

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 807 539**

51 Int. Cl.:

C07D 239/70 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 498/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.11.2013** **E 17195571 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2020** **EP 3299362**

54 Título: **Derivados de imidazol-piperidinilo como moduladores de la actividad de quinasa**

30 Prioridad:

16.11.2012 US 201261727250 P

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

23.02.2021

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**LAN, RUOXI;
HUCK, BAYARD;
CHEN, XIAOLING y
XIAO, YUFANG**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 807 539 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de imidazol-piperidinilo como moduladores de la actividad de quinasa

Campo de la invención

5 La invención se refiere a una serie de compuestos de imidazol-piperidinilamina que son útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, tales como cáncer, en mamíferos. También se abarca por la presente invención el uso de tales compuestos en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas en mamíferos, especialmente humanos, y composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos.

Antecedentes

10 Las proteínas quinasas constituyen una gran familia de enzimas relacionadas estructuralmente que son responsables del control de una amplia variedad de procesos de transducción de señales dentro de la célula (Hardie, G. y Hanks, S. (1995) The Protein Kinase Facts Book. I y II, Academic Press, San Diego, CA). Las quinasas pueden clasificarse en familias por los sustratos que fosforilan (por ejemplo, proteína-tirosina, proteína-serina/treonina, lípidos, etc.). Se han identificado motivos de secuencia que generalmente corresponden a cada una de estas familias de cinasas (por ejemplo, Hanks, S.K., Hunter, T., FASEB J., 9: 576-596 (1995); Knighton, et al., Science, 253: 407-414 (1991); Hiles, et al., Cell, 70: 419-429 (1992); Kunz, et al., Cell, 73: 585-596 (1993); Garcia-Bustos, et al., EMBO J., 13: 2352-2361 (1994)).

Las proteínas cinasas pueden caracterizarse por sus mecanismos de regulación. Estos mecanismos incluyen, por ejemplo, autofosforilación, transfosforilación por otras cinasas, interacciones proteína-proteína, interacciones proteína-lípido e interacciones proteína-polinucleótido. Una proteína cinasa individual puede estar regulada por más de un mecanismo.

20 Las cinasas regulan muchos procesos celulares diferentes que incluyen, pero no se limitan a, proliferación, diferenciación, apoptosis, motilidad, transcripción, traducción y otros procesos de señalización, mediante la adición de grupos fosfato a proteínas diana. Estos eventos de fosforilación actúan como interruptores de activación/desactivación moleculares que pueden modular o regular la función biológica de la proteína diana. La fosforilación de las proteínas diana se produce en respuesta a una variedad de señales extracelulares (hormonas, neurotransmisores, factores de crecimiento y diferenciación, etc.), eventos del ciclo celular, estrés ambiental o nutricional, etc. La proteína cinasa apropiada funciona en las vías de señalización activando o inactivando (ya sea directa o indirectamente), por ejemplo, una enzima metabólica, proteína reguladora, receptor, proteína citoesquelética, canal o bomba de iones, o factor de transcripción. La señalización no controlada debido al control defectuoso de la fosforilación de proteínas se ha implicado en varias enfermedades, que incluyen, por ejemplo, inflamación, cáncer, alergia/asma, enfermedades y estados del sistema inmunitario, enfermedades y estados del sistema nervioso central y angiogénesis.

35 La proteína quinasa 70S6K, la proteína quinasa ribosómica de 70 kDa p70S6K (también conocida como S6K, p70/p85 S6 quinasa, p70/p85 quinasa ribosómica S6 y pp70S6K), es un miembro de la subfamilia AGC de proteína quinasas. p70S6K es una serina-treonina quinasa que es un componente de la ruta de fosfatidilinositol 3 quinasa (PI3K)/AKT. p70S6K está aguas abajo de PI3K, y la activación se produce a través de la fosforilación en varios sitios en respuesta a numerosos mitógenos, hormonas y factores de crecimiento. La actividad de p70S6K también está bajo el control de un complejo que contiene mTOR (TORC1) ya que la rapamicina actúa inhibiendo la actividad de p70S6K. p70S6K se regula mediante los objetivos aguas abajo de PI3K AKT y PKC ζ . Akt fosforila e inactiva el TSC2, activando mTOR. Además, los estudios con alelos mutantes de p70S6K que son inhibidos por Wortmannin pero no por rapamicina sugieren que la vía PI3K puede mostrar efectos sobre p70S6K independientemente de la regulación de la actividad de mTOR.

40 La enzima p70S6K modula la síntesis de proteínas mediante la fosforilación de la proteína ribosómica S6. La fosforilación de S6 se correlaciona con la traducción aumentada de los ARNm que codifican componentes del aparato de traducción, que incluyen proteínas ribosómicas y factores de elongación de la traducción cuya expresión aumentada es esencial para el crecimiento y la proliferación celular. Estos ARNm contienen un tramo de oligopirimidina en su inicio transcripcional 5' (denominado 5'TOP), que se ha mostrado esencial para su regulación a nivel de traducción.

45 Además de su implicación en la traducción, la activación de p70S6K también se ha visto implicada en el control del ciclo celular, la diferenciación de células neuronales, la regulación de la motilidad celular y una respuesta celular importante en metástasis tumorales, la respuesta inmune y la reparación tisular. Los anticuerpos contra p70S6K anulan la entrada mitogénica de fibroblastos de rata en la fase S, lo que indica que la función p70S6K es esencial para la progresión de la fase G1 a la fase S en el ciclo celular. Además, la inhibición de la proliferación del ciclo celular en la fase G1 a S del ciclo celular por rapamicina se ha identificado como una consecuencia de la inhibición de la producción de la forma activada, hiperfosforilada de p70S6K.

55 Se apoya un papel para p70S6K en la proliferación de células tumorales y la protección de células de la apoptosis basándose en su participación en la transducción de señales del receptor del factor de crecimiento, la sobreexpresión y la activación en tejidos tumorales. Por ejemplo, los análisis Northern y Western revelaron que la amplificación del gen PS6K estaba acompañada de los correspondientes aumentos en la expresión de ARNm y proteína, respectivamente (Cancer Res. (1999) 59: 1408-11-Localización de PS6K en la región cromosómica 17q23 y determinación de su amplificación en cáncer de mama).

5 El cromosoma 17q23 se amplifica en hasta el 20% de los tumores primarios de mama, en el 87% de los tumores de mama que contienen mutaciones BRCA2 y en el 50% de los tumores que contienen mutaciones BRCA1, así como en otros tipos de cáncer como el pancreático, de vejiga y el neuroblastoma (ver M. Barlund, O. Monni, J. Kononen, R. Cornelison, J. Torhorst, G. Sauter, O.-P. Kallioniemi and Kallioniemi A., Cancer Res., 2000, 60: 5340-5346). Se ha demostrado que las amplificaciones 17q23 en cáncer de mama implican los genes PAT1, RAD51C, PS6K y SIGMA1B (Cancer Res. (2000): 60, pp. 5371-5375).

10 El gen p70S6K se ha identificado como un objetivo de amplificación y sobreexpresión en esta región, y se ha observado una asociación estadísticamente significativa entre la amplificación y el mal pronóstico. Se observó inhibición clínica de la activación de p70S6K en pacientes con carcinoma renal tratados con CCI-779 (éster de rapamicina), un inhibidor de la cinasa aguas arriba mTOR. Se notificó una asociación lineal significativa entre la progresión de la enfermedad y la inhibición de la actividad de p70S6K. En respuesta al estrés energético, el supresor tumoral LKB1 activa AMPK que fosforila el complejo TSC1/2 y le permite inactivar la vía mTOR/p70S6K. Las mutaciones en LKB1 causan el síndrome de Peutz-Jeghers (PJS), donde los pacientes con PJS tienen 15 veces más probabilidades de desarrollar cáncer que la población general. Además, 1/3 de los adenocarcinomas pulmonares albergan mutaciones inactivadoras de LKB1. P70S6K ha sido implicado en enfermedades y trastornos metabólicos. Se informó que la ausencia de p70S6K protege contra la obesidad inducida por la edad y la dieta a la vez que mejora la sensibilidad a la insulina. Un papel para p70S6K en enfermedades metabólicas y trastornos tales como obesidad, diabetes, síndrome metabólico, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperaminoacidemia e hiperlipidemia, es apoyado por los hallazgos.

20 Se dan a conocer compuestos descritos como adecuados para la inhibición de p70S6K en los documentos WO 03/064397, WO 04/092154, WO 05/054237, WO 05/056014, WO 05/033086, WO 05/117909, WO 05/039506, WO 06/120573, WO 06/136821, WO 06/071819, WO 06/131835, WO 08/140947, WO 10/056563, WO 10/093419, WO 12/013282, WO 12/016001 y WO 12/069146.

Resumen de la invención

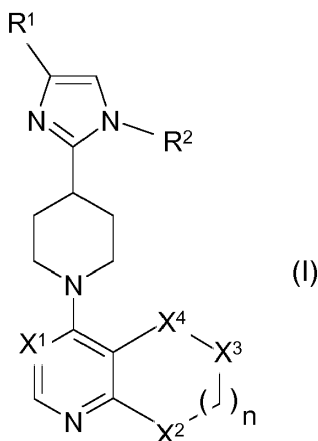
La invención proporciona compuestos de fórmula I que son útiles para tratar trastornos relacionados con p70S6K.

25 **Descripción de la invención**

Es el objeto de la presente invención proporcionar compuestos novedosos que modulen la actividad de quinasas. Esta modulación de proteína cinasas incluye, pero no se limita a, inhibición de p70S6K e inhibición de Akt útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, especialmente las relacionadas con la hiperactividad de las proteína cinasas mencionadas anteriormente, tales como cáncer en mamíferos, con propiedades farmacológicas superiores tanto con respecto a sus actividades, así como a su solubilidad, aclaramiento metabólico y características de biodisponibilidad.

30 Como resultado, esta invención proporciona nuevos derivados de imidazol-piperidino y sales, solvatos, solvatos de sales, tautómeros o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones de los mismos, que son inhibidores de quinasas y útiles en el tratamiento de las anteriores enfermedades mencionadas

35 La invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



y sales, solvatos, solvatos de sales, tautómeros o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones de los mismos,

donde:

40 X¹ es N o CH,

- X² es CH₂ o NH,
- X³ es CO,
- X⁴ es O, CH₂ o NH,
- 5 R¹ es Ar, Het, o alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, cada uno de los cuales está sustituido con 1-6 de Hal, A, fenilo, CON(R³)₂, COOR³, NHCOA, NHSO₂A, CHO, COA, SO₂N(R³)₂, SO₂A, [C(R³)₂]_pOR³, [C(R³)₂]_pN(R³)₂ y/o [C(R³)₂]_pCN;
- R² es [C(R³)₂]_pHet¹ o A,
- R³ es H o alquilo con 1, 2, 3 o 4 átomos de C,
- 10 Ar es fenilo que está no sustituido o mono, di o trisustituido por Hal, A, fenilo, CON(R³)₂, COOR³, NHCOA, NHSO₂A, CHO, COA, SO₂N(R³)₂, SO₂A, [C(R³)₂]_pOR³, [C(R³)₂]_pN(R³)₂ y/o [C(R³)₂]_pCN,
- Het es furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, indolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, indazolilo o quinolilo, que no está sustituido o es mono- di- o trisustituido por Hal, A, [C(R³)₂]_pOR³, [C(R³)₂]_pN(R³)₂, NO₂, CN, [C(R³)₂]_pCOOR³, CON(R³)₂, NR³COA, NR³SO₂A, SO₂N(R³)₂, S(O)_mA y/o O[C(R³)₂]_qN(R³)₂,
- 15 Het¹ es dihidropirrolilo, pirrolidinilo, azetidino, oxetano, tetrahidroimidazolilo, dihidropirazolilo, tetrahidropirazolilo, tetrahidrofuranilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo, piperidinilo, azepano, morfolino, hexahidropiridazinilo, hexahidropirimidinilo, [1,3]dioxolano, tetrahidropirano, piridilo o piperazinilo, que es no sustituido o mono- o disustituido por A,
- 20 A es alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, en donde uno o dos grupos CH- y/o CH₂ no adyacentes pueden ser reemplazados por N-, O- y/o átomos de S y en donde 1-7 átomos de H- pueden ser reemplazados por F o Cl,
- Hal es F, Cl, Br o I,
- cada m es independientemente 0, 1 o 2,
- cada n es independientemente 1 o 2,
- 25 cada p es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4,
- cada q es independientemente 2, 3 o 4.
- La invención también se refiere a las formas ópticamente activas (estereoisómeros), los enantiómeros, los racematos, los diastereómeros y los hidratos y solvatos de estos compuestos.
- 30 La invención también se refiere a los solvatos de las sales de los compuestos de fórmula I, por ejemplo el mono o dihidrato del hidrocloreto.
- Además, la invención se refiere a derivados farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula I.
- El término "solvatos" de los compuestos se entiende que significa aducciones de moléculas de disolvente inertes sobre los compuestos, que se forman debido a su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, mono- o dihidratos o alcoholatos.
- 35 El término "derivados farmacéuticamente aceptables" se refiere a, por ejemplo, las sales de los compuestos de acuerdo con la invención y también los denominados compuestos profármaco.
- Como se usa en este documento y a menos que se indique lo contrario, el término "profármaco" significa un derivado de un compuesto de fórmula I que puede hidrolizarse, oxidarse o reaccionar de otro modo en condiciones biológicas (in vitro o in vivo) para proporcionar un compuesto activo, particularmente un compuesto de fórmula I. Ejemplos de profármacos incluyen, pero sin limitación, derivados y metabolitos de un compuesto de fórmula I que incluyen restos biohidrolizables tales como amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidos biohidrolizables y biohidrolizables análogos de fosfato. En ciertas realizaciones, los profármacos de compuestos con grupos funcionales carboxilo son los ésteres de alquilo inferior del ácido carboxílico. Los ésteres de carboxilato se forman convenientemente esterificando cualquiera de los restos de ácido carboxílico presentes en la molécula. Los profármacos normalmente pueden prepararse usando métodos bien conocidos, tales como los descritos por Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6^a ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley) y Design and Application of Prodrugs (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers GmH).
- 40
- 45

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

5 Además, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" indica una cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido esta cantidad, tiene la siguiente consecuencia:

tratamiento mejorado, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, síndrome, estado, dolencia, trastorno o efectos secundarios o también la reducción en el avance de una enfermedad, dolencia o trastorno.

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

10 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.

Estas son en particular preferiblemente mezclas de compuestos estereoisoméricos.

15 "Tautómeros" se refiere a formas isoméricas de un compuesto que están en equilibrio entre sí. Las concentraciones de las formas isoméricas dependerán del entorno en el que se encuentre el compuesto y pueden ser diferentes dependiendo de, por ejemplo, si el compuesto es un sólido o está en una solución orgánica o acuosa.

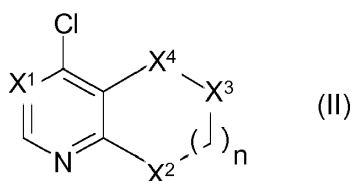
Los metabolitos de los compuestos de la presente invención también están dentro del alcance de la presente invención.

20 Cuando puede producirse tautomería, por ejemplo, tautomería cetoenólica, de compuestos de la presente invención o sus profármacos, las formas individuales, por ejemplo, la forma ceto o enol, se reivindican por separado y juntas como mezclas en cualquier proporción. Lo mismo se aplica a los estereoisómeros, por ejemplo, enantiómeros, isómeros cis/trans, confórmeros y similares. Si se desea, los isómeros pueden separarse por métodos bien conocidos en la técnica, por ejemplo por cromatografía de líquidos. Lo mismo se aplica a los enantiómeros, por ejemplo, mediante el uso de fases estacionarias quirales. Adicionalmente, los enantiómeros pueden aislarse convirtiéndolos en diastereómeros, es decir, acoplándolos con un compuesto auxiliar enantioméricamente puro, separación posterior de los diastereómeros resultantes y escisión del residuo auxiliar. Alternativamente, cualquier enantiómero de un compuesto de la presente invención puede obtenerse a partir de síntesis estereoselectiva usando materiales de partida ópticamente puros

El término "sustituido" preferiblemente se refiere a la sustitución por los sustituyentes mencionados anteriormente, donde es posible una pluralidad de diferentes grados de sustitución, a menos que se indique lo contrario.

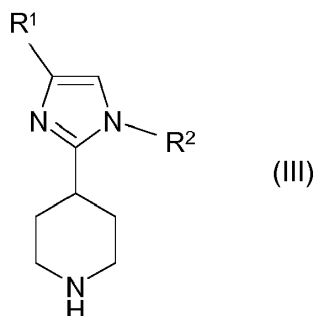
Todas las sales, derivados, solvatos, solvatos de sales y estereoisómeros fisiológicamente aceptables de estos compuestos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, también están de acuerdo con la invención.

30 La invención se refiere a los compuestos de fórmula I y sales de los mismos y a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula I y sales farmacéuticamente que pueden usarse, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de los mismos, caracterizados porque a) un compuesto de fórmula (II)



en la que X¹, X², X³, X⁴ y n tienen los significados indicados en la fórmula I,

35 se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (III)



en la que R¹ y R² tienen los significados indicados en la fórmula I, y/o

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

Por encima y por debajo, los radicales R^1 , R^2 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 y n tienen los significados indicados para la fórmula I, a menos que se indique expresamente lo contrario.

5 "A" denota alquilo, este es no ramificado (lineal) o ramificado, y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono. "A" significa preferiblemente metilo, además, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o tert-butilo, además también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, además preferiblemente, por ejemplo, trifluorometilo.

10 "A" significa muy en particular preferiblemente alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1,1,1-trifluoroetilo.

Además, "A" denota, por ejemplo, CH_2OCH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, CH_2NHCH_2 o NHCH_2CH_3 .

X^1 indica N o CH, en particular preferiblemente N.

X^2 indica CH_2 o NH, en particular preferiblemente NH.

R^3 indica H o alquilo que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de C, en particular preferiblemente H o metilo.

15 Ar denota, por ejemplo, o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-tert-butilfenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-nitrofenilo, o-, m- o p-aminofenilo, o-, m- o p-(N-metilamino)fenilo, o-, m- o p-(N-metilaminocarbonil)fenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-etoxifenilo, o-, m- o p-etoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilamino)fenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilaminocarbonil)fenilo, o-, m- o p-(N-etilamino)fenilo, o-, m- o p-(N,N-dietilamino)fenilo, o-, m- o p-fluorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-(metilsulfonamido)fenilo, o-, m- o p-(metilsulfonil)fenilo, o-, m- o p-cianofenilo, o-, m- o p-carboxifenilo, o-, m- o p-metoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-formilfenilo, o-, m- o p-acetilfenilo, o-, m- o p-aminosulfonilfenilo, o-, m- o p-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenilo, o-, m- o p-[3-(N,N-dietilamino)propoxi]fenilo, aún más preferentemente 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,4- o 2,5-dinitrofenilo, 2,5- o 3,4-dimetoxifenilo, 3-nitro-4-clorofenilo, 3-amino-4-cloro-, 2-amino-3-cloro-, 2-amino-4-cloro-, 2-amino-5-cloro o 2-amino-6-clorofenilo, 2-nitro-4-N,N-dimetilamino o 3-nitro-4-N,N-dimetilaminofenilo, 2,3-diaminofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-hidroxi-3,5-diclorofenilo, p- yodofenilo, 3,6-dicloro-4-aminofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 4-fluoro-3-metilfenilo, 4-fluoro-3-trifluorometilfenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro- 4-bromofenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-amino-6-metilfenilo, 3-cloro-4- acetamidofenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo.

30 Además, Ar denota preferiblemente fenilo que está no sustituido o mono o disustituido por Hal y/o A.

Particularmente, Ar designa preferiblemente 4-fluoro-3-trifluorometil-fenilo.

Het preferiblemente denota piridilo o pirimidilo, que no está sustituido o está monosustituido por Hal y/o A.

Het¹ preferiblemente indica pirrolidinilo, azetidínilo o piperidinilo.

Hal indica preferiblemente F, Cl o Br, pero también I, en particular preferiblemente F o Cl.

35 Por toda la invención, todos los radicales que aparecen más de una vez pueden ser idénticos o diferentes, es decir son independientes entre sí.

Los compuestos de la fórmula I pueden tener uno o más centros quirales y por tanto pueden aparecer en diversas formas estereoisoméricas. La fórmula I abarca todas esas formas.

40 Por consiguiente, la invención se refiere, en particular, a los compuestos de fórmula I en los que al menos uno de dichos radicales tiene uno de los significados preferidos indicados anteriormente. Algunos grupos preferidos de compuestos pueden expresarse mediante las siguientes subfórmulas la a le, que se ajustan a la fórmula I y en las que los radicales no designados en mayor detalle tienen el significado indicado para la fórmula I, pero en los que

en la R^3 es H o metilo;

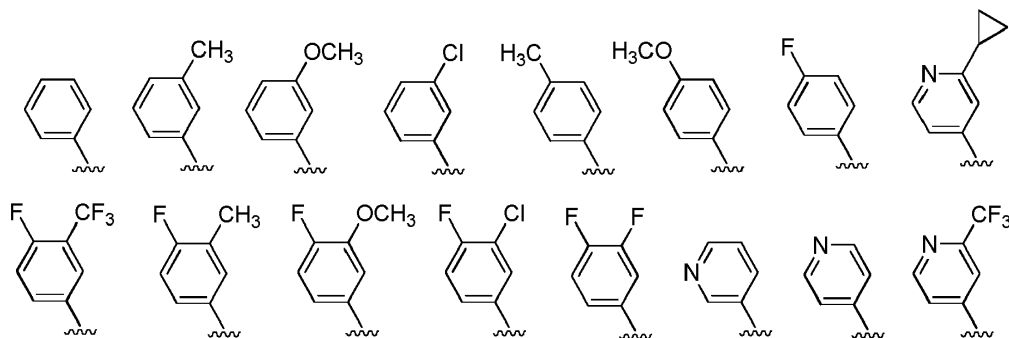
en lb Ar es fenilo que está no sustituido o mono o disustituido por Hal y/o A;

45 en lc Het es piridilo o pirimidilo, que no está sustituido o está monosustituido por A;

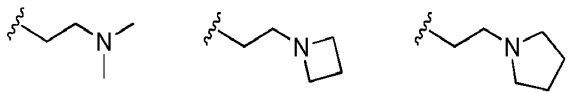
en ld Het¹ es pirrolidinilo, azetidínilo o piperidinilo;

y sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

En ciertas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas presentadas en el presente documento en la que R¹ se selecciona de entre los siguientes: CF₃,

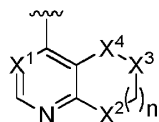


5 En ciertas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas presentadas en el presente documento en la que R² se selecciona de entre los siguientes:

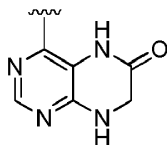


En ciertas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas presentadas en el presente documento en la que el anillo

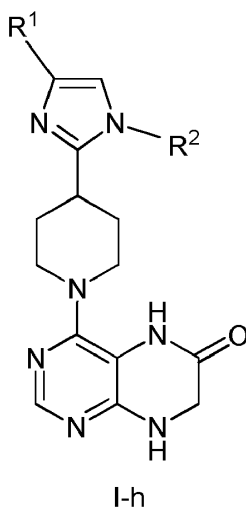
10



es



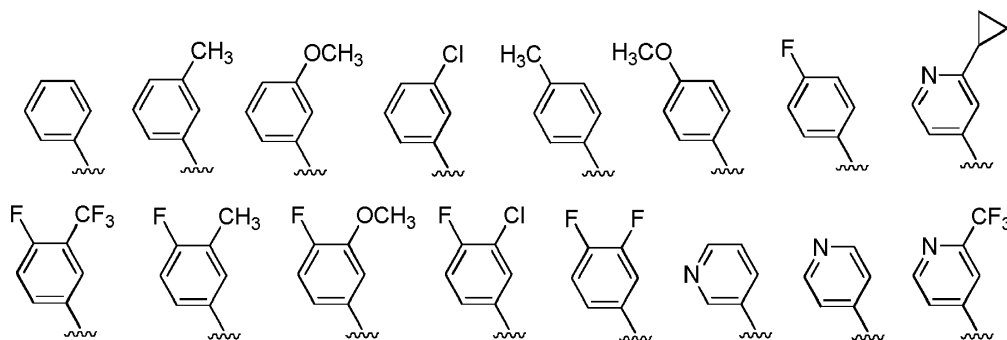
En ciertas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de fórmula I-h:



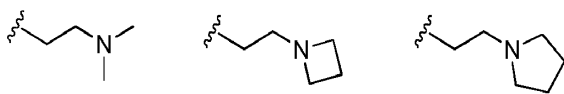
15 y sales, solvatos, solvatos de sales, tautómeros o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones de los mismos,

en la que R¹ y R² son tal como se definieron anteriormente.

En ciertas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de fórmula I-h, en la que R¹ se selecciona de los siguientes: CF₃,



En ciertas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de fórmula I-h, en la que R^2 se selecciona de los siguientes:



5

Los compuestos de la fórmula I y también los materiales de partida para su preparación, además, se preparan por métodos conocidos en sí mismos, tal como se describe en la bibliografía (por ejemplo, en los trabajos estándar, tales como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Métodos de Química Orgánica], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), para ser precisos. También puede prepararse en el presente documento variantes conocidas en sí mismas que no se mencionan en el presente documento con mayor detalle.

10

Los compuestos de partida de las fórmulas II y III son conocidos generalmente. Sin embargo, si son novedosas, pueden prepararse por métodos conocidos per se.

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

15

La reacción se lleva a cabo generalmente en condiciones conocidas por los expertos en la técnica y que son conocidas y adecuadas para dicha reacción.

Dependiendo de las condiciones usadas, el tiempo de reacción está entre unos pocos minutos y 14 días, la temperatura de reacción está entre aproximadamente 0° y 160° , normalmente entre 20° y 150° , en particular entre aproximadamente 60° y aproximadamente 140° .

20

La reacción se lleva a cabo generalmente en presencia de un agente de unión a ácido, preferiblemente una base orgánica, tal como DIPEA, trietilamina, dimetilanimilina, piridina o quinolina.

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

25

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

30

Además, los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse preferiblemente ciclando un compuesto de la fórmula IV. La reacción se lleva a cabo generalmente en condiciones conocidas por los expertos en la técnica y que son conocidas y adecuadas para dicha reacción.

35

Dependiendo de las condiciones usadas, el tiempo de reacción está entre unos pocos minutos y 14 días, la temperatura de reacción está entre aproximadamente 0° y 160° , normalmente entre 20° y 150° , en particular entre aproximadamente 60° y aproximadamente 140° .

40

Ejemplos de disolventes inertes adecuados son hidrocarburos, tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, tales como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o terc-butanol; éteres, tales como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres de glicol, tales como monometil o monoetil éter de etilenglicol, dimetil éter de etilenglicol (diglima); cetonas, tales como acetona o butanona; amidas, tales como

acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos, tales como acetonitrilo; sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos, tales como ácido fórmico o ácido acético; compuestos nitro, tales como nitrometano o nitrobenzeno; ésteres, tales como acetato de etilo, o mezclas de dichos disolventes. Se da preferencia particular a etanol.

5 **Sales farmacéuticas y otras formas**

Dichos compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar en su forma final no salina. Por otro lado, la presente invención también abarca el uso de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, que pueden derivarse de diversos ácidos y bases orgánicas e inorgánicas mediante procedimientos conocidos en la técnica. Las formas de sal farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I se preparan en su mayor parte por métodos convencionales. Si el compuesto de la fórmula I contiene un grupo carboxilo, se puede formar una de sus sales adecuadas haciendo reaccionar el compuesto con una base adecuada para dar la correspondiente sal de adición básica. Tales bases son, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino, 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. Se incluyen asimismo las sales de aluminio de los compuestos de fórmula I. En el caso de determinados compuestos de fórmula I, pueden sales de adición de ácido tratando estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo haluros de hidrógeno, tales como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno, otros ácidos minerales y sales correspondientes de los mismos, tales como sulfato, nitrato o fosfato y similares, y alquil y monoarilsulfonatos, tales como etanosulfonato, toluenosulfonato y bencenosulfonato, y otros ácidos orgánicos y sales correspondientes de los mismos, tales como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. Por consiguiente, las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I incluyen los siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, alcanfor, canforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentano propionato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, galacturato (del ácido múcico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, palmoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, pero esto no representa una restricción.

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

Los compuestos de la presente invención que contienen grupos básicos que contienen nitrógeno pueden cuaternizarse usando agentes tales como haluros de alquilo(C₁-C₄), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y tert-butilo; di(C₁-C₄) alquilsulfatos, por ejemplo dimetil, dietil y diamil sulfato; haluros de alquilo (C₁₀-C₁₈), por ejemplo, cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; y haluros de aril(C₁-C₄) alquilo, por ejemplo cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Tanto los compuestos solubles en agua como en aceite de acuerdo con la invención se pueden preparar usando tales sales.

Las sales farmacéuticas mencionadas anteriormente que son preferidas incluyen acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, hidrocloreuro, hidrobromuro, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trometamina, pero esto no pretende representar una restricción.

Se da preferencia particular a hidrocloreuro, dihidrocloreuro, hidrobromuro, maleato, mesilato, fosfato, sulfato y succinato.

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

Como se mencionó, las sales de adición básica 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.

5 Las sales de adición básica de 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, provocando la formación de la sal de una manera convencional. El ácido libre se puede regenerar poniendo la forma de sal en contacto con un ácido y aislando el ácido libre de una manera convencional. Las formas de ácido libre difieren en un cierto aspecto de las formas de sal correspondientes de las mismas con respecto a ciertas propiedades físicas, tales como la solubilidad en disolventes polares; para los fines de la invención, sin embargo, las sales corresponden por lo demás a las respectivas formas de ácido libre 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 de sales múltiples típicas incluyen, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y trihidrocloruro, pero esto no pretende representar una restricción.

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

Isótopos

25 Además, se pretende que un compuesto de la fórmula I incluya formas marcadas con isótopos del mismo. Una forma marcada con isótopos de un compuesto de fórmula I es idéntica a este compuesto, aparte del hecho de que uno o más átomos del compuesto se han reemplazado por un átomo o átomos que tienen una masa atómica o un número másico que difiere de la masa atómica o número másico del átomo que habitualmente se produce de manera natural. Los ejemplos de isótopos que están disponibles comercialmente y que pueden incorporarse en un compuesto de fórmula I por 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. Se pretende que un compuesto de la fórmula I, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los dos que contenga uno o más de los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos sea parte de la presente invención. Un compuesto marcado con isótopo de la fórmula I puede usarse de varias maneras beneficiosas. Por ejemplo, un compuesto marcado con isótopo de fórmula I en el que, por ejemplo, se ha incorporado un radioisótopo, tal como ^3H o ^{14}C , es adecuado para ensayos de distribución de tejido de sustrato y/o medicamento. Estos radioisótopos, es decir, tritio (^3H) y carbono-14 (^{14}C), se prefieren particularmente debido a su preparación sencilla y excelente detectabilidad. La incorporación de isótopos más pesados, por ejemplo, deuterio (^2H), en un compuesto de fórmula I tiene ventajas terapéuticas debido a la mayor estabilidad metabólica de este compuesto marcado con isótopo. Una estabilidad metabólica más alta se traduce directamente en una vida media in vivo aumentada o dosificaciones más bajas, que en la mayoría de las circunstancias representarían una realización preferida de la presente invención. Un compuesto marcado con isótopos de fórmula I habitualmente puede prepararse llevando a cabo los procedimientos dados a conocer en los esquemas de síntesis y la descripción relacionada, en la parte de ejemplos y en la parte de preparación en el presente texto, reemplazando un reactivo no marcado con isótopos por un reactivo marcado con isótopos fácilmente disponible.

45 También puede incorporarse deuterio (^2H) en un compuesto de fórmula I con el fin de manipular el metabolismo oxidativo del compuesto por medio del efecto de isótopo cinético primario. El efecto de isótopo cinético primario es un cambio en la velocidad de una reacción química que resulta del intercambio de núcleos isotópicos, lo que a su vez está provocado por el cambio en las energías del estado fundamental necesarias para la formación de enlaces covalentes después de este intercambio isotópico. El intercambio de un isótopo más pesado por lo general da como resultado una disminución de la energía del estado fundamental para un enlace químico y, por lo tanto, provoca una reducción en la velocidad de rotura del enlace que limita la velocidad. Si la ruptura del enlace se produce en o en las proximidades de una región de punto de silla a lo largo de la coordenada de una reacción de múltiples productos, las razones de distribución de productos pueden alterarse sustancialmente. Para explicación: si se une deuterio a un átomo de carbono a una posición que no puede intercambiarse, las diferencias de velocidad de $k_M/k_D = 2-7$ son típicas. Si esta diferencia de velocidad se aplica con éxito a un compuesto de la fórmula I que es susceptible a la oxidación, el perfil de este compuesto in vivo puede modificarse drásticamente y dar como resultado propiedades farmacocinéticas mejoradas.

Al descubrir y desarrollar agentes terapéuticos, la persona experta en la técnica intenta optimizar los parámetros farmacocinéticos mientras retiene las propiedades deseables in vitro. Es razonable suponer que muchos compuestos con perfiles farmacocinéticos pobres son susceptibles al metabolismo oxidativo. Los ensayos microsómicos hepáticos in vitro actualmente disponibles proporcionan información valiosa sobre el curso del metabolismo oxidativo de este tipo, que a su

vez permite el diseño racional de compuestos deuterados de la fórmula I con estabilidad mejorada a través de la resistencia a dicho metabolismo oxidativo. Se obtienen así mejoras significativas en los perfiles farmacocinéticos de los compuestos de la fórmula I, y pueden expresarse cuantitativamente en cuanto a aumentos en la semivida in vivo ($t/2$), concentración al efecto terapéutico máximo (C_{max}), área bajo la curva de respuesta a la dosis (AUC) y F; y en cuanto a costes reducidos de aclaramiento, dosis y materiales.

Lo siguiente pretende ilustrar lo anterior: un compuesto de la fórmula I que tiene múltiples sitios potenciales de ataque para el metabolismo oxidativo, por ejemplo, átomos de hidrógeno bencilicos y átomos de hidrógeno unidos a un átomo de nitrógeno, se prepara como una serie de análogos en el cual diversas combinaciones de átomos de hidrógeno son reemplazadas por átomos de deuterio, de modo que algunos, la mayoría o todos estos átomos de hidrógeno han sido reemplazados por átomos de deuterio. Las determinaciones de la semivida permiten una determinación favorable y precisa de la medida en que ha mejorado la mejora en la resistencia al metabolismo oxidativo. De esta forma, se determina que la vida media del compuesto original se puede extender hasta en un 100% como resultado del intercambio de este tipo de deuterio con hidrógeno.

El intercambio de deuterio-hidrógeno en un compuesto de la fórmula I también se puede usar para lograr una modificación favorable del espectro de metabolitos del compuesto de partida para disminuir o eliminar metabolitos tóxicos indeseados. Por ejemplo, si surge un metabolito tóxico a través de la escisión oxidativa del enlace carbono-hidrógeno (CH), puede suponerse razonablemente que el análogo deuterado disminuirá o eliminará en gran medida la producción del metabolito no deseado, incluso si la oxidación particular no es una etapa determinante de la velocidad. Puede encontrarse información adicional sobre el estado de la técnica con respecto al intercambio de hidrógeno-deuterio, 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.

Como la actividad farmacéutica de los racematos o estereoisómeros de los compuestos de acuerdo con la invención puede diferir, puede ser deseable usar los enantiómeros. En estos casos, el producto final o incluso los productos intermedios pueden separarse en compuestos enantioméricos mediante medidas químicas o físicas conocidas por el experto en la técnica o incluso emplearse como tales en la síntesis.

En el caso de aminas racémicas, se forman diastereómeros a partir de la mezcla por reacción con un agente de resolución ópticamente activo. Ejemplos de agentes de resolución adecuados son ácidos ópticamente activos, tales como las formas R y S de ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico, aminoácidos N-prottegidos adecuados (por ejemplo, N-benzoilprolina o N-benceno-sulfonilprolina), o los diversos ácidos canforsulfónicos ópticamente activos. También es ventajosa la resolución del enantiómero cromatográfico con la ayuda de un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina, triacetato de celulosa u otros derivados de carbohidratos o polímeros de metacrilato derivados quirales inmovilizados en gel de sílice). Los eluyentes adecuados para este fin son mezclas de disolventes acuosos o alcohólicos, tales como, por ejemplo, hexano/isopropanol/acetronitrilo, por ejemplo en la relación 82:15:3. Un método para la resolución de racematos que contienen grupos éster (por ejemplo, ésteres de acetilo) es el uso de enzimas, en particular esterasas.

Además, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de la fórmula I y/o sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, y opcionalmente excipientes y/o adyuvantes. "Composición farmacéutica" significa uno o más ingredientes activos, y uno o más ingredientes inertes que constituyen el transportador, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación, complejación o agregación de dos o más de los mismos, los ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición preparada mezclando un compuesto de la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable.

Una composición farmacéutica de la presente invención puede comprender adicionalmente uno o más de otros compuestos como ingredientes activos, tales como uno o más compuestos adicionales de la presente invención, o un compuesto de profármaco u otros inhibidores de p70S6K.

Las composiciones farmacéuticas incluyen composiciones adecuadas para administración oral, rectal, tópica, parenteral (que incluye subcutánea, intramuscular e intravenosa), ocular (oftálmica), pulmonar (inhalación nasal o bucal) o nasal, aunque la ruta más adecuada en cualquier caso dado dependerá de la naturaleza y la gravedad de las condiciones que se tratan y de la naturaleza del ingrediente activo. Pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia.

En una realización, dichos compuestos y composición farmacéutica son para el tratamiento de cáncer tales como cerebro, pulmón, colon, epidermoide, células escamosas, vejiga, gástrico, pancreático, de mama, cabeza, cuello, renal, riñón, hígado, ovario, próstata, colorrectal, uterino, rectal, esofágico, testicular, ginecológico, cáncer de tiroides, melanoma, neoplasias malignas hematológicas como leucemia mielógena aguda, mieloma múltiple, leucemia mielógena crónica, leucemia mielóide, glioma, sarcoma de Kaposi o cualquier otro tipo de tumor o tumores líquidos. Preferiblemente, el cáncer a tratar se elige entre cáncer de mama, colorrectal, de pulmón, de próstata o de páncreas o glioblastoma.

Los trastornos de ejemplo tratados por los compuestos de la invención incluyen cáncer de próstata, cáncer de tiroides, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de próstata, tumores pituitarios, carcinoma de vejiga, mama, colon (por ejemplo, carcinomas colorrectales como adenocarcinoma de colon y adenoma de colon), riñón, epidermis, hígado, pulmón, por ejemplo, adenocarcinoma, cáncer de pulmón de células pequeñas y carcinomas de pulmón de células no pequeñas, esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, por ejemplo carcinoma pancreático exocrino, estómago, cuello uterino, endometrio, tiroides, próstata o piel, por ejemplo carcinoma de células escamosas; un tumor hematopoyético de linaje linfóide, por ejemplo, leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin; linfoma de células pilosas, o linfoma de Burkett; un tumor hematopoyético de linaje mielóide, por ejemplo leucemias, leucemias mielógenas agudas y crónicas, síndrome mieloproliferativo, síndrome mielodisplásico o leucemia promielocítica; mieloma múltiple; cáncer folicular de tiroides; un tumor de origen mesenquimal, por ejemplo fibrosarcoma o rhabdomyosarcoma; un tumor del sistema nervioso central o periférico, por ejemplo, astrocitoma, neuroblastoma, glioma o schwannoma; melanoma; seminoma; teratocarcinoma; osteosarcoma; xeroderma pigmentoso; keratoctanthoma; cáncer folicular de tiroides; o el sarcoma de Kaposi.

En ciertas realizaciones, el trastorno es cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer cervical, cáncer de colon, cáncer de epidermis, cáncer de vejiga, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, tumores pituitarios, cáncer de esófago, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de estómago, cáncer de tiroides, leucemia, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células pilosas, linfoma de Burkett, leucemias mielógenas agudas y crónicas, síndrome mieloproliferativo, síndrome mielodisplásico, leucemia promielocítica; mieloma múltiple, cáncer folicular tiroideo; astrocitoma, neuroblastoma, glioma, schwannoma, melanoma o sarcoma de Kaposi.

En ciertas realizaciones, el trastorno es mieloma múltiple, trastornos mieloproliferativos, cáncer de endometrio, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer gástrico, cáncer colorrectal y carcinoma oral de células escamosas. En ciertas realizaciones, el trastorno es mieloma múltiple, cáncer de vejiga, cáncer de cuello uterino, cáncer de próstata, carcinomas de tiroides, cáncer de pulmón, cáncer de mama o cáncer de colon.

La invención también se refiere al uso de compuestos de acuerdo con la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas relacionadas con la hiperactividad de p70S6K, así como a enfermedades moduladas por la cascada de p70S6K en mamíferos, o trastornos mediados por proliferación aberrante, como cáncer e inflamación.

La invención también se refiere a un compuesto o composición farmacéutica para tratar una enfermedad relacionada con vasculogénesis o angiogénesis en un mamífero que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En una realización, dicho compuesto o composición farmacéutica es para tratar una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en angiogénesis tumoral, enfermedad inflamatoria crónica tal como artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, aterosclerosis, enfermedades de la piel tales como psoriasis, eczema y escleroderma, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro y degeneración macular relacionada con la edad.

Esta invención también se refiere a un compuesto o composición farmacéutica para inhibir el crecimiento anormal de células en un mamífero que comprende una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad de otro anticáncer terapéutico, en el que las cantidades del compuesto, sal, solvato o profármaco y del agente quimioterapéutico son eficaces en conjunto para inhibir el crecimiento celular anormal. Muchos agentes terapéuticos contra el cáncer son actualmente conocidos en la técnica. En una realización, el agente terapéutico anticancerígeno es un agente quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalados, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, antihormonas, inhibidores de la angiogénesis y antiandrógenos. En otra realización, el agente terapéutico anticancerígeno es un anticuerpo seleccionado del grupo que consiste en bevacizumab, anticuerpos específicos de CD40, chTNT-1/B, denosumab, zanolimumab, anticuerpos específicos de IGF1R, lantuzumab, edrecolomab, WX G250, rituximab, ticilimumab, trastuzumab y cetuximab. En otra realización, el agente terapéutico anticancerígeno es un inhibidor de otra proteína quinasa, tal como Akt, Axl, Aurora A, Aurora B, dyrk2, epha2, fgfr3, igf1r, IKK2, JNK3, Vegfr1, Vegfr2, Vegfr3 (también conocido como Flt-4), KDR, MEK, MET, Plk1, RSK1, Src, TrkA, Zap70, cKit, bRaf, EGFR, Jak2, PI3K, NPM-AIk, c-Abl, BTK, FAK, PDGFR, TAK1, LimK, Flt -3, PDK1 y Erk.

Los compuestos descritos de la fórmula I se pueden administrar en combinación con otros agentes terapéuticos conocidos, que incluyen agentes anticancerígenos. Como se usa aquí, el término "agente anticancerígeno" se refiere a cualquier agente que se administre a un paciente con cáncer para el tratamiento del cáncer.

El tratamiento anticancerígeno definido anteriormente se puede aplicar como una monoterapia o puede implicar, además de los compuestos de fórmula I divulgados aquí, cirugía convencional o radioterapia o terapia médica. Tal terapia medicinal, por ejemplo una quimioterapia o una terapia dirigida, puede incluir uno o más, pero preferiblemente uno, de los siguientes agentes antitumorales:

- Agentes alquilantes: tales como altretamina, bendamustina, busulfán, carmustina, clorambucilo, clormetina, ciclofosfamida, dacarbazina, ifosfamida, improsulfán, tosilato, lomustina, melfalán, mitobronitol, mitolactol, nimustina, ranimustina, temozolomida, tiotepa, treosulfan, mecloretamina, carboquona; apaziquona, fotemustina, glufosfamida, palifosfamida, pipobroman, trofosfamida, uramustina, TH-302⁴, VAL-083⁴;
- 5 Compuestos de platino: tales como carboplatino, cisplatino, eptaplatino, hidrato de miriplatino, oxaliplatino, lobaplatino, nedaplatino, picoplatino, satraplatino; lobaplatino, nedaplatino, picoplatino, satraplatino;
- Agentes que alteran el ADN: tales como amrubicina, bisantreno, decitabina, mitoxantrona, procarbazona, trabectedina, clofarabina; amsacrina, brostallicin, pixantrona, laromustina^{1,3};
- 10 Inhibidores de topoisomerasa: tales como etopósido, irinotecán, razoxano, sobuzoxano, tenipósido, topotecán; amonafida, belotecán, acetato de elliptinio, voreloxina;
- Modificadores de microtúbulos: tales como cabazitaxel, docetaxel, eribulina, ixabepilona, paclitaxel, vinblastina, vincristina, vinorelbina, vindesina, vinflunina; fosbretabulina, tesetaxel;
- Antimetabolitos: tales como asparaginasa³, azacitidina, levofolinato de calcio, capecitabina, cladribina, citarabina, encitabina, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo, gemcitabina, mercaptopurina, metotrexato, nelarabina, pemetrexed, pralatrexato, azatioprina, tioguanina, carmofur; doxifluridina, elaciterabina, raltitrexed, sapacitabina, tegafur^{2,3}, trimetrexato;
- 15 Antibióticos contra el cáncer: tales como bleomicina, dactinomicina, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina, levamisol, miltefosina, mitomicina C, romidepsina, estreptozocina, valrubicina, zinostatina, zorrubicina, daunorubicina, plicamicina; aclarrubicina, peplomicina, pirarrubicina;
- Hormonas/Antagonistas: como abarelix, abiraterona, bicalutamida, buserelina, calusterona, clorotrianisene, degarelix, dexametasona, estradiol, flucortolona fluoximesterona, flutamida, fulvestrant, goserelina, histrelina, leuprorelina, megestrol, mitotano, nafarelina, nandrolona, nilutamida, octreotida, prednisolona, raloxifeno, tamoxifeno, tirotrina alfa, toremifeno, trilostano, triptorelina, dietilestilbestrol; acolbifeno, danazol, deslorelina, epitostanol, orteronel, enzalutamida^{1,3};
- 20 Inhibidores de la aromatasa: tales como aminoglutetimida, anastrozol, exemestano, fadrozol, letrozol, testolactona; formestano;
- 25 Inhibidores de quinasas de molécula pequeña: tales como crizotinib, dasatinib, erlotinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, regorafenib, ruxolitinib, sorafenib, sunitinib, vandetanib, vemurafenib, bosutinib, gefitinib, axitinib; afatinib, alisertib, dabrafenib, dacomitinib, dinaciclib, dovitinib, enzastaurina, nintedanib, lenvatinib, linifanib, linsitinib, masitinib, midostaurina, motesanib, neratinib, orantinib, perifosina, ponatinib, radotinib, rigosertib, tipifarnib, tivantinib, tivozanib, trametinib, pimasertib, brivanib alaninato, cediranib, apatinib⁴, cabozantinib S-malato^{1,3}, ibrutinib^{1,3}, icotinib⁴, buparlisib², cipatinib⁴, cobimetinib^{1,3}, idelalisib^{1,3}, fedratinib¹, XL-647⁴;
- 30 Fotosensibilizadores: como metoxsalen³; porfímero de sodio, talaporfina, temoporfina;
- Anticuerpos: como alemtuzumab, besilesomab, brentuximab vedotin, cetuximab, denosumab, ipilimumab, ofatumumab, panitumumab, rituximab, tositumomab, trastuzumab, bevacizumab, pertuzumab^{2,3}; catumaxomab, elotuzumab, epratuzumab, farletuzumab, mogamulizumab, necitumumab, nimotuzumab, obinutuzumab, ocaratuzumab, oregovomab, ramucirumab, rilotumumab, siltuximab, tocilizumab, zalutumumab, zanolimumab, matuzumab, dalotuzumab^{1,2,3}, onartuzumab^{1,3}, racotumomab¹, tabalumab^{1,3}, EMD-525797⁴, nivolumab^{1,3};
- 35 Citoquinas: como aldesleucina, interferón alfa², interferón alfa2a³, interferón alfa2b^{2,3}; celmoleucina, tasonermina, teceleukina, oprelvequina^{1,3}, interferón beta-1a⁴ recombinante;
- 40 Conjugados de fármacos: tales como denileucina diftito, ibritumomab tiuxetan, iobenguano 1123, prednimustina, trastuzumab emtansina, estramustina, gemtuzumab, ozogamicina, aflibercept;
- cintredicina besudotox, edotreotídeo, inotuzumab ozogamicina, naptumomab estafenatox, oportuzumab monatox, tecnécio (99mTc) arcitumomab^{1,3}, vintafolida^{1,3};
- Vacunas: como sipuleucel³; vitespen³, emepepimut-S³, oncoVAX⁴, rindopepimut³, troVax⁴, MGN-1601⁴, MGN-1703⁴; y
- 45 Varios: alitretinoína, bexaroteno, bortezomib, everolimus, ácido ibandrónico, imiquimod, lenalidomida, lentinan, metirosina, mifamurtida, ácido pamidrónico, pegaspargasa, pentostatina, sipuleucel³, sizofiran, tamibaroteno, temsirolimus, talidomida, tretinoína, vismodegib, ácido zoledrónico, vorinostat; celecoxib, cilengitide, entinostat, etanidazole, ganetespib, idronoxil, iniparib, ixazomib, lonidamine, nimorazole, panobinostat, peretinoin, plitidepsin, pomalidomide, procodazol, ridaforolimus, tasquinimod, telotristat, timalfasin, tirapazamina, tosedostat, trabedersen, ubenimex, valsopodar, gencicina⁴, picibanil⁴, reolisina⁴, clorhidrato de retaspimicina^{1,3}, trebananib^{2,3}, virulizina⁴, carfilzomib^{1,3}, endostatina⁴, immucothel⁴, belinostat³, MGN-1703⁴. (1 Prop. INN (Denominación común internacional); 2Rec. INN (Denominaciones comunes internacionales recomendados); 3USAN (Nombre adoptado de los Estados Unidos); 4 no INN).
- 50

Esta invención se refiere además a compuestos para uso en un método para inhibir el crecimiento celular anormal en un mamífero o tratar un trastorno hiperproliferativo que comprende administrar al mamífero una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con radioterapia, en el que las cantidades del compuesto, sal, solvato, o profármaco, está en combinación con la terapia de radiación efectiva para inhibir el crecimiento celular anormal o tratar el trastorno hiperproliferativo en el mamífero. Las técnicas para administrar radioterapia son conocidas en la técnica, y estas técnicas se pueden usar en la terapia de combinación descrita en este documento. La administración de un compuesto de la invención en esta terapia de combinación se puede determinar como se describe en este documento. Se cree que los compuestos de la presente invención pueden hacer que las células anormales sean más sensibles al tratamiento con radiación con el objetivo de matar y/o inhibir el crecimiento de tales células.

Por consiguiente, esta invención se refiere además a compuestos para uso en un método para sensibilizar células anormales en un mamífero para el tratamiento con radiación que comprende administrar al mamífero una cantidad de un compuesto de la presente invención o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, cuya cantidad es efectiva sensibilizando las células anormales al tratamiento con radiación. La cantidad del compuesto, sal o solvato en este método se puede determinar de acuerdo con los medios para determinar las cantidades efectivas de dichos compuestos descritos en este documento. La invención también se refiere a un método para inhibir el crecimiento celular anormal en un mamífero que comprende una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, un profármaco del mismo, o un derivado marcado isotópicamente del mismo, y una cantidad de una o más sustancias seleccionadas de agentes antiangiogénicos, inhibidores de la señal de transducción y agentes antiproliferativos.

En el uso práctico, los compuestos de la presente invención se pueden combinar como el ingrediente activo en mezcla íntima con un vehículo farmacéutico de acuerdo con las técnicas de composición farmacéutica convencionales. El vehículo puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración, por ejemplo, oral o parenteral (incluyendo intravenosa). Al preparar las composiciones para la forma de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes y similares. En el caso de preparaciones líquidas orales, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones; o vehículos tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. En el caso de preparaciones sólidas orales, la composición puede tomar formas tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas y tabletas duras y blandas, prefiriéndose las preparaciones sólidas orales a las preparaciones líquidas.

Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma de unidad de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, las tabletas pueden recubrirse mediante técnicas acuosas o no acuosas estándar. Tales composiciones y preparaciones deberían contener al menos 0.1 por ciento de compuesto activo. El porcentaje de compuesto activo en estas composiciones puede, por supuesto, variarse y puede estar convenientemente entre aproximadamente 2 por ciento a aproximadamente 60 por ciento del peso de la unidad. La cantidad de compuesto activo en tales composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá una dosificación efectiva. Los compuestos activos también se pueden administrar intranasalmente como, por ejemplo, gotas líquidas o pulverizaciones.

Las tabletas, píldoras, cápsulas y similares también pueden contener un aglutinante tal como goma tragacanto, goma arábiga, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato dicálcico; un agente disgregante tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido alginico; un lubricante tal como estearato de magnesio; y un agente edulcorante tal como sacarosa, lactosa o sacarina. Cuando una forma de unidad de dosificación es una cápsula, puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un vehículo líquido tal como un aceite graso.

Diversos otros materiales pueden estar presentes como revestimientos o para modificar la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, las tabletas pueden estar recubiertas con goma laca, azúcar o ambos. Un jarabe o elixir puede contener, además del ingrediente activo, sacarosa como agente edulcorante, metil y propilparabenos como conservantes, un tinte y un aromatizante tal como sabor a cereza o naranja.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar por vía parenteral. Las soluciones o suspensiones de estos compuestos activos pueden prepararse en agua adecuadamente mezclada con un tensioactivo tal como hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones también se pueden preparar en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos en aceites. En condiciones normales de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos.

Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida en la medida en que exista facilidad de inyección. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe conservarse frente a la acción contaminante de microorganismos como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un disolvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), mezclas adecuadas de los mismos y aceites vegetales.

5 Se puede emplear cualquier vía de administración adecuada para proporcionar a un mamífero, especialmente a un ser humano, una dosis efectiva de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, pueden emplearse oral, rectal, tópica, parenteral, ocular, pulmonar, nasal y similares. Las formas de dosificación incluyen tabletas, trociscos, dispersiones, suspensiones, soluciones, cápsulas, cremas, ungüentos, aerosoles y similares. Preferiblemente, los compuestos de la presente invención se administran por vía oral.

La dosificación eficaz del ingrediente activo empleado puede variar dependiendo del compuesto particular empleado, el modo de administración, la afección que se está tratando y la gravedad de la afección que se trata. Dicha dosificación se puede determinar fácilmente por una persona experta en la técnica.

10 Cuando se trata o previene cáncer, inflamación u otras enfermedades proliferativas para las que están indicados los compuestos de la presente invención, generalmente se obtienen resultados satisfactorios cuando los compuestos de la presente invención se administran a una dosificación diaria de aproximadamente 0.01 miligramos a aproximadamente 100 miligramo por kilogramo de peso corporal del animal, preferiblemente administrado como una sola dosis diaria. Para la mayoría de los mamíferos grandes, la dosificación diaria total es de aproximadamente 0.1 miligramos a aproximadamente 1000 miligramos, preferiblemente de aproximadamente 0.2 miligramos a aproximadamente 50
15 miligramos. En el caso de un humano adulto de 70 kg, la dosis diaria total generalmente será de aproximadamente 0.2 miligramos a aproximadamente 200 miligramos. Este régimen de dosificación puede ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima.

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

20 a) una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la invención y/o sales, solvatos, solvatos, sales, tautómeros o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones de los mismos, y

b) una cantidad efectiva de un ingrediente activo de medicamento adicional.

25 El conjunto comprende recipientes adecuados, tales como cajas, botellas individuales, bolsas o ampollas. El conjunto puede comprender, por ejemplo, ampollas separadas, conteniendo cada una una cantidad eficaz de un compuesto según la invención y/o derivados, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, y una cantidad eficaz de un principio activo de medicamento adicional en forma disuelta o liofilizada.

Sección experimental

Algunas abreviaturas que pueden aparecer en esta solicitud son las siguientes:

30 **Abreviaturas**

Denominación	
ACN	Acetonitrilo
AcOH	Ácido acético
AIBN	Azobisisobutilonitrilo
ATP	Adenosin trifosfato
b	Pico ancho
Bop-Cl	cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico
Conc.	Concentrado
d	Doblete
DCM	Diclorometano
DCE	Dicloroetano
DMAP	Dimetilaminopiridina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DIEA/DIPEA	N,N-Diisopropiletilamina

Denominación	
DTT	Ditiotreitol
EDTA	Ácido etilenodiamino tetraacético
equiv./eq.	equivalentes
Et	etilo
h	hora
HEPES	Ácido 4-(2-hidroxietyl)-1-piperazinaetanosulfónico
HPLC	Cromatografía líquida de alta presión
LC/MS	Cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas
LiOH	Hidróxido de litio
m	multiplete
M	Ion molecular
m/z	Relación masa a carga
Me	Metilo
MeOH	metanol
min	minuto
EM	Espectrometría de masas
N	Normal (unidad de concentración)
NaOH	Hidróxido de sodio
NBS	N-bromosuccinimida
NMO	4-metilmorfolina N-óxido
NMP	N-metil-2-pirrolidona
RMN	Resonancia magnética nuclear
PG	Grupo protector
psi	Libras por pulgada cuadrada
q	Cuartetoe (o cuarteto)
Rf	Factor de retención
RT/rt	Temperatura ambiente
Rt.	Tiempo de retención
S	Singlete
T3P	Anhídrido propilfosfónico
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
Tert	Terciario
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético

Denominación	
THAB	Bromuro de tetrahexilamonio
THF	Tetrahidrofurano
UV	Ultravioleta
VIS	Visible

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos de los siguientes Esquemas y Ejemplos, usando materiales apropiados y se ejemplifican adicionalmente mediante los siguientes ejemplos específicos.

- 5 Además, mediante la utilización de los procedimientos descritos en el presente documento, junto con las habilidades ordinarias en la técnica, se pueden preparar fácilmente compuestos adicionales de la presente invención reivindicados en este documento. Sin embargo, los compuestos ilustrados en los ejemplos no deben interpretarse como que forman el único género que se considera como la invención. Los ejemplos ilustran adicionalmente detalles para la preparación de los compuestos de la presente invención. Los expertos en la técnica comprenderán fácilmente que pueden usarse variaciones conocidas de las condiciones y procesos de los siguientes procedimientos preparativos para preparar estos compuestos.

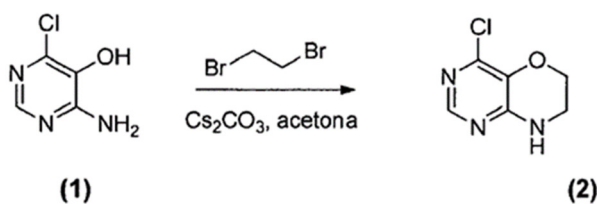
- 15 Los presentes compuestos generalmente se aíslan en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, tales como las descritas anteriormente. Las bases libres de amina correspondientes a las sales aisladas pueden generarse por neutralización con una base adecuada, tal como hidrogenocarbonato de sodio acuoso, carbonato de sodio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, y la extracción de la base libre de amina liberada en un disolvente orgánico, seguido por evaporación. La base libre de aminas, aislada de esta manera, se puede convertir adicionalmente en otra sal farmacéuticamente aceptable por disolución en un disolvente orgánico, seguido de la adición del ácido apropiado y la posterior evaporación, precipitación o cristalización.

- 20 La invención se ilustrará, pero no se limitará, mediante referencia a las realizaciones específicas descritas en los siguientes esquemas y ejemplos. A menos que se indique lo contrario en los esquemas, las variables tienen el mismo significado que el descrito anteriormente. A menos que se especifique lo contrario, todos los materiales de partida se obtienen de proveedores comerciales y se usan sin más purificaciones. A menos que se especifique lo contrario, todas las temperaturas se expresan en °C y todas las reacciones se realizan a temperatura ambiente. Los compuestos se purificaron mediante cromatografía de sílice o HPLC preparativa.

- 25 La presente invención también se refiere a procesos para fabricar los compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con los esquemas y ejemplos de trabajo descritos a continuación.

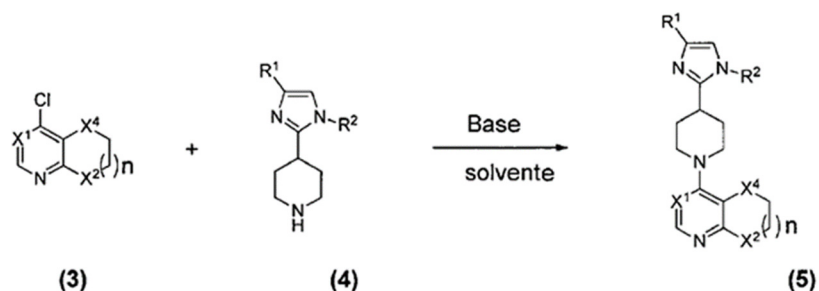
Procedimiento sintético general I

Etapa 1



- 30 En algunas realizaciones, se prepararon esqueletos bicíclicos a partir de 4-amino-6-cloro-pirimidin-5-ol que reacciona con 1,2-dibromo-etano en condiciones básicas.

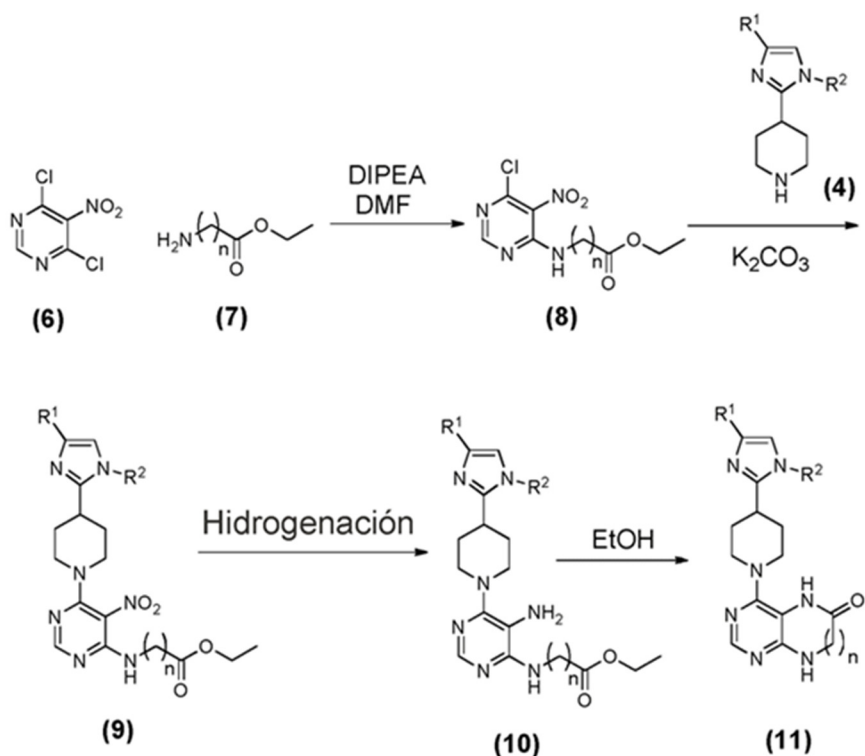
Etapa 2



5

Las aminas sustituidas (4) (documento WO 13/040059), en las que la sustitución es igual que los sustituyentes descritos para la fórmula (I), se hicieron reaccionar con estructuras bicíclicas sustituidas (3), en donde la sustitución es igual a la de los sustituyentes descritos para la fórmula (I) anterior, en condiciones básicas para producir los compuestos de fórmula (I) (5).

Procedimiento sintético general II



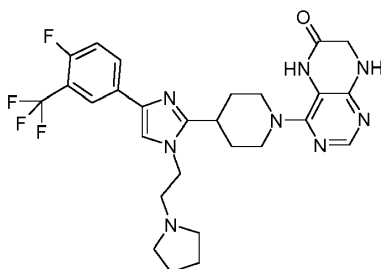
10

4,6-Dicloro-5-nitro-pirimidina (6) se hace reaccionar con reactivos (7) en condición básica para proporcionar productos intermedios de cloruro (8). Cloruros (8) se hacen reaccionar con aminas sustituidas (4), en los que la sustitución es la misma que los sustituyentes descritos para la fórmula (I) produciendo compuestos (9). Se obtuvieron los compuestos bicíclicos deseados (11) a partir de la reacción de cierre de anillo de los compuestos (10), que se produjeron a partir de la hidrogenación de los compuestos (9).

Compuestos de Fórmula (I), Sintetizados de acuerdo con el Procedimiento Sintético General II

15

4-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona ("A39")



5 El clorhidrato de éster etílico del ácido aminoacético (1439.15 mg; 10.31 mmol; 1.00 eq.) y 4,6-dicloro-5-nitro-pirimidina (2000.00 mg; 10.31 mmol; 1.00 eq.) en DMF anhidra (26 mL) se añadió etil-diisopropil-amina (3997.72 mg; 30.93 mmol; 3.00 eq.) y se agitó la mezcla durante 3 horas. La CL-EM mostró que la reacción se completó. Se retiró DMF y se añadió EtOAc. Se lavó la mezcla con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se purificó a través de cromatografía ultrarrápida en sílice (EtOAc en hexano desde el 0% hasta el 30%) proporcionando éster etílico del ácido (6-cloro-5-nitro-pirimidin-4-il-amino)-acético 2.1 g con el 78% de rendimiento; LC/MS: 261 (M+H).

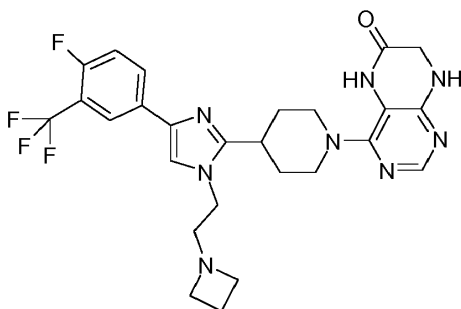
10 Se agitó la mezcla de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina (200.00 mg; 0.49 mmol; 1.00 eq.), éster etílico del ácido (6-cloro-5-nitro-pirimidin-4-il-amino)-acético (127.00 mg; 0.49 mmol; 1.00 eq.) y carbonato de potasio (0.20 g; 1.46 mmol; 3.00 eq.) en DMF anhidra (5 mL) a 60°C durante 14 horas. Después de verter al agua, se precipitó el sólido y se filtró produciendo éster etílico del ácido (6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-nitro-pirimidin-4-il-amino)-acético en el 80% de rendimiento (250 mg); LC/MS: 635 (M+H).

15 Se hidrogenó la mezcla de éster etílico del ácido (6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-nitro-pirimidin-4-il-amino)-acético (30.00 mg; 0.05 mmol; 1.00 eq.), y Pd/C (100 mg) en MeOH (10 mL) bajo 20 psi durante 2 horas. Después de la filtración, se eliminó el disolvente produciendo éster etílico del ácido (5-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-il-amino)-acético (25 mg, el 87% de rendimiento), que se usó para la siguiente reacción; LC/MS: 605 (M+H)

20 Se sometió a reflujo la disolución de éster etílico del ácido (5-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-il-amino)-acético (80.00 mg; 0.13 mmol; 1.00 eq.) en EtOH (10 mL) durante 15 horas. Después de la purificación de HPLC de fase inversa, se obtuvo 4-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona (55 mg, el 74% de rendimiento); LC/MS: 559 (M+H);

25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1,68 (4H), 2,51 (2H), 2,89 (2H), 3,95 (2H), 4,43 (2H), 5,29 (1H), 7,25 (1H), 7,55 (1H), 8,0 (1H), 8,15-8,17 (2H), 8,34 (1H).

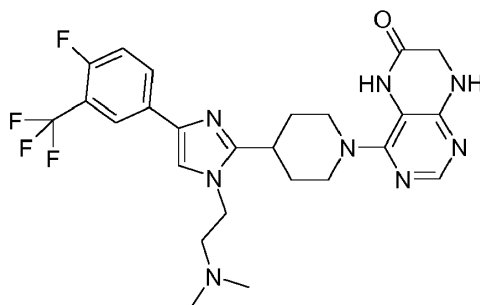
4-[4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-azetidín-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona ("A40")



30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de A39, usando 4-(1-(2-(azetidín-1-il-etil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)-fenil)-1H-imidazol-2-il)-piperidina como material de partida; LC-MS: 545 (M+H);

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 2,23 (2H), 2,87 (2H), 3,29 (4H), 3,95 (2H), 4,40 (2H), 5,28 (1H), 7,23 (1H), 7,57 (1H), 8,0 (1H), 8,15-8,17 (2H), 8,33 (1H).

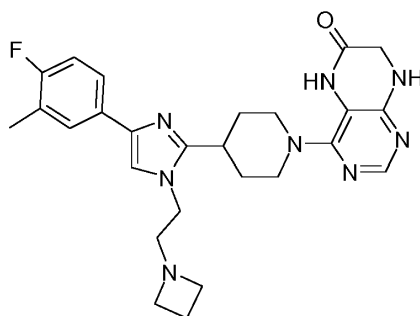
35 4-[4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-dimetiamín-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona ("A41")



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de A39, usando 2-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il)-N,N-dimetiletanamina como material de partida; LC-MS: 533 (M+H);

- 5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.88 (6H), 2.85 (2H), 3.95 (2H), 4.41 (2H), 5.30 (1H), 7.24 (1H), 7.60 (1H), 8.03 (1H), 8.15-8.17 (2H), 8.30 (1H).

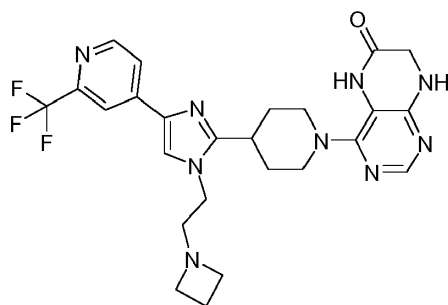
4-[4-[4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1-(2-azetidín-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona ("A42")



- 10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de A39, usando 4-(1-(2-(azetidín-1-il)-etil)-4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1H-imidazol-2-il)-piperidina como material de partida; LC-MS: 491 (M+H);

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.20 (2H), 2.34 (3H), 2.85 (2H), 3.30 (4H), 3.94 (2H), 4.41 (2H), 5.30 (1H), 7.24 (1H), 7.57 (1H), 7.95 (1H), 8.15-8.17 (2H), 8.35 (1H).

4-[4-[1-(2-azetidín-1-il-etil)-4-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona ("A43")

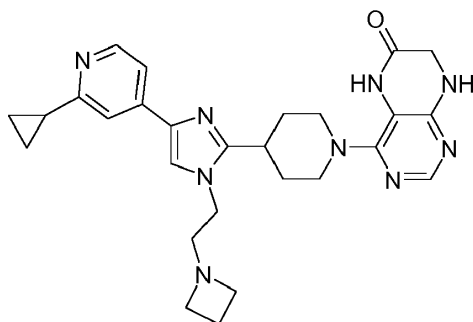


15

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de A39, usando 4-[1-(2-azetidín-1-il-etil)-2-piperidin-4-il-1H-imidazol-4-il]-2-trifluorometil-piridina como material de partida; LC-MS: 528 (M+H);

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.25 (2H), 2.88 (2H), 3.29 (4H), 3.96 (2H), 4.40 (2H), 5.26 (1H), 7.59 (1H), 7.94 (1H), 8.03 (1H), 8.35 (1H), 8.40 (1H), 8.80 (1H).

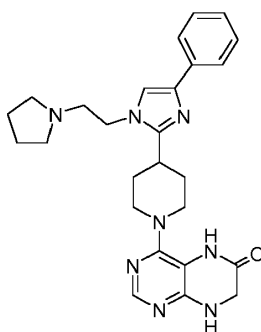
- 20 4-[4-[1-(2-azetidín-1-il-etil)-4-(2-ciclopropil-piridin-4-il)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona ("A44")



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de A39, usando 4-(1-(2-(azetidín-1-il)etil)-2-(piperidín-4-il)-1H-imidazol-4-il)-2-ciclopropilpiridina como material de partida; LC-MS: 500 (M+H);

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 0.99 (2H), 1.24 (2H), 2.22 (1H), 2.23 (2H), 2.87 (2H), 3.29 (4H), 3.95 (2H), 4.40 (2H), 5.28 (1H), 7.57 (1H), 7.85 (1H), 8.0 (1H), 8.25 (1H), (2H), 8.33 (1H), 8.83 (1H).

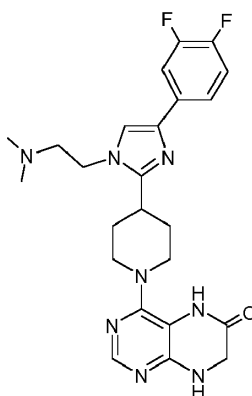
4-{4-[4-Fenil-1-(2-pirrolidín-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidín-1-il}-7,8-dihidro-5H-pteridín-6-ona ("A45")



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de A39, usando 4-(4-fenil-1-(2-(pirrolidín-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina como material de partida; LC-MS: 473 (M+H);

10 ¹H RMN (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ [ppm]: 9.72 (s, 1H), 7.88-0.00 (m, 1H), 7.69 (d, J = 7.80 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.32-7.29 (m, 3H), 7.14 (t, J = 7.12 Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.83-3.77 (m, 4H), 2.96-2.90 (m, 4H), 2.80-27511.00 (m, 2H), 2.59-2.40 (m, 3H), 2.04-2.01 (m, 2H), 1.80-1.67 (m, 6H).

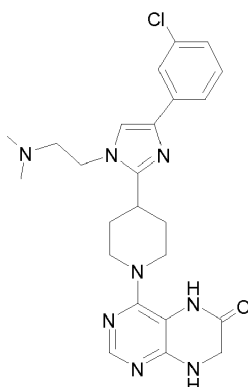
4-{4-[4-(3,4-Difluorofenil)-1-(2-dimetilamin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidín-1-il}-7,8-dihidro-5H-pteridín-6-ona ("A46")



15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de A39, usando 2-(4-(3,4-difluoro-fenil)-2-(piperidín-4-il)-1H-imidazol-1-il)-N,N-dimetiletanamina como material de partida; LC-MS: 483 (M+H);

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 9.72 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.68-7.62 (m, 2H), 7.51-7.51 (m, 1H), 7.40-7.29 (m, 2H), 4.05-4.05 (m, 2H), 3.85-3.76 (m, 4H), 2.97-2.91 (m, 4H), 2.60-2.50 (m, 2H), 2.21-2.10 (m, 5H), 2.05-1.97 (m, 2H), 1.78 (d, J=11.96 Hz).

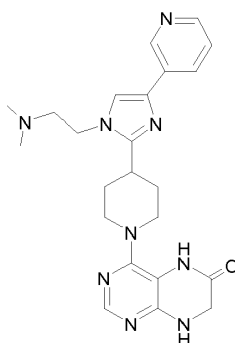
20 4-{4-[4-(3-Clorofenil)-1-(2-dimetilamin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidín-1-il}-7,8-dihidro-5H-pteridín-6-ona ("A47")



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de A39, usando 2-(4-(3-cloro-fenil)-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il)-N,N-dimetiletanamina como material de partida; LC-MS: 481 (M+H);

5 ^1H RMN (400 MHz, MeOD- d_4) δ [ppm]: 7.94 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.80 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.34 (t, J = 7.92 Hz, 1H), 7.23-7.21 (m, 1H), 4.18 (t, J = 6.60 Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.83 (d, J = 12.56 Hz, 2H), 3.05-2.99 (m, 3H), 2.77-2.75 (m, 2H), 2.37 (s, 6H), 2.20-2.17 (m, 2H), 1.93 (d, J = -12.52 Hz, 2H).

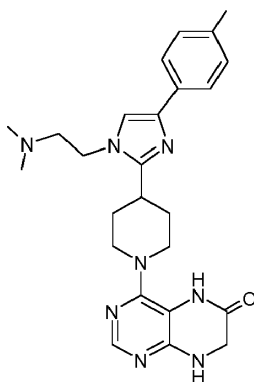
4-{4-[4-(Piridin-3-il)-1-(2-dimetilamin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona ("A48")



10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de A39, usando N,N-dimetil-2-(2-(piperidin-4-il)-4-(piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)etanaminas como material de partida; LC-MS: 448 (M+H);

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 9.73 (s, 1H), 8.90 (d, J = 1.72 Hz, 1H), 8.35-8.33 (m, 1H), 8.02-8.00 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.34-7.30 (m, 2H), 4.05 (t, J = 6.40 Hz, 2H), 3.83-3.77 (m, 4H), 2.99-2.91 (m, 3H), 2.58 (t, J = 6.44 Hz, 2H), 2.20 (s, 6H), 2.04-2.02 (m, 2H), 1.79 (d, J = 11.40 Hz, 2H).

4-{4-[4-(4-Metilfenil)-1-(2-dimetilamin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona ("A49")

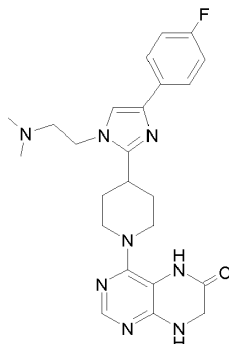


15

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de A39, usando 2-(4-(4-metil-fenil)-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il)-N,N-dimetiletanamina como material de partida; LC-MS: 461 (M+H);

20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 9.72 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.04 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.11 (d, J = 8.04 Hz, 2H), 4.01 (t, J = 6.44 Hz, 2H), 3.83-3.77 (m, 4H), 2.96-2.90 (m, 3H), 2.60-2.55 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.20 (s, 6H), 2.03-2.01 (m, 2H), 1.78 (d, J = 11.72 Hz, 2H).

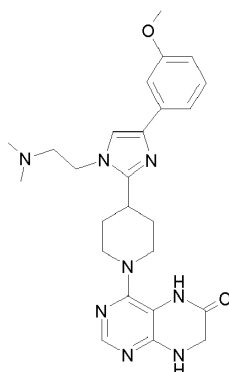
4-{4-[4-(4-Fluorofenil)-1-(2-dimetilamin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona ("A50")



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de A39, usando 2-(4-(4-fluoro-fenil)-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il)-N,N-dimetiletanamina como material de partida; LC-MS: 465 (M+H);

- 5 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 9.72 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.72-7.69 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.13 (t, J = 8.80 Hz, 2H), 4.02 (t, J = 6.08 Hz, 2H), 3.83-3.77 (m, 4H), 2.97-2.91 (m, 3H), 2.57-2.49 (m, 2H), 2.20 (s, 6H), 2.03-1.97 (m, 2H), 1.78 (d, J = 12.04 Hz, 2H).

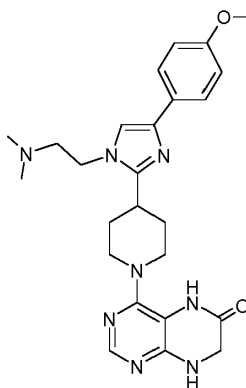
4-{4-[4-(3-Metoxi-fenil)-1-(2-dimetilamin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona ("A51")



- 10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de A39, usando 2-(4-(3-metoxi-fenil)-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il)-N,N-dimetiletanamina como material de partida; LC-MS: 477 (M+H);

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 9.73 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.29-7.19 (m, 4H), 6.73-6.71 (m, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.85-3.76 (m, 8H), 2.96-2.90 (m, 4H), 2.20-2.10 (m, 6H), 2.04-2.01 (m, 2H), 1.79 (d, J = 12.04 Hz, 2H).

4-{4-[4-(4-Metoxil-henil)-1-(2-dimetilamin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona ("A52")

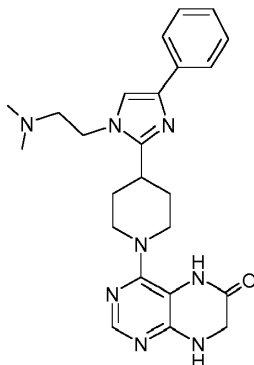


15

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de A39, usando 2-(4-(4-metoxi-fenil)-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il)-N,N-dimetiletanamina como material de partida; LC-MS: 477 (M+H);

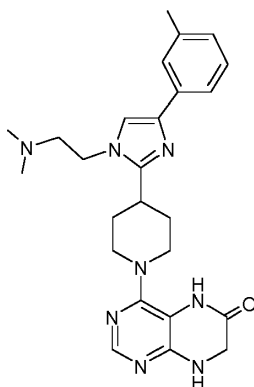
$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 9.72 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.76 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.87 (s, 2H), 4.01 (t, J = 6.44 Hz, 2H), 3.83-3.76 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 2.96-2.90 (m, 3H), 2.56 (t, J = 6.36 Hz, 2H), 2.20 (s, 6H), 2.06-1.97 (m, 2H), 1.77 (d, J = 12.16 Hz, 2H).

20

4-{4-[4-(Fenil)-1-(2-dimetilamin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona ("A53")

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de A39, usando N,N-dimetil-2-(4-fenil)-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il)etanamina como material de partida; LC-MS: 447 (M+H);

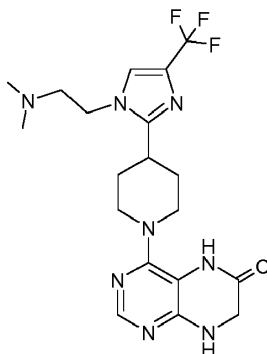
- 5 ^1H RMN (400 MHz, MeOD- d_4) δ [ppm]: 7.94 (s, 1H), 7.71-7.69 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.36 (t, J = 7.44 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 7.40 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 6.96 Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.83 (d, J = 12.00 Hz, 2H), 3.05-2.99 (m, 3H), 2.75 (t, J = 6.92 Hz, 2H), 2.35 (s, 6H), 2.21-2.13 (m, 2H), 1.94 (d, J = 12.48 Hz, 2H).

4-{4-[4-(3-Metilfenil)-1-(2-dimetilamin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona ("A54")

- 10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de A39, usando 2-(4-(3-metil-fenil)-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il)-N,N-dimetiletanamina como material de partida; LC-MS: 461 (M+H);

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 9.73 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.46 (d, J = 7.84 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.18 (t, J = 7.60 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.64 Hz, 1H), 4.02 (t, J = 6.48 Hz, 2H), 3.83-3.77 (m, 4H), 2.96-2.90 (m, 3H), 2.57 (t, J = 6.44 Hz, 2H), 2.32-2.29 (m, 3H), 2.20 (s, 6H), 2.04-2.01 (m, 2H), 1.78 (d, J = 11.64 Hz, 2H).

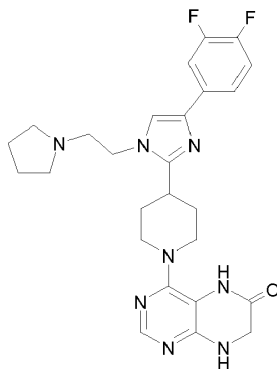
- 15 4-{4-[4-(4-trifluorometil)-1-(2-dimetilamino-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona ("A55")



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de A39, usando N,N-dimetil-2-(2-(piperidin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)-etanamina como material de partida; LC-MS: 439 (M+H);

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 9.71 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.08 (t, J = 5.72 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.73 (d, J = 12.68 Hz, 2H), 3.03-2.97 (m, 1H), 2.90 (t, J = 12.44 Hz, 2H), 2.56-2.49 (m, 2H), 2.25-2.15 (m, 6H), 2.01-1.92 (m, 2H), 1.76 (d, J = 11.84 Hz, 2H).

4-{4-[4-(3,4-Difluorofenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona ("A56")



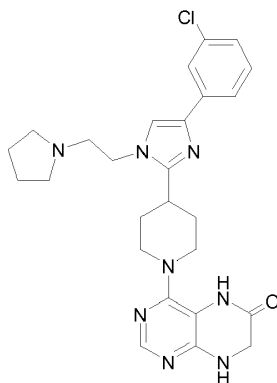
5

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de A39, usando 4-(4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)-piperidina como material de partida; LC-MS: 509 (M+H);

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 9.71 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.68-7.62 (m, 2H), 7.53-7.50 (m, 1H), 7.39-7.32 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.10-4.00 (m, 2H), 3.85-3.75 (m, 4H), 3.45-3.30 (m, 4H), 2.97-2.90 (m, 3H), 2.75 (t, J = 6.48 Hz, 2H), 2.02-2.00 (m, 2H), 1.78 (d, J = 11.00 Hz, 2H), 1.70-1.60 (m, 4H).

10

4-{4-[4-(3-Clorofenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona ("A57")

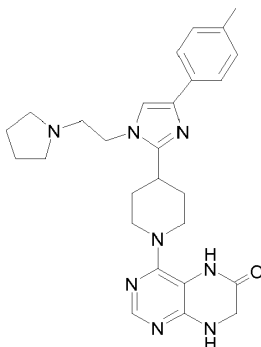


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de A39, usando 4-(4-(3-cloro-fenil)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)-piperidina como material de partida; LC-MS: 507 (M+H);

^1H RMN (400 MHz, MeOD- d_4) δ [ppm]: 7.94 (s, 1H), 7.75 (t, J = 1.80 Hz, 1H), 7.64-7.61 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.34 (t, J = 7.92 Hz, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H), 4.23-4.19 (m, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.83 (d, J = 13.12 Hz, 2H), 3.07-2.92 (m, 5H), 2.67 (s, 4H), 2.23-2.13 (m, 2H), 1.95-1.84 (m, 6H).

15

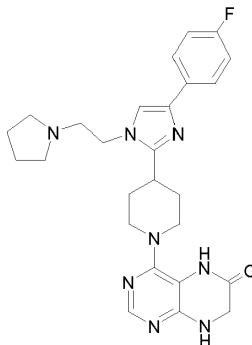
4-{4-[4-(4-Metilfenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona ("A58")



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de A39, usando 4-(4-(4-metil-fenil)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)-piperidina como material de partida; LC-MS: 487 (M+H);

5 ^1H RMN (400 MHz, MeOD- d_4) δ [ppm]: 7.94 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.12 Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.18 (d, J = 7.84 Hz, 2H), 4.19 (t, J = 7.04 Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.82 (d, J = 13.08 Hz, 2H), 3.04-2.89 (m, 5H), 2.70-2.60 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.20-2.16 (m, 2H), 1.93-1.83 (m, 6H).

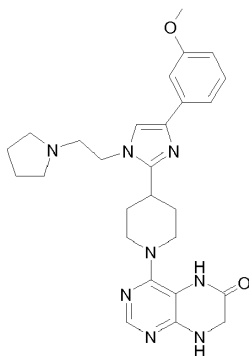
4-[4-[4-(4-Fluorofenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona ("A59")



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de A39, usando 4-(4-(4-fluorofenil)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)-piperidina como material de partida; LC-MS: 491 (M+H);

10 ^1H RMN (400 MHz, MeOD- d_4) δ [ppm]: 7.94 (s, 1H), 7.73-7.69 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.10 (t, J = 8.80 Hz, 2H), 4.21 (t, J = 7.04 Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.83 (d, J = 12.80 Hz, 2H), 3.06-2.97 (m, 5H), 2.75-2.65 (m, 4H), 2.19-2.13 (m, 2H), 1.95-1.86 (m, 6H).

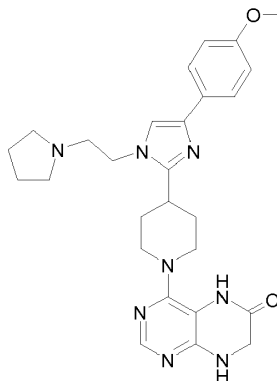
4-[4-[4-(3-Metoxifenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona ("A60")



15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de A39, usando 4-(4-(3-metoxifenil)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)-piperidina como material de partida; LC-MS: 503 (M+H);

^1H RMN (400 MHz, MeOD- d_4) δ [ppm]: 7.94 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.27-7.25 (m, 2H), 6.82-6.79 (m, 1H), 4.21 (t, J = 7.00 Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.84-3.82 (m, 5H), 3.06-2.95 (m, 5H), 2.70-2.60 (m, 4H), 2.23-2.13 (m, 2H), 1.95-1.86 (m, 6H).

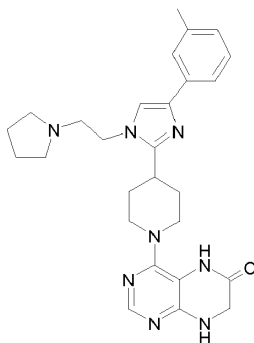
20 4-[4-[4-(4-Metoxifenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona ("A61")



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de A39, usando 4-(4-(4-metoxifenil)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)-piperidina como material de partida; LC-MS: 503 (M+H);

5 ^1H RMN (400 MHz, MeOD- d_4) δ [ppm]: 7.93 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 6.80, 2.08 Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 6.93 (dd, J = 6.82, 2.08 Hz, 2H), 4.18 (t, J = 7.00 Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.85-3.81 (m, 5H), 3.04-2.89 (m, 5H), 2.70-2.60 (m, 4H), 2.19-2.15 (m, 2H), 1.94-1.83 (m, 6H).

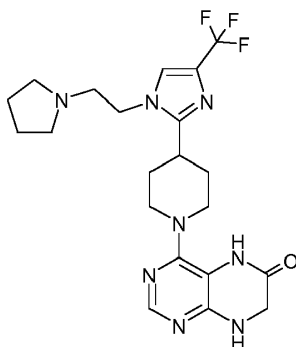
4-[4-[4-(3-Metilfenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona ("A62")



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de A39, usando 4-(4-(3-metilfenil)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)-piperidina como material de partida; LC-MS: 487 (M+H);

10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 9.73 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.53-7.45 (m, 2H), 7.46 (d, J = 7.80 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.18 (t, J = 7.56 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.44 Hz, 1H), 4.05 (t, J = 6.48 Hz, 2H), 3.83-3.77 (m, 4H), 2.95-2.89 (m, 5H), 2.75 (t, J = 6.28 Hz, 2H), 2.32-2.29 (m, 3H), 2.04-2.02 (m, 2H), 1.79-1.67 (m, 6H).

4-[4-[4-(trifluorometil-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il)-piperidin-1-il]-7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona ("A63")



15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de A39, usando 4-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)piperidina como material de partida; LC-MS: 465 (M+H);

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 9.72 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.71 (d, J = 1.12 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.09 (t, J = 6.16 Hz, 2H), 3.82 (d, J = 1.24 Hz, 2H), 3.73 (d, J = 12.88 Hz, 2H), 3.03-2.98 (m, 1H), 2.89 (t, J = 12.32 Hz, 2H), 2.75-2.72 (m, 2H), 2.49-2.47 (m, 4H), 2.02-1.92 (m, 2H), 1.77-1.66 (m, 6H).

20 Ejemplo 2

Actividad biológica

Los valores de CI_{50} indicados para los compuestos en la sección Experimental se derivaron del siguiente protocolo para los ensayos enzimáticos de p70S6K y AKT.

Ensayo enzimático de P70S6K

25 Se diluyeron compuestos inhibidores de P70S6K y se dispusieron en placas de 96 pocillos. Entonces se añadió una mezcla de reacción que incluía los siguientes componentes a la placa de compuestos para iniciar la reacción enzimática; se mezcló P70S6K (3 nM, mutante T412E, Millipore) con ATP 24 M en un tampón de ensayo que contenía Hepes 100 mM (pH 7,5), MgCl_2 5 mM, DTT 1 mM, Brij al 0,015% y 1 μM del péptido sustrato FITC-AHA-AKRRRLSSLRA-OH (derivado de la secuencia de proteína ribosómica S6, FITC = isotiocianato de fluoresceína, AHA = ácido 6-aminohexanoico). Se incubó la reacción durante 90 min a 25°C, antes de la adición de EDTA 10 mM para detener la reacción. Se analizó la proporción de sustrato y péptido de producto (fosforilado) en un instrumento Caliper Life Sciences Lab Chip 3000, usando

30

una presión de -1,4 psi, y voltajes anteriores y posteriores de -3000 y -700 respectivamente. Se resolvieron los picos de producto antes de los picos de sustrato en los cromatogramas resultantes.

Ensayo enzimático de AKT

5 Se usó un instrumento de manipulación de líquidos TTP Mosquito para colocar 125 nl de la concentración apropiada de inhibidor en el 100% de DMSO (para un cálculo de la curva de respuesta a la dosis) en cada pocillo de una placa de 384 pocillos. A esta reacción, los componentes se añadieron a un volumen final de 12.5 µl:

0.1 ng/µl His-AKT (longitud completa), (Invitrogen, Pieza # P2999, Lote # 641228C).

ATP 160 uM (Fluka, 02055)

DTT 1 mM (Sigma, D0632)

10 MgCl₂ 1 mM (Sigma, M1028)

péptido sustrato 1 µM (secuencia FITC-AHA-GRPRTSSFAEG-NH₂),

sintetizada por servicio de síntesis de péptidos Tufts.

HEPES 100 mM pH 7,5 (Calbiochem, 391338)

Brij-35 0.015% (Sigma, B4184)

15 La reacción se incubó durante 90 minutos a 25°C, y luego se detuvo mediante la adición de 70 µl de tampón de parada (HEPES 100 mM, pH 7.5, Brij-35 al 0.015%, EDTA 10 mM (Sigma, E7889)).

20 La placa se leyó en un instrumento Caliper LC 3000 en un formato de ensayo de desplazamiento de movilidad fuera del chip, usando los siguientes parámetros para un chip de 12 boquillas: presión de examen -2,3 psi, voltaje anterior -500 y voltaje posterior -3000. Estas condiciones causaron que el sustrato no fosforilado y el péptido del producto fosforilado se resolvieran como picos separados permitiendo la medición directa del porcentaje de conversión de sustrato en producto. El porcentaje de conversión se trazó frente a la concentración de inhibidor para producir una curva de dosis respuesta sigmoidal, a partir de la cual se calculó una IC₅₀.

Los valores para el ensayo de inhibición de la enzima p70S6K y AKT para los compuestos seleccionados expuestos en la sección Experimental se presentan en la Tabla 1. Los datos se presentan de la siguiente manera:

25 +++++: < 25 nM;

++++: 26 - 100 nM;

+++ : 101 nM - 500 nM;

++ : 501 nM - 1000 nM;

+: > 1 µM.

30 Tabla 1: Inhibición de la enzima p70S6K y AKT por los compuestos descritos por la fórmula (I)

Compuesto No.	Cl ₅₀ p70S6K (nM)	Cl ₅₀ AKT (nM)
A39	+++++	+++++
A40	+++++	+++++
A41	+++++	+++++
A42	+++++	++++
A43	+++++	++++
A44	+++++	+++
A45	+++	++
A46	++++	+++
A47	+++	+++

Compuesto No.	Cl ₅₀ p70S6K (nM)	Cl ₅₀ AKT (nM)
A48	+	+
A49	+++	+
A50	+++	++
A51	+++	++
A52	+	+
A53	+	+
A54	++++	+++
A55	+	+
A56	++++	+++++
A57	++++	++++
A58	+	+
A59	++++	+++
A60	+++	+++
A61	+	++
A62	++++	++++
A63	+	+

Ejemplo 3

Los siguientes ejemplos se relacionan con medicamentos:

Ejemplo A: Viales de inyección

- 5 Una solución de 100 g de un ingrediente activo de la fórmula I y 5 g de hidrogenofosfato disódico en 3 l de agua bidestilada se ajusta a pH 6.5 usando ácido clorhídrico 2N, se filtra en condiciones estériles, se transfiere a viales de inyección, se liofiliza en condiciones estériles y se sella bajo condiciones estériles. Cada vial de inyección contiene 5 mg de ingrediente activo.

Ejemplo B: Supositorios

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

Ejemplo C: Solución

- 15 Se prepara una solución a partir de 1 g de un ingrediente activo de la fórmula I, 9.38 g de NaH₂PO₄·2 H₂O, 28.48 g de Na₂HPO₄·12 H₂O 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 prepara hasta 1 l y se esteriliza por irradiación. Esta solución se puede usar en forma de gotas para los ojos.

Ejemplo D: Ungüento

Se mezclan 500 mg de un ingrediente activo de la fórmula I con 99.5 g de vaselina en condiciones asépticas.

Ejemplo E: Tabletas

- 20 Una mezcla de 1 kg de ingrediente activo de fórmula I, 4 kg de lactosa, 1.2 kg de almidón de patata, 0.2 kg de talco y 0.1 kg de estearato de magnesio se prensa de manera convencional para dar tabletas de tal manera que cada tableta contiene 10 mg de ingrediente activo.

Ejemplo F: Grageas

Los comprimidos se prensan de forma análoga al Ejemplo E y posteriormente se recubren de manera convencional con un revestimiento de sacarosa, almidón de patata, talco, tragacanto y colorante.

Ejemplo G: Cápsulas

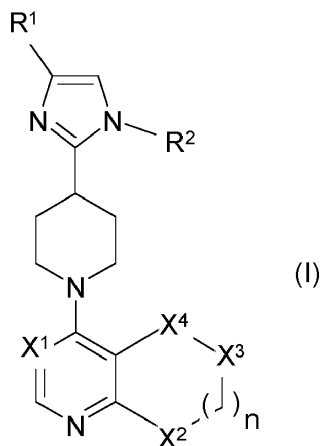
- 5 Se introducen 2 kg de ingrediente activo de la fórmula I en cápsulas de gelatina dura de una manera convencional de tal manera que cada cápsula contiene 20 mg del ingrediente activo.

Ejemplo H: Ampollas

- 10 Una disolución de 1 kg de principio activo de fórmula I en 60 l de agua bidestilada se esteriliza por filtración, se transfiere a ampollas, se liofiliza en condiciones estériles y se sella en condiciones estériles. Cada ampolla contiene 10 mg de principio activo.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto según la siguiente fórmula (I),



o sal, solvato, solvato de sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo,

5 donde:

X¹ es N o CH,

X² es CH₂ o NH,

X³ es CO,

X⁴ es O, CH₂ o NH,

10 R¹ es Ar, Het, o alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, cada uno de los cuales está sustituido con 1-6 de Hal, A, fenilo, CON(R³)₂, COOR³, NHCOA, NHSO₂A, CHO, COA, SO₂N(R³)₂, SO₂A, [C(R³)₂]_pOR³, [C(R³)₂]_pN(R³)₂ y/o [C(R³)₂]_pCN;

R² es [C(R³)₂]_pHet¹ o A,

R³ es H o alquilo con 1, 2, 3 o 4 átomos de C,

15 Ar es fenilo que está no sustituido o mono, di o trisustituido por Hal, A, fenilo, CON(R³)₂, COOR³, NHCOA, NHSO₂A, CHO, COA, SO₂N(R³)₂, SO₂A, [C(R³)₂]_pOR³, [C(R³)₂]_pN(R³)₂ y/o [C(R³)₂]_pCN,

Het es furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, indolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, indazolilo o quinolilo, que no está sustituido o es mono- di- o trisustituido por Hal, A, [C(R³)₂]_pOR³, [C(R³)₂]_pN(R³)₂, NO₂, CN, [C(R³)₂]_pCOOR³, CON(R³)₂, NR³COA, NR³SO₂A, SO₂N(R³)₂, S(O)_mA y/u O[C(R³)₂]_qN(R³)₂,

20 Het¹ es dihidropirrolilo, pirrolidinilo, azetidino, oxetano, tetrahydroimidazolilo, dihidropirazolilo, tetrahidropirazolilo, tetrahydrofuranilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo, piperidinilo, azepanilo, morfolinilo, hexahidropiridazinilo, hexahidropirimidinilo, [1,3]dioxolanilo, tetrahidropiranilo, piridilo o piperazinilo, que es no sustituido o mono- o disustituido por A,

25 A es alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, en donde uno o dos grupos CH- y/o CH₂ no adyacentes pueden ser reemplazados por N-, O- y/o átomos de S y en donde 1-7 átomos de H- pueden ser reemplazados por F o Cl,

Hal es F, Cl, Br o I,

cada m es independientemente 0, 1 o 2,

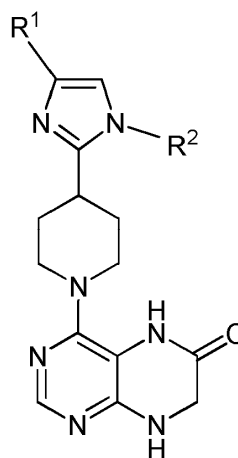
cada n es independientemente 1 o 2,

30 cada p es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4,

cada q es independientemente 2, 3 o 4.

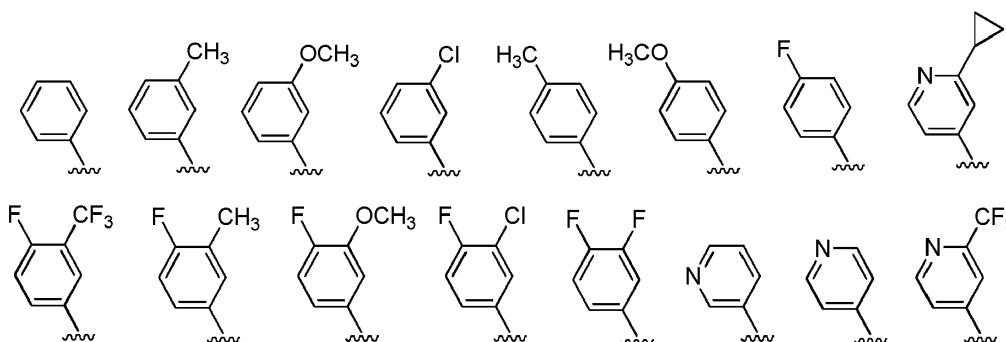
2. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o sal, solvato, solvato de sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado por la fórmula I-h:

Chemical structure I-h



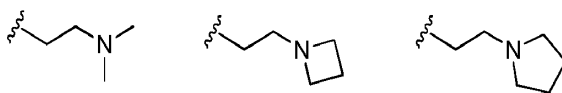
I-h.

3. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, o una sal, solvato, solvato de sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ se selecciona de lo siguiente: CF₃,



5

4. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, o una sal, solvato, solvato de sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R² se selecciona de lo siguiente:



10

5. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o sal, solvato, solvato de sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

R³ es H o metilo (Ia);

Ar es fenilo que está no sustituido o mono- o disustituido por Hal y/o A (Ib);

Het es piridilo o pirimidilo, que no está sustituido o está monosustituido por A (Ic); o

Het¹ es pirrolidinilo, azetidínulo o piperidinilo (Id).

15

6. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal, solvato, solvato de sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado del grupo

4-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona ("A39")

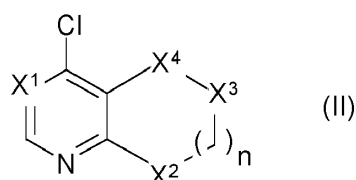
20

4-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-azetidín-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona ("A40")

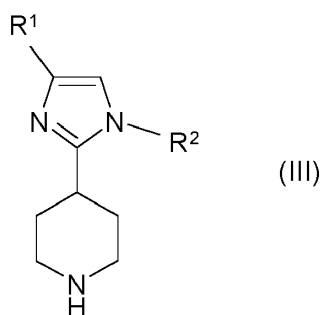
4-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-dimetiamin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona ("A41")

4-{4-[4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1-(2-azetidín-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona ("A42")

- 4-{4-[1-(2-azetidín-1-il-etil)-4-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona ("A43")
- 4-{4-[1-(2-azetidín-1-il-etil)-4-(2-ciclopropil-piridin-4-il)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona ("A44")
- 5 4-{4-[4-fenil-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona ("A45")
- 4-{4-[4-(3,4-Difluorofenil)-1-(2-dimetilamin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona ("A46")
- 4-{4-[4-(3-Clorofenil)-1-(2-dimetilamin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona ("A47")
- 4-{4-[4-(Piridin-3-il)-1-(2-dimetilamin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona ("A48")
- 4-{4-[4-(4-Metilfenil)-1-(2-dimetilamin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona ("A49")
- 10 4-{4-[4-(4-Fluorofenil)-1-(2-dimetilamin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona ("A50")
- 4-{4-[4-(3-Metoxi-fenil)-1-(2-dimetilamin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona ("A51")
- 4-{4-[4-(4-Metoxifenil)-1-(2-dimetilamin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona ("A52")
- 4-{4-[4-(Fenil)-1-(2-dimetilamin-1-il-etil)-1 H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona ("A53")
- 4-{4-[4-(3-Metilfenil)-1-(2-dimetilamin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona ("A54")
- 15 4-{4-[4-(4-trifluorometil)-1-(2-dimetilamin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona ("A55")
- 4-{4-[4-(3,4-Difluorofenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona ("A56")
- 4-{4-[4-(3-Clorofenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona ("A57")
- 4-{4-[4-(4-Metilfenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1 H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona ("A58")
- 4-{4-[4-(4-Fluorofenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona ("A59")
- 20 4-{4-[4-(3-Metoxifenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona ("A60")
- 4-{4-[4-(4-Metoxifenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona ("A61")
- 4-{4-[4-(3-Metilfenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1 H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona ("A62")
- 4-{4-[trifluorometil-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona ("A63").
7. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal, solvato, solvato de sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque:
- 25 un compuesto de fórmula (II)



- en la que X¹, X², X³, X⁴ y n tienen los significados indicados en la reivindicación 1,
- 30 se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (III)



en la R¹ y R² tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

y/o

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

- 5 8. Composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula I y/o una sal, solvato, solvato de sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, y opcionalmente un portador, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
9. Compuesto de fórmula I y/o sal, solvato, solvato de sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para uso en el tratamiento del cáncer.
- 10 10. Compuesto de fórmula I y/o sal, solvato, solvato de sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para uso en el tratamiento de tumores, donde una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I se administra en combinación con radioterapia y un compuesto del grupo 1) agente citotóxico y 2) agente antiproliferativo.
- 15 11. Compuesto de fórmula I y/o sal, solvato, solvato de sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para uso en el tratamiento del cáncer, choque séptico, glaucoma de ángulo abierto primario (POAG), hiperplasia, artritis reumatoide, psoriasis, arterosclerosis, retinopatía, osteoartritis, endometriosis, inflamación crónica y/o enfermedades neurodegenerativas.
- 20 12. Compuesto de fórmula I y/o sal, solvato, solvato de sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para uso en el tratamiento de tumores, 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 estrógenos, 2) modulador del receptor de andrógenos, 3) modulador del receptor retinoide, 4) agente citotóxico, 5) agente antiproliferativo, 6) inhibidor de la prenil-proteína transferasa, 7) inhibidor de la HMG-CoA reductasa, 8) inhibidor de la proteasa del VIH, 9) inhibidor de la transcriptasa inversa y 10) inhibidores adicionales de la angiogénesis.
- 25 13. Conjunto (kit) que consiste en paquetes separados de
- (a) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I y/o sal, solvato, solvatos de sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6
- y
- (b) una cantidad eficaz de un principio activo de medicamento adicional.

30