

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 567 828**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04	(2006.01)	A61P 29/00	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01)		
C07D 403/04	(2006.01)		
C07D 403/14	(2006.01)		
C07D 409/14	(2006.01)		
C07D 487/02	(2006.01)		
A61K 31/506	(2006.01)		
A61P 3/10	(2006.01)		
A61P 11/06	(2006.01)		
A61P 19/02	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.06.2011 E 11723059 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.03.2016 EP 2576537**

54 Título: **Derivados 2-aminopirimidina útiles como inhibidores de JNK**

30 Prioridad:

04.06.2010 US 351652 P

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

26.04.2016

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**ARZENO, HUMBERTO, BARTOLOME;
FILONOVA, LUBOV;
GOLDSTEIN, DAVID, MICHAEL;
GONG, LEYI;
LOE, BRADLEY, E.;
O'BRIEN, ERIN, M.;
PALMER, WYLIE, SOLANG;
ROTSTEIN, DAVID, MARK;
SILVA, TANIA y
TAN, YUN-CHOU**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 567 828 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 2-aminopirimidina útiles como inhibidores de JNK

5 La presente invención se refiere de manera general al campo de la química medicinal y al tratamiento de los trastornos inflamatorios. Más particularmente, la invención se refiere a profármacos de inhibidores de JNK, a procedimientos para preparar dichos inhibidores y a los métodos, formulaciones y composiciones correspondientes para inhibir JNK y tratar los trastornos mediados por JNK, y similares. El documento nº WO2009/138340 da a conocer profármacos de inhibidores de JNK y los métodos, formulaciones y composiciones correspondientes para
10 inhibir JNK y tratar los trastornos mediados por JNK. El documento nº WO2008/068171 da a conocer pirimidinas sustituidas y su utilización como moduladores de JNK.

JNK Las quinasas N-terminales c-Jun (JNK) son miembros de la familia de la proteína quinasa activada por mitógeno conjuntamente con p38 y las quinasas reguladas por señales extracelulares (ERK). Se han identificado tres genes diferentes (*jnk1*, *jnk2* y *jnk3*) codificantes de 10 variantes de procesamiento. JNK1 y JNK2 se expresan en una amplia diversidad de tejidos, mientras que JNK3 se expresa principalmente en las neuronas y en menor grado en el corazón y en los testículos. Los miembros de la familia de JNK resultan activados por citoquinas proinflamatorias tales como el factor alfa de necrosis tumoral (FNT-alfa) y la interleuquina-1beta (IL-1beta), así como por tensiones medioambientales. La activación de las JNK está mediada por sus quinasas cadena arriba, MKK4 y MKK7, mediante fosforilación dual de Thr-183 y Tyr-185. Se ha demostrado que MKK4 y MKK7 pueden ser activadas por las diversas quinasas cadena arriba, incluyendo MEKK1 y MEKK4, dependiendo de los estímulos externos y el contexto celular. La especificidad de señalización de JNK se consigue mediante la formación de un complejo de señalización específico de JNK que contiene múltiples componentes de la cascada de quinasa mediante la utilización de proteínas de andamiaje denominadas proteínas de interacción con JNK. Se ha demostrado que las JNK desempeñan papeles importantes en la inflamación, funciones de las células T, apoptosis y supervivencia celular, mediante la fosforilación de sustratos específicos, incluyendo factores de transcripción tales como c-Jun, el componente de la familia de la proteína activadora 1 (AP1), y ATF2, así como factores no transcripcionales, tales como IRS1 y Bcl-2. La sobreactivación de JNK se cree que es un importante mecanismo de las enfermedades autoinmunitarias, inflamatorias, metabólicas y neurológicas, así como en el cáncer.

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmunitaria sistémica que se caracteriza por la inflamación crónica de las articulaciones. Además de la inflamación y dolor articulares causados por el proceso inflamatorio, la mayoría de pacientes de AR finalmente desarrolla daños y deformaciones articulares debilitantes. Varias líneas de convincentes datos farmacológicos y genéticos en modelos celulares y animales sugieren fuertemente la relevancia e importancia de la JNK activada en la patogénesis de la AR. En primer lugar, se ha detectado la activación anormal de la JNK tanto en articulaciones artríticas humanas de pacientes de AR como en articulaciones artríticas de roedor en modelos animales de artritis. Además, la inhibición de la activación de la JNK por inhibidores de JNK selectivos bloquea las citoquinas proinflamatorias y la producción de MMP en sinoviocitos, macrófagos y linfocitos humanos. Resulta importante que la administración de los inhibidores selectivos de JNK en ratas con artritis adyuvante o en ratones con artritis inducida con colágeno protege eficazmente las articulaciones frente a la destrucción y reduce significativamente la hinchazón de las patas mediante la inhibición de las citoquinas y la expresión de colagenasa. El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias caracterizada por la presencia de un proceso inflamatorio celular y por una hipersensibilidad bronquial asociada a cambios estructurales de las vías respiratorias. Se ha demostrado que este trastorno está regulado por muchos tipos celulares presentes en las vías respiratorias, entre ellos los linfocitos T, los eosinófilos, los mastocitos, los neutrófilos y las células epiteliales. Las JNK han emergido como dianas terapéuticas prometedoras para el asma a partir de los recientes estudios preliminares de eficacia: se ha demostrado que los inhibidores de JNK bloquean significativamente la producción de RANTES en las células lisas activadas de las vías respiratorias humanas. Más importante es que los inhibidores de JNK han demostrado una buena eficacia en modelos crónicos de rata y de ratón en su capacidad de reducir la infiltración celular, la inflamación, la hipersensibilidad, la proliferación del músculo liso y la producción de IgE. Estas observaciones sugieren importantes funciones de las JNK en la inflamación alérgica y el proceso de remodelado de las vías respiratorias asociado a la hipersensibilidad. Por lo tanto, se espera que el bloqueo de la actividad de JNK resultará beneficioso en el tratamiento del asma.

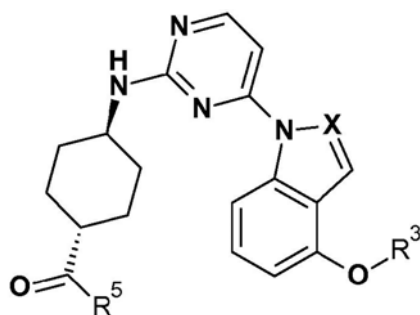
La diabetes de tipo 2 es la enfermedad metabólica más grave y prevalente, caracterizada por resistencia a la insulina y alteraciones en la secreción de la insulina como resultado de la inflamación crónica de bajo nivel y el metabolismo lipídico anormal asociado al estrés oxidativo. Se ha informado de que la actividad de JNK se encuentra anormalmente elevada en diversos tejidos diana diabéticos bajo condiciones obesas y diabéticas. La activación de la ruta de JNK por las citoquinas proinflamatorias y los estreses oxidativos regula negativamente la señalización de la insulina mediante fosforilación del sustrato 1 de receptor de la insulina (IRS-1) en Ser³⁰⁷, contribuyendo de esta manera a la resistencia a la insulina y la tolerancia a la glucosa. Existen datos genéticos convincentes que proceden de elegantes estudios de modelos animales con ratones *jnk^{-/-}* cruzados con ratones genéticamente obesos (*ob/ob*) o dietéticamente obesos. La pérdida de las funciones de JNK1 (*JNK1^{-/-}*) pero no de las de JNK2 (*JNK2^{-/-}*), protege a

los ratones obesos de las ganancias de peso, incrementa los niveles de equilibrio de glucosa en sangre y reduce los niveles plasmáticos de insulina. Estos estudios demuestran la potencial utilidad de un inhibidor de JNK en el tratamiento de la obesidad/diabetes de tipo 2. Las enfermedades neurodegenerativas, tales como la enfermedad de Alzheimer (EA), la enfermedad de Parkinson (EP) y el ictus son enfermedades del SNC caracterizadas por la pérdida de sinapsis, la atrofia neuronal y la muerte. La ruta de JNK que conduce a la activación de c-Jun se ha demostrado que desempeña un papel causativo en la apoptosis de neuronas embrionarias primarias aisladas y en múltiples líneas de células neuronales con la inducción de una diversidad de estímulos. Se ha observado la sobreactivación de JNK en cerebros humanos de pacientes de EA o en secciones de cerebro de roedor derivadas de modelos animales de enfermedades neurodegenerativas. Por ejemplo, se han detectado niveles incrementados de fosfo-JNK post-mórtem en cerebros de pacientes de EA. La administración del péptido inhibidor de JNK (péptido JIP-1) en el modelo de roedor de EA inducido por la administración del péptido β -amiloide evita las alteraciones de la plasticidad sináptica. En los modelos animales de EP (modelo MPTP), se han observado niveles elevados de fosfo-MKK4 y fosfo-JNK concomitantemente con la muerte de células neuronales. La transferencia de genes adenovíricos del péptido inhibidor de JNK (péptido JIP-1) al cuerpo estriado de ratones atenuó las alteraciones del comportamiento mediante la inhibición de la activación mediada por MPTP de JNK, c-Jun y la caspasa, bloqueando de esta manera la muerte de células neuronales en la sustancia negra. Además, en el modelo animal de ictus isquémico inducido por excitotoxicidad del glutamato, los ratones deficientes en JNK3 pero no en JNK1 o JNK2, eran resistentes a las convulsiones o muerte neuronal mediadas por el ácido kaínico (agonista de receptores del glutamato). Estos datos sugieren que JNK3 era el responsable principal de la excitotoxicidad del glutamato, un componente importante bajo condiciones isquémicas. Conjuntamente los datos surgidos sugieren que las JNK son dianas atractivas para múltiples enfermedades del SNC asociadas a la muerte de las células neuronales.

El crecimiento, proliferación y migración celulares no controladas conjuntamente con una angiogénesis desregulada conducen a la formación de tumores malignos. La ruta de transducción de señales de las JNK podría no actuar exclusivamente en la apoptosis; la activación sostenida de las JNK que conduce a la activación de AP1 se ha relacionado recientemente con una contribución a la supervivencia celular de tipos específicos de cáncer tales como los tumores gliales y los linfoblastos B con transformación de BCL-ABL. En el caso de los tumores gliales, se ha observado una actividad incrementada de JNK/AP1 en la mayoría de muestras de tumor cerebral primario. En los linfoblastos B transformado, se ha demostrado que BCL-ABL activa la ruta de JNK, que, a su vez, regula positivamente la expresión del gen antiapoptótico bcl-2. Resulta interesante que la resistencia multifármaco y la hiperproliferación observadas en pacientes de LMA (leucemia mieloide aguda) refractaria al tratamiento se han asociado a la actividad sostenida de JNK presente en estas muestras de LMA. La activación de JNK en células leucémicas resulta en la inducción de la expresión de bombas de eflujo tales como mdr1 y MRP1 responsables de la resistencia multifármaco. Además, los genes con un beneficio de supervivencia en respuesta al estrés oxidativo, incluyendo la glutatión-S-transferasa y la γ -glutamyl-cisteína sintasa, también eran regulados positivamente por la ruta de JNK activada.

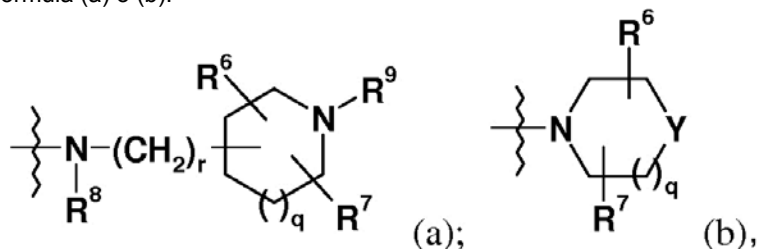
Las enfermedades renales se caracterizan por la pérdida de la función de las nefronas causada por la glomeruloesclerosis progresiva y la fibrosis tubulointersticial. La enfermedad renal puede desarrollarse como consecuencia de muchas condiciones, incluyendo la inflamación, la hipertensión, la diabetes o los daños tisulares agudos causados por antibióticos, agentes de contraste u otras sustancias nefrotóxicas. Se ha demostrado que la señalización de JNK se encuentra regulada positivamente en los especímenes patológicos de muchas enfermedades renales humanas, incluyendo la glomerulonefritis mediada y no mediada inmunológicamente, la nefropatía diabética, la hipertensión y las lesiones agudas (1), y aparentemente desempeña un papel en la enfermedad renal poliquística (2). Existen datos convincentes de un papel central de las JNK y el potencial terapéuticos de los inhibidores de JNK está apoyado por estudios en modelos animales de daño renal. Las JNK se encontraban incrementadas en un modelo de glomerulonefritis anti-membrana basal glomerular de rata y la función renal mejoró con un inhibidor específico en paradigmas de enfermedad tanto aguda como crónica (3). Las JNK también se encontraban incrementadas en la rata hipertensiva Dahl sensible a sal, un modelo de enfermedad renal hipertensiva (4), así como en modelos de isquemia renal-daño por reperusión (5, 6). Los mecanismos celulares por los que las JNK podrían contribuir al daño renal son, en parte, la regulación positiva de mediadores proinflamatorios en macrófagos, así como por la activación de rutas profibróticas y proapoptóticas directamente en células del glomérulo renal y el epitelio tubular (7). La capacidad de mejorar la función renal mediante la inhibición de las JNK en múltiples modelos de enfermedad sugiere que las JNK son dianas atractivas para la terapia de enfermedades renales de diversa etiología.

La invención proporciona compuestos de fórmula I:



o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,
en la que:

- 5
- X es CH o N,
 - R³ es: alquil C₁₋₆ -sulfonil-alquilo C₁₋₆, tetrahidrotiofenil-1,1-óxido-alquilo C₁₋₆, o tetrahidropirán-1,1-óxido-alquilo C₁₋₆,
 - R⁵ es un grupo de fórmula (a) o (b):



- 10 en la que:
- q es 0 o 1,
 - r es 0 o 1,
 - 15 Y es: NR⁹; R⁶ y R⁷, cada uno independientemente, es: hidrógeno, carboxi, éster de carboxi-alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆, o R⁶ y R⁷ conjuntamente forman un alquileo C₁₋₂,
 - R⁸ es: hidrógeno o alquilo C₁₋₆, y
 - 20 R⁹ es: hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

Definiciones

A menos que se indique lo contrario, las expresiones siguientes utilizadas en la presente solicitud, incluyendo la memoria y reivindicaciones, presentan las definiciones proporcionadas posteriormente.

Tal como se utiliza en la presente memoria, en una expresión de transición o en el cuerpo de una reivindicación, las expresiones "que comprende(n)" y "comprendiendo" debe interpretarse que presentan un significado abierto. Es decir, los términos deben interpretarse como sinónimos de las expresiones "que presenta por lo menos" o "que incluye por lo menos". En el caso de que se utilice en el contexto de un procedimiento, la expresión "que comprende" se refiere a que el procedimiento incluye por lo menos las etapas indicadas, aunque puede incluir etapas adicionales. En el caso de que se utilice en el contexto de un compuesto o composición, la expresión "que comprende" se refiere a que el compuesto o composición incluye por lo menos los elementos o componentes indicados, aunque puede incluir además elementos o componentes adicionales.

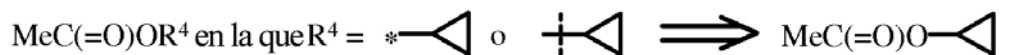
Tal como se utiliza en la presente memoria, a menos que se indique específicamente lo contrario, el término "o" se utiliza en el sentido "inclusivo" de "y/o" y no el sentido "exclusivo" de "o bien/o".

El término "independientemente" se utiliza en la presente memoria para indicar que una variable se aplica en un caso cualquiera con independencia de la presencia o ausencia de una variable que presenta la misma definición o una definición diferente dentro del mismo compuesto. De esta manera, en un compuesto en el que R" aparece dos veces y se define como "independientemente carbono o nitrógeno" ambos R" pueden ser carbonos, ambos R" pueden ser nitrógeno o un R" puede ser carbono y el otro, nitrógeno.

En el caso de que cualquier variable (por ejemplo, m, n, p, q, Q, r, R¹, R², R³, R⁴, X, X¹, X², X³, X⁴, X⁵, Y¹, Y², Z¹ y Z²) aparezca más de una vez en cualquier fracción o fórmula que ilustre y describa compuestos utilizados o

reivindicados en la presente invención, su definición en cada aparición será independiente de su definición en todas las demás apariciones. Además, las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles únicamente en el caso de que dichos compuestos resulten en compuestos estables.

- 5 Los símbolos "*" al final de un enlace o de "-----" a través de un enlace se refieren, cada uno, al punto de unión de un grupo funcional u otra fracción química al resto de la molécula de la que forma parte. De esta manera, por ejemplo:



- 10 Un enlace dibujado en un sistema de anillos (no conectado en un vértice determinado) indica que el enlace puede unirse a cualquiera de los átomos anulares adecuados.

- 15 El término "opcional" u "opcionalmente" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a que el suceso o circunstancia seguidamente indicado puede producirse o no producirse y a que la descripción incluye casos en los que el suceso o circunstancia se produce y casos en los que no se produce. Por ejemplo, "opcionalmente sustituido" se refiere a que la fracción opcionalmente sustituida puede incorporar un hidrógeno o un sustituyente.

- 20 El término "aproximadamente" se utiliza en la presente memoria para referirse a en la región de, más o menos o en el entorno de. En el caso de que el término "aproximadamente" se utilice conjuntamente con un intervalo numérico, modifica ese intervalo extendiendo los límites por encima y por debajo de los valores numéricos indicados. En general, el término "aproximadamente" se utiliza en la presente memoria para modificar un valor numérico por encima y por debajo del valor indicado en una varianza de 20%.

- 25 Determinados compuestos de la invención pueden mostrar tautomerismo. Los compuestos tautoméricos pueden existir en forma de dos o más especies interconvertibles. Los tautómeros prototrópicos resultan de la migración de un átomo de hidrógeno unido covalentemente entre dos átomos. Los tautómeros generalmente existen en equilibrio y los intentos para aislar un tautómero individual habitualmente producen una mezcla cuyas propiedades químicas y físicas son consistentes con una mezcla de compuestos. La posición del equilibrio depende de las características químicas de la molécula. Por ejemplo, en muchos aldehídos y cetonas alifáticas, tales como el acetaldehído, la forma ceto es predominante, mientras que, en los fenoles, predomina la forma enol.

- 35 Todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente memoria presentan los mismos significados entendidos comúnmente por el experto en la materia a la que se refiere la presente invención, a menos que se indique lo contrario. En la presente memoria se hace referencia a diversas metodologías y materiales conocidos por el experto en la materia. Entre las obras de referencia estándares que proporcionan principios generales de farmacología se incluyen The Pharmacological Basis of Therapeutics, de Goodman y Gilman, 10a ed., McGraw Hill Companies Inc., New York 2001. Puede utilizarse cualesquiera materiales y/o métodos adecuados que conozca el experto en la materia durante la puesta en práctica de la presente invención. Sin embargo, se describen materiales y métodos preferentes. Los materiales, reactivos y similares a los que se hace referencia en la descripción y ejemplos a continuación pueden obtenerse de fuentes comerciales, a menos que se indique lo contrario.

- 45 Las definiciones proporcionadas en la presente memoria pueden enlazarse para formar combinaciones químicamente relevantes, tales como "heteroalquilarilo", "haloalquilheteroarilo", "arilalquilheterocicliilo", "alquilcarbonilo" y "alcoxialquilo", y similares. En el caso de que el término "alquilo" se utilice como sufijo tras otro término, tal como en "fenilalquilo" o "hidroxialquilo", pretende referirse a un grupo alquilo, tal como se ha definido anteriormente, que se sustituye con uno a dos sustituyentes seleccionados del otro grupo nombrado específicamente. De esta manera, por ejemplo, "fenilalquilo" se refiere a un grupo alquilo que presenta uno a dos sustituyentes fenilo, y de esta manera incluye bencilo, feniletilo y bifenilo. Un "alquilaminoalquilo" es un grupo alquilo que presenta uno a dos sustituyentes alquilamino. El término "hidroxialquilo" incluye 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, 2-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxibutilo, 2-(hidroximetilo), 3-hidroxipropilo, y similares. De acuerdo con lo anteriormente expuesto, tal como se utiliza en la presente memoria, el término "hidroxialquilo" se utiliza para definir un subgrupo de grupos heteroalquilo definido posteriormente. El término "(ar)alquilo" se refiere a un residuo hidrocarburo monovalente saturado de cadena ramificada no sustituida que contiene 1 a 10 átomos de carbono. La expresión "alquilo inferior" se refiere a un residuo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene 1 a 6 átomos de carbono. El término "alquilo C₁₋₁₀" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un alquilo compuesto de 1 a 10 carbonos. Entre los ejemplos de grupos alquilo se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, grupos de alquilo inferior, entre ellos metilo, etilo, propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo o pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo y octilo.

- 60 En el caso de que el término "alquilo" se utilice como sufijo tras otro término, tal como en "fenilalquilo" o "hidroxialquilo", pretende referirse a un grupo alquilo, tal como se ha definido anteriormente, que se sustituye con uno a dos sustituyentes seleccionados del otro grupo nombrado específicamente. De esta manera, por ejemplo

"fenilalquilo" se refiere al radical R'R"-, en el que R' es un radical fenilo y R" es un radical alquileo tal como se define en la presente memoria, en el entendimiento de que el punto de unión de la fracción fenilalquilo se encontrará en el radical alquileo. Entre los ejemplos de radical arilalquilo se incluyen, aunque sin limitación, bencilo, feniletilo y 3-fenilpropilo. Los términos "arilalquilo" y "aralquilo" se interpretan de manera similar, excepto en que R' es un radical arilo. Los términos "(het)arilalquilo" y "(het)aralquilo" se interpretan de manera similar, excepto en que R' es opcionalmente un radical arilo o heteroarilo. El término "alquileo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un radical hidrocarburo lineal saturado divalente de 1 a 10 átomos de carbono (por ejemplo (CH₂)_n) o un radical hidrocarburo divalente saturado ramificado de 2 a 10 átomos de carbono (por ejemplo -CHMe- o -CH₂CH(i-Pr)CH₂-), a menos que se indique lo contrario. Excepto en el caso del metileno, las valencias abiertas de un grupo alquileo no se unen al mismo átomo. Entre los ejemplos de radical alquileo se incluyen, aunque sin limitación, metileno, etileno, propileno, 2-metil-propileno, 1,1-dimetil-etileno, butileno y 2-etilbutileno.

El término "alqueno" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente lineal de dos a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo monovalente ramificado de tres a seis átomos de carbono, que contiene por lo menos un doble enlace, por ejemplo etenilo, propenilo y similares.

El término "alcoxi" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un grupo -O-alquilo, en el que alquilo es tal como se ha definido anteriormente, tal como metoxi, etoxi, n-propiloxi, i-propiloxi, n-butiloxi, i-butiloxi, t-butiloxi, pentiloxi, hexiloxi, incluyendo los isómeros de los mismos. La expresión "alcoxi inferior" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un grupo alcoxi con un grupo "alquilo inferior" tal como se ha definido anteriormente. El término "alcoxi C₁₋₁₀" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un -O-alquilo en el que el alquilo es C₁₋₁₀.

El término "alquilsulfonilo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un grupo -SO₂R en el que R es alquilo tal como se define en la presente memoria.

El término "alquilsulfonilalquilo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un grupo -R'SO₂R en el que R es alquilo y R' es alquileo tal como se define en la presente memoria. Entre los alquilsulfonilalquilos ejemplares se incluyen 3-metanosulfonilpropoxi, 2-metanosulfonil-etoxi y similares.

El término "tetrahidrotiofenil-1,1-óxido-alquilo C₁₋₆" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un grupo -RR' en el que R es alquileo tal como se define en la presente memoria y R' es tetrahidrotiofenil-1,1-óxido. Entre los tetrahidrotiofenil-1,1-óxido-alquilo C₁₋₆ ejemplares se incluyen 1,1-dioxo-tetrahydro-1λ6-tiofén-3-ilmetilo y 2-(1,1-dioxo-tetrahydro-1λ6-tiofén-3-il)-etilo.

El término "tetrahidrotiopirán-1,1-óxido-alquilo C₁₋₆" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un grupo -RR' en el que R es alquileo tal como se define en la presente memoria y R' es tetrahidrotiopirán-1,1-óxido. Entre los tetrahidrotiopirán-1,1-óxido-alquilo C₁₋₆ ejemplares se incluyen 1,1-dioxo-tetrahydro-1λ6-tiopirán-3-ilmetilo y 2-(1,1-dioxo-tetrahydro-1λ6-tiopirán-3-il)-etilo.

El término "carboxi" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un grupo de fórmula -COOH.

El término "éster de carboxi-alquilo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un grupo de fórmula -COOR en la que R es alquilo tal como se define en la presente memoria.

El término "carboxi-alquilo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un grupo de fórmula -R'-COOH en la que R' es alquileo tal como se indica en la presente memoria.

El término "alquil-éster de carboxi-alquilo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un grupo de fórmula -R'-COOR en la que R es alquilo y R' es alquileo tal como se indica en la presente memoria.

El término "base" incluye, aunque sin limitación, NaOH, KOH, LiOH y carbonatos de metal alcalino, tales como carbonato de potasio, carbonato sódico, carbonato de litio, bicarbonato sódico, carbonato de cesio y similares.

El término "cicloalquilo" o "anillo carbocíclico" se refiere a una fracción carbocíclica saturada monovalente que consiste de anillos mono- o bi-cíclicos. Entre los ejemplos de fracciones cicloalquilo se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares, incluyendo derivados parcialmente insaturados de los mismos.

El término "heterocicloalquil-alquilo inferior" se refiere a una fracción de fórmula R^a-R^b, en la que R^a es alquileo inferior y R^b es heterocicloalquilo tal como se define en la presente memoria.

El término "heteroarilo" o "heteroaromático" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un radical monocíclico o bicíclico de 5 a 12 átomos anulares que presenta por lo menos un anillo aromático que contiene cuatro a ocho átomos en cada anillo, que incorpora uno o más heteroátomos N, O o S, siendo de carbono los átomos anulares restantes, bajo la condición de que el punto de unión del radical heteroarilo se encuentre en un anillo aromático. Tal como es bien conocido por el experto en la materia, los anillos heteroarilo presentan un menor carácter aromático que sus contrapartidas de sólo carbonos. De esta manera, para los fines de la invención, un grupo heteroarilo sólo necesita presentar cierto grado de carácter aromático. Entre los ejemplos de fracciones heteroarilo se incluyen heterociclos aromáticos monocíclicos que presentan 5 a 6 átomos anulares y 1 a 3 heteroátomos, entre ellos, aunque sin limitación, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, triazolina, tiadiazol y oxadiazol. Entre los ejemplos de fracciones bicíclicas se incluyen, aunque sin limitación, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofurilo, benzotiofenilo, benzoxazol, bencisoxazol, benzotiazol y bencisotiazol.

El término "heterocíclico", "heterociclo" o "heterocicloalquilo" tal como se utilizan en la presente memoria se refieren a un radical cíclico saturado monovalente, que consiste de uno o más anillos, preferentemente uno a dos anillos, de entre tres y ocho átomos en cada anillo, que incorpora uno o más heteroátomos anulares (seleccionados de entre N, O o S(O)₀₋₂). Entre los radicales heterocíclicos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, azetidino, pirrolidino, hexahidroazepino, oxetano, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, tetrahidropirano, tiomorfolino, quinuclidino e imidazolinilo.

El término "hidroxialquilo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a radicales alquilo definidos en la presente memoria en los que uno a tres átomos de hidrógeno en diferentes átomos de carbono se sustituyen por grupos hidroxilo. Entre las abreviaturas utilizadas comúnmente se incluyen: acetilo (Ac), azo-bis-isobutirilnitrilo (AIBN), atmósferas (Atm), 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (9-BBN o BBN), *tert*-butoxicarbonilo (Boc), pirocarbonato de di-*tert*-butilo o anhídrido de boc (BOC₂O), bencilo (Bn), butilo (Bu), número de registro del Chemical Abstracts (CASRN), benciloxicarbonilo (CBZ o Z), carbonildiimidazol (CDI), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST), dibencilidenacetona (dba), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), N,N'-diclohexilcarbodiimida (DCC), 1,2-dicloroetano (DCE), diclorometano (DCM), azodicarboxilato de dietilo (DEAD), di-*iso*-propilazodicarboxilato (DIAD), hidruro de di-*iso*-butilaluminio (DIBAL o DIBAL-H), di-isopropiletilamina (DIPEA), N,N-dimetilacetamida (DMA), 4-N,N-dimetilaminopiridina (DMAP), N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), 1,1'-*bis*-(difenilfosfino)etano (dppe), 1,1'-*bis*-(difenilfosfino)ferroceno (dppf), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), etilo (Et), acetato de etilo (EtOAc), etanol (EtOH), etil-éster de ácido 2-etoxi-2*H*-quinolín-1-carboxílico (EEDQ), éter dietílico (Et₂O), hexafluorofosfato de O-(7-aza-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio-ácido acético (HATU), ácido acético (HOAc), 1-N-hidroxi-benzotriazol (HOBT), cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), *iso*-propanol (IPA), hexametildisilazano de litio (LiHMDS), metanol (MeOH), punto de fusión (pf), MeSO₂-(mesilo o Ms), metilo (Me), acetonitrilo (MeCN), ácido *m*-cloroperbenzoico (MCPBA), espectro de masas (em), éter metil-*t*-butílico (MTBE), N-bromo-succinimida (NBS), N-carboxianhídrido (NCA), N-clorosuccinimida (NCS), N-metilmorfolina (NMM), N-metilpirrolidona (NMP), clorocromato de piridinio (PCC), dicromato de piridinio (PDC), fenilo (Ph), propilo (Pr), *iso*-propilo (*i*-Pr), libras por pulgada cuadrada (psi), piridina (pyr), temperatura ambiente (ta o TA), *tert*-butildimetilsililo o *t*-BuMe₂Si (TBDMS), trietilamina (TEA o Et₃N), 2,2,6,6-tetrametilpiperidina 1-oxilo (TEMPO), triflato o CF₃SO₂-(Tf), ácido trifluoroacético (TFA), 1,1'-*bis*-2,2,6,6-tetrametilheptán-2,6-diona (TMHD), tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), cromatografía de capa fina (CCF), tetrahidrofurano (THF), trimetilsililo o Me₃Si (TMS), monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico (TsOH o pTsOH), 4-Me-C₆H₄SO₂- o tosilo (Ts), N-uretán-N-carboxianhídrido (UNCA). La nomenclatura convencional, incluyendo los prefijos *normal* (*n*), *iso* (*i*), *secundaria* (*sec*), *terciaria* (*terc*-) y *neo* presenta su significado habitual al utilizarla con una fracción alquilo (J. Rigaudy y D. P. Klesney, Nomenclature in Organic Chemistry, IUPAC 1979, Pergamon Press, Oxford).

El término "heteroarilo" se refiere a una fracción monocíclica o bicíclica de 5 a 12 átomos anulares que presenta por lo menos un anillo aromático que contiene uno, dos o tres heteroátomos anulares seleccionados de entre N, O o S, siendo de C los átomos anulares restantes, bajo la condición de que el punto de unión del radical heteroarilo se encuentre en un anillo aromático. Entre los ejemplos de fracciones heteroarilo se incluyen, aunque sin limitación, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazinilo, tienilo, tiofenilo, furanilo, piranilo, piridinilo, pirrolilo, pirazolilo, pirimidilo, piridazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofurilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzotiopiranilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzopiranilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, triazolilo, triazinilo, quinoxalinilo, purinilo, quinazolinilo, quinolinizilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, azepino, diazepino, acridinilo y similares, incluyendo derivados parcialmente hidrogenados de los mismos.

Los términos "halo", "halógeno" y "haluro", que pueden utilizarse intercambiamente en la presente memoria, se refieren a flúor, cloro, bromo y yodo.

- 5 El término "haloalquilo" se refiere a alquilo tal como se define en la presente memoria en el que uno o más hidrógenos han sido sustituidos por un halógeno igual o diferente. La expresión "haloalquilo inferior" se refiere a un residuo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene 1 a 6 átomos de carbono, sustituidos con uno o más átomos de halógeno. Entre los haloalquilos ejemplares se incluyen $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$ y $-\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_3$ y similares.
- 10 El término "heterociclilo" o "heterocicloalquilo" se refiere a una fracción saturada monovalente que consiste de uno a dos anillos, que incorpora uno, dos, tres o cuatro heteroátomos (seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno o azufre). Entre los ejemplos de fracciones heterociclilo se incluyen, aunque sin limitación, piperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azepinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, quinuclidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, tiadiazoliloidinilo, benzotiazolidinilo, benzoazoliloidinilo, dihidrofurilo, tetrahidrofurilo, dihidropirano, tetrahidropirano, tiamorfolinilo, tiamorfolinilsulfóxido, tiamorfolinilsulfona, dihidroquinolinilo, dihidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo y similares.
- 15 Los radicales preferentes para los grupos químicos las definiciones de los cuales se han proporcionado anteriormente, son los ejemplificados específicamente en los Ejemplos.
- 20 La expresión "sustituido opcionalmente" se refiere a un sustituyente que se sustituye independientemente con cero a tres sustituyentes seleccionados de entre alquilo inferior, halo, OH, ciano, amino, nitro, alcoxi inferior o haloalquilo inferior.
- 25 Entre los "agentes oxidantes" preferentes se incluyen perácidos tales como el ácido cloroperbenzoico (MCPBA) y el ácido peracético, aunque pueden utilizarse otros agentes oxidantes como el peróxido de hidrógeno, sales permanganato o sales persulfato para oxidar un tioéter en sulfona.
- 30 La expresión "grupo saliente" se refiere al grupo con el significado asociado convencionalmente al mismo en química orgánica sintética, es decir, un átomo o grupo desplazable bajo condiciones de reacción de sustitución. Entre los ejemplos de grupos salientes se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, halógeno, alcano- o arilén-sulfonilo, tal como metanosulfonilo, etanosulfonilo, tiometilo, bencenosulfonilo, tosilo y tienilo, dihalofosfinoilo; bencilo sustituido opcionalmente, isopropilo, acilo y similares.
- 35 El término "opcional" u "opcionalmente" se refiere a que el suceso o circunstancia seguidamente indicado puede no producirse y que la descripción incluye casos en los que el suceso o circunstancia se produce y casos en los que no se produce.
- 40 El término "agonista" se refiere a un compuesto que incrementa la actividad de otro compuesto o sitio de receptor.
- El término "antagonista" se refiere a un compuesto que reduce o impide la acción de otro compuesto o sitio de receptor.
- 45 La expresión "fármaco candidato" se refiere a un compuesto o preparación que debe someterse a ensayo para un posible efecto en el tratamiento de un estado de enfermedad en un animal, con independencia de si dicho fármaco candidato presenta cualquier actividad biológica conocida.
- 50 El término "homólogo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a una proteína que realiza sustancialmente la misma función en otra especie sujeta y comparte una identidad de secuencia sustancial, en la medida de que se reconocen en la técnica como diferentes versiones de la misma proteína, que difieren principalmente en la especie en la que se observan. De esta manera, por ejemplo ERG humana, ERG de ratón y ERG de rata se consideran todos homólogos unos de otros.
- El término "modulador" se refiere a una molécula que interactúa con una diana. Entre las interacciones se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, agonista, antagonista y similares, tal como se define en la presente memoria.
- 55 "Enfermedad" o "estado de enfermedad" se refiere a cualquier enfermedad, condición, síntoma, trastorno o indicación. La expresión "línea celular" se refiere a un clon de células de mamífero inmortalizadas. Una línea celular "estable" es una línea celular que muestra características sustancialmente consistentes durante el tiempo (por ejemplo con cada duplicación). Una línea celular estable dentro del alcance de la presente invención proporciona una proporción sustancial de células que son capaces de proporcionar una resistencia de sellado superior a aproximadamente 50 MOhm, una amplitud de corriente superior a aproximadamente 200 pA y proporciona una amplitud de corriente que no varía en más de aproximadamente 20% durante una hora bajo condiciones de control.
- 60 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" de un compuesto se refieren a sales que son farmacéuticamente

aceptables, tal como se define en la presente memoria, y que presentan una actividad farmacológica deseada del compuesto parental. Entre dichas sales se incluyen:

- 5 (1) las sales de adición de ácido se forman con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, o se forman con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido canforsulfónico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido hidroxinaftoico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido mucónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido propiónico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trimetilacético y similares, o
- 10 (2) sales formadas al sustituir un protón ácido presente en el compuesto parental por un ión metálico, por ejemplo un ión metal alcalino, un ión alcalinotérreo o un ión de aluminio, o coordinados con una base orgánica o inorgánica. Entre las bases orgánicas aceptables se incluyen dietanolamina, etanolamina, N-metilglucamina, trietanolamina, trometamina y similares. Entre las bases inorgánicas aceptables se incluyen hidróxido de
- 15 aluminio, hidróxido de calcio, hidróxido potásico, carbonato sódico e hidróxido sódico.

20 Debe entenderse que todas las referencias a sales farmacéuticamente aceptables se incluyen formas de adición de solvente (solvatos) o formas cristalinas (polimorfos) tal como se define en la presente memoria, de la misma sal de adición de ácido.

Las sales farmacéuticamente aceptables preferentes son las sales formadas a partir de ácido acético, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido maleico, ácido fosfórico, ácido tartárico, ácido cítrico, sodio, potasio, calcio, cinc y magnesio.

25 El término "solvatos" se refiere a formas de adición de solvente que contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de solvente. Algunos compuestos presentan una tendencia a atrapar una proporción molar fija de moléculas de solvente en el estado sólido cristalino, formando de esta manera un solvato. En el caso de que el solvente sea agua, el solvato formado es un hidrato; en el caso de que el solvente sea alcohol, el solvato formado es un alcoholato. Los hidratos se forman mediante la combinación de una o más moléculas de agua con una de las

30 sustancias en las que el agua conserva su estado molecular de H₂O, siendo esta combinación capaz de formar uno o más hidratos.

El término "sujeto" incluye mamíferos y aves. El término "mamíferos" se refiere a cualquier miembro de la clase mamíferos, incluyendo, aunque sin limitación, el ser humano, primates no humanos tales como chimpancés y otras especies de simio y mono; animales de granja, tales como vacas, caballos, ovejas, cabras y cerdos; animales domésticos, tales como conejos, perros y gatos; animales de laboratorio, incluyendo roedores, tales como ratas, ratones y cobayas, y similares. El término "sujeto" no se refiere a ninguna edad o sexo en particular.

40 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto que, administrada en un sujeto para tratar un estado de enfermedad, resulta suficiente para llevar a cabo dicho tratamiento para el estado de enfermedad. La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, estado de enfermedad bajo tratamiento, la severidad o la enfermedad tratada, la edad y salud relativa del sujeto, la vía y forma de administración, el criterio del médico o profesional veterinario responsable, y otros factores.

45 La expresión "efecto farmacológico" tal como se utiliza en la presente memoria comprende efectos producidos en el sujeto que consiguen el propósito deseado de una terapia. Por ejemplo, un efecto farmacológico sería uno que resulta en la prevención, alivio o reducción de la incontinencia urinaria en un sujeto tratado.

50 La expresión "estado de enfermedad" se refiere a cualquier enfermedad, condición, síntoma o indicación.

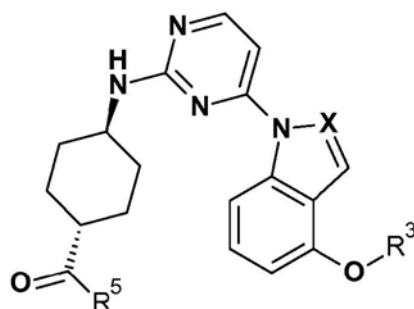
El término "tratando" o "tratamiento" de un estado de enfermedad incluye (1) prevenir el estado de enfermedad, es decir, causar que los síntomas clínicos del estado de enfermedad no se desarrollen en un sujeto que puede encontrarse expuesto o predispuesto al estado de enfermedad pero que todavía no experimenta o manifiesta los síntomas del estado de enfermedad, (2) inhibir el estado de enfermedad, es decir, detener el desarrollo del estado de enfermedad o sus síntomas clínicos, o (3) aliviar el estado de enfermedad, es decir, causar una regresión temporal o permanente del estado de enfermedad o de sus síntomas clínicos.

Nomenclaturas y estructuras

60 En general, la nomenclatura utilizada en la presente solicitud se basa en AutoNomTM v.4.0, un sistema computerizado del Beilstein Institute para la generación de nomenclatura sistemática de la IUPAC. Las estructuras químicas mostradas en la presente memoria se prepararon utilizando el programa ISIS[®], versión 2.2. Cualquier valencia abierta que aparezca en un átomo de carbono, oxígeno, azufre o nitrógeno en las estructuras en la

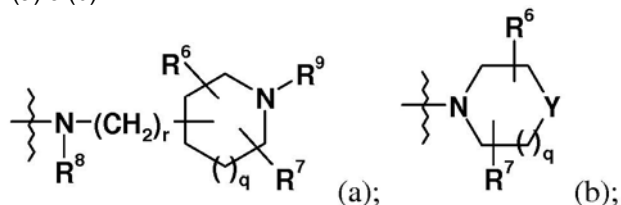
5 presente memoria indica la presencia de un átomo de hidrógeno a menos que se indique lo contrario. En el caso de que se muestre un anillo heteroarilo que contiene nitrógeno con una valencia abierta en un átomo de nitrógeno y se muestren variables tales como R^a , R^b o R^c en el anillo heteroarilo, dichas variables pueden encontrarse unidas o enlazadas con el nitrógeno de valencia abierta. En el caso de que exista un centro quiral en una estructura pero no se muestra una estereoquímica específica para el centro quiral, ambos enantiómeros asociados al centro quiral se encontrarán comprendidos en la estructura. En el caso de que una estructura mostrada en la presente memoria pueda existir en múltiples formas tautoméricas, la totalidad de dichos tautómeros se encontrará comprendida en la estructura. Los átomos representados en las estructuras en la presente memoria pretenden comprender todos los isótopos naturales de dichos átomos. De esta manera, por ejemplo, los átomos de hidrógeno representados en la
10 presente memoria pretenden incluir deuterio y tritio, y los átomos de carbono pretenden incluir isótopos C^{13} y C^{14} .

En determinadas realizaciones de fórmula I,



15 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que:

20 X es CH o N,
 cada R^1 es, independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-6} ,
 cada R^2 es, independientemente, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -haloalquilo C_{1-6} , o haloalcoxi C_{1-6} , R^3 es: alquil C_{1-6} -sulfonil-alquilo C_{1-6} , tiofenil-1,1-óxido-alquilo C_{1-6} o tetrahidropirán-1,1-óxido-alquilo C_{1-6} ,
 R^5 es un grupo de fórmula (a) o (b):



25 en la que:

30 q es 0 o 1,
 r es 0 o 1,
 Y es: NR^9 ,
 R^6 y R^7 , cada uno independientemente, son: hidrógeno, o alquilo C_{1-6} , o R^6 y R^7 conjuntamente forman un alquileo C_{1-2} ,
 R^8 es: hidrógeno o alquilo C_{1-6} , y
 R^9 es: hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

35 En determinadas realizaciones de fórmula I, q es 0.

En determinadas realizaciones de fórmula I, q es 1.

En determinadas realizaciones de fórmula I, r es 0.

40 En determinadas realizaciones de fórmula I, r es 1.

En determinadas realizaciones de fórmula I, X es CH.

En determinadas realizaciones de fórmula I, X es N.

45 En determinadas realizaciones de fórmula I, R^3 es alquil C_{1-6} -sulfonil-alquilo C_{1-6} .

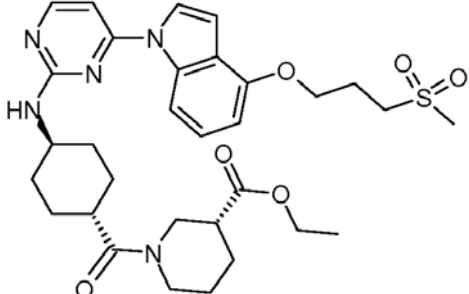
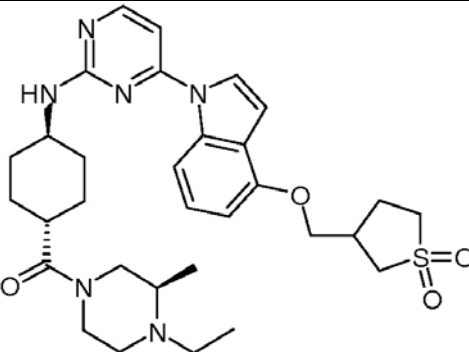
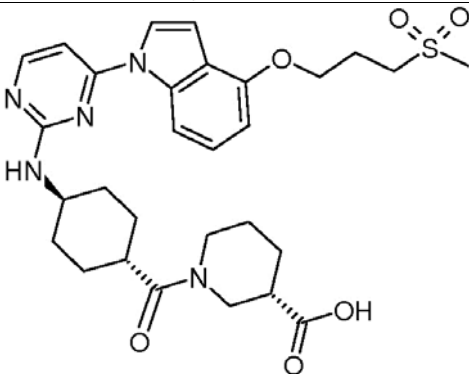
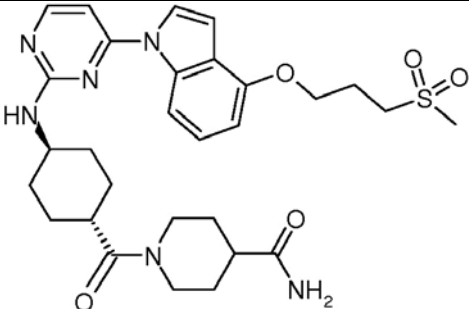
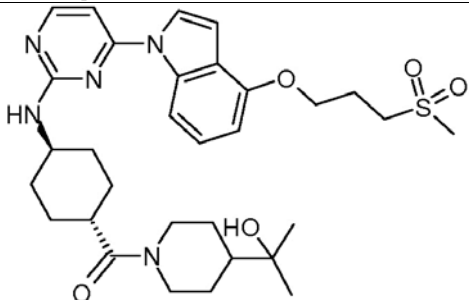
- En determinadas realizaciones de fórmula I, R³ es tetrahidrotiofenil-1,1-óxido-alquilo C₁₋₆.
- En determinadas realizaciones de fórmula I, R³ es tetrahidropirán-1,1-óxido-alquilo C₁₋₆.
- 5 En determinadas realizaciones de fórmula I, R³ es: 3-metanosulfonyl-propilo o 1,1-dioxo-tetrahydro-1λ6-tiofén-3-ilmetilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I, R³ es 3-metanosulfonyl-propilo.
- 10 En determinadas realizaciones de fórmula I, R³ es 1,1-dioxo-tetrahydro-1λ6-tiofén-3-ilmetilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I, R⁵ es un grupo de fórmula (a).
- En determinadas realizaciones de fórmula I, R⁵ es un grupo de fórmula (b).
- 15 En determinadas realizaciones de fórmula I, R⁶ y R⁷ son, cada uno independientemente: hidrógeno, o alquilo C₁₋₆, o R⁶ y R⁷ conjuntamente forman un alquileno C₁₋₂.
- En determinadas realizaciones de fórmula I, R⁶ es: hidrógeno, carboxi, carboxi-alquilo C₁₋₆-éster.
- 20 En determinadas realizaciones de fórmula I, R⁶ es hidrógeno.
- En determinadas realizaciones de fórmula I, R⁶ es alquilo C₁₋₆.
- 25 En determinadas realizaciones de fórmula I, R⁷ es hidrógeno o metilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I, R⁷ es hidrógeno.
- En determinadas realizaciones de fórmula I, R⁷ es alquilo C₁₋₆.
- 30 En determinadas realizaciones de fórmula I, R⁶ y R⁷ conjuntamente forman un alquileno C₁₋₂.
- En determinadas realizaciones de fórmula I, R⁶ y R⁷ conjuntamente forman metileno.
- 35 En determinadas realizaciones de fórmula I, R⁶ y R⁷ conjuntamente forman etileno.
- En determinadas realizaciones de fórmula I, R⁸ es hidrógeno.
- En determinadas realizaciones de fórmula I, R⁸ es alquilo C₁₋₆.
- 40 En determinadas realizaciones de fórmula I, Y es NR⁹.
- En determinadas realizaciones de fórmula I, R⁹ es hidrógeno.
- 45 En determinadas realizaciones de fórmula I, R⁹ es alquilo C₁₋₆.

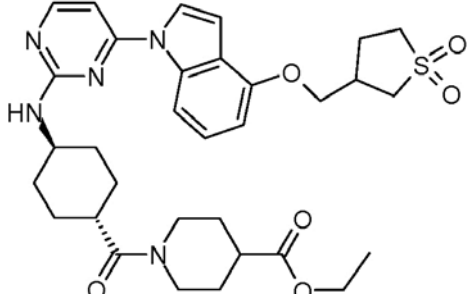
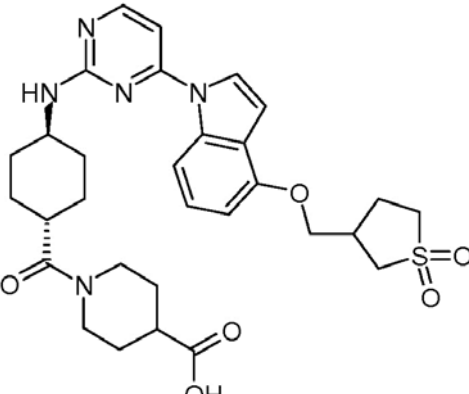
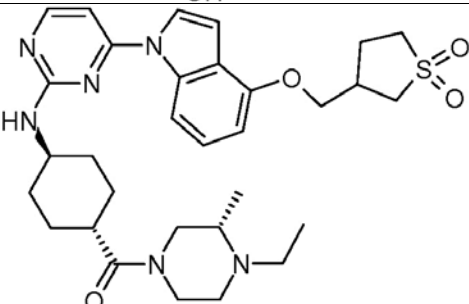
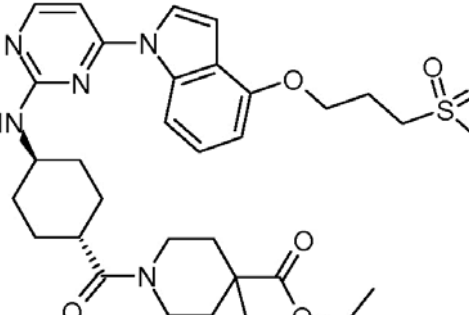
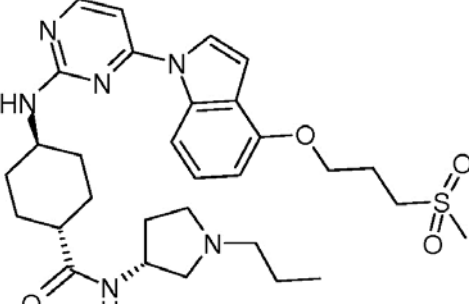
En la Tabla 1, a continuación, se proporcionan compuestos representativos comprendidos en la presente invención y dentro del alcance de la misma, conjuntamente con los valores de punto de fusión y afinidad IC₅₀ para los compuestos seleccionados.

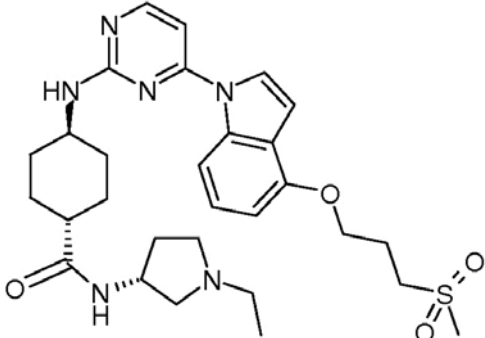
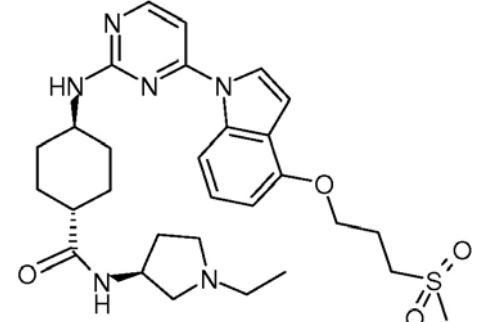
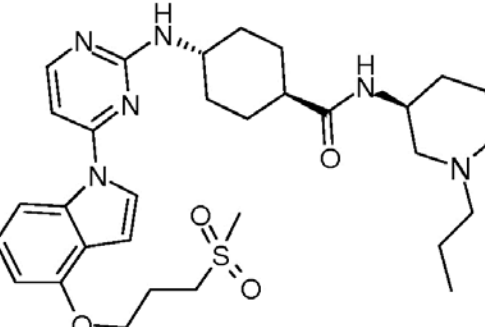
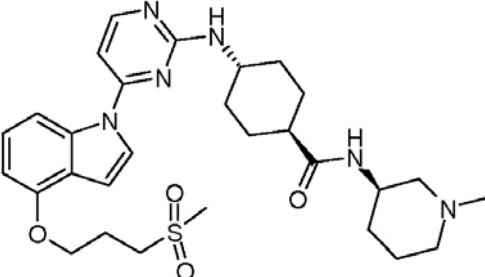
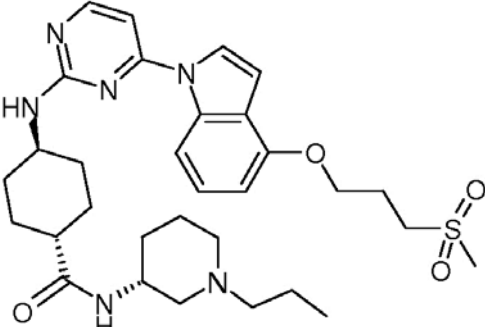
50

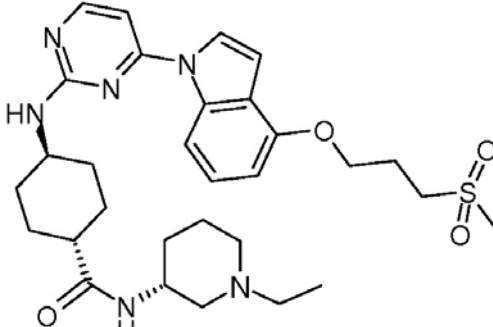
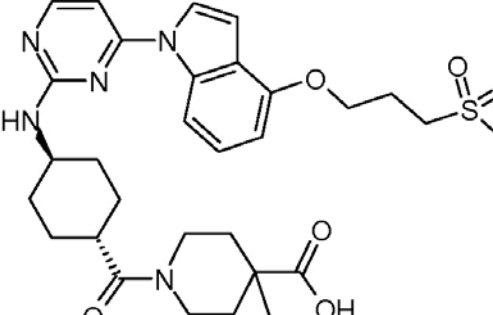
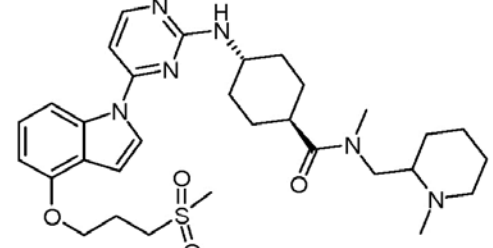
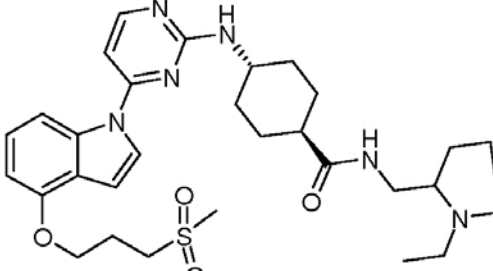
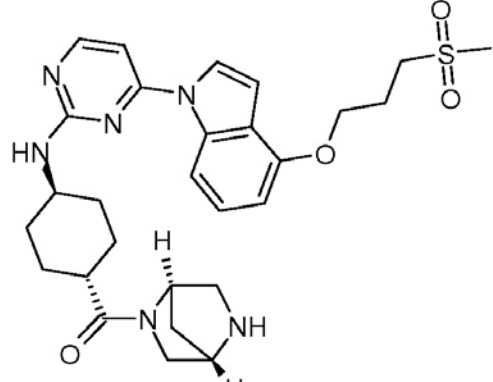
TABLA 1

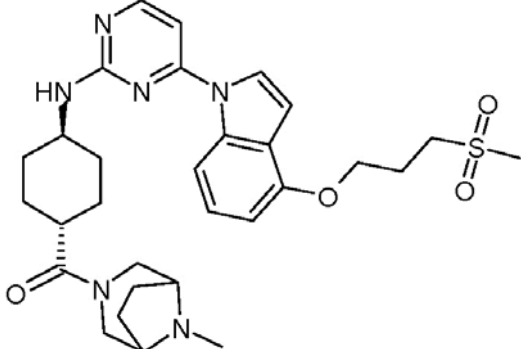
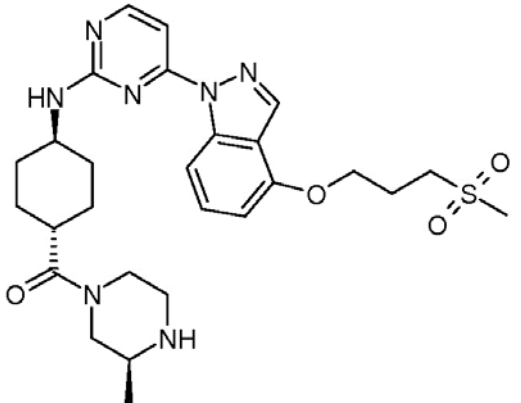
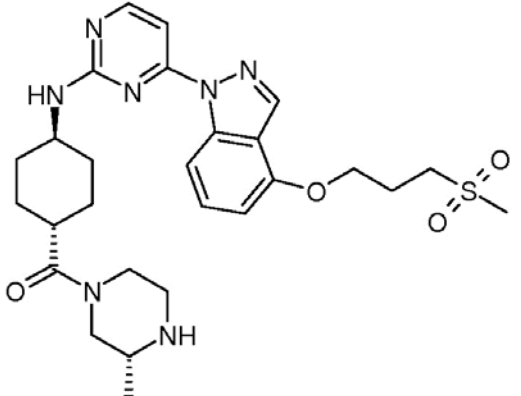
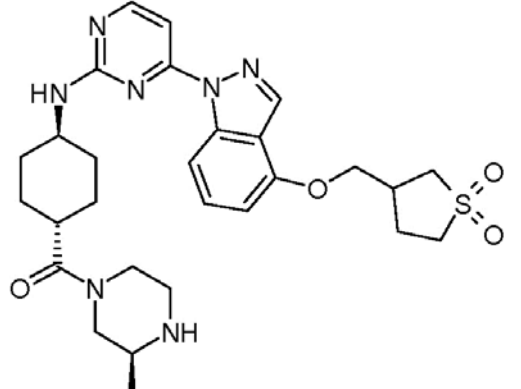
Nº	Estructura	Nombre (Autonom)	PF (°C)	IC ₅₀
1 (de referencia)		Etil-éster de ácido [1-(4-{4-[4-(3-metanosulfonylpropoxi)-indol-1-il]-pirimidín-2-ilamino}-ciclohexanocarbonil)-piperidín-4-il]-acético	175,0-177,0	0,5496

<p>2 (de referencia)</p>		<p>Etil-éster de ácido (R)-1-(4-{4-[4-(3-metanosulfonylpropoxi)-indol-1-il]-pirimidín-2-ilamino}-ciclohexanocarbonil)-piperidín-3-carboxílico</p>	<p>96,0-98,0</p>	<p>0,0734</p>
<p>3</p>		<p>(4-{4-[4-(1,1-Dioxotetrahydro-1λ 6 -tiofén-3-ilmetoxi)-indol-1-il]-pirimidín-2-ilamino}-ciclohexil)-((R)-4-etil-3-metilpiperazín-1-il)-metanona</p>	<p>225,0 (sal HCl)</p>	<p>0,0459</p>
<p>4 (de referencia)</p>		<p>Ácido (S)-1-(4-{4-[4-(3-metanosulfonylpropoxi)-indol-1-il]-pirimidín-2-ilamino}-ciclohexanocarbonil)-piperidín-3-carboxílico</p>	<p>270,0-276,0</p>	<p>0,1074</p>
<p>5 (de referencia)</p>		<p>Amida de ácido 1-(4-{4-[4-(3-metanosulfonylpropoxi)-indol-1-il]-pirimidín-2-ilamino}-ciclohexanocarbonil)-piperidín-4-carboxílico</p>	<p>219,0-221,0</p>	<p>0,0917</p>
<p>6 (de referencia)</p>		<p>[4-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-piperidín-1-il]-[4-{4-[4-(3-metanosulfonylpropoxi)-indol-1-il]-pirimidín-2-ilamino}-ciclohexil)-metanona</p>	<p>196,0-198,0</p>	<p>0,086</p>

<p>7(de referencia)</p>		<p>Etil-éster de ácido 1-(4-{4-[4-(1,1-dioxo-tetrahydro-1λ6-tiofén-3-ilmetoxi)-indol-1-il]-pirimidín-2-ilamino}-ciclohexanocarbonil)-piperidín-4-carboxílico</p>	<p>209,0-211,0</p>	<p>0,0514</p>
<p>8(de referencia)</p>		<p>Ácido 1-(4-{4-[4-(1,1-dioxo-tetrahydro-1λ6-tiofén-3-ilmetoxi)-indol-1-il]-pirimidín-2-ilamino}-ciclohexanocarbonil)-piperidín-4-carboxílico</p>	<p>172,0-174,0</p>	<p>0,0708</p>
<p>9</p>		<p>(4-{4-[4-(1,1-Dioxotetrahydro-1λ6-tiofén-3-ilmetoxi)-indol-1-il]-pirimidín-2-ilamino}-ciclohexil)-((S)-4-etil-3-metilpiperazín-1-il)-metanona</p>	<p>198,0-204,0 (Sal HCl)</p>	<p>0,0194</p>
<p>10(de referencia)</p>		<p>Etil-éster de ácido 1-(4-{4-[4-(3-metanosulfonilpropoxi)-indol-1-il]-pirimidín-2-ilamino}-ciclohexanocarbonil)-4-metil-piperidín-4-carboxílico</p>	<p>171,0-173,0</p>	<p>0,0584</p>
<p>11</p>		<p>((R)-1-Propilpirrolidín-3-il)-amida de ácido 4-{4-[4-(3-metanosulfonilpropoxi)-indol-1-il]-pirimidín-2-ilamino}-ciclohexanocarboxílico</p>	<p>140,0-142,0 (Sal HCl)</p>	<p>0,1642</p>

<p>12</p>		<p>((R)-1-Etilpirrolidín-3-il)- amida de ácido 4-{4-[4-(3- metanosulfonilpropoxi)- indol-1-il]-pirimidín-2- ilamino} - ciclohexanocarboxílico</p>	<p>229,0- 231,0</p>	<p>0,093 8</p>
<p>13</p>		<p>((S)-1-Etilpirrolidín-3-il)- amida de ácido 4-{4-[4-(3- Metanosulfonilpropoxi)- indol-1-il]-pirimidín-2- ilamino} - ciclohexanocarboxílico</p>	<p>160,0- 162,0 (Sal HCl)</p>	<p>0,335 6</p>
<p>14</p>		<p>((R)-1-Propilpiperidín-3-il)- amida de ácido 4-{4-[4-(3- metanosulfonilpropoxi)- indol-1-il]-pirimidín-2- ilamino} - ciclohexanocarboxílico</p>	<p>185,0- 190,0 (Sal HCl)</p>	<p>0,089 8</p>
<p>15</p>		<p>((R)-1-Etilpiperidín-3-il)- amida de ácido 4-{4-[4-(3- metanosulfonilpropoxi)- indol-1-il]-pirimidín-2- ilamino} - ciclohexanocarboxílico</p>	<p>180,0- 185,0 (Sal HCl)</p>	
<p>16</p>		<p>((S)-1-Propilpiperidín-3-il)- amida de ácido 4-{4-[4-(3- metanosulfonilpropoxi)- indol-1-il]-pirimidín-2- ilamino} - ciclohexanocarboxílico</p>	<p>185,0- 190,0</p>	<p>0,163</p>

<p>17</p>		<p>((S)-1-Etilpiperidin-3-il)- amida de ácido 4-{4-[4-(3- metanosulfonil-propoxi)- indol-1-il]-pirimidín-2- ilamino} - ciclohexanocarboxílico</p>	<p>180,0- 185,0</p>	<p>0,115 8</p>
<p>18(de referencia)</p>		<p>Ácido 1-(4-{4-[4-(3- metanosulfonilpropoxi)- indol-1-il]-pirimidín-2- ilamino)- ciclohexanocarbonil)-4- metil-piperidín-4-carboxílico</p>	<p>172,0- 174,0</p>	<p>0,152 9</p>
<p>19</p>		<p>Metil-(1-metil-piperidin-2- ilmetil)-amida de ácido 4-{4- [4-(3- Metanosulfonilpropoxi)- indol-1-il]-pirimidín-2- ilamino} - ciclohexanocarboxílico</p>		<p>0,079 6</p>
<p>20</p>		<p>(1-etilpirrolidín-2-ilmetil)- amida de ácido 4-{4-[4-(3- Metanosulfonilpropoxi)- indol-1-il]-pirimidín-2- ilamino} - ciclohexanocarboxílico</p>		<p>0,081</p>
<p>21</p>		<p>(1R,4S)-2,5- Diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il- (4-{4-[4-(3- metanosulfonilpropoxi)- indol-1-il]-pirimidín-2- ilamino} -ciclohexil)- metanona</p>		<p>0,144 7</p>

22				0,099 8
23				0,073
24			245,0- 250,0 (Sal HCl)	0,059 7
25			245,0- 250,0 (Sal HCl)	0,045 8

<p>26 (de referencia)</p>		<p>(3-Etoxi-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-(4-{4-[4-(3-metanosulfonilpropoxi)-indol-1-il]-pirimidín-2-ilamino}-ciclohexil)-metanona; compuesto con ácido fórmico</p>	<p>125,0-130,0 (format e salt)</p>	<p>0,0894</p>
<p>27</p>		<p>(4-{4-[4-(1,1-Dioxotetrahydro-1λ6-tiofén-3-ilmetoxi)-indazol-1-il]-pirimidín-2-ilamino}-ciclohexil)-((S)-3-metilpiperazín-1-il)-metanona</p>	<p>245,0-250,0 (Sal HCl)</p>	<p>0,0606</p>
<p>28</p>		<p>(3,3-Dimetilpiperazín-1-il)-(4-{4-[4-(1,1-dioxotetrahydro-1λ6-tiofén-3-ilmetoxi)-indol-1-il]-pirimidín-2-ilamino}-ciclohexil)-metanona</p>	<p>>300 (Sal HCl)-</p>	<p>0,0978</p>
<p>29</p>		<p>(1-Etil-piperidín-3-il)-amida de ácido 4-{4-[4-(1,1-dioxotetrahydro-1λ6-tiofén-3-ilmetoxi)-indol-1-il]-pirimidín-2-ilanino}-ciclohexanocarboxílico</p>	<p>205,0-210,0 (Sal HCl)</p>	<p>0,0928</p>

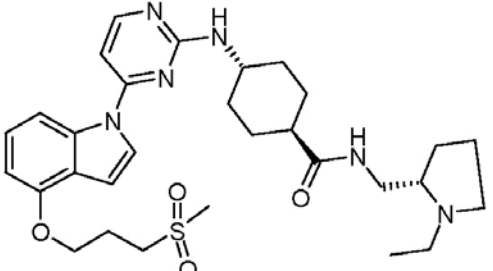
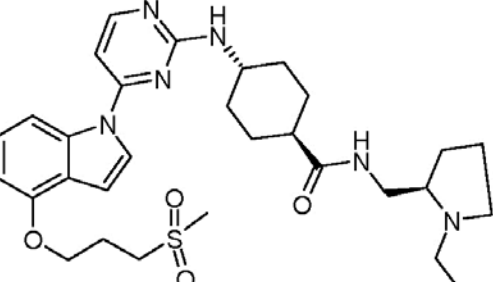
30		((S)-1-Etilpirrolidín-2-ilmetil)-amida de ácido 4-{4-[4-(3-metanosulfonilpropoxi)-indol-1-il]-pirimidín-2-ilamino} - ciclohexanocarboxílico		0,085 4
31		((R)-1-Etilpirrolidín-2-ilmetil)-amida de ácido 4-{4-[4-(3-metanosulfonilpropoxi)-indol-1-il]-pirimidín-2-ilamino} - ciclohexanocarboxílico		0,097 7

TABLA 1

Métodos

- 5 En un aspecto, la solicitud proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de cualquiera de las realizaciones anteriormente indicadas, mezclado con por lo menos un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 10 En un aspecto adicional, la solicitud proporciona la utilización de cualquiera de los compuestos anteriormente indicados para la preparación de medicamentos destinados al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno mediado por JNK.
- 15 En determinadas realizaciones de la utilización del compuesto anteriormente indicado para la preparación de un medicamento en el que el trastorno mediado por JNK es un trastorno autoinmunitario, un trastorno inflamatorio, un trastorno metabólico, una enfermedad neurológica o el cáncer.
- 20 En determinadas realizaciones de la utilización del compuesto anteriormente indicado para la preparación de un medicamento en el que el trastorno mediado por JNK es la artritis reumatoide, el asma, la diabetes de tipo II, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson o el ictus.
- 25 En un aspecto adicional, la solicitud proporciona el compuesto de cualquiera de las realizaciones anteriores para la utilización en el tratamiento de un trastorno mediado por JNK.
- 30 Los compuestos de la presente invención son moduladores de JNK y como tales se espera que resulten eficaces en el tratamiento de un amplio abanico de trastornos mediados por JNK. Entre los trastornos mediados por JNK ejemplares se incluyen, aunque sin limitación, trastornos autoinmunitarios, trastornos inflamatorios, trastornos metabólicos, enfermedades neurológicas y el cáncer. De acuerdo con lo anterior, pueden utilizarse compuestos de la invención para tratar uno o más de dichos trastornos. En algunas realizaciones pueden utilizarse compuestos de la invención para tratar un trastorno mediado por JNK, tal como la artritis reumatoide, el asma, la diabetes de tipo II, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson o el ictus.

Administración y composiciones farmacéuticas

- 35 La invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden por lo menos un compuesto de la presente invención o un isómero individual, mezclas racémicas o no racémicas de isómeros o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, conjuntamente con por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos.
- 40 En general, los compuestos de la invención se administran en una cantidad terapéuticamente eficaz mediante cualquiera de los modos de administración aceptados para agentes que sirven utilidades similares. Los intervalos de dosis adecuados típicamente son de entre 1 y 500 mg diarios, preferentemente de entre 1 y 100 mg diarios, y más

5 preferentemente de entre 1 y 30 mg diarios, según numerosos factores, tales como la severidad de la enfermedad que debe tratarse, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto utilizado, la vía y forma de administración, la indicación a la que está destinada la administración y las preferencias y experiencias del profesional médico participante. El experto ordinario en la materia del tratamiento de dichas enfermedades podrá, sin necesidad de experimentación indebida y basándose en los conocimientos personales y la exposición de la presente solicitud, determinar una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención para una enfermedad dada.

10 Los compuestos de la invención pueden administrarse como formulaciones farmacéuticas, incluyendo las adecuadas para la administración oral (incluyendo bucal y sublingual), rectal, nasal, tópica, pulmonar, vaginal o parenteral (incluyendo intramuscular, intraarterial, intratecal, subcutánea e intravenosa) o en una forma adecuada para la administración mediante inhalación o insuflado. El modo de administración preferente generalmente es oral al utilizar un régimen de dosificación diaria conveniente que puede ajustarse según el grado de la aflicción.

15 Puede introducirse un compuesto o compuestos de la invención, conjuntamente con uno o más adyuvantes, portadores o diluyentes convencionales, en la forma de composiciones farmacéuticas y dosis unitarias. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación unitaria pueden comprender ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales y las formas de dosificación unitaria pueden contener cualquier cantidad eficaz adecuada del ingrediente activo proporcionales al intervalo de dosis diaria que se pretende utilizar. Las composiciones farmacéuticas pueden utilizarse como sólidos, tales como 20 tabletas o cápsulas rellenas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, o líquidos tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires o cápsulas rellenas para la utilización oral, o en forma de supositorios para la administración rectal o vaginal o en forma de soluciones inyectables estériles para la utilización parenteral.

25 Las formulaciones que contienen aproximadamente un (1) miligramo de ingrediente activo o, más ampliamente, entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente cien (100) miligramos, por cada tableta, son, por consiguiente, formas de dosificación unitaria representativas adecuadas.

30 Los compuestos de la invención pueden formularse en una amplia diversidad de formas de dosificación de administración oral. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación pueden comprender un compuesto o compuestos de la presente invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos como el componente activo. Los portadores farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Entre las preparaciones en forma sólida se incluyen polvos, tabletas, píldoras, cápsulas, tabletas, supositorios y gránulos dispersables. Un portador sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes saborizantes, 35 solubilizadores, lubricantes, agentes de suspensión, ligantes, conservantes, agentes desintegrantes de tableta o un material de encapsulado. En forma de polvos, el portador generalmente es un sólido finamente dividido que es una mezcla con el componente activo finamente dividido. En tabletas, el componente activo generalmente se mezcla con el portador que presenta la capacidad ligante necesaria en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y tamaño deseados. Los polvos y tabletas preferentemente contienen entre aproximadamente uno (1) y 40 aproximadamente setenta (70) por ciento del compuesto activo. Entre los portadores adecuados se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares. El término "preparación" pretende incluir la formulación del compuesto activo con material de encapsulado como portador, proporcionando una cápsula en la que el componente activo, con o sin portadores, se encuentra circundado por un portador, que se encuentra asociado con el mismo. De manera similar se incluyen 45 obleas y pastillas. Las tabletas, polvos, cápsulas, píldoras, obleas y pastillas pueden resultar como formas sólidas adecuadas para la administración oral.

50 Entre otras formas adecuadas para la administración oral se incluyen preparaciones de forma líquida, incluyendo emulsiones, jarabes, elixires, soluciones acuosas, suspensiones acuosas o preparaciones en forma sólida que están destinadas a ser convertidas poco antes de la utilización en preparaciones en forma líquida. Las emulsiones pueden prepararse en soluciones, por ejemplo en soluciones acuosas de propilenglicol o pueden contener agentes emulsionantes, por ejemplo, tales como la lecitina, el monooleato de sorbitán o la acacia. Pueden prepararse 55 soluciones acuosas mediante la disolución del componente activo en agua y la adición de colorantes adecuados, saborizantes, estabilizantes y agentes espesantes. Pueden prepararse suspensiones acuosas mediante la dispersión del componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros agentes de suspensión bien conocidos. Entre las preparaciones en forma sólida se incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, y pueden contener, además del componente activo, colorantes, saborizantes, estabilizadores, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, 60 dispersantes, espesantes, agentes solubilizadores y similares.

Los compuestos de la invención pueden formularse para la administración parenteral (por ejemplo mediante inyección, por ejemplo la inyección de bolo o la infusión continua) y pueden presentarse en forma de dosis unitaria

5 en ampollas, jeringas prerrellenas, infusiones de volumen reducido o recipientes multidosis con un conservante añadido. Las composiciones pueden presentar dichas formas, tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, por ejemplo soluciones en polietilenglicol acuoso. Entre los ejemplos de portadores, diluyentes, solventes o vehículos aceitosos o no acuosos se incluyen propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales (por ejemplo aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables (por ejemplo oleato de etilo) y pueden contener agentes de formulación, tales como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes o de suspensión, estabilizadores y/o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede encontrarse en forma de polvos, obtenidos mediante aislamiento aséptico de un sólido estéril o mediante liofilización a partir de solución para la constitución antes de la utilización con un vehículo adecuado, por ejemplo agua estéril sin pirógenos.

10 Los compuestos de la invención pueden formularse para la administración tópica en la epidermis como pomadas, cremas o lociones, o como parche transdérmico. Las pomadas y cremas pueden, por ejemplo, formularse con una base acuosa o aceitosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Las lociones pueden formularse con una base acuosa o aceitosa y en general contendrán además uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizadores, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes o agentes colorantes. Entre las formulaciones adecuadas para la administración tópica en la boca se incluyen pastillas que comprenden agentes activos en una base saborizada, habitualmente sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte, tal como gelatina y glicerina o sacarosa y acacia, y lavados bucales que comprenden el ingrediente activo en un portador líquido adecuado.

20 Los compuestos de la invención también pueden formularse para la administración como supositorios. Una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácido graso o manteca de cacao en primer lugar se funde y el componente activo se dispersa homogéneamente, por ejemplo mediante agitación. La mezcla homogénea fundida seguidamente se vierte en moldes de tamaño conveniente, se dejan enfriar y solidificar.

25 Los compuestos de la invención pueden formularse para la administración vaginal. Los pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o sprays que contienen además del ingrediente activo, son portadores que es conocido de la técnica que resultan apropiados.

30 Los compuestos de la invención pueden formularse para la administración nasal. Las soluciones o suspensiones se aplican directamente en la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo con un cuentagotas, pipeta o spray. Las formulaciones pueden proporcionarse en forma de dosis individual o multidosis. En este último caso, de un cuentagotas o pipeta, lo anterior puede ser llevado a cabo por el paciente administrando un volumen predeterminado apropiado de la solución o suspensión. En el caso de un pulverizador, lo anterior puede llevarse a cabo, por ejemplo mediante una bomba de pulverización-atomización dosificadora.

35 Los compuestos de la invención pueden formularse para la administración de aerosol, particularmente en el tracto respiratorio e incluyendo la administración intranasal. El compuesto generalmente presenta un tamaño de partícula reducido, por ejemplo del orden de cinco (5) micrómetros o inferior. Dicho tamaño de partícula puede obtenerse por medios conocidos de la técnica, por ejemplo mediante micronización. El ingrediente activo se proporciona en un paquete presurizado con un propelente adecuado, tal como clorofluorocarbono (CFC), por ejemplo diclorodifluorometano, triclorofluorometano o diclorotetrafluoroetano o dióxido de carbono u otro gas adecuado. El aerosol puede contener también convenientemente un surfactante tal como lecitina. La dosis de fármaco puede controlarse con una válvula dosificadora. Alternativamente, los ingredientes activos pueden proporcionarse en una forma de polvos secos, por ejemplo una mezcla de polvos del compuesto en una base de polvos adecuada, tal como lactosa, almidón, derivados de almidón, tal como hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona (PVP). El portador de polvos formará un gel en la cavidad nasal. La composición de polvos puede presentarse en forma de dosis unitaria, por ejemplo en cápsulas o cartuchos de, por ejemplo, gelatina, o paquetes blíster a partir de los que pueden administrarse los polvos mediante un inhalador.

40 En caso de que se desee, las formulaciones pueden prepararse con recubrimientos entéricos adaptados para la administración de liberación sostenida o controlada del ingrediente activo. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden formularse en dispositivos de administración transdérmica o subcutánea de fármaco. Estos sistemas de administración resultan ventajosos en el caso de que resulte necesaria la liberación sostenida del compuesto y en el caso de que el cumplimiento del paciente de un régimen de tratamiento resulte crucial. Los compuestos en los sistemas de administración transdérmica frecuentemente se unen a un soporte sólido adhesivo en la piel. El compuesto de interés también puede combinarse con un intensificador de la penetración, por ejemplo azona (1-dodecil-azacicloheptán-2-ona). Los sistemas de administración de liberación sostenida se insertan subcutáneamente en la capa subdérmica mediante cirugía o inyección. Los implantes subdérmicos encapsulan el compuesto en una membrana soluble en lípidos, por ejemplo goma de silicona, o un polímero biodegradable, por ejemplo ácido poliláctico.

Las preparaciones farmacéuticas preferentemente se presentan en formas de dosificación unitaria. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación empaquetada, conteniendo el paquete cantidades discretas de preparación, tales como tabletas empaquetadas, cápsulas y polvos en viales o ampollas. Además, la forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula, tableta, oblea o pastilla, o puede ser el número apropiado de cualquiera de ellas en forma empaquetada.

Otros portadores farmacéuticos adecuados y sus formulaciones se describen en Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995, editado por E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19a edición, Easton, Pennsylvania. Las formulaciones farmacéuticas representativas que contienen un compuesto de la presente invención se describen posteriormente.

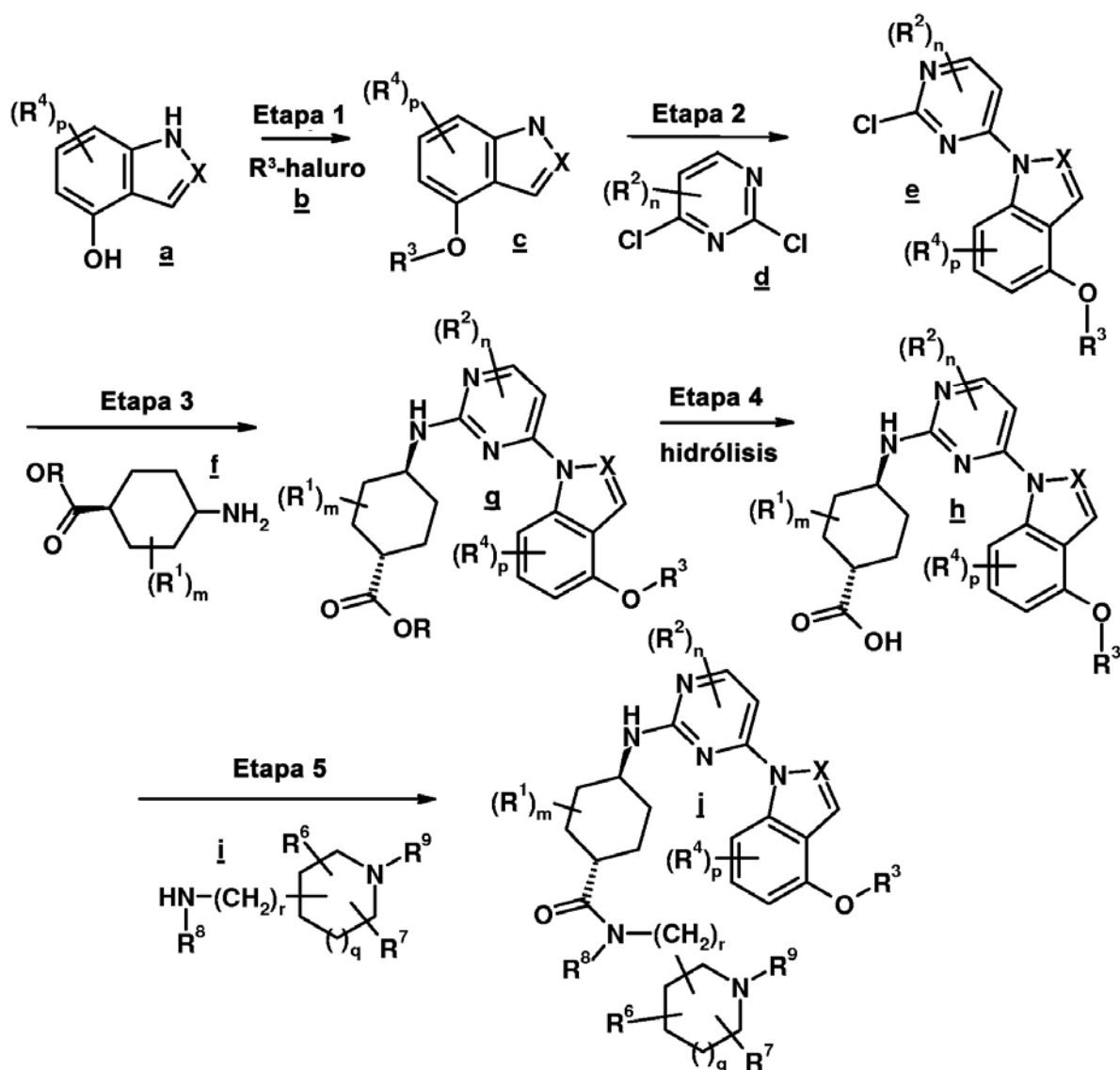
Resultarán evidentes para el experto en la materia objetivos y ventajas adicionales, y nuevas características de la presente invención, tras el examen de los ejemplos siguientes de la misma, los cuales no pretenden ser limitativos.

Síntesis

Pueden prepararse compuestos de la presente invención mediante una diversidad de métodos ilustrados en los esquemas ilustrativos de reacción sintética mostrados y descritos posteriormente.

Los materiales de partida y reactivos utilizados para la preparación de dichos compuestos generalmente se encuentran disponibles de proveedores comerciales, tales como Aldrich Chemical Co., o se preparan mediante métodos conocidos por el experto en la materia siguiendo procedimientos descritos en referencias tales como Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Wiley & Sons: New York, 1991, volúmenes 1 a 15; Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Elsevier Science Publishers, 1989, volúmenes 1 a 5 y suplementos, y Organic Reactions, Wiley & Sons: New York, 1991, volúmenes 1 a 40. Los esquemas de reacción sintética siguientes son meramente ilustrativos de algunos métodos mediante los que pueden sintetizarse los compuestos de la presente invención y pueden llevarse a cabo diversas modificaciones de estos esquemas de reacción sintética y podrán ser concebidos por el experto en la materia tras hacer referencia a la exposición contenida en la presente solicitud.

Los materiales de partida e intermediarios de los esquemas de reacción sintética pueden aislarse y purificarse si se desea utilizando técnicas convencionales, incluyendo, aunque sin limitarse a ellos, la filtración, la destilación, la cristalización, la cromatografía y similares. Dichos materiales pueden caracterizarse utilizando medios convencionales, incluyendo constantes físicas y datos espectrales. A menos que se indique lo contrario, las reacciones indicadas en la presente memoria preferentemente se llevan a cabo bajo una atmósfera inerte a presión atmosférica a una temperatura de reacción comprendida en el intervalo de entre aproximadamente -78°C y aproximadamente 150°C, más preferentemente de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 125°C, y más preferente y convenientemente a aproximadamente la temperatura ambiente (o de laboratorio), por ejemplo aproximadamente 20°C. El Esquema A, posteriormente, ilustra un procedimiento sintético utilizable para preparar compuestos específicos de fórmula I, en la que R es alquilo inferior y puede ser igual o diferente en cada aparición, y m, n, p, q, r, X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son tal como se definen en la presente memoria.



ESQUEMA A

- 5 En la etapa 1 del Esquema A, se produce una reacción de O-alquilación en la que el compuesto hidroxindol a se hace reaccionar con un compuesto haluro b, proporcionando el compuesto indol c. La reacción puede llevarse a cabo, por ejemplo, en presencia de carbonato potásico y yoduro potásico en un solvente aprótico polar, tal como acetonitrilo.
- 10 En la etapa 2, el indol c se hace reaccionar con dicloropirimidina d, rindiendo el compuesto pirimidina e. La reacción de la etapa 2 puede llevarse a cabo en presencia de HOBt y carbonato potásico bajo condiciones de solvente polar.
- 15 En la etapa 3, el compuesto e se hace reaccionar con ciclohexilamina f, proporcionando el compuesto indolpirimidín-amina g. La reacción de la etapa 3 puede llevarse a cabo con carbonato potásico presente bajo condiciones de solvente polar.
- 20 El grupo carboxilato del compuesto g se somete a hidrólisis en la etapa 4, proporcionando el compuesto ácido carboxílico correspondiente h. La hidrólisis en la etapa puede llevarse a cabo, por ejemplo, en presencia de una base, tal como hidróxido sódico, y bajo condiciones de solvente prótico polar.
- En la etapa 5 se produce la formación de amida, en la que el compuesto h se hace reaccionar con amina i, proporcionando el compuesto amida j, que es un compuesto de fórmula I según la invención. La formación de amida

puede llevarse a cabo mediante un intermediario cloruro de ácido (no mostrado), o mediante la utilización de diversos reactivos de acoplamiento de amida, tales como ECDI u otra carbodiimida.

5 Resultan posibles muchas variaciones de los procedimientos del Esquema A y podrán ser concebidas por el experto en la materia. En los Ejemplos, posteriormente, se describen detalles específicos para producir compuestos de la invención.

Pueden utilizarse las abreviaturas siguientes en las Preparaciones y Ejemplos, posteriormente.

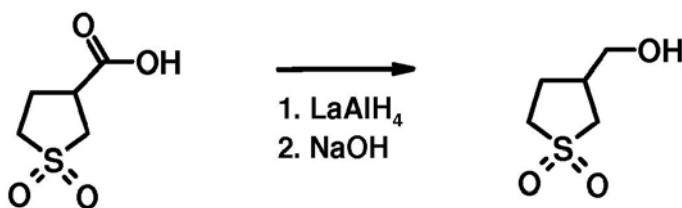
10 LISTA DE ABREVIATURAS

	Ac ₂ O	Anhídrido acético
	AcOH	Ácido acético
	BOP	Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio
15	DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
	DCE	1,2-Dicloroetano
	DCM	Diclorometano/Cloruro de metileno
	DIPEA	Diisopropiletilamina
	DMA	Dimetilacetamida
20	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
	DMSO	Dimetilsulfóxido
	EDCI	Hidrocloruro de 1-(3-Dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
	Et ₂ O	Éter dietílico
	EtOH	Etanol/Alcohol etílico
25	EtOAc	Acetato de etilo
	HOBt	1-Hidroxibenzotriazol
	LDA	Diisopropilamida de litio
	LiHMDS	Bis(trimetilsilil)amida de litio
	m-CPBA	Ácido 3-cloroperoxibenzoico
30	MeOH	Metanol/Alcohol metílico
	MW	Microondas
	NMP	1-Metil-2-pirrolidinona
	PMB	4-Metoxi bencilo
	PyBOP	Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio
35	TA	Temperatura ambiente
	TBME	Terc-butil metil éter
	TFA	Ácido trifluoroacético
	Tf ₂ O	Anhídrido trifluorometanosulfónico
	THF	Tetrahidrofurano
40	CCF	Cromatografía en capa fina

EJEMPLOS

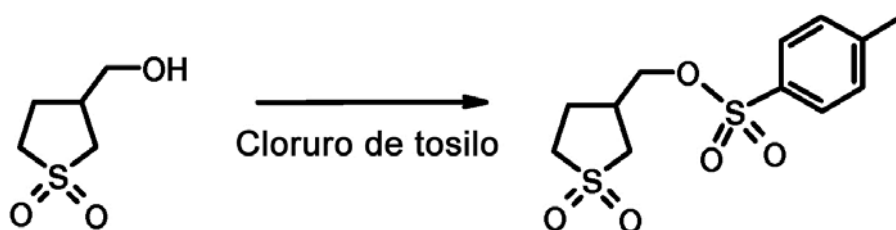
45 Las preparaciones y ejemplos siguientes se proporcionan a fin de permitir que el experto en la materia entienda más claramente y pueda poner en práctica la presente invención.

Ejemplo 1 (de referencia): (1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁶-tiofén-3-il)-metanol



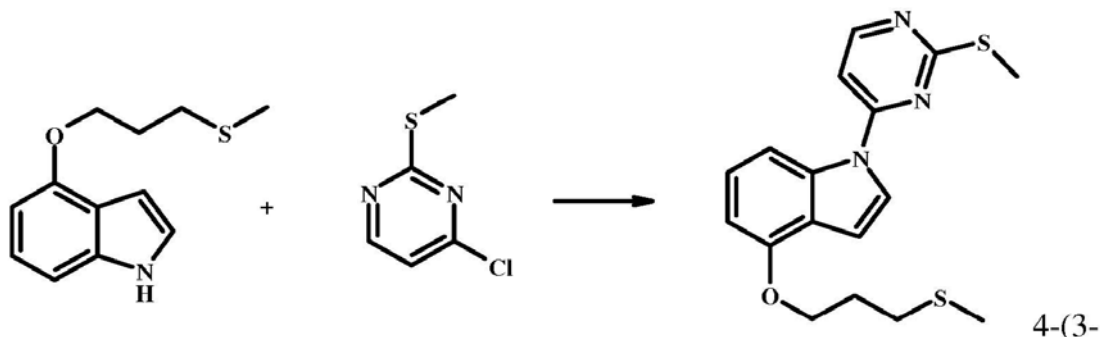
50 A una solución de ácido 1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁶-tiofén-3-carboxílico (5,0 g) en THF (100 ml) se añadió LAH (35 ml de solución 1 M de THF) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cinco horas y después se enfrió en un baño de hielo. Se añadió agua (3 ml) y NaOH (6 ml de solución acuosa al 15%) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas. Se filtró la mezcla y el filtrado se concentró bajo presión reducida, proporcionando 3,59 g de (1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁶-tiofén-3-il)-metanol.

Ejemplo 2 (de referencia): 1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁶-tiofén-3-ilmetil-éster de ácido tolueno-4-sulfónico



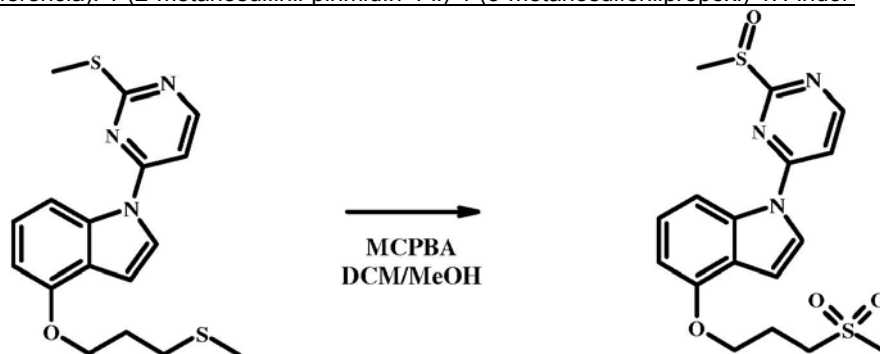
Una mezcla de (1,1-dioxo-tetrahydro-1lambda*6*-tiofén-3-il)-metanol (3,59 g), cloruro de 4-toluenosulfonilo (9,11 g) y piridina (5,8 ml) en cloroformo (50 ml) se calentó a 60°C y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con 100 ml de HCl 1 N y se extrajo con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos agrupados se lavaron con solución hipersalina, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash (EtOAc al 60% en hexanos), proporcionando 4,012 g de 1,1-dioxo-tetrahydro-1lambda*6*-tiofén-3-ilmetil-éster de ácido tolueno-4-sulfónico.

Ejemplo 3 (de referencia): 4-(3-metilsulfanil-propoxi)-1-(2-metilsulfanil-pirimidín-4-il)-1H-indol



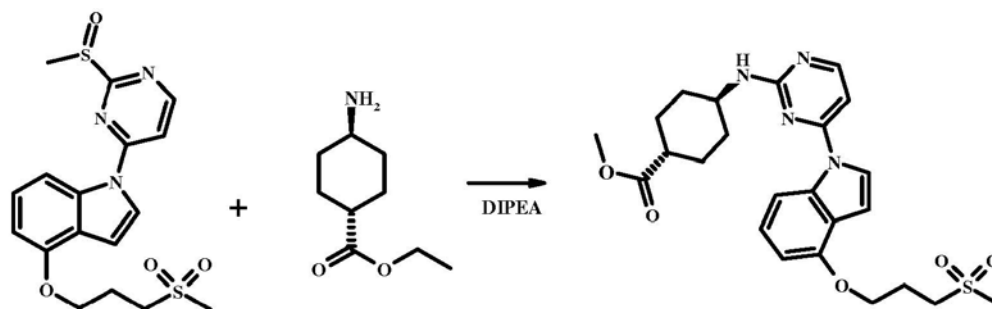
Se agruparon metilsulfanil-propoxi-1H-indol (400,88 g) en 250 ml de THF, 2 l de KtBuO 1 N y 381 g de 4-cloro-2-metilsulfanil-pirimidina en 350 ml de THF bajo enfriamiento para mantener una temperatura inferior a 40°C y se dejó bajo agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se eliminó el solvente al vacío y el sólido se resuspendió en MeOH, se filtró, se lavó con MeOH y agua, y se secó, rindiendo 87,56% de 4-(3-metilsulfanil-propoxil-1-(2-metilsulfanil-pirimidín-4-il)-1H-indol.

Ejemplo 4 (de referencia): 1-(2-metanosulfonil-pirimidín-4-il)-4-(3-metanosulfonilpropoxi)-1H-indol



Se añadió MCPBA (204,3 g, 77%) en DCM (310 ml) y MeOH (155 ml) gota a gota a 100,0 g de 4-(3-metilsulfanil-propoxi)-1-(2-metilsulfanil-pirimidín-4-il)-1H-indol en DCM (590 ml) y metanol (145 ml) a -5°C durante 1,5 h. Se añadió MCPBA adicional (12,0 g) a 2°C y la mezcla de reacción se diluyó tras 20 minutos con 900 ml de MTBE añadidos lentamente durante 20 min. a 12°C. Se dejó la mezcla bajo agitación durante 1,5 h a una temperatura de entre 20°C y 22°C. A continuación, se añadió MTBE (300 ml) y la mezcla se filtró tras 20 min., se enjuagó el sólido con MTBE (2x200 ml) y se eliminó el solvente al vacío, rindiendo 1-(2-metanosulfonil-pirimidín-4-il)-4-(3-metanosulfonil-propoxi)-1H-indol (90,2%).

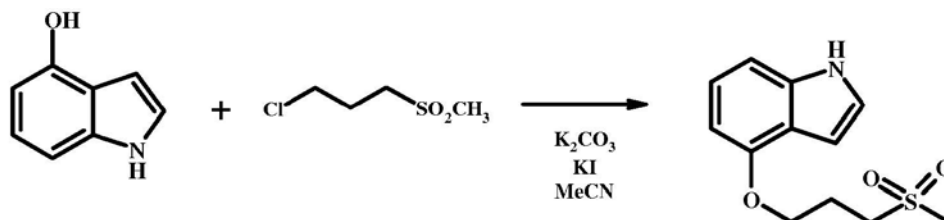
Ejemplo 5 (de referencia): metil-éster de ácido 4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidín-2-ilamino}-ciclohexanocarboxílico



- 5 Se añadió etil-éster de ácido 4-amino-ciclohexanocarboxílico (550 g) y 815 ml de DIPEA a 1-(2-metanosulfinil-pirimidín-4-il)-4-(3-metanosulfonyl-propoxi)-1H-indol. (746,7 g) en 2,5 ml de DMA y la mezcla se dejó que se calentase hasta 120°C durante 4 h y después se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Se añadió gota a gota agua (3 l) y el precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con H₂O y MeOH, y se secó al vacío a 48°C durante la noche, rindiendo metil-éster de ácido 4-{4-[4-(3-metanosulfonyl-propoxi)-indol-1-il]-pirimidín-2-ilamino}-ciclohexanocarboxílico (90%).

10

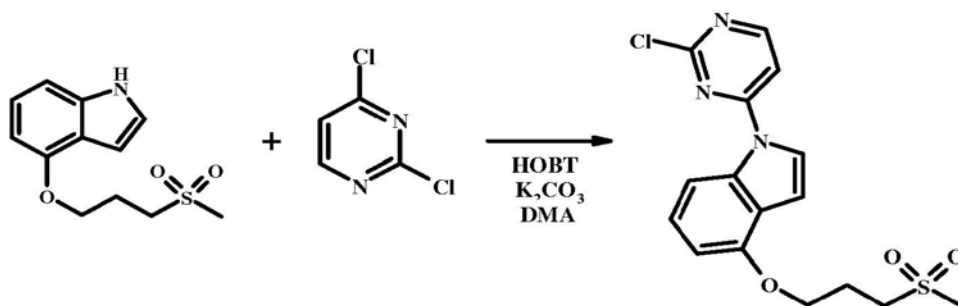
Ejemplo 6 (de referencia): 4-(3-metanosulfonyl-propoxi)-1H-indol



- 15 Se añadió 1-cloro-3-(metanosulfonyl)-propano (160 g) a 1H-indol-4-ol (108,77 g) en 1 l de MeCN y se añadieron 388 g de K₂CO₃ y 13,36 g de KI. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 80°C, después se enfrió y se filtró a través de Celite. El filtrado se destiló al vacío y el solvente se sustituyó por DCM (700 ml). Se filtró la mezcla y el solvente se eliminó al vacío y se sustituyó por MeOH (600 ml). Se eliminó parcialmente el solvente al vacío a 40°C y se produjo la cristalización. Tras enfriar, se añadió MeOH adicional y se filtró la suspensión. El sólido recogido se enjuagó con MeOH frío y se secó durante la noche a 35°C al vacío bajo N₂, proporcionando 4-(3-metanosulfonyl-propoxi)-1H-indol (82%).

20

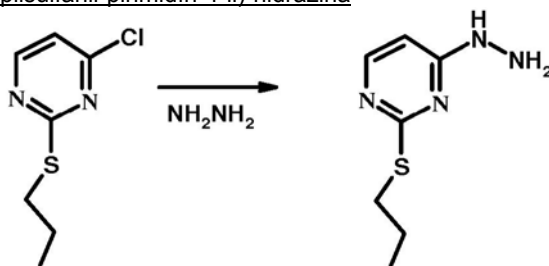
Ejemplo 7 (de referencia): 1-(2-cloro-pirimidín-4-il)-4-(3-metanosulfonyl-propoxi)-1H-indol



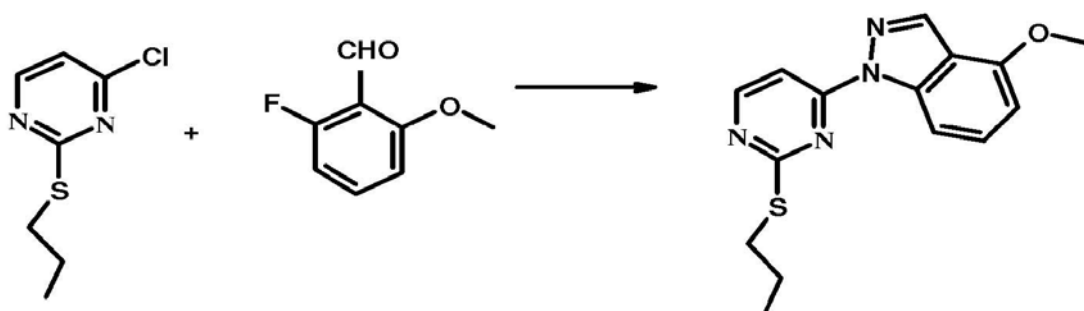
25

- 30 Se calentó 4-(3-metanosulfonyl-propoxi)-1H-indol (188,1 g), 2,4-dicloropirimidina (221,25 g), HOBT (20,08 g), K₂CO₃ (143,68 g) y DMA (1,6 l) a 85°C durante 20 h. A continuación, se añadió IPA (5 l) y la mezcla se agitó durante 20 min., después se enfrió a 0°C durante 3 h y se filtró. El sólido recogido se enjuagó con IPA y agua y el sólido se secó al vacío a 55°C durante 4 días, rindiendo 1-(2-cloro-pirimidín-4-il)-4-(3-metanosulfonyl-propoxi)-1H-indol (94%).

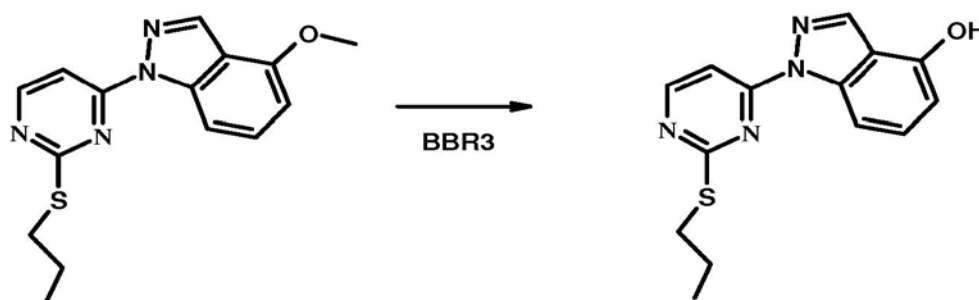
30

Ejemplo 8 (de referencia): (2-propilsulfanil-pirimidín-4-il)-hidrazina

5 Se añadió 4-cloro-2-propilsulfanil-pirimidina (15,03 g), hidrazina (10,69 g) y carbonato potásico (15,37 g) a etanol (150 ml) y la mezcla se calentó a 80°C durante tres horas. La mezcla se enfrió, se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Se cromatografió el residuo (CH₂Cl₂/hexanos a través de sílice), proporcionando 7,036 g de (2-propilsulfanil-pirimidín-4-il)-hidrazina.

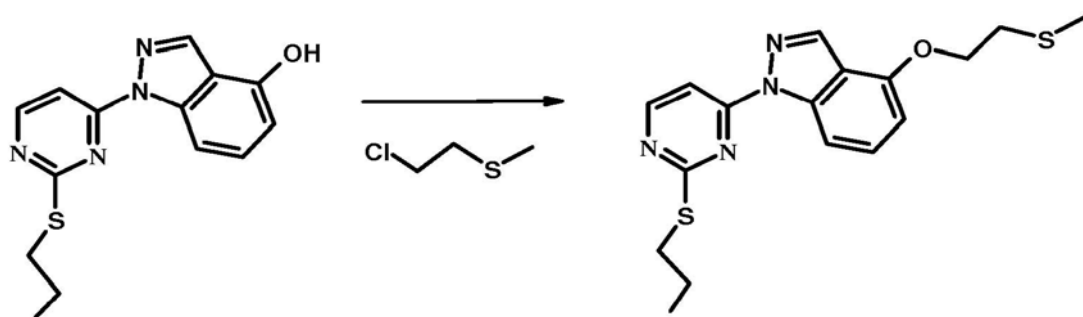
10 Ejemplo 9 (de referencia): 4-metoxi-1-(2-propilsulfanil-pirimidín-4-il)-1H-indazol

15 Se añadió (2-propilsulfanil-pirimidín-4-il)-hidrazina (7,036 g), 2-fluoro-6-metoxi-4-propilsulfanilbenzaldehído (5,524 g) y DB (16,373 g) a DMSO (70 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora y después se agitó a 80°C durante una hora. La mezcla se enfrió, se diluyó con agua y se filtró. El sólido recogido se lavó con agua y se secó bajo presión reducida, proporcionando 4-metoxi-1-(2-propilsulfanil-pirimidín-4-il)-1H-indazol.

20 Ejemplo 10 (de referencia): 1-(2-propilsulfanil-pirimidín-4-il)-1H-indazol-4-ol

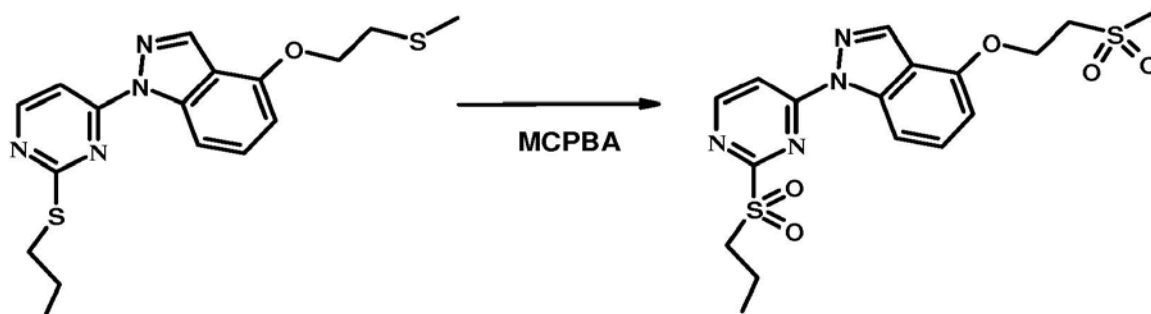
25 Se disolvió 4-metoxi-1-(2-propilsulfanil-pirimidín-4-il)-1H-indazol en cloruro de metileno (100 ml) y la mezcla se enfrió a -78°C y se agitó. Se añadió BBR₃ (152,62 µl) y se dejó la mezcla bajo agitación a temperatura ambiente. La mezcla se dividió entre agua y cloruro de metileno y las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua, NaHCO₃ acuoso saturado y solución hipersalina, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida, proporcionando 1-(2-propilsulfanil-pirimidín-4-il)-1H-indazol-4-ol.

30 Ejemplo 11 (de referencia): 4-(2-metilsulfanil-etoxi)-1-(2-propilsulfanil-pirimidín-4-il)-1H-indazol



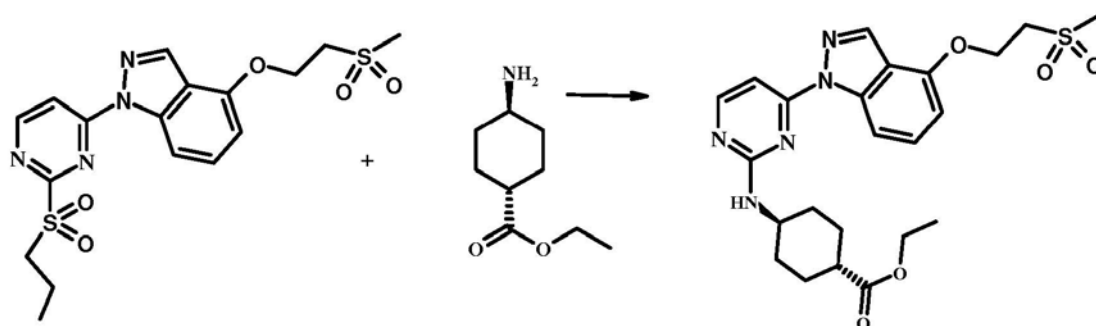
5 Se añadió 1-(2-propilsulfanil-pirimidín-4-il)-1H-indazol-4-ol (600 mg), carbonato potásico (1,104 g) y 1-cloro-2-metilsulfanil-etano (401,9 mg) a NMP (6 ml) y la mezcla se calentó a 80°C durante tres horas. La mezcla se enfrió, se diluyó con agua y se filtró. El sólido recogido se lavó con agua y se secó bajo presión reducida, proporcionando 705 mg de 4-(2-(2-metilsulfanil-etoxi)-1-(2-propilsulfanil-pirimidín-4-il)-1H-indazol.

Ejemplo 12 (de referencia): metanosulfonil-etoxi-1-[2-(propano-1-sulfonil)-pirimidín-4-il]-1H-indazol



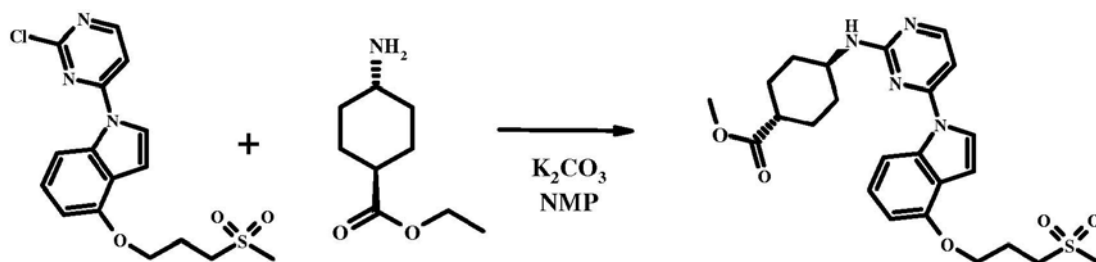
10 Se añadió 4-(2-(2-metilsulfanil-etoxi)-1-(2-propilsulfanil-pirimidín-4-il)-1H-indazol (705 mg) y ácido meta-perclorobenzoico (2,109 g de sólido al 77%) a cloruro de metileno (10 ml) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desactivó mediante la adición de bisulfito sódico acuoso al 10% y se extrajo con cloruro de metileno. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua, NaHCO₃ acuoso saturado y solución hipersalina, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida, proporcionando 4-(2-metanosulfonil-etoxi)-1-[2-(propano-1-sulfonil)-pirimidín-4-il]-1H-indazol.

20 Ejemplo 13: etil-éster de ácido 4-[4-[4-(2-metanosulfonil-etoxi)-indazol-1-il]-pirimidín-2-ilamino]-ciclohexanocarboxílico



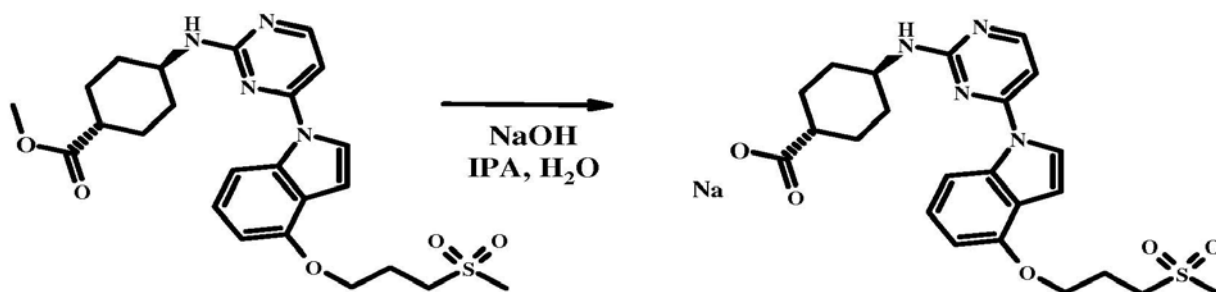
25 Se preparó etil-éster de ácido 4-[4-[4-(2-metanosulfonil-etoxi)-indazol-1-il]-pirimidín-2-ilamino]-ciclohexanocarboxílico mediante la reacción de etil-éster de ácido 4-amino-ciclohexanocarboxílico con 4-(2-metanosulfonil-etoxi)-1-[2-(propano-1-sulfonil)-pirimidín-4-il]-1H-indazol siguiendo de manera general el procedimiento del Ejemplo 5.

30 Ejemplo 14: metil-éster de ácido 4-[4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidín-2-ilamino]-ciclohexanocarboxílico



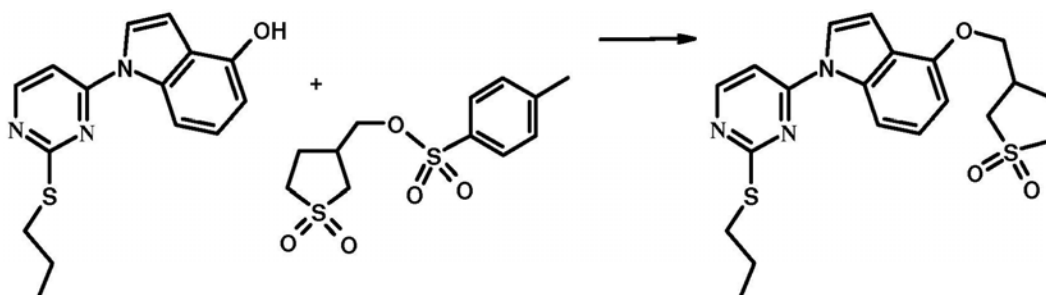
Se agitó 1-(2-cloro-pirimidín-4-il)-4-(3-metanosulfonil-propoxi)-1H-indol (300 g), sal HCl de etil-éster de ácido 4-amino-ciclohexanocarboxílico (155 g) y K_2CO_3 (170 g) en NMP (2,35 l) a $80^\circ C$ durante 5 h y después durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se agitó en un baño de hielo y se añadieron lentamente 2,5 l de agua bajo agitación y se continuó el enfriamiento hasta completarse la reacción exotérmica. Tras el enfriamiento, se filtró la mezcla y el sólido resultante se enjuagó con H_2O y se secó al vacío durante la noche, rindiendo metil-éster de ácido 4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidín-2-ilamino}-ciclohexanocarboxílico (97%).

Ejemplo 15: sal sódica de 4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidín-2-ilamino}-ciclohexanocarboxílico



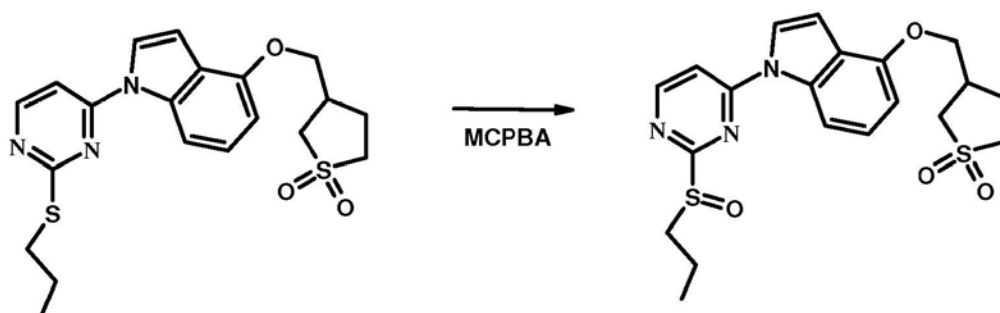
Se añadió una solución acuosa al 50% (p/p) de NaOH en H_2O (198,95 g) a metil-éster de ácido 4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidín-2-ilamino}-ciclohexanocarboxílico (830,0 g) en IPA (7,5 l) y la mezcla se dejó bajo agitación a $82^\circ C$ durante 1 h y después se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación se filtró la mezcla y el sólido se enjuagó con IPA y se secó al vacío a $60^\circ C$ durante 3 días, rindiendo 4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidín-2-ilamino}-ciclohexanocarboxilato sódico (96,9%).

Ejemplo 16: 4-(1,1-dioxo-tetrahidro-1lambda*6*-tiofén-3-ilmetoxi)-1-(2-propilsulfanil-pirimidín-4-il)-1H-indol



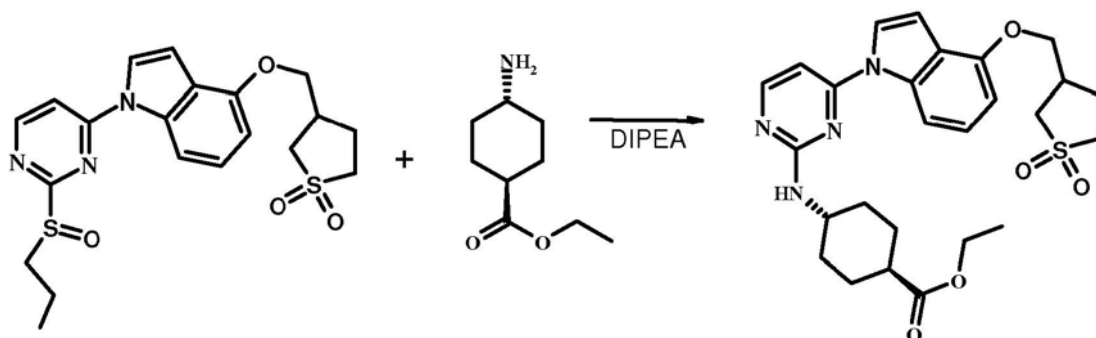
Se añadió 1-(2-propilsulfanil-pirimidín-4-il)-1H-indol-4-ol (1,56 g) y 1,1-dioxo-tetrahidro-1lambda*6*-tiofén-3-ilmetil-éster de ácido tolueno-4-sulfónico (2,37 g) a NMP (20 ml), seguido de carbonato de cesio (5,08 g). La mezcla se agitó a $70^\circ C$ durante 60 horas, después de las cuales se eliminó el solvente mediante destilación. El residuo se diluyó con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida, proporcionando 2,96 g de 4-(1,1-dioxo-tetrahidro-1lambda*6*-tiofén-3-ilmetoxi)-1-(2-propilsulfanil-pirimidín-4-il)-1H-indol.

Ejemplo 17: 4-(1,1-dioxo-tetrahidro-1lambda*6*-tiofén-3-ilmetoxi)-1-[2-(propano-1-sulfinil)-pirimidín-4-il]-1H-indol



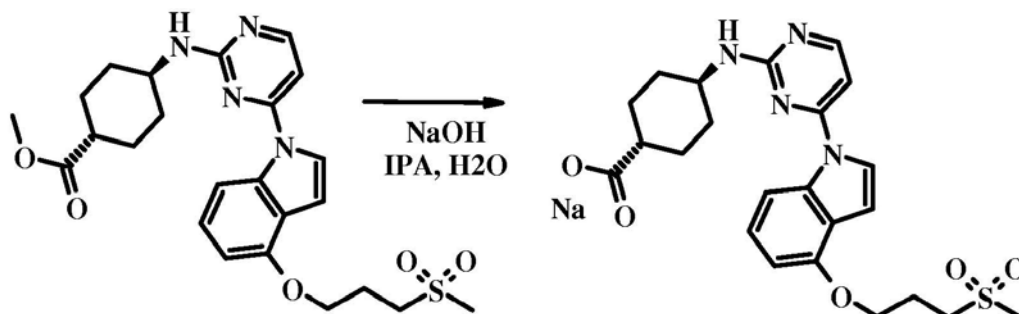
Una solución de 4-(1,1-dioxo-tetrahydro-lambda*6*-tiofén-3-ilmetoxi)-1-(2-propilsulfanil-pirimidín-4-il)-1H-indol (1,16 g) en cloruro de metileno (40 ml) se enfrió a 0°C y se añadió ácido meta-perclorobenzoico (3,58 g). La mezcla se agitó durante 45 minutos y después se desactivó mediante adición de NaHCO₃ acuoso saturado. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno y las capas orgánicas agrupadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida, proporcionando 1,2 g de 4-(1,1-dioxo-tetrahydro-1lambda*6*-tiofén-3-ilmetoxi)-1-(2-propano-1-sulfonil-pirimidín-4-il)-1H-indol.

10 Ejemplo 18: etil-éster de ácido 4-{4-[4-(1,1-dioxo-tetrahydro-1lambda*6*-tiofén-3-ilmetoxi)-indol-1-il]-pirimidín-2-ilamino}-ciclohexanocarboxílico



15 A una solución de 4-(1,1-dioxo-tetrahydro-lambda*6*-tiofén-3-ilmetoxi)-1-[2-(propano-1-sulfonil)-pirimidín-4-il]-1H-indol (1,2 g) y sal HCl de etil-éster de ácido 4-amino-ciclohexanocarboxílico (1,12 g) en NMP (5 ml) se añadió diisopropiletilamina (1,4 ml). La mezcla se calentó a 80°C durante 18 horas y después se enfrió y se vertió en 75 ml de agua. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno y las capas orgánicas agrupadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash (EtOAc al 60% en hexanos), proporcionando 1,069 g de etil-éster de ácido 4-{4-[4-(1,1-dioxo-tetrahydro-1lambda*6*-tiofén-3-ilmetoxi)-indol-1-il]-pirimidín-2-ilamino}-ciclohexanocarboxílico.

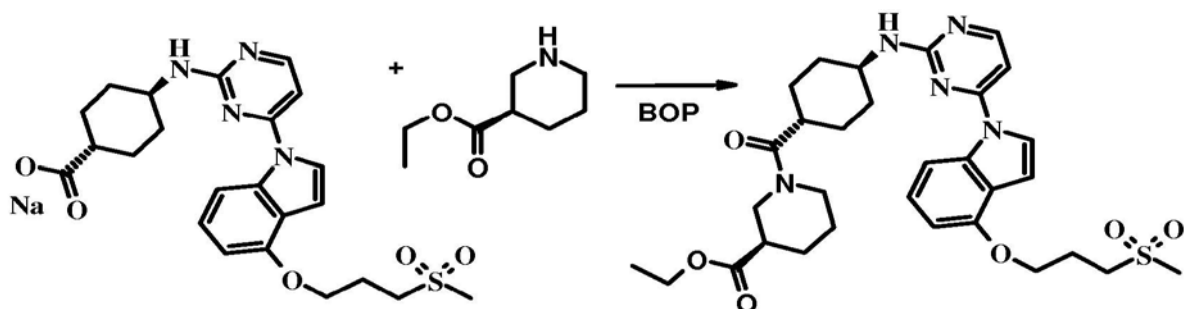
Ejemplo 19: sal sódica de 4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidín-2-ilamino}-ciclohexanocarboxílico



25 Se añadió una solución acuosa al 50% (p/p) de NaOH en H₂O (198,95 g) a metil-éster de ácido 4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidín-2-ilamino}-ciclohexanocarboxílico (830,0 g) en IPA (7,5 l) y la mezcla se dejó bajo agitación a 82°C durante 1 h y después se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación se filtró la mezcla y el sólido se enjuagó con IPA y se secó al vacío a 60°C durante 3 días, rindiendo 4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidín-2-ilamino}-ciclohexanocarboxilato sódico (96,9%).

30

Ejemplo 20: etil-éster de ácido (R)-1-(4-{4-[4-(3-metanosulfonyl-propoxy)-indol-1-il]-pirimidin-2-ilamino}-ciclohexanocarbonil)-piperidín-3-carboxílico



5 Se añadió 4-{4-[4-(3-metanosulfonyl-propoxy)-indol-1-il]-pirimidín-2-ilamino}-ciclohexanocarboxilato sódico (0,4 g), etil-éster de ácido (R)-piperidín-3-carboxílico (0,165 g), BOP (0,537 g) y DIPEA (0,56 ml) a DMF (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con agua y el precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua, se secó bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía flash (DCM/MeOH), proporcionando 39,6 mg de etil-éster de ácido (R)-1-(4-{4-[4-(3-metanosulfonyl-propoxy)-indol-1-il]-pirimidín-2-ilamino}-ciclohexanocarbonil)-piperidín-3-carboxílico, PF=175,0°C a 177,0°C. En la Tabla 1 se muestran compuestos adicionales preparados utilizando los procedimientos anteriormente indicados.

Ensayos biológicos

Ejemplo 21: ensayo *in vitro* de JNK

15 Se midió la actividad de JNK mediante fosforilación de GST-ATF2 (19-96) con $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]$ ATP. La reacción enzimática se llevó a cabo a concentraciones Km de ATP y el sustrato a un volumen final de 40 μl en tampón que contenía HEPES 25 mM, pH 7,5, ditiotreitolo 2 mM, NaCl 150 mM, MgCl_2 20 mM, Tween® 20 al 0,001%, BSA al 0,1% y DMSO al 10%. El ensayo de JNK2 α 2 humano contenía 1 nM de enzima, 1 μM de ATF2, 8 μM de ATP con 1 μCi de ATP $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]$. El ensayo de JNK2 α 1 humano contenía 2 nM de enzima, 1 μM de ATF2, 6 μM de ATP con 1 μCi de ATP $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]$. El ensayo de JNK3 humano (Upstate Biotech n° 14-501M) contenía 2 nM de enzima, 1 μM de ATF2, 4 μM de ATP con 1 μCi de ATP $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]$. El ensayo enzimático se llevó a cabo en presencia o en ausencia de varias concentraciones de compuesto. Se preincubaron JNK y compuesto durante 10 min., seguido del inicio de la reacción enzimática mediante la adición de ATP y el sustrato. La mezcla de reacción se incubó a 30°C durante 30 min. Al final de la incubación, se terminó la reacción mediante transferencia de 25 μl de la mezcla de reacción a 150 μl de suspensión de glutation Sepharose® al 10% (Amersham n° 27-4574-01) que contenía EDTA 135 mM. El producto de reacción se capturó sobre la resina de afinidad y se lavó en una placa de filtración (Millipore, MABVNOB50) con solución salina tamponada con fosfato seis veces para eliminar el radionucleótido libre. La incorporación de ^{33}P en ATF2 se cuantificó en un contador de centelleo de microplacas (Packard Topcount). Se midió la potencia de inhibición del compuesto sobre JNK a partir del valor de IC_{50} generado en curvas de inhibición con diez concentraciones ajustadas con el modelo de 3 parámetros siguiente: % de inhibición = $\text{Máximo} / (1 + (\text{IC}_{50} / [\text{Inhibidor}])^{\text{pendiente}})$. Los datos se analizaron en Microsoft Excel para la estimación de parámetros. Se muestran resultados representativos en la Tabla 1, posteriormente.

Ejemplo 22: ensayo *in vivo* en la rata de producción de IL-6 inducida por $\text{TNF}\alpha$

20 Se aclimataron durante una semana previa a la utilización ratas Wistar-Han hembra obtenidas de Charles River Laboratories, alcanzando un peso corporal aproximado de 101 a 130 g. Se administró compuesto de ensayo en las ratas (N=8 cada compuesto) mediante intubación oral 30 min. antes de un reto intraperitoneal de 0,5 μg de FNT- α recombinante de rata. Se recogió sangre mediante cardiocentesis 90 minutos después del reto de FNT- α . Se preparó plasma utilizando tubos de separación con heparina litio (BD microtainer) y se congelaron a -80°C hasta los análisis. Se determinaron los niveles de IL-6 utilizando un kit ELISA de IL-6 específico de rata (Biosource). Se determinaron los valores de porcentaje de inhibición y de ED_{50} (calculados como la dosis de compuesto a la que la producción de FNT- α era 50% del valor de control).

Ejemplo 23: ensayo *in vivo* en la rata de producción de IL-6 inducida por $\text{TNF}\alpha$

50 Se aclimataron durante una semana previa a la utilización ratas Wistar-Han hembra obtenidas de Charles River Laboratories, alcanzando un peso corporal aproximado de 114 a 132 g. Se administró compuesto 18 en las ratas (N=8 cada dosis) por vía subcutánea 30 min. antes de un reto intraperitoneal de 0,5 μg de FNT- α recombinante de rata (Biosource). Se recogió sangre mediante cardiocentesis 90 minutos después del reto de FNT- α . Se preparó

plasma utilizando tubos de separación con heparina litio (BD microtainer) y se congelaron a -80°C hasta los análisis. Se determinaron los niveles de IL-6 utilizando un kit ELISA de IL-6 específico de rata (Biosource). Se determinaron los valores de porcentaje de inhibición y de ED₅₀ (calculados como la dosis de compuesto a la que la producción de FNT-α era 50% del valor de control).

5

Ejemplo 24: artritis inducida por colágeno en roedores

Se dejaron aclimatar durante una semana ratas Lewis hembra obtenidas de Harlan Laboratories con 7-8 semanas de edad, alcanzando un peso corporal aproximado de 120 a 140 g. El día 0 de estudio, las ratas recibieron una primera inyección intradérmica (i.d.) en varios sitios del lomo de una emulsión de 100 µg de colágeno de tipo II bovino (Chondrex) en adyuvante de Freund incompleto (AFI, total de 0,1 ml en 2 a 3 sitios). La inducción de artritis generalmente se observa 12 a 14 días después de las primeras inyecciones; sin embargo, se administra una inyección de refuerzo de 100 µg de colágeno/AFI aproximadamente a los 7-10 días (i.d. hasta 0,1 ml en total) en la base de la cola o en un sitio alternativo en el lomo para sincronizar la inducción de enfermedad. La administración de compuesto puede ser profiláctica (iniciándose en el momento del refuerzo o 1-2 días antes) o terapéutica (iniciándose después del refuerzo y coincidiendo con las puntuaciones de enfermedad iniciales de 1-2; ver la puntuación clínica, posteriormente). Se evaluaron los animales para el desarrollo y progresión de la enfermedad durante los siguientes 21 días.

Las ratas fueron evaluadas utilizando un sistema de puntuación (descrito posteriormente), mediciones del volumen de las patas utilizando un pletismómetro para cada pata, o midiendo el grosor de la pata o la articulación con un calibrador. Las mediciones de línea base se realizaron el día 0 y nuevamente iniciándose con los primeros signos de inflamación, durante hasta tres veces a la semana hasta el final del experimento. La puntuación se evaluó de la manera siguiente para cada pata:

25

- 1=hinchazón y/o enrojecimiento de pata o un dedo.
- 2=hinchazón en dos o más articulaciones.
- 3=hinchazón gruesa de la pata con afectación de más de dos articulaciones.
- 4=artritis severa de la pata entera y dedos.

30

Se evaluó el índice artrítico para cada rata mediante la adición de las cuatro puntuaciones de las patas individuales, asignando una puntuación máxima de 16. Con el fin de medir en serie la aparición y la progresión de la enfermedad, también se determinó el volumen de las patas traseras mediante la utilización de un pletismómetro. Al final del estudio, se utilizaron las patas traseras (y otros tejidos) para la determinación del peso, la histología y el análisis celular y/o molecular. Además, se extrajo sangre mediante cardiocentesis, se preparó plasma utilizando tubos de separación con heparina litio (BD microtainer) y se congelaron a -70°C hasta los análisis. Se determinaron los niveles de citoquinas inflamatorias (por ejemplo FNT-α, IL-1 e IL-6) del plasma o de tejido articular homogeneizado, utilizando kits ELISA específicos de rata (R&D). Se determinó el nivel de protección frente a la enfermedad o inhibición de la misma como un compuesto de los cambios en las puntuaciones clínicas, los volúmenes de pata y la histopatología en comparación con los animales de control.

40

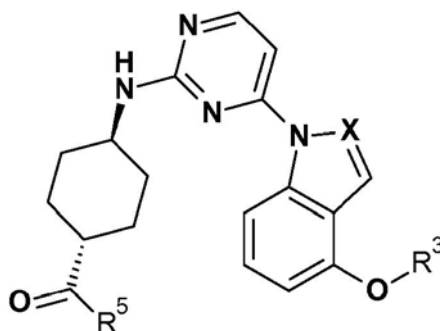
Ejemplo 25: estudio farmacocinético de la rata:

Se utilizaron ratas Wistar/Han hembra (CRL: WI) (Charles River, Hollister, CA) que pesaban entre 180 y 220 g. Se permitió que los animales tuvieran libre acceso a alimento de laboratorio estándar y agua corriente y se alojaron en un entorno de temperatura y humedad constantes. En tres ratas por cada régimen de dosis se administraron dosis de bolo IV únicas de 10 mg/kg (50% ciclodextrano/agua) o dosis únicas orales de suspensión 10 mg/kg preparadas en vehículo acuoso que contenía NaCl al 0,9%, carboximetilcelulosa sódica al 0,5%, polisorbato-80 al 0,4% y alcohol bencílico al 0,9%. Se extrajo sangre de cada rata anestesiada con CO₂:O₂ (60:40) mediante punción en seno orbital o cardíaca 1, 3, 6, 8 y 24 h después de la administración. Se sometieron a ensayo mediante un método de CL/EM los niveles plasmáticos de compuestos de ensayo. En este método, se trató una alícuota de plasma mediante la mezcla con acetonitrilo para precipitar las proteínas, se centrifugó para clarificar el sobrenadante, después se diluyeron adicionalmente con tampón de formato (50 mM) y se inyectaron en una HPLC. Se separaron los compuestos de ensayo de las sustancias interfirientes endógenas y posteriormente se eluyeron de la columna de HPLC para la cuantificación mediante espectrometría de masas.

55

REIVINDICACIONES

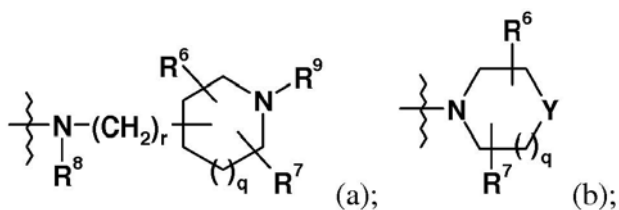
1. Compuesto de fórmula I:



5

o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- 10 X es CH o N,
 R³ es: alquil C₁₋₆-sulfonil-alquilo C₁₋₆ o tetrahidrotofienil-1,1-óxido-alquilo C₁₋₆, o tetrahidropirán-1,1-óxido-alquilo C₁₋₆,
 R⁵ es un grupo de fórmula (a) o (b):

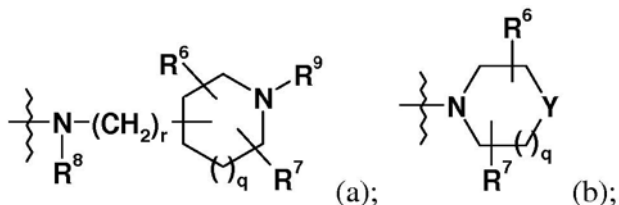


15 en la que:

- 20 q es 0 o 1,
 r es 0 o 1,
 Y es: NR⁹,
 R⁶ y R⁷, cada uno independientemente, son: hidrógeno, carboxi, éster de carboxi-alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆, o R⁶ y R⁷ conjuntamente forman un alquileno C₁₋₂,
 R⁸ es: hidrógeno o alquilo C₁₋₆, y
 R⁹ es: hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

25 2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que

- X es CH o N,
 R³ es: alquil C₁₋₆-sulfonil-alquilo C₁₋₆, tioenil-1,1-óxido-alquilo C₁₋₆, o tetrahidropirán-1,1-óxido-alquilo C₁₋₆,
 R⁵ es un grupo de fórmula (a) o (b):



30 en la que:

- 35 q es 0 ó 1,
 r es 0 ó 1;
 Y es: NR⁹,
 R⁶ y R⁷, cada uno independientemente, es: hidrógeno, o alquilo C₁₋₆, o R⁶ y R⁷ conjuntamente forman un alquileno C₁₋₂,
 R⁸ es: hidrógeno o alquilo C₁₋₆, y
 R⁹ es: hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

40 3. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que q es 1.

4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que q es 1.
5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que X es CH.
6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que X es N.
7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R³ es alquil C₁₋₆-sulfonil-alquilo C₁₋₆.
10. 8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R³ es tetrahidrotiofenil-1,1-óxido-alquilo C₁₋₆.
9. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R⁵ es un grupo de fórmula (a).
15. 10. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R⁵ es un grupo de fórmula (b).
11. Compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto se selecciona de entre el grupo que consiste de:
- 20 (4-{4-[4-(1,1-dioxo-tetrahidro-1λ6-tiofén-3-ilmetoxi)-indol-1-il]-pirimidín-2-ilamino}-ciclohexil)-((R)-4-etil-3-metil-piperazín-1-il)-metanona,
 (4-{4-[4-(1,1-dioxo-tetrahidro-1λ6-tiofén-3-ilmetoxi)-indol-1-il]-pirimidín-2-ilamino}-ciclohexil)-((S)-4-etil-3-metil-piperazín-1-il)-metanona,
 ((R)-1-propil-pirrolidín-3-il)-amida de ácido 4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidín-2-ilamino}-ciclohexanocarboxílico,
 25 ((R)-1-etilpirrolidín-3-il)-amida de ácido 4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidín-2-ilamino}-ciclohexanocarboxílico,
 ((S)-1-etilpirrolidín-3-il)-amida de ácido 4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidín-2-ilamino}-ciclohexanocarboxílico,
 30 ((R)-1-propil-piperidín-3-il)-amida de ácido 4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidín-2-ilamino}-ciclohexanocarboxílico,
 ((R)-1-etilpiperidín-3-il)-amida de ácido 4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidín-2-ilamino}-ciclohexanocarboxílico,
 35 ((S)-1-propilpiperidín-3-il)-amida de ácido 4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidín-2-ilamino}-ciclohexanocarboxílico,
 ((S)-1-etilpiperidín-3-il)-amida de ácido 4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidín-2-ilamino}-ciclohexanocarboxílico,
 metil-(1-metil-piperidín-2-ilmetil)-amida de ácido 4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidín-2-ilamino}-ciclohexanocarboxílico,
 40 (1-etil-pirrolidín-2-ilmetil)-amida de ácido 4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidín-2-ilamino}-ciclohexanocarboxílico,
 (1R,4S)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il-(4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidín-2-ilamino}-ciclohexil)-metanona,
 (4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indol-1-il]-pirimidín-2-ilamino}-ciclohexil)-(8-metil-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-metanona,
 45 (4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indazol-1-il]-pirimidín-2-ilamino}-ciclohexil)-((S)-3-metil-piperazín-1-il)-metanona,
 (4-{4-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)-indazol-1-il]-pirimidín-2-ilamino}-ciclohexil)-((R)-3-metil-piperazín-1-il)-metanona,
 50 (4-{4-[4-(1,1-dioxo-tetrahidro-1λ6-tiofén-3-ilmetoxi)-indazol-1-il]-pirimidín-2-ilamino}-ciclohexil)-((S)-3-metil-piperazín-1-il)-metanona,
 (4-{4-[4-(1,1-dioxo-tetrahidro-1λ6-tiofén-3-ilmetoxi)-indazol-1-il]-pirimidín-2-ilamino}-ciclohexil)-((S)-3-metil-piperazín-1-il)-metanona,
 (3,3-dimetil-piperazín-1-il)-(4-{4-[4-(1,1-dioxo-tetrahidro-1λ6-tiofén-3-ilmetoxi)-indol-1-il]-pirimidín-2-ilamino}-ciclohexil)-metanona,
 55 (1-etil-piperidín-3-il)-amida de ácido 4-{4-[4-(1,1-dioxo-tetrahidro-1λ6-tiofén-3-ilmetoxi)-indol-1-il]-pirimidín-2-ilamino}-ciclohexanocarboxílico.
12. Compuesto según las reivindicaciones 1 a 11 para la utilización en el tratamiento de un trastorno inflamatorio.
- 60