 1,37 mmol) a POCl_3 (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calienta a 120 °C durante una hora y después se enfría a temperatura ambiente. Después de retirar el exceso de POCl_3 a presión reducida, el residuo se trata con diclorometano y hielo y después se basicifica con NaOH 10 N. La capa orgánica se separa, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. El producto en bruto obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice para proporcionar 200 mg de (Z)-3-cloro-3-(4-fluorofenil)-2-(piridin-4-il)acrilonitrilo en forma de un aceite de color marrón (rendimiento del 57 %). EM (IEN) m/z 259,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

Etapa (b) - 3-(4-Fluorofenil)-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-5-amina: A una solución de (Z)-3-cloro-3-(4-fluorofenil)-2-(piridin-4-il)acrilonitrilo (190 mg, 0,74 mmol) en etanol (5 ml) se le añade hidrato de hidrazina (0,075 ml, 1,5 mmol). La mezcla se calienta a 100 °C durante la noche y después se enfría a temperatura ambiente. El disolvente se retira a presión reducida para proporcionar 3-(4-fluorofenil)-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-5-amina en bruto en forma de un sólido de color rojizo, que se usa directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (IEN) m/z 255,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20

Etapa (c) - 2-(4-Fluorofenil)-3-(piridin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona: A una solución de 3-(4-fluorofenil)-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-5-amina (61 mg, 0,24 mmol) en DMF (4 ml) se le añade 3-etoxiacrilato de (E)-etilo (0,053 ml, 0,37 mmol), seguido de K_2CO_3 (47 mg, 0,24 mmol). La mezcla se calienta a 110 °C durante 9 h y después se enfría a temperatura ambiente. Después de la filtración, el filtrado se concentra a presión reducida. El resto se purifica mediante cromatografía en columna para producir 50 mg de 2-(4-fluorofenil)-3-(piridin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona en forma de un sólido de color marrón (rendimiento del 68 %). EM (IEN) m/z 307,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25

Etapa (d) - 2-(4-Fluorofenil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(piridin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina: Se suspenden 2-(4-fluorofenil)-3-(piridin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (15 mg, 0,05 mmol) y K_2CO_3 (20,6 mg, 0,15 mmol) en DMF (1,0 ml) y después se añade N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) (35,8 mg, 0,1 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se añade 0,5 ml de 1-metilpiperazina y la mezcla se agita durante 2 h adicionales. Después de retirar el disolvente, el resto obtenido se purifica mediante CCF preparativa para proporcionar 5 mg de 2-(4-fluorofenil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(piridin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina en forma de un sólido de color marrón (rendimiento del 26 %). EM (IEN) m/z 389,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

35

Ejemplo 2:

Los ensayos de inhibición de la cinasa se realizan mediante el uso de γ - ^{33}P -ATP como radioligando. La cinasa objetivo es la CK1 δ humana. La K_m para el ATP y la CK1 δ se determina como 70-77 μM en Millipore. La concentración de ATP utilizada en los ensayos está dentro de 15 μM de la K_m aparente de ATP. Todos los experimentos se realizan por duplicado. Se usa estaurosporina como inhibidor de referencia interno y su CI50 se

40

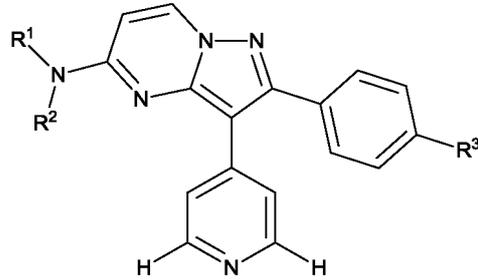
encuentra entre 3,798 μM y 34,18 μM . Los compuestos ejemplificados se someten a ensayo a 10 μM durante la selección inicial y 1 μM durante los ensayos de confirmación. El valor de CI_{50} puede convertirse en valores de K_i mediante el uso de métodos conocidos por los expertos en la materia, tales como la ecuación de Cheng-Prusoff desvelada en Hsien C. Cheng, *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods* (2002) 46: 61-71, cuyo contenido se incorpora por referencia en su totalidad.

Ejemplo 3:

En un volumen de reacción final de 25 μl , se incuba CK1 δ (5-10 mU) con MOPS 8 mM pH 7,0, EDTA 0,2 mM, KRRRALS(p)VASLPGL 200 μM , acetato de Mg 10 mM y [γ - ^{33}P -ATP] (actividad específica aproximadamente 500 cpm/pmol, concentración según se requiera). La reacción se inicia mediante la adición de la mezcla de ATP/Mg. Después de la incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detiene mediante la adición de 5 μl de una solución de ácido fosfórico al 3 %. Después se aplican 10 μl de la reacción sobre un material de filtro P30 y se lava tres veces durante 5 minutos en ácido fosfórico 75 mM y una vez en metanol antes del secado y el recuento de centelleo.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



Fórmula I

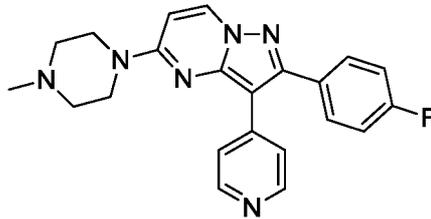
en forma libre o de sal, en la que:

- (i) R³ es halo; y
- (ii) R¹ y R² juntos forman un anillo de piperazina en el que dicha piperazina está opcionalmente sustituida con un alquilo C₁₋₆.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R³ es fluoro.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el anillo de piperazina está sustituido con un alquilo C₁₋₆, en forma libre o de sal.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es:

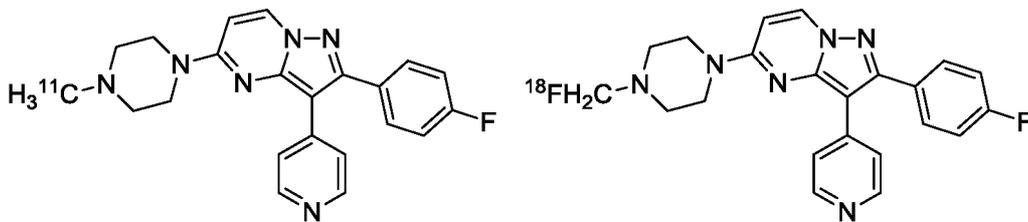


en forma libre o de sal.

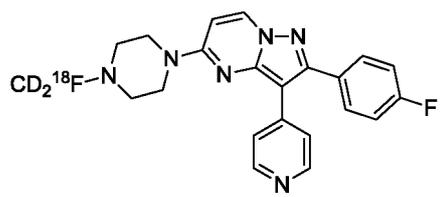
5. Un compuesto que comprende (i) un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable; y (ii) un radionúclido unido químicamente a dicho compuesto.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el radionúclido se selecciona entre Carbono 11, Flúor 18, Tecnecio 99m, Indio 111 y Yodo 123.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 o la reivindicación 6, seleccionado entre cualquiera de los siguientes:



y



en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable.

- 5 8. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, en combinación o asociación con un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en forma libre o de sal, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, para su uso en un método para el tratamiento o el tratamiento profiláctico, el control o el abordaje de un trastorno que puede beneficiarse de la inhibición de la CK1, seleccionado entre los trastornos relacionados con el estado de Tau anormalmente hiperfosforilado, el trastorno asociado a la desincronización de los ritmos circadianos, los trastornos del estado de ánimo, los trastornos depresivos o la desincronización de los ritmos circadianos asociados a la enfermedad de Alzheimer, la demencia, el síndrome de Down, la demencia frontotemporal con parkinsonismo vinculada al cromosoma 17 (DFTP-17), la esclerosis lateral amiotrófica, la degeneración corticobasal, la demencia pugilística, la enfermedad de Pick, la demencia por ovillos, los trastornos neurológicos y psiquiátricos agudos, tales como las deficiencias cerebrales posteriores a la cirugía de derivación cardíaca e injerto, el ictus, la isquemia cerebral, el traumatismo de la médula espinal, el traumatismo craneal, la hipoxia perinatal, el paro cardíaco, el daño neuronal hipoglucémico, la demencia inducida por el SIDA, la demencia vascular, las demencias mixtas, el deterioro de la memoria asociado a la edad, la corea de Huntington, el daño ocular, la retinopatía, los trastornos cognitivos, incluyendo los trastornos cognitivos asociados a la esquizofrenia y los trastornos bipolares, la enfermedad de Parkinson idiopática y la inducida por fármacos, los espasmos musculares y los trastornos asociados a la espasticidad muscular incluyendo los temblores, la epilepsia, las convulsiones, la migraña, el dolor de cabeza migrañoso, la incontinencia urinaria, la tolerancia a sustancias, la abstinencia de sustancias, la abstinencia de opiáceos, nicotina, productos del tabaco, alcohol, benzodiazepinas, cocaína, sedantes e hipnóticos, la psicosis, el deterioro cognitivo leve, el deterioro cognitivo amnésico, el deterioro cognitivo multidominio, la obesidad, la esquizofrenia, la ansiedad, el trastorno de ansiedad generalizada, el trastorno de ansiedad social, el trastorno de pánico, el trastorno de estrés postraumático, el trastorno obsesivo compulsivo, los trastornos del estado de ánimo, la depresión, la manía, los trastornos bipolares, la neuralgia del trigémino, la pérdida de audición, el tinnitus, la degeneración macular del ojo, la emesis, el edema cerebral, el dolor, los estados de dolor agudo y crónico, el dolor intenso, el dolor intratable, el dolor neuropático, el dolor postraumático, la discinesia tardía, la narcolepsia, el autismo, la enfermedad de Asperger y el trastorno de conducta en un mamífero, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz del compuesto, en forma libre o de sal, o la composición farmacéutica.
- 35 10. El compuesto, en forma libre o de sal, o la composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 9, en donde el trastorno es la enfermedad de Alzheimer, el cáncer o el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH).
- 40 11. El compuesto, en forma libre o de sal, o la composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 9, en donde el trastorno es un trastorno del sueño.
- 45 12. El compuesto, en forma libre o de sal, o la composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 11, en donde el trastorno del sueño es el síndrome de la fase del sueño avanzada, el síndrome de la fase de cambio retrasada, el síndrome del desfase horario o el trastorno del sueño por turnos de trabajo.
13. El compuesto, en forma libre o de sal, o la composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 9, en donde el trastorno es la depresión o un trastorno bipolar.
- 50 14. El compuesto, en forma libre o de sal, o la composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 13, en donde el trastorno bipolar es un trastorno bipolar I o un trastorno bipolar II.