



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 324 837**

51 Int. Cl.:

C07D 213/74 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 213/85 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 31/4523 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06748747 .0**

96 Fecha de presentación : **27.03.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1866286**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.12.2007**

54 Título: **Derivados de piridina útiles como inhibidores de la PKC-theta.**

30 Prioridad: **28.03.2005 US 665748 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
17.08.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
17.08.2009

73 Titular/es: **BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim, DE**

72 Inventor/es: **Tschantz, Matt Aaron;
Lemieux, Rene Marc;
Kim, Jin Mi y
Brunette, Steven Richard**

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de piridina útiles como inhibidores de la PKC-theta.

5 **Ámbito de la presente invención**

La presente invención se refiere a derivados de piridina sustituidos que son útiles como inhibidores de la PKC-theta y que por tanto sirven para tratar varias enfermedades y trastornos mediados o sostenidos por la actividad de PKC-theta, incluyendo alteraciones inmunológicas y diabetes del tipo II. La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, a métodos para usar estos compuestos en el tratamiento de diversas enfermedades y trastornos, a procesos para preparar estos compuestos y a productos intermedios utilizables en estos procesos.

15 **Antecedentes de la presente invención**

La familia de proteínas cinasa C es un grupo de cinasas de serina/treonina que consta de doce isoenzimas semejantes. Estas cinasas se expresan en una amplia gama de tejidos y de tipos celulares. Sus miembros son codificados por diferentes genes y están subclasificados según sus requisitos de activación. Los clásicos enzimas PKC (cPKC) requieren diacilglicerina (DAG), fosfatidilserina (PS) y calcio para activarse. Los nuevos PKC's (nPKC) necesitan DAG y PS, pero son independientes del calcio. Los PKC's atípicos (aPKC) no necesitan ni calcio ni DAG.

La PKC-theta es un miembro de la subfamilia nPKC. Tiene un patrón de expresión restringido, que se halla predominantemente en células T y en el músculo esquelético. Al activar células T se forma un complejo de activación supramolecular (SMAC) en el sitio de contacto entre la célula T y la célula presentadora de antígeno (APC). La PKC-theta es la única isoforma de PKC que se ha encontrado localizada en el SMAC (C. Monks y otros, *Nature*, 1997, 385, 83), cerca de otros enzimas señaladores que median en los procesos de activación celular. En otro estudio (G. Baier-Bitterlich y otros, *Mol. Cell. Biol.*, 1996, 16, 842) se confirmó el rol de la PKC-theta en la activación de AP-1, un factor de transcripción importante en la activación del gen IL-2. En células T no estimuladas la PKC-theta constitutivamente activa estimuló la actividad del AP-1, mientras que en células con PKC-theta dominante negativa la actividad del AP-1 no fue inducida por la activación con PMA. Otros estudios han demostrado que la PKC-theta, a través de la activación de la I κ B cinasa beta, interviene en la activación del NF- κ B inducida por la coestimulación de los receptores de la célula T/receptor CD28 (N. Coudronniere y otros, *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, 2000, 97, 3394; X. Lin y otros, *Moll. Cell. Biol.*, 2000, 20, 2933). La proliferación de células T periféricas de ratones PKC-theta transgénicos en respuesta a la estimulación del receptor de las células T (TCR)/CD28 disminuyó en gran medida, comparada con células T de ratones normales. Asimismo disminuyó mucho la cantidad de IL-2 liberada de las células T (Z. Sun y otros, *Nature*, 2000, 404, 402). Por lo demás los ratones PKC-theta transgénicos parecían normales y era fértiles.

Los estudios antes citados y otros estudios confirman el papel crítico de la PKC-theta en la activación de células T y la subsiguiente liberación de citocinas como la IL-2 y en la proliferación de células T (A. Altman y otros, *Immunology Today*, 2000, 21, 567). Por lo tanto un inhibidor de PKC-theta tendría efectos terapéuticos beneficiosos en el tratamiento de trastornos inmunológicos y otras enfermedades mediadas por la activación inadecuada de las células T.

Está bien comprobado que las células T juegan un papel importante en la regulación de la respuesta inmune (Powrie and Coffman, *Immunology Today*, 1993, 14, 270). Efectivamente, la activación de las células T es a menudo el evento inicial en los trastornos inmunológicos. Tras la activación del TCR hay un influxo de calcio que es necesario para activar las células T. Al activarse, las células T producen citocinas, incluyendo IL-2, que causan la proliferación, diferenciación y función efectora de las células T. Los estudios clínicos con inhibidores de IL-2 han demostrado que la interferencia con la activación y la proliferación de las células T suprime de modo efectivo la respuesta inmune *in vivo* (Waldmann, *Immunology Today*, 1993, 14, 264). Por consiguiente los agentes que inhiben la activación de los linfocitos T y la producción subsiguiente de citocinas son útiles terapéuticamente para suprimir de modo efectivo la respuesta inmune en un paciente necesitado de dicha inmunosupresión y por tanto son útiles para el tratamiento de trastornos inmunológicos tales como las enfermedades autoinmunes e inflamatorias.

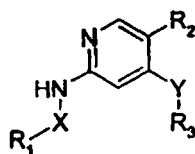
Además se ha demostrado que la activación por PKC-theta tiene relación con la resistencia a la insulina en el músculo esquelético (M.E. Griffen y otros, *Diabetes*, 1999, 48, 1270). Por consiguiente los inhibidores de PKC-theta también pueden servir para tratar la diabetes de tipo II.

Cardozo y otros, publicación U.S. n° 2004/0242613 A1, revelan derivados de 2,4-diaminopirimidina como inhibidores de la PKC-theta. La patente WO 03/106451 revela ciertos compuestos de diaminopirimidina sustituidos como inhibidores de PKC-theta. La patente WO 04/065378 revela ciertos compuestos de 2-aminopiridina como inhibidores de cinasa 4 dependiente de ciclina (CDK/4) que sirven para tratar las enfermedades de proliferación celular. La patente WO 04/011456 revela ciertos compuestos de 2,4-diaminopirimidina sustituidos como inhibidores de la proteína tirosina cinasa.

El estado técnico sigue necesitando compuestos que sean inhibidores potentes y selectivos de la PKC-theta.

Breve resumen de la presente invención

En un aspecto general, la presente invención se refiere a los compuestos de la siguiente fórmula (I):



(I)

donde X, Y, R₁, R₂ y R₃ son tal como se definen aquí, así como a los tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos y derivados amino-protegidos de los mismos. Se ha encontrado que los compuestos de la fórmula (I) poseen propiedades farmacológicas valiosas, especialmente una acción inhibidora sobre la PKC-theta. Muchos compuestos de la presente invención no son solo potentes inhibidores de la PKC-theta, sino que además son selectivos para la inhibición de PKC-theta, en comparación con una u otras proteína-cinasas.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para inhibir la actividad de PKC-theta en un paciente, que consiste en administrarle un compuesto de la presente invención, como el arriba descrito.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para tratar una enfermedad o trastorno relacionado con la activación de las células T, que consiste en administrar a un paciente necesitado de tal tratamiento un compuesto de la presente invención, como el arriba descrito.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para tratar un trastorno inmunológico, que consiste en administrar a un paciente necesitado de tal tratamiento un compuesto de la presente invención, como el arriba descrito. Como ejemplos de trastornos inmunológicos que pueden tratarse cabe mencionar las enfermedades inflamatorias y autoinmunes, el rechazo a trasplantes de órganos y de médula ósea y otros trastornos relacionados con la respuesta inmune mediada por células T, incluyendo inflamación aguda o crónica, alergias, dermatitis de contacto, psoriasis, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, diabetes tipo I, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Guillain-Barré, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad injerto contra huésped (y otras formas de rechazo a los trasplantes de órganos y médula ósea) y lupus eritematoso.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para tratar diabetes tipo II, que consiste en administrar a un paciente necesitado de tal tratamiento un compuesto de la presente invención, como el arriba descrito.

En otros aspectos adicionales, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos arriba citados, a procesos para preparar los compuestos arriba citados y a productos intermedios usados en estos procesos.

Descripción detallada de la presente invención*Definición de los términos y convenciones empleados*

Los términos no definidos específicamente aquí deberían tener los significados atribuidos por un especialista en la materia, teniendo en cuenta la descripción y el contexto. Sin embargo, a no ser que se especifique otra cosa, tal como se emplean en la presente descripción y en las reivindicaciones, los siguientes términos tienen el significado indicado y se adoptan las siguientes convenciones.

A. Nomenclatura química, términos y convenciones

En general, en los grupos que llevan uno o más subgrupos el último grupo aludido es el punto de unión del radical, por ejemplo, "alquilario" significa un radical monovalente de la fórmula Alq-Ar-, mientras que "arilalquilo" significa un radical monovalente de la fórmula Ar-Alq- (siendo Alq un grupo alquilo y Ar un grupo arilo). Asimismo, el uso de un término que designa un radical monovalente, cuando lo correcto es un radical divalente, debe interpretarse que designa el respectivo radical divalente y viceversa. A no ser que se especifique de otra manera, se supone que para todas las fórmulas y grupos se cumplen las definiciones convencionales de control terminológico y de valencias atómicas normalmente estables.

Cualquier mención de un grupo químico "sustituido con" otro grupo químico debe entenderse como que el primer grupo químico puede ir sustituido con uno o más grupos del segundo, exceptuando cualquier modelo de sustitución que no sea física o químicamente posible o que dé como resultado una estructura o un compuesto inestable. Por ejemplo, la frase "alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno" significará un grupo alquilo C₁₋₆ con uno más sustituyentes halógeno iguales o distintos entre sí.

Debe entenderse que todos los grupos alquilo son ramificados o lineales, a no ser que se especifique de otra manera. Otras definiciones más concretas son las siguientes: El significado del término “halógeno”, tal como se emplea en la presente invención, se entiende como bromo, cloro, flúor o yodo.

El término “heteroarilo” se refiere a un radical heterocíclico aromático estable formado por un solo anillo de 5 o 6 miembros, pudiendo el radical heterocíclico estar opcionalmente fusionado con un arilo, p. ej. benceno, o con un segundo heterociclo aromático de 5 o 6 miembros, formando en ambos casos un grupo heteroarilo bicíclico. Cada heterociclo consta de átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos escogidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre. El heterociclo puede estar unido por cualquier átomo del anillo, dando como resultado la creación de una estructura estable. Como ejemplos de radicales “heteroarilo” cabe citar: piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, benzo-isoxazolilo, benzopirazolilo, benzotiofuranilo, benzotiazolilo, quinazolinilo e indazolilo.

Debe entenderse que el término “arilo” significa un carbociclo aromático, monocíclico o bicíclico, de 6-10 miembros, incluyendo, por ejemplo, fenilo y naftilo; otros términos que comprendan “arilo” tendrán la misma definición del componente arilo y como ejemplos de estos fragmentos cabe citar: aril-alquilo, ariloxi o ariltio.

El término “oxo” se refiere a un grupo oxígeno con doble enlace (=O).

Las frases “donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6} ”, “donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-8} ” o “donde cada uno de los grupos arilo” o un enunciado similar en una definición se refieren a los grupos indicados, bien solos o como parte de otro grupo químico, si tales grupos combinados figuran en una definición. Por ejemplo, el enunciado “donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6} ” se refiere tanto a grupos alquilo C_{1-6} como a grupos alquilo C_{1-6} unidos a otros grupos, como p. ej. la porción alquilo C_{1-6} de un grupo alquil- C_{1-6} -oxi o aril-alquilo C_{1-6} , si tales grupos figuran en una definición.

Debe entenderse que el término “derivados aminoprottegidos” significan compuestos de fórmula (I) en que uno o más de los grupos amino están protegidos por grupos adecuados para la protección de amino. Como grupos aminoprotectores útiles cabe mencionar, por ejemplo, los grupos alcoxicarbonilo tales como terc-butoxicarbonilo (Boc) y etoxicarbonilo, las bases de Mannich, las bases de Schiff y los aminoácidos. Como comprenderá un especialista en la materia esos compuestos aminoprottegidos puede servir de productos intermedios para preparar otros compuestos de fórmula (I), p. ej., como se describe más adelante en los procesos de síntesis.

El término “sales farmacéuticamente aceptables” incluye las derivadas de ácidos y bases farmacéuticamente aceptables, tanto de tipo inorgánico como orgánico. Como ejemplos de ácidos adecuados cabe citar los ácidos clorhídrico, bromhídrico, carbónico, sulfúrico, nítrico, perclórico, fumárico, maleico, fosfórico, glicólico, láctico, salicílico, succínico, toluen-p-sulfónico, tartárico, acético, cítrico, metanosulfónico, fórmico, benzoico, malónico, naftalen-2-sulfónico y bencenosulfónico. Otros ácidos, como el oxálico, aunque de por sí no sean farmacéuticamente aceptables, se pueden emplear en la preparación de sales útiles como productos intermedios para la obtención de los compuestos de la presente invención y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen las de metales alcalinos (p. ej. sodio), alcalinotérreos (p. ej. magnesio), de amonio y de N-(alquilo C_{1-4}) $_4^+$.

El término “solvato” significa una asociación física de un compuesto con una o más moléculas de disolvente o un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (por ejemplo un compuesto de la fórmula (I)) y un disolvente, por ejemplo agua, EtOH o ácido acético. Esta asociación física puede implicar grados variables de enlace iónico y covalente, incluido el enlace de hidrógeno. En ciertos casos el solvato podrá separarse, por ejemplo, cuando una o más moléculas de disolvente están incorporadas a la red cristalina del sólido. En general los disolventes no interfieren la actividad biológica del soluto. Solvatos comprende tanto los que están en fase de solución como los que pueden aislarse. Como solvatos representativos cabe citar los hidratos, EtOHatos, MeOHatos y similares.

El término “hidrato” significa un solvato cuya(s) molécula(s) de disolvente es/son H_2O .

El término “compuestos de la presente invención” y las expresiones equivalentes tienen la intención de abarcar los compuestos de la fórmula (I) aquí descritos, incluyendo sus tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos y derivados aminoprottegidos, allí donde el contexto lo permita. En general se entiende que los compuestos de la presente invención y las fórmulas que los designan comprenden solamente sus compuestos estables y excluyen los inestables, aunque un compuesto inestable pueda ser considerado literalmente englobado por la fórmula del compuesto.

El término “compuesto estable” significa un compuesto suficientemente robusto para soportar su aislamiento a partir de una mezcla reactiva hasta un grado de pureza útil, y su formulación en un agente terapéutico eficaz. Por ejemplo, un compuesto que tenga una “valencia oscilante” no está contemplado en la presente invención.

Los compuestos específicos de la presente invención pueden identificarse en esta descripción por el nombre químico y/o la estructura química. En caso de cualquier conflicto entre nombre químico y estructura química manda esta última.

B. *Isómeros, términos y convenciones*

En general se contemplan todas las formas tautómeras e isómeras y sus mezclas, por ejemplo isómeros geométricos individuales, estereoisómeros, enantiómeros, diastereoisómeros, racematos, mezclas racémicas o no racémicas de estereoisómeros, mezclas de diastereoisómeros, o mezclas de cualquiera de las formas precedentes de una estructura química o compuesto, a no ser que en el nombre o en la estructura del compuesto se indique su estereoquímica específica o su forma isomérica.

En el estado técnico es bien conocido que la actividad biológica y farmacológica de un compuesto es sensible a su estereoquímica. Así, por ejemplo, los enantiómeros presentan con frecuencia una actividad biológica notablemente distinta, incluyendo diferencias en las características farmacocinéticas, incluido el metabolismo, fijación de proteínas y similares, y en las propiedades farmacológicas, incluyendo el tipo de actividad desplegada, el grado de actividad, toxicidad y similares. Por tanto el especialista en la materia admitirá que un enantiómero puede ser más activo o presentar efectos beneficiosos si está enriquecido respecto al otro enantiómero o separado de él. Además el especialista en la materia sabrá cómo separar, enriquecer o preparar selectivamente los enantiómeros de los compuestos de la presente invención a partir de esta revelación y del conocimiento del estado técnico. La preparación de estereoisómeros puros – p. ej. de enantiómeros y diastereoisómeros, o de mezclas con exceso del enantiómero deseado (ee) o de pureza enantiomérica – se realiza mediante uno o más de los muchos métodos de (a) separación o resolución de enantiómeros o (b) síntesis enantioselectiva conocida de los especialistas, o una combinación de los mismos. Estos métodos de resolución se basan generalmente en el reconocimiento de la quiralidad e incluyen, por ejemplo, cromatografía con fases estacionarias quirales, formación de complejos anfitrión-huésped enantioselectivos, resolución o síntesis con empleo de productos auxiliares quirales, síntesis enantioselectiva, resolución cinética enzimática y no enzimática o cristalización enantioselectiva espontánea. Dichos métodos están revelados generalmente en *Chiral Separation Techniques: A Practical Approach* [*Técnicas de separación quiral: método práctico*] (2nd Ed.), G. Subramanian (ed.), Wiley-VCH, 2000; T.E. Beesley and R.P.W. Scott, *Chiral Chromatography*, John Wiley & Sons, 1999; and Satinder Ahuja, *Chiral Separations by Chromatography* [*Separaciones quirales por cromatografía*], Am. Chem. Soc., 2000. Además también hay métodos bien conocidos para cuantificar el exceso o la pureza de los enantiómeros, por ejemplo, GC, HPLC, CE o RMN, y asignar una configuración y conformación absoluta, por ejemplo, CD ORD, cristalografía por rayos X o RMN.

C. *Términos de administración farmacéutica y convenciones*

El término “paciente” comprende mamíferos, tanto humanos como no humanos.

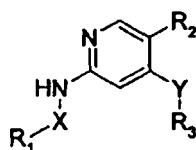
El término “cantidad terapéutica efectiva” significa una cantidad de un compuesto conforme a la presente invención que administrada a un paciente que lo necesite es suficiente para tratar los estados, condiciones o trastornos patológicos para los cuales son útiles los compuestos.

Esta cantidad sería suficiente para activar la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema o paciente examinado por un investigador o un por clínico. La cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según la presente invención varía en función de factores tales como su naturaleza y actividad biológica, la composición utilizada para su administración, el tiempo de administración, la vía de administración, la tasa de excreción del compuesto, la duración del tratamiento, el tipo de estado o trastorno patológico tratado y su gravedad, los fármacos empleados de forma combinada o coincidente con los compuestos de la presente invención y la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente. Tal cantidad terapéuticamente efectiva puede ser determinada por cualquier especialista, atendiendo a su propio conocimiento, al estado técnico y a esta descripción.

La frase “enfermedad o trastorno relacionado con la activación de las células T” y expresiones similares significa que la activación de las células T es un factor que favorece el origen o la continuación de la enfermedad o del trastorno en el paciente.

Formas de ejecución de la presente invención

En su aspecto genérico más amplio la presente invención proporciona nuevos compuestos de fórmula (I) como se describe a continuación:



(I);

ES 2 324 837 T3

donde:

X es un enlace o alquilo C_{1-6} , en que una o dos unidades metileno pueden estar reemplazadas por un átomo de oxígeno o de azufre, y donde el grupo alquilo C_{1-6} está sustituido opcional e independientemente con:

(A) oxo,

(B) alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con uno o más de los grupos siguientes:

(i) hidroxilo,

(ii) alquil- C_{1-6} -oxi,

(iii) alquil- C_{1-6} -tio,

(iv) halógeno,

(C) $-COR_6$, donde R_6 es:

(i) alquilo C_{1-6} ,

(ii) alquil- C_{1-6} -oxi,

(iii) $-NR_7R_8$, en que R_7 y R_8 están elegidos independientemente entre:

(a) hidrógeno,

(b) alquilo C_{1-6} ,

(c) arilo,

(d) heteroarilo,

(e) o en que R_7 y R_8 forman conjuntamente un puente metilénico, el cual junto con el átomo de nitrógeno entre ambos constituye un anillo de cuatro a seis miembros, en el que uno de los grupos metileno está opcionalmente sustituido por un oxígeno, un azufre o un grupo NR, donde R es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

(D) $-OH$,

(E) halógeno,

(F) $-NR_9R_{10}$, donde R_9 y R_{10} están elegidos independientemente entre:

(i) hidrógeno,

(ii) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con alquil- C_{1-6} -oxi,

(iii) alquil- C_{1-6} -carbonilo,

(iv) alquil- C_{1-6} -sulfonilo,

(v) arilo,

(vi) heteroarilo,

(vii) o donde R_9 y R_{10} constituyen conjuntamente un puente metilénico, el cual junto con el átomo de nitrógeno entre ambos forma un anillo de cuatro a seis miembros, en el que uno de los grupos metileno está opcionalmente sustituido por un oxígeno, un azufre o un grupo NR, en el cual R es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

Y es $-NH-$, $-O-$ o $-S-$;

R_1 es un cicloalquilo C_{3-6} , arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcional e independientemente sustituido con uno o más de los grupos siguientes:

(A) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes grupos:

ES 2 324 837 T3

- (i) halógeno,
- (ii) hidroxilo,
- 5 (iii) amino opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} ,
- (B) alquil- C_{1-6} -oxi opcionalmente sustituido con halógeno,
- (C) alquil- C_{1-6} -tio opcionalmente sustituido con halógeno,
- 10 (D) alquil- C_{1-6} -sulfonilo,
- (E) ciano,
- 15 (F) halógeno,
- (G) hidroxilo,
- (H) nitro,
- 20 (I) $-NR_{11}R_{12}$, donde R_{11} y R_{12} están elegidos independientemente entre:
- (i) hidrógeno,
- 25 (ii) alquilo C_{1-6} ,
- (iii) alquil- C_{1-6} -carbonilo,
- (iv) alquil- C_{1-6} -sulfonilo,
- 30 (v) o donde R_{11} y R_{12} constituyen conjuntamente un puente metilénico, el cual junto con el átomo de nitrógeno entre ambos forma un anillo de cuatro a seis miembros, en el que uno de los grupos metileno está opcionalmente sustituido por un oxígeno, un azufre o un grupo NR, en el cual R es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;
- 35 (J) $-COR_{13}$, donde R_{13} es:
- (i) alquilo C_{1-6} ,
- 40 (ii) alquil- C_{1-6} -oxi,
- (iii) $-OH$,
- (iv) $-NR_{14}R_{15}$, donde R_{14} y R_{15} están elegidos independientemente entre:
- 45 (a) hidrógeno,
- (b) alquilo C_{1-6} ,
- 50 (c) o donde R_{14} y R_{15} constituyen conjuntamente un puente metilénico, el cual junto con el átomo de nitrógeno entre ambos forma un anillo de cuatro a seis miembros, en el que uno de los grupos metileno está opcionalmente sustituido por un oxígeno, un azufre o un grupo NR, en el cual R es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;
- 55 (K) $-OR_{16}$, $-SR_{16}$ o $-SO_2R_{16}$, donde R_{16} es arilo o hetero-arilo opcional e independientemente sustituido con uno o más de los grupos siguientes:
- (i) alquilo C_{1-6} ,
- 60 (ii) alquil- C_{1-6} -oxi,
- (iii) $-OH$,
- (iv) $-NR_{17}R_{18}$, donde R_{17} y R_{18} están elegidos independientemente entre:
- 65 (a) hidrógeno,

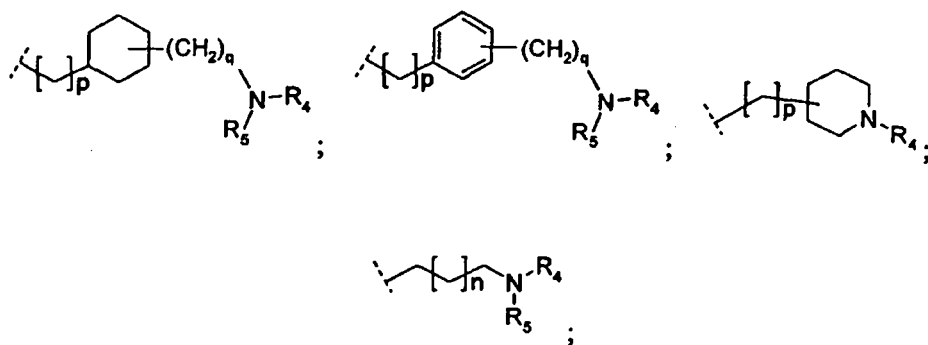
ES 2 324 837 T3

- (b) alquilo C₁₋₆,
- (c) alquil-C₁₋₆-carbonilo,
- (d) alquil-C₁₋₆-sulfonilo;
- (v) alquil-C₁₋₆-tio,
- (vi) alquil-C₁₋₆-carbonilo,
- (vii) alquil-C₁₋₆-sulfonilo,
- (viii) ciano,
- (ix) halógeno,
- (x) nitro;

R₂ se escoge entre los siguientes grupos:

- (A) -CF₃,
- (B) ciano,
- (C) -CONH₂,
- (D) halógeno, o
- (E) nitro;

R₃ es:



○

donde:

- p es un número entero de 1 a 3;
- q es un número entero de 0 a 3;
- n es un número entero de 0 a 5;

R₄, R₅ están seleccionados independientemente entre:

- (A) hidrógeno,
- (B) alquilo C₁₋₆ sustituido opcional e independientemente con uno o más de los siguientes grupos (i) hasta (ix), o donde R₄ y R₅ forman conjuntamente un puente metilénico, que junto con el átomo de nitrógeno entre ambos constituye un anillo de cuatro a seis miembros, en el que uno de los grupos metileno está opcionalmente sustituido por un oxígeno, un azufre o un grupo NR, en el cual R es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, y dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes grupos (i) hasta (ix):
 - (i) hidroxilo,
 - (ii) alquil-C₁₋₆-oxi,

ES 2 324 837 T3

- (iii) alquil- C_{1-6} -tio,
- (iv) halógeno,
- 5 (v) arilo,
- (vi) heteroarilo,
- 10 (vii) $-COR_{19}$, donde R_{19} es:
- (a) alquilo C_{1-6} ,
- (b) alquil- C_{1-6} -oxi,
- 15 (c) $-NR_{20}R_{21}$, donde R_{20} y R_{21} están elegidos independientemente entre:
- (I) hidrógeno,
- (II) alquilo C_{1-6} ,
- 20 (III) arilo,
- (IV) heteroarilo,
- 25 (V) o donde R_{20} y R_{21} forman conjuntamente un puente metilénico, el cual junto con el átomo de nitrógeno entre ambos constituye un anillo de cuatro a seis miembros, en el que uno de los grupos metileno está opcionalmente sustituido por un oxígeno, un azufre o un grupo NR, en el cual R es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ,
- 30 (viii) $-SO_2R_{22}$, donde R_{22} está elegido entre:
- (a) alquilo C_{1-6} ,
- (b) arilo,
- 35 (c) $-NR_{23}R_{24}$, donde R_{23} y R_{24} están elegidos independientemente entre:
- (I) hidrógeno,
- 40 (II) alquilo C_{1-6} ,
- (III) arilo,
- (IV) heteroarilo,
- 45 (ix) $NR_{25}R_{26}$, donde R_{25} y R_{26} están elegidos independientemente entre:
- (a) hidrógeno,
- 50 (b) alquilo C_{1-6} ,
- (c) arilo,
- (d) heteroarilo,
- 55 (e) $-COR_{27}$, donde R_{27} es:
- (I) alquilo C_{1-6} ,
- 60 (II) alquil- C_{1-6} -oxi,
- (III) $-NR_{28}R_{29}$, donde R_{28} y R_{29} están elegidos independientemente entre:
- (1) hidrógeno,
- 65 (2) alquilo C_{1-6} ,

ES 2 324 837 T3

(3) arilo,

(4) heteroarilo,

(5) o donde R_{28} y R_{29} forman conjuntamente un puente metilénico, el cual junto con el átomo de nitrógeno entre ambos constituye un anillo de cuatro a seis miembros, en el que uno de los grupos metileno está opcionalmente sustituido por un oxígeno, un azufre o un grupo NR, en el cual R es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

(f) $-SO_2R_{30}$, donde R_{30} está elegido entre:

(I) alquilo C_{1-6} ,

(II) arilo, y

(III) heteroarilo,

o un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos.

En otra forma de ejecución se ofrecen compuestos de la fórmula (I) como los arriba descritos, en que:

X es $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$ o $-CH_2-CH_2-CH_2-$;

Y es $NH-$;

R_1 se escoge como arilo, opcional e independientemente sustituido con uno o más de los grupos siguientes:

(A) alcoxi C_{1-6} o alquil- C_{1-6} -tio opcionalmente sustituido con halógeno,

(B) halógeno,

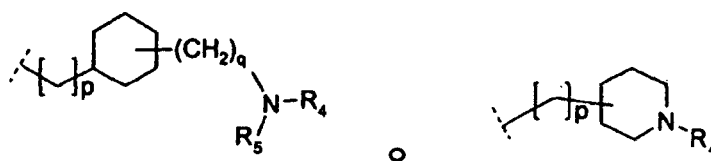
R_2 se escoge entre los siguientes grupos:

(A) ciano,

(B) $-CONH_2$, o

(C) nitro;

R_3 es:



donde:

p es 1 o 2,

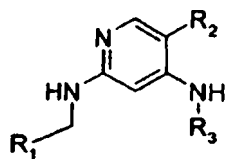
q es 0, 1 o 2,

R_4 , R_5 son hidrógeno o alquilo C_{1-6} , o bien R_4 y R_5 constituyen conjuntamente un puente metilénico, que junto con el átomo de nitrógeno entre ambos forma un anillo de cuatro o cinco miembros, opcional e independientemente sustituido con un grupo hidroxilo;

o un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos.

ES 2 324 837 T3

En otra forma de ejecución se ofrecen compuestos de la fórmula (II), en que:



(II);

R₁ es fenilo opcional e independientemente sustituido con uno o dos de los siguientes grupos:

(A) -OCF₃,

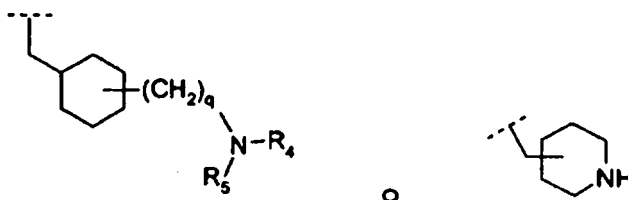
(B) halógeno,

R₂ se escoge entre los siguientes grupos:

(A) ciano, o

(B) nitro;

R₃ es:



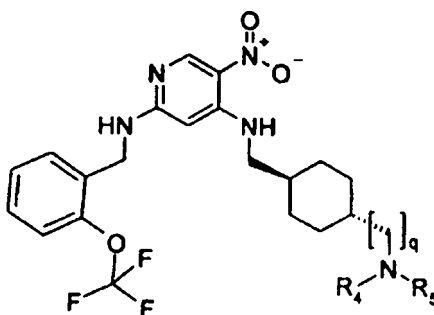
donde:

q es 0 o 1,

R₄, R₅ son hidrógeno, o bien R₄ y R₅ forman conjuntamente un puente metilénico, que junto con el átomo de nitrógeno entre ambos constituye un anillo de cuatro o cinco miembros opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo,

o un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos.

En otra forma de ejecución se ofrecen compuestos de la fórmula (III), en que:



(III)

q es 0 o 1,

R₄, R₅ son hidrógeno, o bien R₄ y R₅ forman conjuntamente un puente metilénico, que junto con el átomo de nitrógeno entre ambos constituye un anillo de cuatro o cinco miembros opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo,

o un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos.

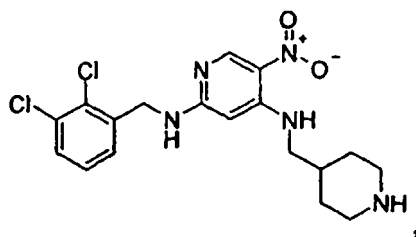
ES 2 324 837 T3

En otra forma más de ejecución se ofrecen los compuestos siguientes:

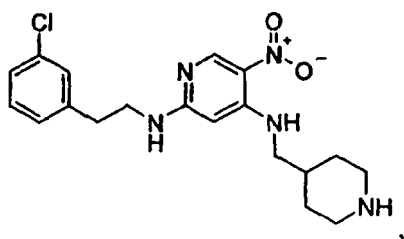
R₄, R₅ son hidrógeno, o bien R₄ y R₅ forman conjuntamente un puente metilénico, que junto con el átomo de nitrógeno entre ambos constituye un anillo de cuatro o cinco miembros opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, o un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos.

En otra forma más de ejecución se ofrecen los compuestos siguientes:

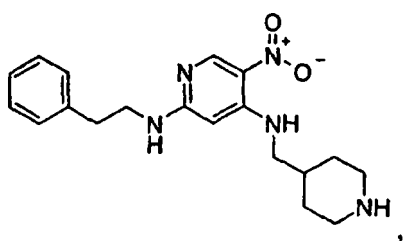
*N*2-(2,3-dicloro-bencil)-5-nitro-*N*4-piperidin-4-ilmetil-piridino-2,4-diamina



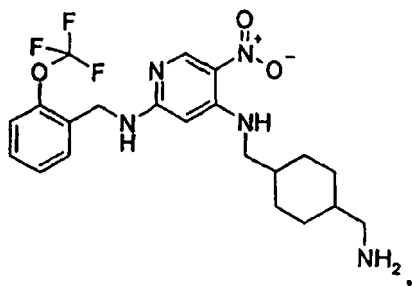
*N*2-[2-(3-cloro-fenil)-etil]-5-nitro-*N*4-piperidin-4-ilmetil-piridino-2,4-diamina



5-Nitro-*N*2-fenetil-*N*4-piperidin-4-ilmetil-piridino-2,4-diamina

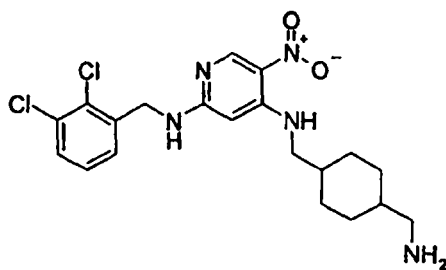


*N*4-(4-aminometil-ciclohexilmetil)-5-nitro-*N*2-(2-trifluorometoxi-bencil)-piridino-2,4-diamina

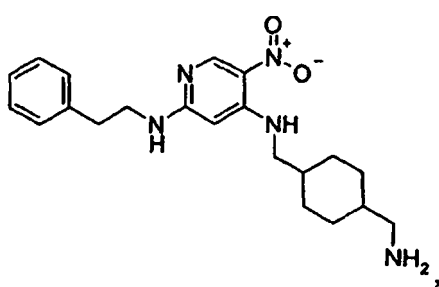


ES 2 324 837 T3

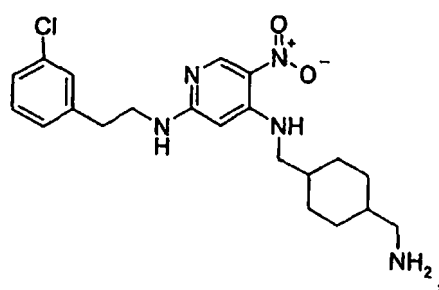
*N*4-(4-aminometil-ciclohexilmetil)-*N*2-(2,3-dicloro-bencil)-5-nitro-piridino-2,4-diamina,



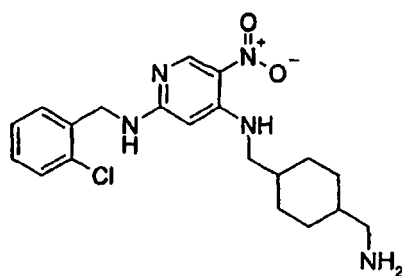
*N*4-(4-aminometil-ciclohexilmetil)-5-nitro-*N*2-fenetil-piridino-2,4-diamina



*N*4-(4-aminometil-ciclohexilmetil)-*N*2-[2-(3-cloro-fenil)-etil]-5-nitro-piridino-2,4-diamina

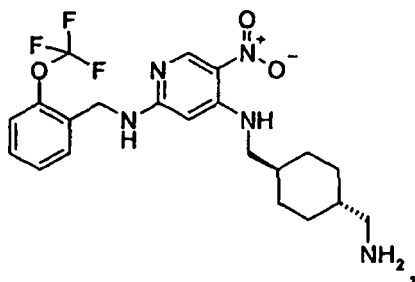


*N*4-(4-aminometil-ciclohexilmetil)-5-nitro-*N*2-(2-cloro-bencil)-piridino-2,4-diamina, m/z 404,0 (M + H)⁺

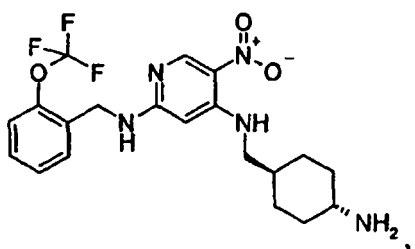


ES 2 324 837 T3

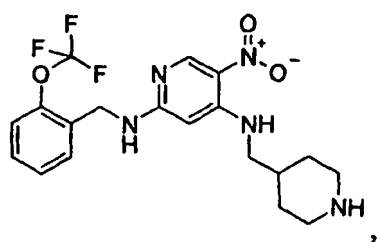
*N*4-(4-*trans*-aminometil-ciclohexilmetil)-5-nitro-*N*2-(2-trifluorometoxi-bencil)-piridino-2,4-diamina



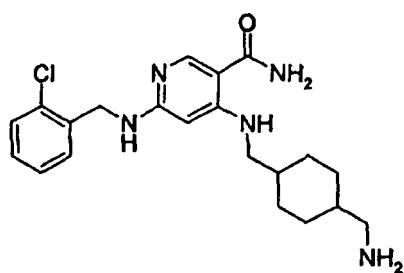
*N*4-(4-*trans*-amino-ciclohexilmetil)-5-nitro-*N*2-(2-trifluorometoxi-bencil)-piridino-2,4-diamina



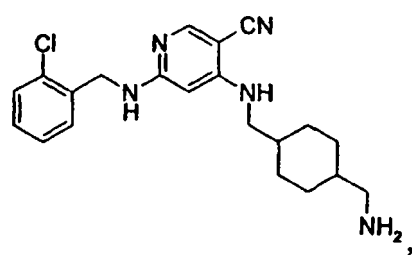
5-nitro-*N*⁴-piperidin-4-ilmetil-*N*²-(2-trifluorometoxi-bencil)-piridino-2,4-diamina



4-[(4-aminometil-ciclohexilmetil)-amino]-6-(2-cloro-bencilamino)-nicotinamida

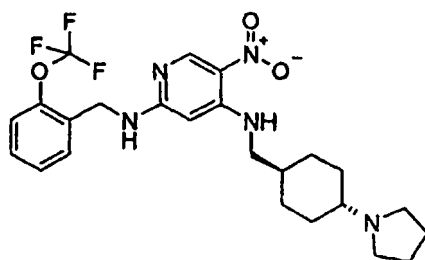


4-[(4-aminometil-ciclohexilmetil)-amino]-6-(2-cloro-bencilamino)-nicotinonitrilo

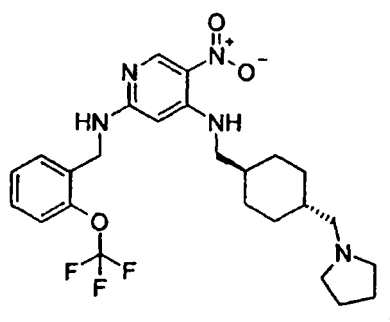


ES 2 324 837 T3

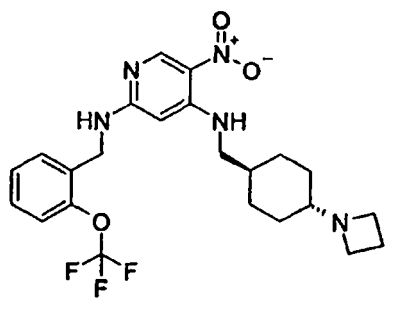
5-Nitro-*N*⁴-(4-pirrolidin-1-il-ciclohexilmetil)-*N*²-(2-trifluorometoxi-bencil)-piridino-2,4-diamina



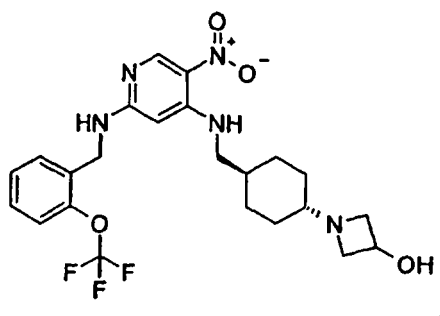
5-Nitro-*N*⁴-(4-pirrolidin-1-ilmetil-ciclohexilmetil)-*N*²-(2-trifluorometoxi-bencil)-piridino-2,4-diamina



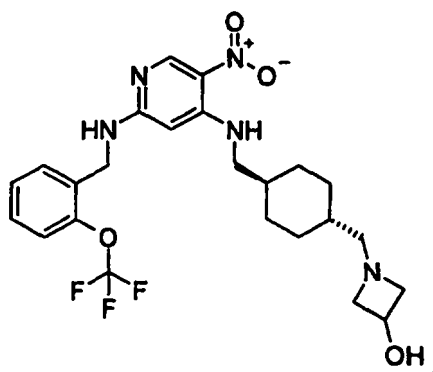
5-Nitro-*N*⁴-(4-azetidin-1-il-ciclohexilmetil)-*N*²-(2-trifluorometoxi-bencil)-piridino-2,4-diamina



1-(4-{[5-Nitro-2-(2-trifluorometoxi-bencilamino)-piridin-4-ilamino]-metil}-ciclohexil)-azetidin-3-ol



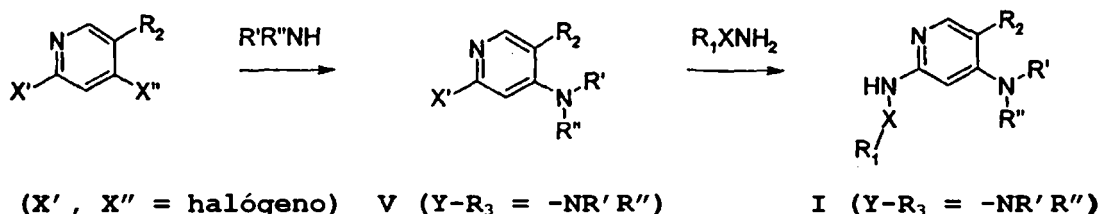
1-(4-{[5-Nitro-2-(2-trifluorometoxi-bencilamino)-piridin-4-ilamino]-metil}-ciclohexilmetil)-azetidin-3-ol

*Métodos generales de síntesis*

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar por los métodos descritos a continuación. En cada uno de los esquemas siguientes los grupos X, Y, R₁, R₂ y R₃ son tal como se han definido arriba para la fórmula general I, a no ser que se indique otra cosa. Las condiciones óptimas y los tiempos de la reacción pueden variar en función de los reactantes concretos empleados. A no ser que se indique otra cosa los disolventes, las temperaturas, las presiones y otras condiciones de reacción pueden ser seleccionadas fácilmente por un especialista en la materia. En la sección de ejemplos de síntesis se ofrecen procedimientos específicos. Normalmente el progreso de la reacción se puede controlar por cromatografía de capa fina (TLC), si se desea. Los productos intermedios y finales se pueden purificar por cromatografía sobre gel de sílice y/o recristalización. Los materiales y reactivos de partida están disponibles en el comercio o se pueden preparar por alguien especialista en la materia, partiendo de materiales comercialmente disponibles, mediante métodos descritos en la literatura química.

Los compuestos de fórmula (I) en que YR₃ = NR'R'' pueden prepararse tal como se ilustra en el esquema I y se describe a continuación.

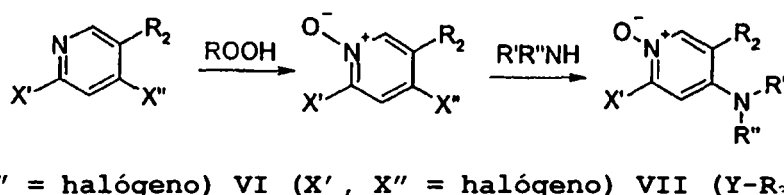
Esquema I

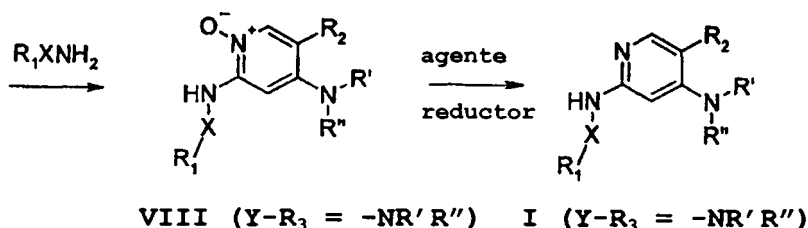


Tal como está representado arriba se hace reaccionar una 2,4-dihalopiridina (IV), sobre todo una 2,4-dicloropiridina, con aproximadamente un equivalente de una amina (R'R''NH) en presencia de una base como diisopropiletilamina, en un disolvente idóneo como EtOH o DMA (dimetilacetamida), para producir el intermedio V. La reacción se efectúa con preferencia a temperatura ambiente, aproximadamente. Luego el intermedio V se hace reaccionar con una segunda amina R₁XNH₂ en un disolvente adecuado como DMA, para obtener el deseado compuesto I. La reacción se calienta preferentemente a unos 100°C.

Los compuestos de fórmula (I) cuyo grupo R₂ sea generalmente menos atrayente de electrones que NO₂, como por ejemplo R₂ = CN o CONH₂, se pueden preparar tal como se ilustra en el esquema II y se describe a continuación.

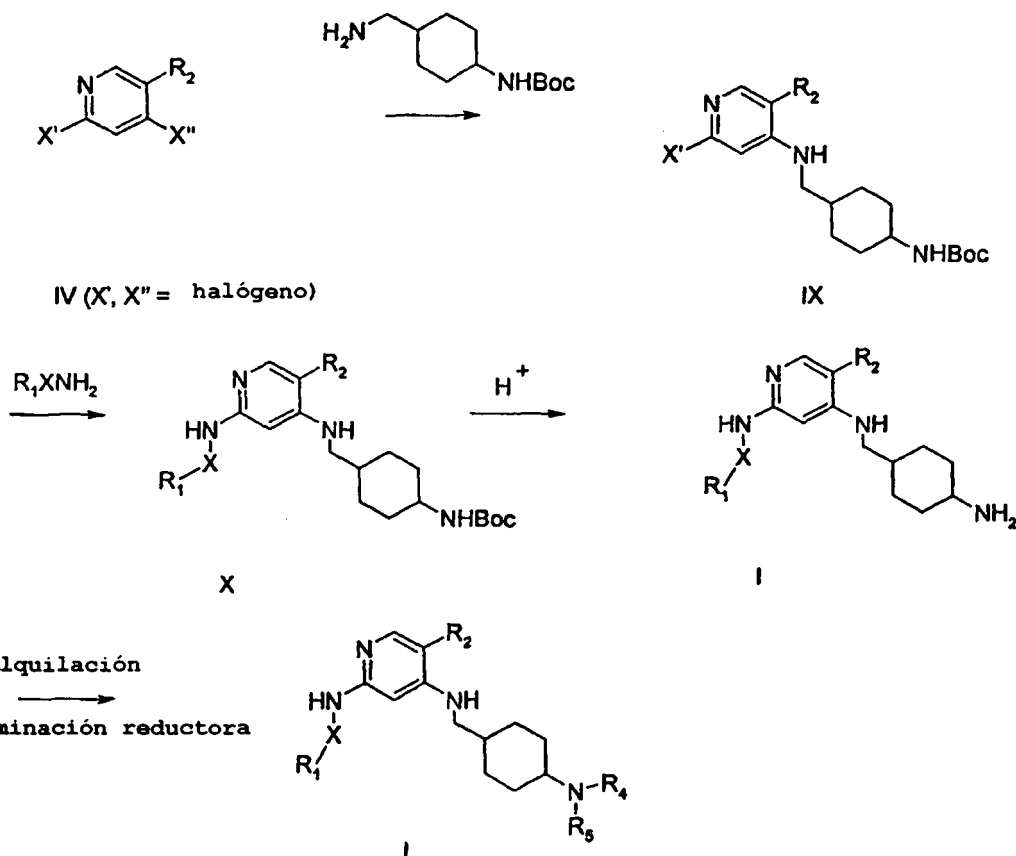
Esquema II





Tal como está representado arriba se hace reaccionar una 2,4-dihalopiridina (IV), sobre todo una 2,4-dicloropiridina, con un agente oxidante, como el peróxido de hidrógeno y urea, en un disolvente adecuado como el acetonitrilo, para producir el intermedio (VI). La reacción se efectúa preferentemente entre 0°C y temperatura ambiente. El intermedio (VI) se hace reaccionar con aproximadamente un equivalente de una amina ($R'R''NH$) en presencia de una base como diisopropiletilamina, en un disolvente apropiado como EtOH, para producir el intermedio (VII). La reacción se efectúa preferentemente entre temperatura ambiente y unos 60°C. Después el intermedio (VII) se hace reaccionar con una segunda amina R_1XNH_2 en un disolvente adecuado como el dioxano, para producir el intermedio (VIII). La reacción se calienta preferentemente a unos 100°C. Luego el intermedio (VIII) se hace reaccionar con un agente reductor como polvo de cinc, en un disolvente adecuado como cloruro amónico acuoso y THF, para obtener el deseado compuesto I. La reacción se lleva a cabo con preferencia a temperatura ambiente, aproximadamente. Si R_3 o R_1 contienen un segundo grupo amina (es decir, los grupos R' y/o R'' en los anteriores esquemas I y II), la segunda amina se protege preferiblemente con un grupo amino-protector adecuado, por ejemplo con un grupo Boc, antes de la reacción con el intermedio (IV) o (VI), y la amina se desprotege después de la reacción del intermedio de piridina (V) con R_1XNH_2 o tras la reducción del intermedio (VIII). Por ejemplo, en el caso del 1-amino-4-aminometilciclohexano ilustrado en el esquema III, la diamina mono-Boc-protégida se hace reaccionar con (IV), tal como se describe arriba. El intermedio resultante (IX) se hace reaccionar luego con R_1XNH_2 del modo arriba descrito, y el intermedio protegido con Boc (X) se desprotege después mediante tratamiento con ácido, para obtener el deseado compuesto de la fórmula (I). El grupo amino libre se hace reaccionar luego con reactivos adecuados tales como agentes de alquilación o, en condiciones reductoras, compuestos de carbonilo, para dar el producto *N*-monoalquilado o *N*-dialquilado de fórmula (I).

Esquema III



Los sustituyentes R_1 , R_2 y R_3 se pueden modificar aún más por métodos conocidos del estado técnico, a fin de obtener otros compuestos de la fórmula (I). Algunas de estas modificaciones se ilustran en los siguientes ejemplos de síntesis.

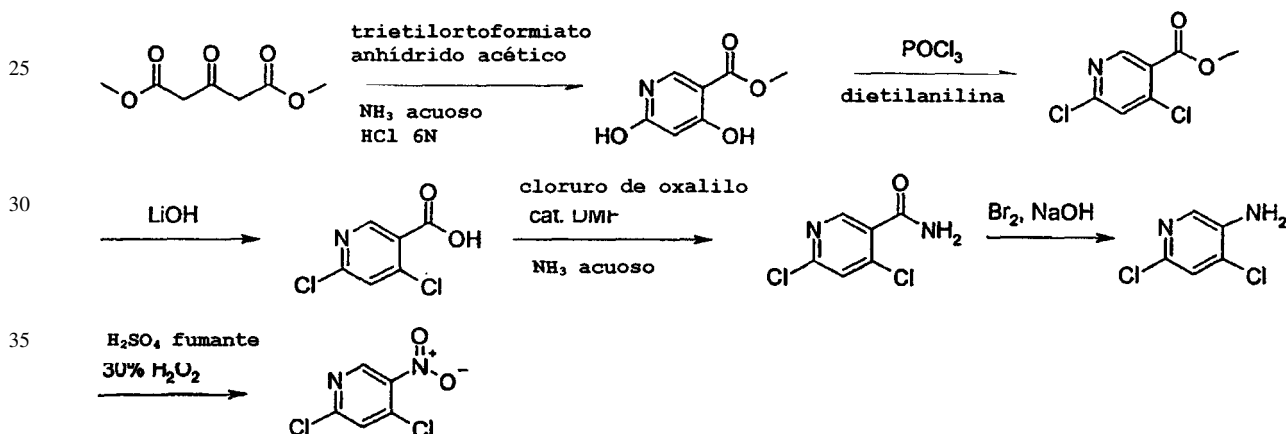
Los compuestos de la fórmula (I) donde $Y = O$ o S pueden prepararse según los mismos procesos generales de los anteriores esquemas I a III, pero haciendo reaccionar IV o VI con el $R'OH$ o $R'SH$ deseado - en presencia de una base adecuada como hidruro sódico y en un disolvente idóneo como THF o DMF - en lugar de la amina ($R'R''NH$), para obtener I ($Y-R_3=OR'$ o $-SR'$ respectivamente).

Para comprender mejor la presente invención se publican los ejemplos siguientes. Estos ejemplos tienen el propósito de ilustrar formas de ejecución de la presente invención y de ninguna manera debe considerarse que limitan su ámbito. Las sustancias de partida usadas están disponibles en el comercio o pueden prepararse fácilmente por especialistas en la materia a partir de sustancias comercialmente disponibles.

Ejemplos de síntesis

Ejemplo 1

Síntesis de 2,4-dicloro-5-nitro-piridina



Se mezcló 1,3-acetonadicarboxilato de dimetilo (50,0 g, 287 mmoles), ortoformiato de trietilo (47,8 ml, 287 mmoles) y anhídrido acético (54,2 ml, 102 mmoles) y se calentó a $130^\circ C$ durante 1,5 h, luego se dejó enfriar a $25^\circ C$. Los volátiles se eliminaron al vacío, manteniendo el baño de agua a unos $85^\circ C$, hasta que el volumen de la reacción se redujo a unos 25 ml. Este líquido crudo se introdujo en un frasco de 2000 ml y se enfrió mediante un baño de hielo. A este frasco enfriado se le añadieron en porciones, agitando, 75 ml de NH_3 acuoso concentrado. Al cabo de 1 hora se acidificó la mezcla añadiendo HCl 6 N (~250 ml). El precipitado amarillo se recogió por filtración a vacío y se dejó secar bajo corriente de aire. El polvo crudo se hirvió en 200 ml de benceno, se dejó enfriar y se filtró, dando el éster metílico del ácido 4,6-dihidroxi-nicotínico en forma de un sólido de color naranja (25,7 g, 53%).

El éster metílico del ácido 4,6-dihidroxi-nicotínico (25,7 g, 152 mmoles) se disolvió en $POCl_3$ (218 ml). Se añadió dietilanilina (36,3 mL, 243,2 mmoles), se puso un condensador refrigerado con aire y la reacción se calentó a $120^\circ C$ durante 2 h, luego se dejó enfriar a $25^\circ C$ durante 18 h. La solución reactiva se vertió lentamente en porciones sobre hielo. Tras la adición de todo el contenido se agregó EtOAc y la mezcla bifásica se vertió en un embudo decantador. La fase acuosa se separó y se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas se reunieron, se secaron (Na_2SO_4), se decantaron y se concentraron. El aceite naranja resultante cristalizó al dejarlo en reposo, dando éster metílico de ácido 4,6-dicloro-nicotínico en forma de un sólido de color naranja (27,4 g, 88%).

El éster metílico del ácido 4,6-dicloro-nicotínico (27,3 g, 133 mmoles) se disolvió en THF (150 ml). Se añadió gota a gota LiOH (3,53 g, 147 mmoles) disuelto en H_2O (25 ml) y la reacción se dejó agitando durante 18 h. Los volátiles se eliminaron al vacío. El residuo resultante se diluyó con H_2O (100 ml) y se acidificó con HCl 6 N, agitando a $0^\circ C$. La solución se llevó a pH 2,0 y se formó un precipitado amarillo. La mezcla se dejó reposar a $0^\circ C$ durante 1 h y luego se filtró, dando ácido 4,6-dicloro-nicotínico en forma de un sólido de color amarillo (20,6, 81%).

Se suspendió ácido 4,6-dicloro-nicotínico (10,3 g, 53,4 mmoles) en CH_2Cl_2 (200 ml). Se añadió cloruro de oxalilo (14 ml, 158 mmoles) y la reacción se puso en un baño de hielo. Se agregó DMF (1,0 ml) y se colocó un condensador refrigerado con aire. La reacción se agitó durante 3 h y se dejó calentar hasta $25^\circ C$. Los volátiles se eliminaron al vacío.

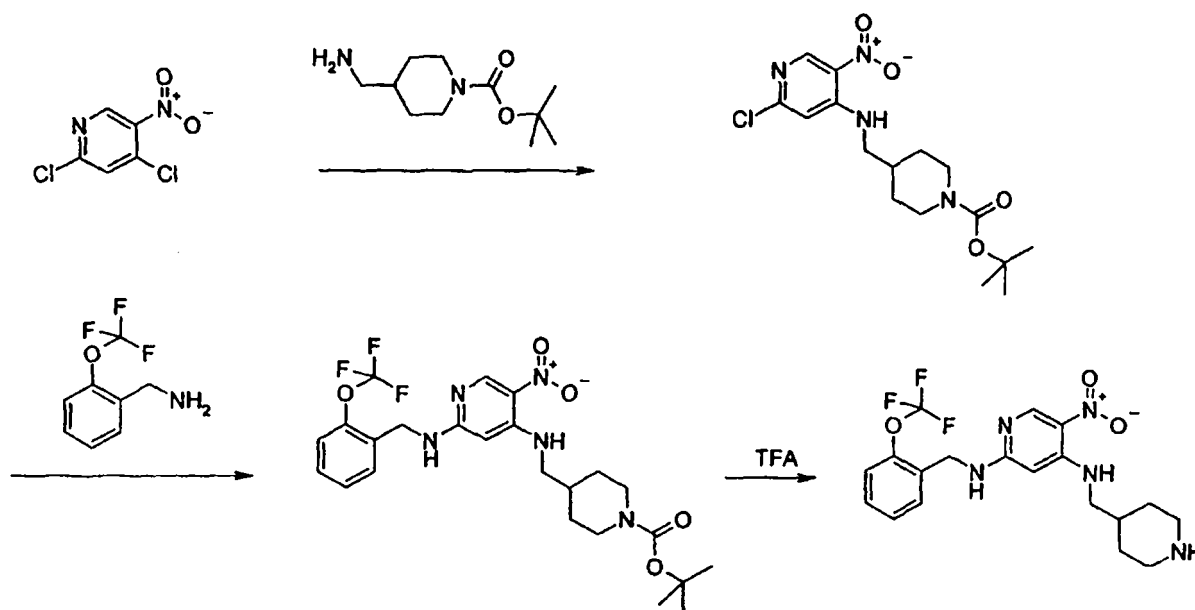
y el residuo crudo se resuspendió en THF (200 ml) y se enfrió hasta 0°C. A esta suspensión agitada se añadió gota a gota amoníaco acuoso concentrado (75 ml) y la reacción se dejó 1 h en agitación. Se eliminaron los volátiles, el residuo crudo se redisolvió en EtOAc y se vertió en salmuera. La fase acuosa se separó y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), se decantaron y se concentraron, dando 4,6-dicloronicotinamida en forma de un sólido beige (7,27 g, 71%).

Se disolvió NaOH (6,60 g, 165 mmoles) en H₂O (31 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió bromo (2,08 ml, 40,6 mmoles) gota a gota y la solución se agitó durante 15 min. Se agregó gota a gota 4,6-dicloronicotinamida (7,27 g, 38,1 mmoles) en 1,4-dioxano (21 ml) a la disolución de bromo durante 30 min. Se dejó calentar lentamente la reacción a 25°C durante 18 h. Se eliminaron los volátiles al vacío y la solución resultante se diluyó con salmuera y se vertió en EtOAc. La fase acuosa se separó y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas se reunieron, se secaron (Na₂SO₄), se decantaron y se concentraron para dar un aceite anaranjado. El aceite resultante se purificó por cromatografía flash en un cartucho de SiO₂ de 100 g, con 25% de EtOAc-hexanos, dando 4,6-dicloro-piridin-3-ilamina en forma de un sólido de color tostado (4,54 g, 73%).

Se enfrió en un baño de hielo una solución acuosa al 30% de H₂O₂ (29 ml). Se añadió gota a gota H₂SO₄ fumante (13 ml) al recipiente agitado. En un frasco aparte se agregó H₂SO₄ concentrado a la 4,6-dicloro-piridin-3-ilamina (4,54 g, 27,9 mmoles) y se agitó hasta la disolución completa. Después la solución amínica se añadió gota a gota a la solución de H₂O₂/ H₂SO₄ fumante. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta 25°C durante 18 h. La solución amarilla se vertió sobre hielo y se neutralizó añadiendo lentamente NaHCO₃ sólido. La solución acuosa resultante se extrajo tres veces con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se decantaron y se concentraron, para dar 2,4-dicloro-5-nitropiridina en forma de un sólido amarillo (4,13 g, 77%).

Ejemplo 2

Síntesis de 5-nitro-N⁴-piperidin-4-ilmetil-N²-(2-trifluorometoxibencil)-piridino-2,4-diamina



Se disolvió 2,4-dicloro-5-nitropiridina (500 mg, 2,59 mmoles) en EtOH-DMA (15 ml, 1:1). A esta disolución se añadió diisopropiletilamina (0,99 ml, 5,7 mmoles) y luego 4-amino-metil-piperidino-1-carboxilato de *tert*-butilo (611 mg, 2,85 mmoles). La reacción se agitó durante 18 h, después se concentró al vacío. El residuo crudo se rediluyó en EtOAc y se vertió en H₂O. La fase acuosa se separó y se extrajo otras dos veces con EtOH. Las capas orgánicas se reunieron, se secaron (Na₂SO₄), se decantaron y se concentraron. El residuo crudo se purificó por cromatografía flash en SiO₂, eluyendo con 2% CH₃OH-CH₂Cl₂, para dar 4-[(2-cloro-5-nitro-piridin-4-ilamino)-metil]-piperidino-1-carboxilato de *tert*-butilo en forma de una espuma amarilla (780 mg, 81%).

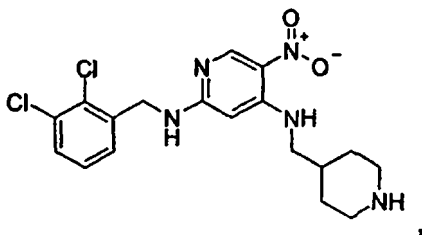
El 4-[(2-cloro-5-nitro-piridin-4-ilamino)-metil]-piperidino-1-carboxilato de *tert*-butilo (100 mg, 0,27 mmoles) se disolvió en DMA (5,0 ml). Se agregó 2-trifluorometoxibencil-amina (153 mg, 0,80 mmoles) y después diisopropiletilamina (0,14 ml, 0,80 mmoles). La reacción se calentó a 100°C y se agitó durante 18 h, luego se enfrió a 25°C. Los volátiles se eliminaron al vacío y el producto crudo se purificó por cromatografía flash en columna (SiO₂, 15-50% EtOAc-hexanos) para dar 4-{[5-nitro-2-(2-trifluorometoxi-bencilamino)-piridin-4-ilamino]-metil}-piperidino-1-carboxilato de *tert*-butilo en forma de una espuma amarilla (91 mg, 64%).

ES 2 324 837 T3

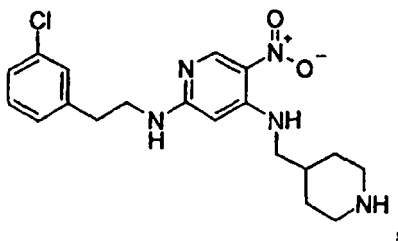
Se disolvió 4-{{[5-nitro-2-(2-trifluorometoxi-bencil-amino)-piridin-4-ilamino]-metil}-piperidino-1-carboxilato de *tert*-butilo (91 mg, 0,17 mmoles) en CH₂Cl₂ (2,5 ml). Se añadió TFA (2,5 ml) y la reacción se agitó durante 3 h. Se eliminaron los volátiles y el residuo se redisolvió en EtOAc y se vertió en NaHCO₃ acuoso al 10%. La fase acuosa se separó y se extrajo dos veces más con EtOAc. Las capas orgánicas se reunieron, se secaron (Na₂SO₄), se decantaron y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre SiO₂ (NH₄OH:CH₃OH:CH₂Cl₂ 1:10:89), dando 5-nitro-N⁴-piperidin-4-ilmetil-N²-(2-trifluorometoxi-bencil)-piridino-2,4-diamina en forma de sólido amarillo, *m/z* 426,4 (M + H)⁺ (28 mg, 39%).

Los siguientes compuestos se prepararon por métodos análogos a los descritos en el ejemplo 2.

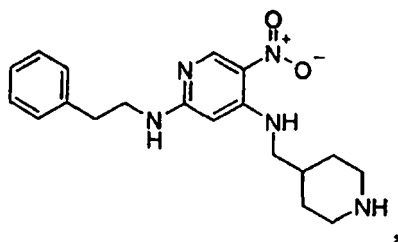
N²-(2,3-dicloro-bencil)-5-nitro-N⁴-piperidin-4-ilmetil-piridino-2,4-diamina, *m/z* 410,3 (M + H)⁺



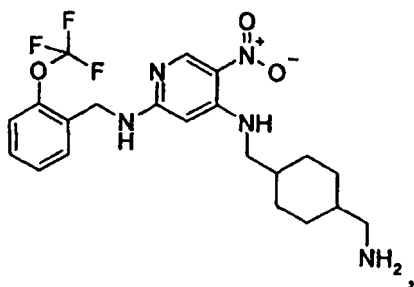
N²-[2-(3-cloro-fenil)-etil]-5-nitro-N⁴-piperidin-4-ilmetil-piridino-2,4-diamina, *m/z* 390,4 (M + H)⁺



5-nitro-N²-fenetil-N⁴-piperidin-4-ilmetil-piridino-2,4-diamina, *m/z* 356,6 (M + H)⁺

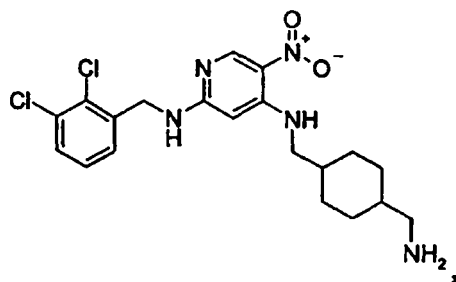


N⁴-(4-aminometil-ciclohexilmetil)-5-nitro-N²-(2-tri-fluorometoxi-bencil)-piridino-2,4-diamina, *m/z* 454,5 (M + H)⁺

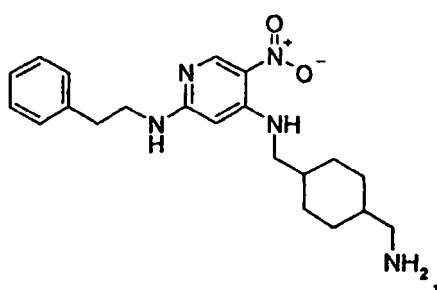


ES 2 324 837 T3

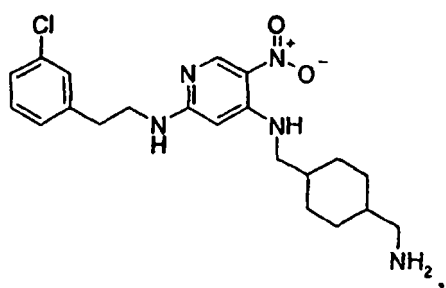
*N*4-(4-aminometil-ciclohexilmetil)-5-nitro-*N*2-(2,3-dicloro-bencil)-5-nitro-piridino-2,4-diamina, m/z 438,4 (M + H)⁺



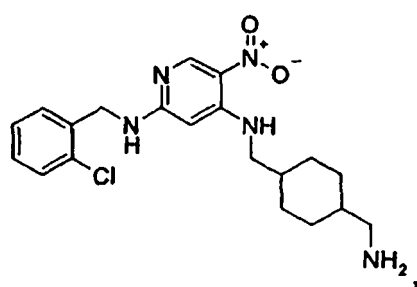
*N*4-(4-aminometil-ciclohexilmetil)-5-nitro-*N*2-fenetil-piridino-2,4-diamina, m/z 384,5 (M + H)⁺



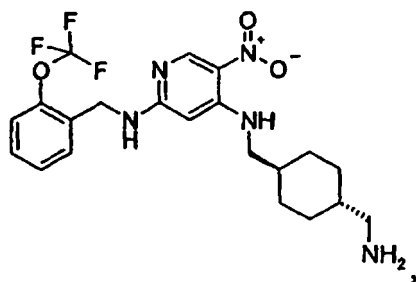
*N*4-(4-aminometil-ciclohexilmetil)-*N*2-[2-(3-cloro-fenil)-etil]-5-nitro-piridino-2,4-diamina, m/z 418,3 (M + H)⁺



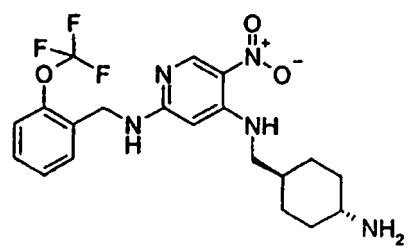
*N*4-(4-aminometil-ciclohexilmetil)-5-nitro-*N*2-(2-cloro-bencil)-piridino-2,4-diamina, m/z 404,0 (M + H)⁺



*N*4-(4-*trans*-aminometil-ciclohexilmetil)-5-nitro-*N*2-(2-(trifluorometoxi-bencil)-piridino-2,4-diamina, m/z 454,6 ($M + H$)⁺

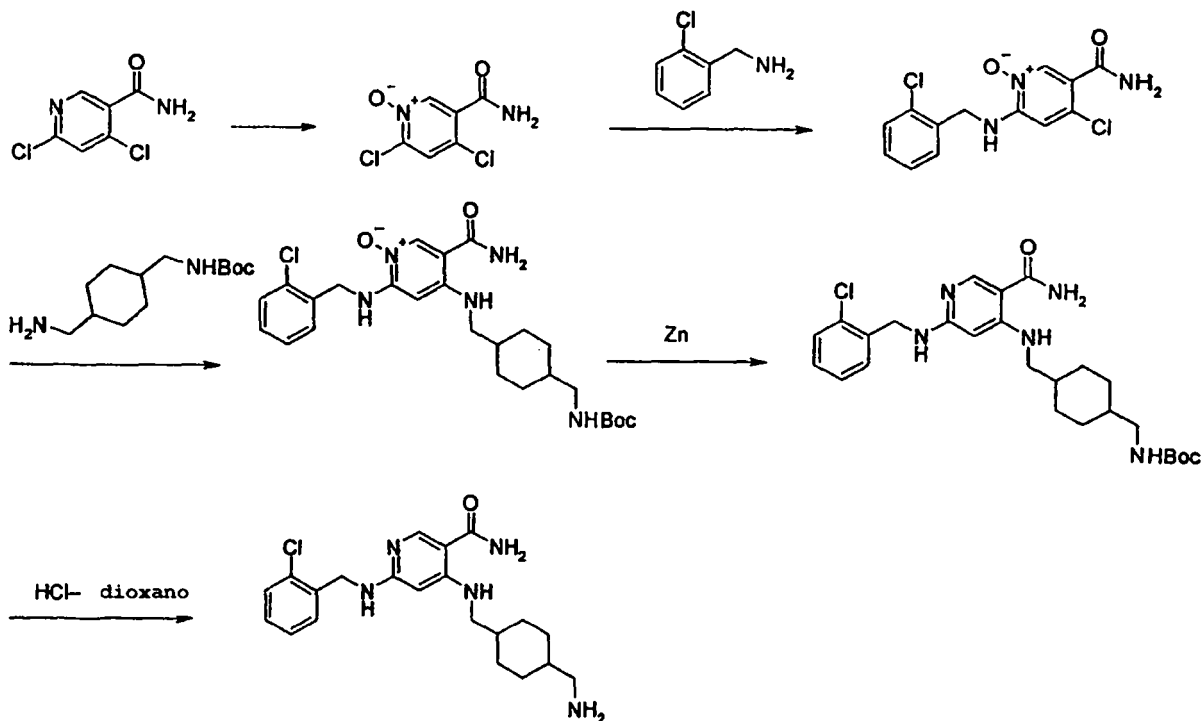


*N*4-(4-*trans*-amino-ciclohexilmetil)-5-nitro-*N*2-(2-(tri-fluorometoxi-bencil)-piridino-2,4-diamina, m/z 440,5 ($M + H$)⁺



Ejemplo 3

Síntesis de 4-[(4-aminometil-ciclohexilmetil)-amino]-6-(2-cloro-bencilamino)-nicotinamida



A una suspensión de 4,6-dicloro-nicotinamida (1,94 g, 10,26 mmoles) en acetonitrilo (20 ml) a temperatura ambiente se añadió peróxido de hidrógeno y urea (UHP) (2,90 g, 30,80 mmoles). La mezcla se enfrió a 0°C antes de agregar anhídrido trifluoroacético (2,85 ml, 20,52 mmoles). La mezcla obtenida se dejó calentar a la temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Filtrando la mezcla de reacción se obtuvo 4,6-dicloro-1-oxi-nicotinamida, y se combinó con otra porción aislada por purificación del filtrado residual mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc, luego CH₂Cl₂/MeOH, 20:1 v/v). Se juntaron las dos cargas para obtener el producto (1,30 g, 62%).

A una mezcla de 4,6-dicloro-1-oxi-nicotinamida (600 mg, 2,91 mmoles), 2-clorobencilamina (412 mg, 2,91 mmoles) y EtOH (2 ml) se añadió diisopropiletilamina (0,61 ml, 3,5 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, luego se calentó a 60°C durante 4 h. Por filtración de la mezcla reactiva se obtuvo la 4-cloro-6-(2-clorobencilamino)-1-oxi-nicotinamida en forma de un sólido blanquecino (296 mg, 33%).

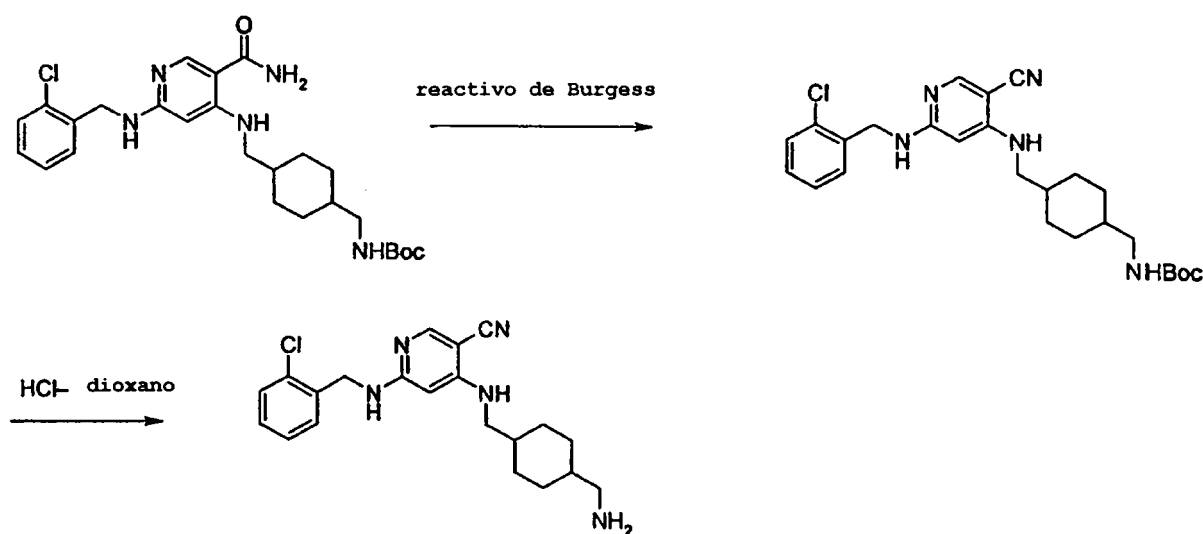
Una mezcla formada por 4-cloro-6-(2-cloro-bencilamino)-1-oxi-nicotinamida (135 mg, 0,42 mmoles), (4-aminometil-ciclo-hexilmetil)-carbamato de *tert*-butilo (203 mg, 0,87 mmoles), diisopropiletilamina (82 μ l, 0,47 mmoles) y dioxano (2 ml) se calentó a reflujo durante 2 días. Por filtración de la mezcla reactiva se obtuvo (4-{[5-carbamoyl-2-(2-cloro-bencilamino)-1-oxi-piridin-4-ilamino]-metil}-ciclohexilmetil)-carbamato de *tert*-butilo en forma de un sólido blanquecino. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH, 20:1 hasta 10:1 v/v) para obtener más producto. Se juntaron las dos cargas para obtener el producto (160 mg, 73%).

Una mezcla de (4-{[5-carbamoyl-2-(2-cloro-bencilamino)-1-oxi-piridin-4-ilamino]-metil}-ciclohexilmetil)-carbamato de *tert*-butilo (88 mg, 0,17 mmoles), polvo de cinc (190 mg, 2,90 mmoles), NH₄Cl acuoso al 30% (8 ml) y THF (8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 30 ml) y las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ antes de concentrarlas al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH₂Cl₂/CH₃OH, 20:1 10:1 v/v), para obtener (4-{[5-carbamoyl-2-(2-cloro-bencilamino)-piridin-4-ilamino]-metil}-ciclohexil-metil)-carbamato de *tert*-butilo en forma de un sólido blanco (60 mg, 70%).

Una mezcla de (4-{[5-carbamoyl-2-(2-cloro-bencilamino)-piridin-4-ilamino]-metil}-ciclohexilmetil)-carbamato de *tert*-butilo (40 mg, 0,080 mmoles), HCl-dioxano 4 N (2 ml) y MeOH (0,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Los volátiles se evaporaron al vacío y el residuo se purificó por HPLC semipreparativa (CH₃CN/H₂O/0,05% de TFA) para obtener la sal de TFA de la 4-[(4-aminometil-ciclohexilmetil)-amino]-6-(2-cloro-bencilamino)-nicotinamida, en forma de un sólido blanco (20 mg, 40%), *m/z* 402 (M + H)⁺.

Ejemplo 4

Síntesis de 4-[(4-aminometil-ciclohexilmetil)-amino]-6-(2-cloro-bencilamino)-nicotinonitrilo

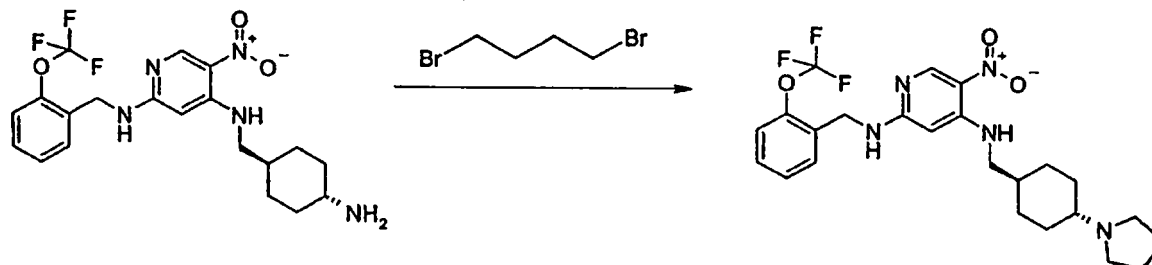


A una suspensión de (4-{[5-carbamoyl-2-(2-cloro-bencil-amino)-piridin-4-ilamino]-metil}-ciclohexilmetil)-carbamato de *tert*-butilo (31 mg, 0,062 mmoles) en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente se le añadió reactivo de Burgess (40 mg, 0,168 mmoles) en porciones durante 3 h. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 1 h más y luego se agregó agua. La mezcla se agitó durante 20 min. y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 15 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexanos/EtOAc, 2:1 v/v, luego EtOAc), para obtener (4-{[2-(2-cloro-bencilamino)-5-ciano-piridin-4-il-amino]-metil}-ciclohexilmetil)-carbamato de *tert*-butilo, en forma de un sólido blanco (12 mg, 40%).

Una mezcla de (4-{[2-(2-cloro-bencilamino)-5-ciano-piridin-4-il-amino]-metil}-ciclohexilmetil)-carbamato de *tert*-butilo (12 mg, 0,025 mmoles) y HCl/dioxano 4 N (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Por evaporación de los volátiles al vacío se obtuvo la sal de HCl del 4-[(4-aminometil-ciclohexilmetil)-amino]-6-(2-cloro-bencilamino)-nicotinonitrilo en forma de un sólido blanco (11 mg, 100%), *m/z* 384 (M + H)⁺.

Ejemplo 5

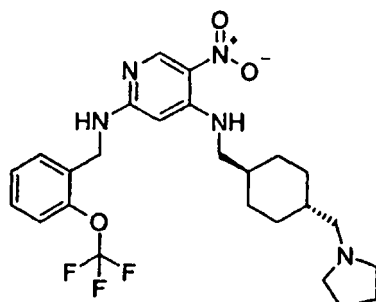
5-Nitro-*N*⁴-(4-pirrolidin-1-il-ciclohexil-metil)-*N*²-(2-trifluorometoxi-bencil)-piridino-2,4-diamina



Se disolvió *N*⁴-(4-*trans*-amino-ciclohexilmetil)-5-nitro-*N*²-(2-(trifluorometoxi-bencil)-piridino-2,4-diamina (70 mg, 0,16 mmoles) en DMA (3 ml). A esta disolución se le añadió 1,4-dibromobutano (95 μ l, 0,80 mmoles) y Na₂CO₃ (85 mg, 0,80 mmoles). La reacción se calentó a 100°C durante 10 min. en un reactor químico de microondas personal. El calentamiento de 10 minutos se repitió 3 veces. Se eliminaron los volátiles y la reacción se diluyó con EtOAc y se vertió en H₂O. La fase acuosa se separó y se extrajo dos veces más con EtOAc. Las capas orgánicas se reunieron, se secaron (Na₂SO₄), se decantaron y se concentraron. El residuo crudo se purificó sobre una placa de TLC preparativa (SiO₂, 1000 micras de grosor), eluyendo NH₄OH:CH₃OH:CH₂Cl₂ (1:10:89), para obtener el compuesto del epígrafe en forma de una espuma de color amarillo pálido (36 mg, 48%), *m/z* 494,7 (M + H)⁺.

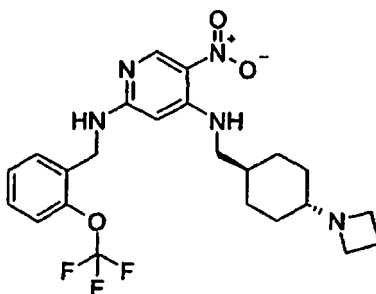
Por métodos análogos a los descritos en el ejemplo 5 se preparó el siguiente compuesto:

5-Nitro-*N*⁴-(4-pirrolidin-1-ilmetil-ciclohexilmetil)-*N*²-(2-(trifluorometoxi-bencil)-piridino-2,4-diamina, *m/z* 508,7 (M + H)⁺



Por métodos análogos a los descritos en el ejemplo 5 se preparó el siguiente compuesto, sustituyendo el 1,4-dibromo-butano por 1,3-dibromopropano:

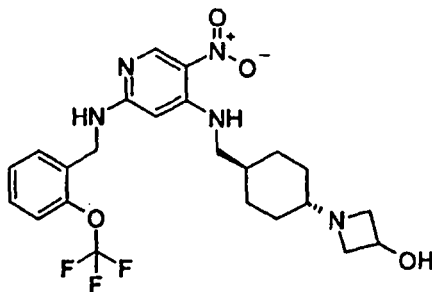
5-Nitro-*N*⁴-(4-azetidin-1-il-ciclohexilmetil)-*N*²-(2-tri-fluorometoxi-bencil)-piridino-2,4-diamina, *m/z* 480,7 (M + H)⁺



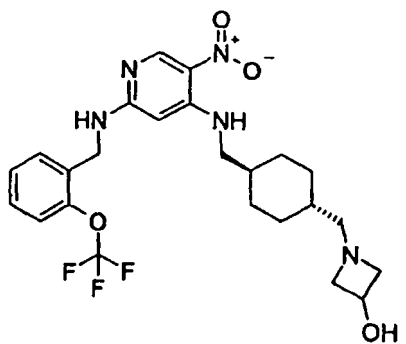
ES 2 324 837 T3

Por métodos análogos a los descritos en el ejemplo 5 se prepararon los siguientes compuestos, sustituyendo el 1,4-dibromobutano por 1,3-dibromo-2-propanol:

1-(4-{[5-Nitro-2-(2-trifluorometoxi-bencilamino)-piridin-4-ilamino]-metil}-ciclohexil)-azetidin-3-ol, m/z 496,7 (M + H)⁺



1-(4-{[5-Nitro-2-(2-trifluorometoxi-bencilamino)-piridin-4-ilamino]-metil}-ciclohexilmetil)-azetidin-3-ol, m/z 510,8 (M + H)⁺



Evaluación de la actividad biológica

Ensayo de inhibición de PKC-theta

La capacidad de los compuestos para inhibir la actividad de la PKC-theta se midió usando un reactivo de luciferasa de luciérnaga (PKLight® - Cambrex #LT07).

Los compuestos se diluyen en DMSO 100% a 100X la concentración final de ensayo deseada. Los compuestos se diluyen posteriormente 1:25 en tampón de ensayo completo (HEPES/KOH 50 mM, pH 7,5; MgCl₂ 10 mM; KCl 50 mM; CHAPS 0,01%; BSA 0,1%; TCEP 200 μM). 25 μl de las soluciones madre 4X en DMSO 4% se transfieren a placas de poliestireno blanco de 384 pocillos (Greiner #781075). Se agregan a los compuestos 25 μl de una mezcla que contiene sustrato peptídico 20 μM y ATP 4 μM, y luego 50 μl de PKC-theta 4 nM. Los pocillos del blanco están definidos por la adición de igual volumen de tampón de ensayo en vez de PKC-theta.

Las concentraciones finales de ensayo son las siguientes: PKC-theta 2 nM, sustrato peptídico 5 μM, ATP 1 μM. La mezcla de reacción completa se deja en incubación a temperatura ambiente durante 90-120 minutos. Tras este periodo de incubación la reacción se termina añadiendo 100 μl del reactivo PKLight®. Luego se deja incubar 15 minutos y después se cuantifica la luminiscencia con un aparato "LJL Analyst".

Para los compuestos de los anteriores ejemplos de síntesis evaluados en el ensayo de la PKC-theta con luciferasa de luciérnaga se encontraron valores IC₅₀ inferiores a 1 microM; los compuestos preferidos tuvieron un IC₅₀ igual o inferior a 0,35 microM.

Algunos compuestos de los anteriores ejemplos de síntesis también se ensayaron contra las cinasas Syk, Lyn, Vegf y contra la cinasa receptora de insulina, a fin de evaluar la selectividad en la inhibición de la PKC-theta. Algunos compuestos también se ensayaron contra otras cinasas, incluyendo CDK-2 y PLK. Muchos de estos compuestos resultaron selectivos para la inhibición de la PKC-theta, en comparación con una o más de las otras cinasas ensayadas.

Las condiciones de ensayo contra otras cinasas son generalmente conocidas del estado técnico. A continuación se describen ejemplos de ensayos adecuados para tal fin:

Ensayo de cinasa SYK

La Syk se purifica como proteína de fusión con GST. Su actividad como cinasa se mide mediante DELFIA (fluoro-inmuno-ensayo por disociación intensificada de lantánido), empleando anticuerpos antifosfotirosina marcados con quelato de europio para detectar la transferencia de fosfato a un polímero aleatorio, poli[Glu4:Tyr1] (PGTYR).

La prueba se lleva a cabo en tampón de ensayo de cinasa (HEPES 50 mM, pH 7,0, MgCl₂ 25 mM, MnCl₂ 5 mM, KCl 50 mM, Na₃VO₄ 100 μM, BSA 0,2%, CHAPS 0,01%, TCEP 200 μM). Los compuestos analizados, disueltos inicialmente en DMSO a 5 mg/ml, se diluyen previamente para dosis-respuesta (concentración de partida 10 μM (o 5 μg/ml), 1 hasta 3 diluciones seriadas, 10 dosis) con el tampón de ensayo, en placas de microtitulación de polipropileno de 96 pocillos. A las placas blancas de 96 pocillos recubiertas de neutravidina (PIERCE) se agrega sucesivamente un volumen de 40 μl del enzima diluido (conc. final 0,5 nM) en tampón de cinasa y un alícuota de 20 μl del compuesto diluido. La reacción de cinasa se inicia con un volumen de 40 μl de una mezcla de sustratos que contiene ATP 0,75 μM más 4,5 ng/μl de PGTYR-biotina (CIS Biointernational) en tampón de ensayo. Los pocillos del blanco se incuban con cinasa más tampón y los pocillos del inhibidor de referencia se incuban con 20 μl de ADP 25 μM en lugar del compuesto. Las placas de ensayo se incuban durante 30 minutos a temperatura ambiente. Tras la incubación, las placas de ensayo se lavan tres veces con 250 μl de tampón de lavado (Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, NaCl 150 mM, Tween 20 0,05%, BSA 0,2%). Se agrega a cada pocillo un alícuota de 100 μl de anti-fosfotirosina marcada con europio (Eu3+-PT66, Wallac CR04-100), diluida en Tris-HCl 50 mM, pH 7,8, NaCl 150 mM, DTPA 10 μM, Tween 40 0,05%, BSA 0,2%, BGG 0,05% (conc. Final 1 nM), y se incuba durante 30 min. a temperatura ambiente. Una vez completada la incubación la placa se lava cuatro veces con 250 μl de tampón de lavado y se añaden a cada pocillo 100 μl de solución intensificadora DELFIA (Wallac). Después de 15 min. o más se mide la fluorescencia resuelta en el tiempo con el aparato LJJ Analyst (excitación a 360 nm, emisión a 620 nm, espejo dicróico EU 400) tras una demora de 250 μs.

Ensayo de cinasa LYN

La Lyn (Kd) se purifica como proteína de fusión con GST. Su actividad como cinasa se mide por DELFIA (fluoro-inmuno-ensayo por disociación intensificada de lantánido), empleando anticuerpos antifosfotirosina marcados con quelato de europio para detectar la transferencia de fosfato a un polímero aleatorio, poli[Glu4:Tyr1] (PGTYR).

La prueba se lleva a cabo en tampón de ensayo de cinasa (HEPES 50 mM, pH 7,0, MgCl₂ 25 mM, MnCl₂ 5 mM, KCl 50 mM, Na₃VO₄ 100 μM, BSA 0,2%, CHAPS 0,01%, TCEP 200 μM). Los compuestos analizados, disueltos inicialmente en DMSO a 5 mg/ml, se diluyen previamente para dosis-respuesta (concentración de partida 10 μM (o 5 μg/ml), 1 hasta 3 diluciones seriadas, 10 dosis) con el tampón de ensayo, en placas de microtitulación de polipropileno de 96 pocillos. A las placas blancas de 96 pocillos recubiertas de neutravidina (PIERCE) se agrega sucesivamente un volumen de 40 μl del enzima diluido (conc. final 0,7 nM) en tampón de cinasa y un alícuota de 20 μl del compuesto diluido. La reacción de cinasa se inicia con un volumen de 40 μl de una mezcla de sustratos que contiene ATP 1,25 μM más 4,5 ng/μl de PGTYR-biotina (CIS Biointernational) en tampón de ensayo. Los pocillos del blanco se incuban con cinasa más tampón y los pocillos del inhibidor de referencia se incuban con 20 μl de ADP 25 μM en lugar del compuesto. Las placas de ensayo se incuban durante 30 minutos a temperatura ambiente. Tras la incubación, las placas de ensayo se lavan tres veces con 250 μl de tampón de lavado (Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, NaCl 150 mM, Tween 20 0,05%, BSA 0,2%). Se agrega a cada pocillo un alícuota de 100 μl de anti-fosfotirosina marcada con europio (Eu3+-PT66, Wallac CR04-100), diluida en Tris-HCl 50 mM, pH 7,8, NaCl 150 mM, DTPA 10 μM, Tween 40 0,05%, BSA 0,2%, BGG 0,05% (conc. Final 1 nM), y se incuba durante 30 min. a temperatura ambiente. Una vez completada la incubación la placa se lava cuatro veces con 250 μl de tampón de lavado y se añaden a cada pocillo 100 μl de solución intensificadora DELFIA (Wallac). Después de 15 min. o más se mide la fluorescencia resuelta en el tiempo con el aparato LJJ Analyst (excitación a 360 nm, emisión a 620 nm, espejo dicróico EU 400) tras una demora de 250 μs.

Métodos de empleo terapéutico

Los compuestos de la presente invención son inhibidores efectivos de la actividad de la PKC-theta y por consiguiente sirven para inhibir la actividad de la PKC-theta en pacientes y tratar una serie de enfermedades y de trastornos mediados o sostenidos por la actividad de la PKC-theta.

Sin pretender limitarse a la teoría cabe esperar que los compuestos de la presente invención inhiban la activación de las células T mediante la inhibición efectiva de la PKC-theta y, por lo tanto, sirvan para tratar enfermedades y trastornos relacionados con la activación de las células T. Por ejemplo, la inhibición de la activación de las células T es útil terapéuticamente para la supresión selectiva de la función inmunológica. Así pues la inhibición de la PKC-theta por los compuestos de la presente invención es un medio atractivo para tratar una serie de trastornos inmunológicos, incluyendo las enfermedades inflamatorias, las enfermedades autoinmunes, el rechazo a los trasplantes de órganos y de médula ósea y otros trastornos relacionados con la respuesta inmune mediada por las células T. Concretamente, los compuestos de la presente invención se pueden emplear para tratar la inflamación aguda o crónica, las alergias, la dermatitis de contacto, la psoriasis, la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple, la diabetes tipo I, la enfermedad inflamatoria intestinal, el síndrome de Guillain-Barré, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, la enfermedad del injerto contra el huésped (y otras formas de rechazo a los trasplantes de órganos y médula ósea) y el lupus eritematoso. Los especialistas en la materia familiarizados con la práctica ordinaria identificarán otros trastornos relacionados con las respuestas inmunes mediadas por células T, que también pueden tratarse con los compuestos y composiciones de la presente invención.

Asimismo se ha demostrado que la activación de la PKC-theta está relacionada con la resistencia a la insulina en el músculo esquelético. Por lo tanto, la inhibición de la PKC-theta con los compuestos de la presente invención también es un recurso interesante para tratar la diabetes de tipo II.

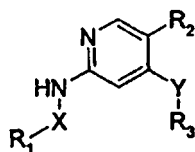
Para su uso terapéutico, los compuestos de la presente invención se pueden administrar mediante una composición farmacéutica en cualquier forma de dosificación corriente y de cualquier manera usual. Las formas corrientes de dosificación incluyen normalmente un soporte farmacéuticamente aceptable, adecuado a la forma concreta de dosificación escogida. Las vías de administración incluyen, sin limitación, la intravenosa, intramuscular, subcutánea, intrasnovial, por infusión, sublingual, transdérmica, oral, tópica o por inhalación. Los modos de administración preferidos son por vía oral e intravenosa.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar solos o combinados con adyuvantes que incrementen la estabilidad de los inhibidores, que faciliten la administración de las composiciones farmacéuticas en ciertas formas de ejecución que los contienen, que fomenten la disolución o la dispersión, que intensifiquen la acción inhibidora, que proporcionen una terapia auxiliar y otros efectos semejantes, incluyendo otros ingredientes activos. En una forma de ejecución, por ejemplo, se pueden administrar varios compuestos de la presente invención. En estas terapias combinadas se usan menores dosis de los agentes terapéuticos corrientes, evitándose así los posibles efectos secundarios tóxicos y adversos que ocurren cuando estos agentes se emplean como monoterapia. Los compuestos de la presente invención se pueden combinar físicamente con los agentes terapéuticos corrientes u otros adyuvantes en una sola composición farmacéutica. Por tanto, ventajosamente, los compuestos pueden administrarse juntos en una sola forma de dosificación. En algunas formas de ejecución las composiciones farmacéuticas que llevan dichas combinaciones de compuestos contienen aproximadamente al menos 5%, pero con mayor preferencia aproximadamente al menos 20%, de un compuesto de la fórmula (I) (p/p) o de una combinación de los mismos. El porcentaje óptimo (p/p) de un compuesto de la presente invención puede variar y cae dentro de los límites conocidos de los especialistas en la materia. De modo alternativo los compuestos de la presente invención y los agentes terapéuticos u otros adyuvantes se pueden administrar separadamente (en serie o en paralelo). La dosificación separada permite mayor flexibilidad en el régimen de dosificación.

Tal como se ha dicho arriba, las formas de dosificación de los compuestos de la presente invención pueden comprender soportes farmacéuticamente aceptables y adyuvantes conocidos de los especialistas en la materia y adecuados según la forma de dosificación. Estos soportes y adyuvantes incluyen, por ejemplo, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, sustancias tampón, agua, sales o electrolitos y sustancias celulósicas. Las formas de dosificación preferidas incluyen tabletas, cápsulas, comprimidos ovales, líquidos, soluciones, suspensiones, emulsiones, pastillas romboidales, jarabes, polvos reconstituibles, granulados, supositorios y parches transdérmicos. Los métodos para preparar estas formas de dosificación son conocidos (ver por ejemplo H.C. Ansel y N.G. Popovich, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems [Formas de dosificación farmacéutica y sistemas de liberación de fármacos]*, 5th ed., Lea y Febiger (1990)). Los niveles de dosificación y las necesidades de los compuestos de la presente invención pueden ser elegidos por los especialistas en la materia, a partir de los métodos disponibles en el estado técnico y de las técnicas apropiadas para un paciente concreto. En algunas formas de ejecución los niveles de dosificación están comprendidos en un intervalo aproximado de 1-1000 mg/dosis para un paciente de 70 kg. Aunque sea suficiente una dosis diaria, se pueden dar hasta 5 dosis al día. Para dosis orales pueden requerirse hasta 2000 mg/día. Como apreciará el especialista en la materia, se necesitarán dosis menores o mayores dependiendo de factores concretos. Por ejemplo, la dosificación específica y el régimen de tratamiento dependerá de factores tales como el nivel general de salud del paciente, la gravedad y el curso de la enfermedad del paciente o su propensión a ella y el juicio del médico que lleva el tratamiento.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto con la siguiente fórmula (I)



(I);

donde:

X es un enlace o alquilo C₁₋₆, en que una o dos unidades metileno pueden estar reemplazadas por un átomo de oxígeno o de azufre, y donde el grupo alquilo C₁₋₆ está sustituido opcional e independientemente con:

(A) oxo,

(B) alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o más de los grupos siguientes:

(i) hidroxilo,

(ii) alquil-C₁₋₆-oxi,

(iii) alquil-C₁₋₆-tio,

(iv) halógeno,

(C) -COR₆, donde R₆ es:

(i) alquilo C₁₋₆,

(ii) alquil-C₁₋₆-oxi,

(iii) -NR₇R₈, en que R₇ y R₈ están elegidos independientemente entre:

(a) hidrógeno,

(b) alquilo C₁₋₆,

(c) arilo,

(d) heteroarilo,

(e) o en que R₇ y R₈ forman conjuntamente un puente metilénico, el cual junto con el átomo de nitrógeno entre ambos constituye un anillo de cuatro a seis miembros, en el que uno de los grupos metileno está opcionalmente sustituido por un oxígeno, un azufre o un grupo NR, donde R es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

(D) -OH,

(E) halógeno,

(F) -NR₉R₁₀, donde R₉ y R₁₀ están elegidos independientemente entre:

(i) hidrógeno,

(ii) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquil-C₁₋₆-oxi,

(iii) alquil-C₁₋₆-carbonilo,

(iv) alquil-C₁₋₆-sulfonilo,

(v) arilo,

ES 2 324 837 T3

- (vi) heteroarilo,
- (vii) o donde R_9 y R_{10} constituyen conjuntamente un puente metilénico, el cual junto con el átomo de nitrógeno entre ambos forma un anillo de cuatro a seis miembros, en el que uno de los grupos metileno está opcionalmente sustituido por un oxígeno, un azufre o un grupo NR, en el cual R es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;
- 5 Y es -NH-, -O- o -S-;
- 10 R_1 es un cicloalquilo C_{3-6} , arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcional e independientemente sustituido con uno o más de los grupos siguientes:
- (A) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes grupos:
- 15 (i) halógeno,
- (ii) hidroxilo,
- (iii) amino opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} ,
- 20 (B) alquil- C_{1-6} -oxi opcionalmente sustituido con halógeno,
- (C) alquil- C_{1-6} -tio opcionalmente sustituido con halógeno,
- 25 (D) alquil- C_{1-6} -sulfonilo,
- (E) ciano,
- (F) halógeno,
- 30 (G) hidroxilo,
- (H) nitro,
- 35 (I) - $NR_{11}R_{12}$, donde R_{11} y R_{12} están elegidos independientemente entre:
- (i) hidrógeno,
- (ii) alquilo C_{1-6} ,
- 40 (iii) alquil- C_{1-6} -carbonilo,
- (iv) alquil- C_{1-6} -sulfonilo,
- 45 (v) o donde R_{11} y R_{12} constituyen conjuntamente un puente metilénico, el cual junto con el átomo de nitrógeno entre ambos forma un anillo de cuatro a seis miembros, en el que uno de los grupos metileno está opcionalmente sustituido por un oxígeno, un azufre o un grupo NR, en el cual R es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;
- 50 (J) - COR_{13} , donde R_{13} es:
- (i) alquilo C_{1-6} ,
- (ii) alquil- C_{1-6} -oxi,
- 55 (iii) -OH,
- (iv) - $NR_{14}R_{15}$, donde R_{14} y R_{15} están elegidos independientemente entre:
- 60 (a) hidrógeno,
- (b) alquilo C_{1-6} ,
- (c) o donde R_{14} y R_{15} constituyen conjuntamente un puente metilénico, el cual junto con el átomo de nitrógeno entre ambos forma un anillo de cuatro a seis miembros, en el que uno de los grupos metileno está opcionalmente sustituido por un oxígeno, un azufre o un grupo NR, en el cual R es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;
- 65

ES 2 324 837 T3

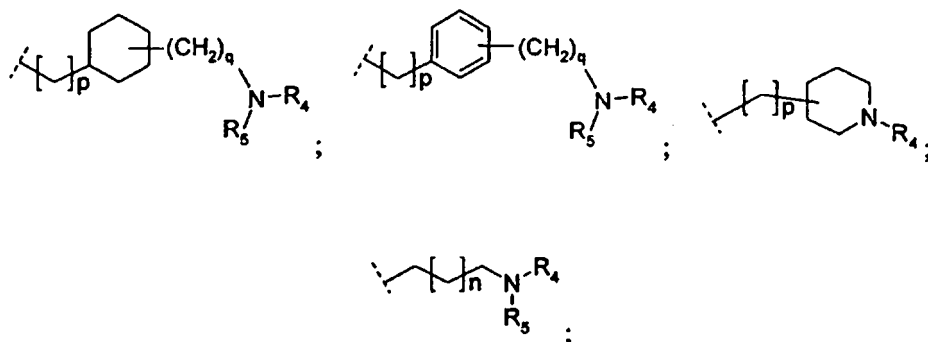
(K) $-O-R_{16}$, $-S-R_{16}$ o $-SO_2-R_{16}$, donde R_{16} es arilo o hetero-arilo opcional e independientemente sustituido con uno o más de los grupos siguientes:

- (i) alquilo C_{1-6} ,
- (ii) alquil- C_{1-6} -oxi,
- (iii) $-OH$,
- (iv) $-NR_{17}R_{18}$, donde R_{17} y R_{18} están elegidos independientemente entre:
 - (a) hidrógeno,
 - (b) alquilo C_{1-6} ,
 - (c) alquil- C_{1-6} -carbonilo,
 - (d) alquil- C_{1-6} -sulfonilo;
- (v) alquil- C_{1-6} -tio,
- (vi) alquil- C_{1-6} -carbonilo,
- (vii) alquil- C_{1-6} -sulfonilo,
- (viii) ciano,
- (ix) halógeno,
- (x) nitro;

R_2 se escoge entre los siguientes grupos:

- (A) $-CF_3$,
- (B) ciano,
- (C) $-CONH_2$,
- (D) halógeno, o
- (E) nitro;

R_3 es:



donde:

- p es un número entero de 1 a 3;
- q es un número entero de 0 a 3;

ES 2 324 837 T3

n es un número entero de 0 a 5;

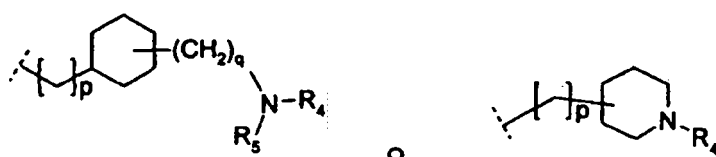
R₄, R₅ están seleccionados independientemente entre:

- 5 (A) hidrógeno,
- (B) alquilo C₁₋₆ sustituido opcional e independientemente con uno o más de los siguientes grupos (i) hasta (ix), o donde R₄ y R₅ forman conjuntamente un puente metilénico, que junto con el átomo de nitrógeno entre ambos constituye un anillo de cuatro a seis miembros, en el que uno de los grupos metileno está opcionalmente sustituido por un oxígeno, un azufre o un grupo NR, en el cual R es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, y dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes grupos (i) hasta (ix):
 - 10 (i) hidroxilo,
 - 15 (ii) alquil-C₁₋₆-oxi,
 - (iii) alquil-C₁₋₆-tio,
 - (iv) halógeno,
 - 20 (v) arilo,
 - (vi) heteroarilo,
 - 25 (vii) -COR₁₉, donde R₁₉ es:
 - (a) alquilo C₁₋₆,
 - (b) alquil-C₁₋₆-oxi,
 - 30 (c) -NR₂₀R₂₁, donde R₂₀ y R₂₁ están elegidos independientemente entre:
 - (I) hidrógeno,
 - 35 (II) alquilo C₁₋₆,
 - (III) arilo,
 - (IV) heteroarilo,
 - 40 (V) o donde R₂₀ y R₂₁ forman conjuntamente un puente metilénico, el cual junto con el átomo de nitrógeno entre ambos constituye un anillo de cuatro a seis miembros, en el que uno de los grupos metileno está opcionalmente sustituido por un oxígeno, un azufre o un grupo NR, en el cual R es hidrógeno o alquilo C₁₋₆,
 - 45 (viii) -SO₂R₂₂, donde R₂₂ está elegido entre:
 - (a) alquilo C₁₋₆,
 - 50 (b) arilo,
 - (c) -NR₂₃R₂₄, donde R₂₃ y R₂₄ están elegidos independientemente entre:
 - (I) hidrógeno,
 - 55 (II) alquilo C₁₋₆,
 - (III) arilo,
 - (IV) heteroarilo,
 - 60 (ix) NR₂₅R₂₆, donde R₂₅ y R₂₆ están elegidos independientemente entre:
 - (a) hidrógeno,
 - 65 (b) alquilo C₁₋₆,

- (c) arilo,
- (d) heteroarilo,
- (e) $-\text{COR}_{27}$, donde R_{27} es:
- (I) alquilo C_{1-6} ,
- (II) alquil- C_{1-6} -oxi,
- (III) $-\text{NR}_{28}\text{R}_{29}$, donde R_{28} y R_{29} están elegidos independientemente entre:
- (1) hidrógeno,
- (2) alquilo C_{1-6} ,
- (3) arilo,
- (4) heteroarilo,
- (5) o donde R_{28} y R_{29} forman conjuntamente un puente metilénico, el cual junto con el átomo de nitrógeno entre ambos constituye un anillo de cuatro a seis miembros, en el que uno de los grupos metileno está opcionalmente sustituido por un oxígeno, un azufre o un grupo NR, en el cual R es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;
- (f) $-\text{SO}_2\text{R}_{30}$, donde R_{30} está elegido entre:
- (I) alquilo C_{1-6} ,
- (II) arilo, y
- (III) heteroarilo,
- o un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en que:

- X es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;
- Y es $\text{NH}-$;
- R_1 se escoge como arilo, opcional e independientemente sustituido con uno o más de los grupos siguientes:
- (A) alcoxi C_{1-6} o alquil- C_{1-6} -tio opcionalmente sustituido con halógeno,
- (B) halógeno,
- R_2 se escoge entre los siguientes grupos:
- (A) ciano,
- (B) $-\text{CONH}_2$, o
- (C) nitro;
- R_3 es:



donde:

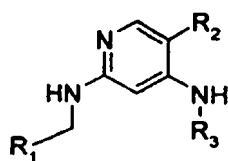
p es 1 o 2,

q es 0, 1 o 2,

R₄, R₅ son hidrógeno o alquilo C₁₋₆, o bien R₄ y R₅ constituyen conjuntamente un puente metilénico, que junto con el átomo de nitrógeno entre ambos forma un anillo de cuatro o cinco miembros, opcional e independientemente sustituido con un grupo hidroxilo;

o un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, que tiene la siguiente fórmula (II):



(II);

donde

R₁ es fenilo opcional e independientemente sustituido con uno o dos de los siguientes grupos:

(A) -OCF₃,

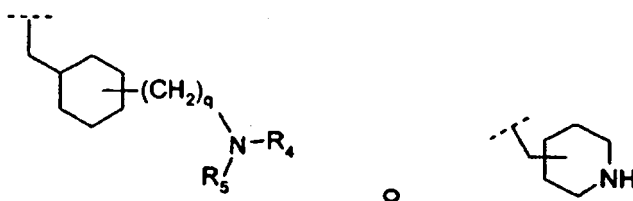
(B) halógeno,

R₂ se escoge entre los siguientes grupos:

(A) ciano, o

(B) nitro;

R₃ es:



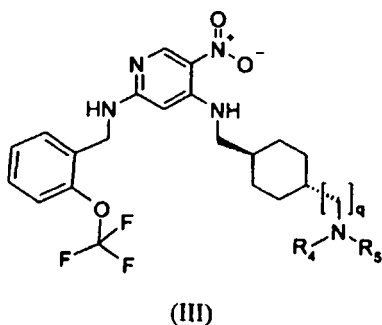
donde:

q es 0 o 1,

R₄, R₅ son hidrógeno, o bien R₄ y R₅ forman conjuntamente un puente metilénico, que junto con el átomo de nitrógeno entre ambos constituye un anillo de cuatro o cinco miembros opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo,

o un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos.

4. Un compuesto según la reivindicación 1, que tiene la siguiente fórmula (III):



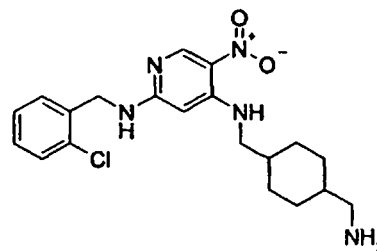
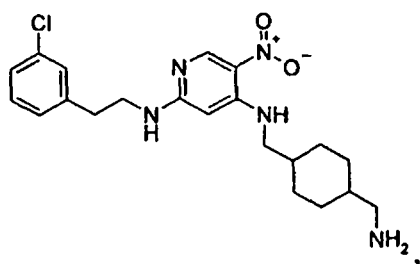
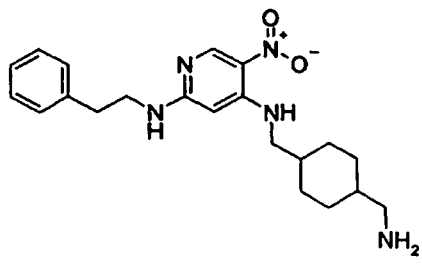
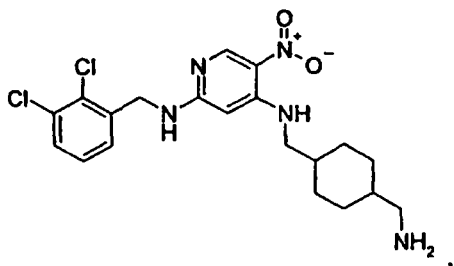
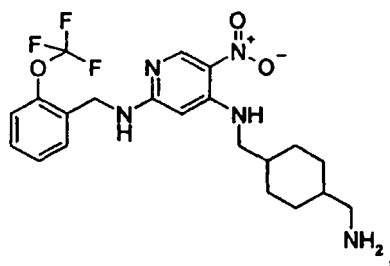
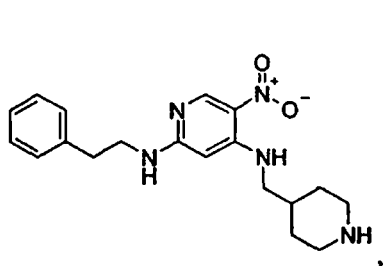
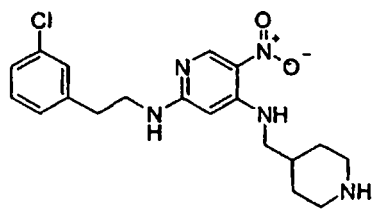
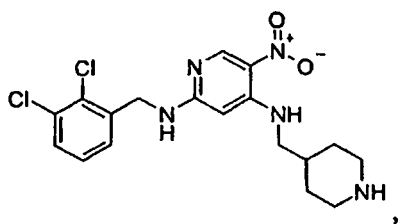
donde

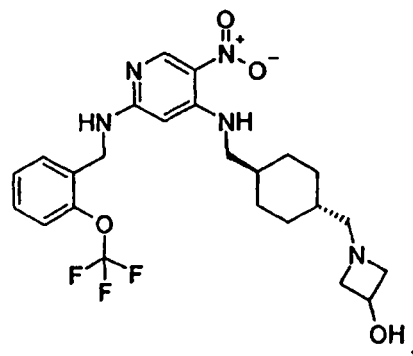
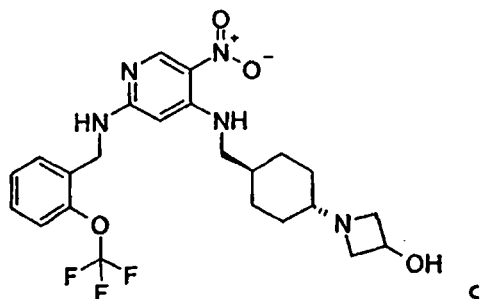
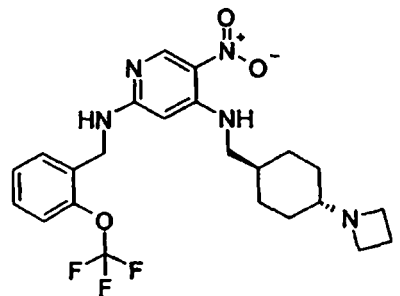
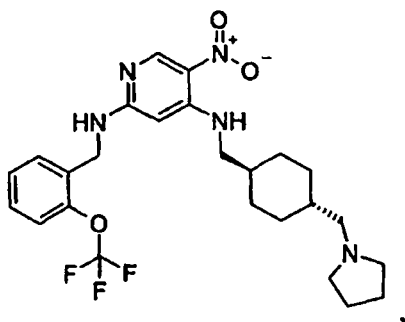
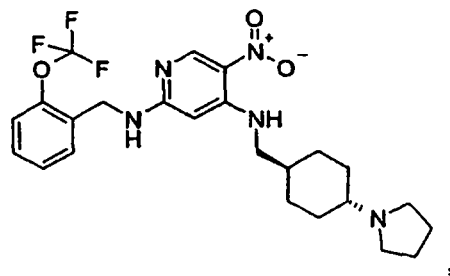
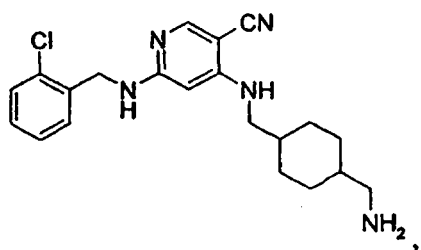
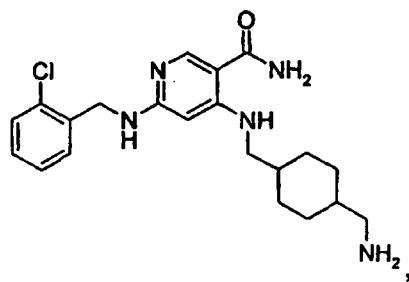
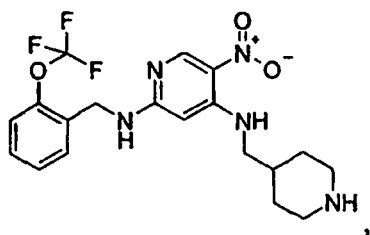
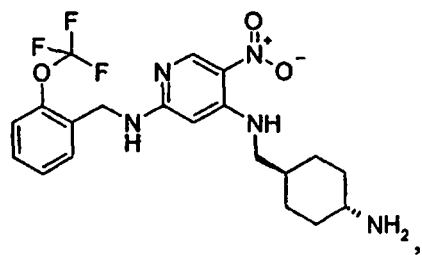
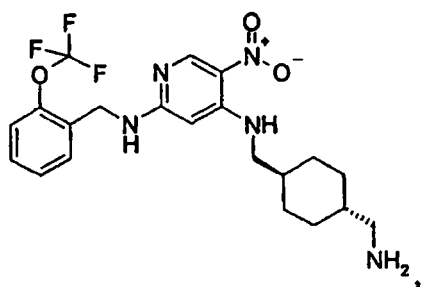
q es 0 o 1,

R₄, R₅ son hidrógeno, o bien R₄ y R₅ forman conjuntamente un puente metilénico, que junto con el átomo de nitrógeno entre ambos constituye un anillo de cuatro o cinco miembros opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo,

o un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos.

5. Un compuesto según la reivindicación 1, escogido entre los siguientes compuestos:





o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes para usar como medicamento.

ES 2 324 837 T3

7. Una composición farmacéutica que lleva un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes y al menos un soporte o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

5 8. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para elaborar un medicamento destinado al tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado o sostenido por la actividad de la PKC-theta.

9. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para elaborar un medicamento destinado al tratamiento de una enfermedad o trastorno relacionado con la activación de las células T.

10 10. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para elaborar un medicamento destinado al tratamiento de un trastorno inmunológico, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad autoinmune, rechazo a trasplantes de órganos y médula ósea, inflamación aguda o crónica, alergias, dermatitis de contacto, psoriasis, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, diabetes de tipo I, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Guillain-Barré, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad del injerto contra el huésped, lupus eritematoso o diabetes
15 de tipo II.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65