



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 318 478**

51 Int. Cl.:
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 239/36 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05732607 .6**
96 Fecha de presentación : **06.04.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1732926**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.12.2006**

54 Título: **Inhibidores de quinesina mitótica.**

30 Prioridad: **06.04.2004 US 560235 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.05.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.05.2009

73 Titular/es: **Novartis Vaccines and Diagnostics, Inc.**
4560 Horton Street
Emeryville, California 94608, US

72 Inventor/es: **Wang, Weibo;**
Constantine, Ryan y
Lagniton, Liana

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 318 478 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

Inhibidores de quinesina mitótica.

5 **Referencia cruzada a solicitudes afines**

Esta solicitud reivindica el beneficio al amparo de 35 U.S.C. n.º. 119(e) de la solicitud de U.S. n.º serial 60/560.235 presentada el 6 de abril de 2.004, que por ello se incorpora en su totalidad por referencia.

10 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos que son útiles en el tratamiento de afecciones mediadas, al menos en parte, por KSP y a sus sales, ésteres o profármacos farmacéuticamente aceptables, a composiciones de estos compuestos junto con vehículos farmacéuticamente aceptables.

15 **Antecedentes de la invención**

Las quinesinas son proteínas motoras que usan trifosfato de adenosina para unirse a microtúbulos y que generan fuerza mecánica. Las quinesinas se caracterizan por un dominio motor que tiene aproximadamente 350 restos de aminoácidos. Se han resuelto las estructuras cristalinas de varios dominios motores de quinesinas.

Actualmente se han identificado aproximadamente una centena de proteínas afines a quinesinas (KRP). Las quinesinas están implicadas en una variedad de procesos biológicos celulares, incluidos el transporte de orgánulos y vesículas y el mantenimiento del retículo endoplasmático. Varias KRP interaccionan con los microtúbulos del huso mitótico o con los cromosomas directamente y parece que juegan un papel fundamental durante las etapas mitóticas del ciclo celular. Estas KRP mitóticas tienen un interés particular para el desarrollo de la terapéutica del cáncer.

La proteína de huso de quinesina (KSP) (conocida también como Eg5, HsEg5, KNSL 1 o KIFI) es una de varias proteínas motoras similares a quinesinas que se localizan en el huso mitótico y conocidas como necesarias para la formación y/o función del huso bipolar mitótico.

En 1995 se vió que el empobrecimiento de KSP usando un anticuerpo dirigido contra el término C de KSP detenía las células HeLa en mitosis con formaciones monoastrales de microtúbulos (Blangy y otros, Cell 83:1159-1169; 1985). Las mutaciones en genes de bimC y cut7, que se considera que son homólogos de KSP, causa un fallo en la separación del centrosoma en *Aspergillus nidulans* (Enos, A.P. y N.R. Morris, Cell 60:1019-1027, 1990) y *Schizosaccharomyces pombe* (Hagan, I. y M. Yanagida, Nature 347:563-566, 1990). El tratamiento de las células con ATRA (ácido transretinoico), que reduce la expresión de KSP al nivel de proteína, o el empobrecimiento de KSP usando oligonucleótidos antisentido reveló una inhibición significativa del crecimiento en células de carcinoma pancreático de DAN-G, indicando que la KSP puede estar implicada en la acción antiproliferativa del ácido transretinoico (Kaiser, A. y otros), J. Biol. Chem. 274, 18925-18931, 1999). Es interesante que la proteinaquinasa de *Xenopus laevis* afín a Aurora, pEg13+6, se vió que se asociaba a y fosforilaba XIEg5 (Giel, R. y otros, J. Biol. Chem. 274: 15005-15013, 1999). Los potenciales sustratos de quinasas afines a Aurora tienen un interés particular para el desarrollo de fármacos para el cáncer. Por ejemplo, las quinasas de Aurora1 y 2 están hiperexpresadas en la proteína y el nivel de ARN y los genes se amplifican en pacientes de cáncer de colon.

Se vió que el primer inhibidor de molécula pequeña permeable a células para KSP, "monastrol", detiene células con husos monopolares sin afectar a la polimerización de microtúbulos como lo hacen sustancias quimioterapéuticas convencionales tales como taxanos y alcaloides de la vinca (Mayer, T.U. y otros, Science, 286:971-974, 1999). Se identificó el monastrol como un inhibidor en tamices basados en fenotipos y se sugirió que este compuestos puede actuar como avanzada para el desarrollo de fármacos anticancerosos. Se determinó que la inhibición no es competitiva en cuanto al trifosfato de adenosina y que es rápidamente reversible (DeBonis, S. y otros, Biochemistry, 42:338-349, 2003; Kapoor, T.M. y otros, J. Cell Biol. 150:975-988, 2000).

El documento WO 03/049678 A se refiere a compuestos cicloalquilpirimidinona que se dice que son útiles para tratar enfermedades proliferativas celulares, para tratar trastornos asociados con la actividad de quinesinas KSP y para inhibir KSP quinesina.

El documento WO 03/094839 A describe compuestos que se dice que son útiles para tratar enfermedades y trastornos proliferativos celulares.

El documento WO 20049036 A se refiere a compuestos, composiciones y procedimientos que se dice que son útiles para tratar enfermedades y trastornos proliferativos celulares, por ejemplo, modulando la actividad de KSP.

El documento WO 2004/113335 A describe compuestos piridino[1,2-a]pirimidinilo, composiciones que incluyen un vehículo farmacéuticamente aceptable y uno o varios de los compuestos y procedimientos para usar los compuestos en la profilaxis o tratamiento de enfermedades proliferativas.

ES 2 318 478 T3

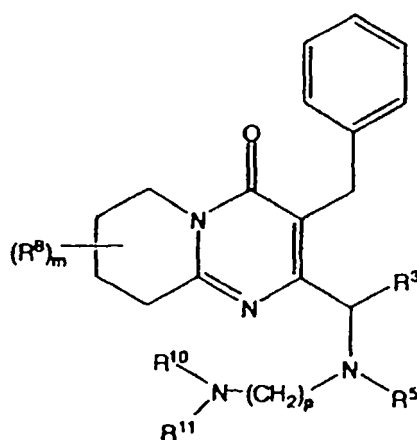
El documento WO 2004/064741 describe compuestos que se dice que son útiles para tratar enfermedades y trastornos proliferativas modulando la actividad de KSP.

A la luz de la importancia de sustancias quimioterapéuticas mejoradas, hay necesidad de inhibidores de KSP que sean inhibidores *in vivo* eficaces de KSP y proteínas similares a KSP.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a compuestos que son útiles para tratar trastornos mediados, al menos en parte, por KSP y para inhibir KSP. La presente invención proporciona inhibidores de KSP de moléculas pequeñas, composiciones farmacéuticas que contienen tales inhibidores, el uso de tales inhibidores para la fabricación de un medicamento para tratar pacientes y procedimientos de preparación de tales composiciones farmacéuticas e inhibidores. Los inhibidores se pueden usar en la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos mediados, al menos en parte, por KSP, tales como enfermedades proliferativas celulares o cáncer.

Los compuestos de la invención se pueden ilustrar por la fórmula



o una de sus sales, estereoisómeros o profármacos farmacéuticamente aceptable,

en la que:

m es 0, 1, 2 o 3;

p es 1, 2, 3, o 4;

R³ se selecciona entre el grupo constituido por alquilo, alqueniilo, alquinilo, arilo y heterociclilo;

R⁵ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo, arilo, heterociclilo, alcóxicarbonilo, ariloxicarbonilo, heterocicliloxicarbonilo, amino-carbonilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, heterocicliilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo y heterocicliilsulfonilo;

R⁸ se selecciona entre el grupo constituido por alquilo no sustituido, alquilo sustituido, arilo y heterociclilo;

R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

o sus sales o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables en los que un valor de CI₅₀ del compuesto es inferior o igual a 25 μM en relación a la proteína de huso de la quinesina.

Realizaciones preferentes

En una realización, R³ es alquilo, alqueniilo, alquinilo, arilo o heterociclilo. En otra realización, R³ es etilo, isopropilo, ciclopropilo, fenilo, tienilo o piridinilo. En otra realización más, R³ es etilo o isopropilo.

En una realización, R⁵ es arilcarbonilo o heterocicliilcarbonilo. En otra realización, R⁵ es benzoílo, 4-clorobenzoílo, 4-bromobenzoílo, 4-metilbenzoílo, 3-fluoro-4-metilbenzoílo o 4-metilbenzoílo.

En una realización, m es 0.

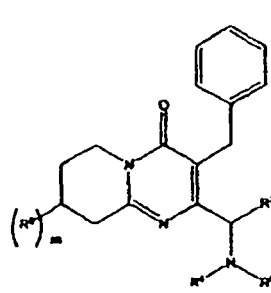
En una realización, cuando m es 1, 2 o 3, R⁸ es alquilo. En otra realización, R⁸ es metilo.

ES 2 318 478 T3

En una realización, m es 1. En otra realización, p es 3.

En una realización, R¹⁰ y R¹¹ son, ambos, hidrógeno. En otra realización, uno de R¹⁰ o R¹¹ es hidrógeno y el otro es alquilo. En otra realización, uno de R¹⁰ o R¹¹ es hidrógeno y el otro es etilo o metilo.

Los compuestos dentro del alcance de la invención se ejemplifican por los de la Tabla 1 como sigue:



No.	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	m	R ⁸
1	-CH ₂ Ph	-CH ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₃ NH ₂	-C(O)-4-Br-Ph	0	H
2	-CH ₂ Ph	-CH(CH ₃)(CH ₃)	-(CH ₂) ₃ NH ₂	-C(O)-4-CH ₃ -Ph	0	H
3	-CH ₂ Ph	-CH ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₃ NH ₂	-C(O)-4-CH ₃ -Ph	1	-CH ₃
4	-CH ₂ Ph	-CH(CH ₃)(CH ₃)	-(CH ₂) ₃ NH ₂	-C(O)-3-F-4-CH ₃ -Ph	0	H
5	-CH ₂ Ph	-CH(CH ₃)(CH ₃)	-(CH ₂) ₃ NHCH ₂ CH ₃	-C(O)-4-CH ₃ -Ph	0	H
6	-CH ₂ Ph	-CH(CH ₃)(CH ₃)	-(CH ₂) ₃ NHCH ₂ CH ₃	-C(O)-3-F-4-CH ₃ -Ph	0	H
7	-CH ₂ Ph	-CH(CH ₃)(CH ₃)	-(CH ₂) ₃ NHCH ₃	-C(O)-4-CH ₃ -Ph	0	H

Entre los ejemplos específicos de los compuestos están incluidos:

N-(3-aminopropil)-N-[1-(3-bencil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-il)propil]-4-bromobenzamida;

N-(3-aminopropil)-N-[1-(3-bencil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-il)-2-metilpropil]-4-metilbenzamida;

N-(3-aminopropil)-N-[1-(3-bencil-8-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-il)propil]-4-metilbenzamida;

N-(3-aminopropil)-N-[1-(3-bencil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-il)-2-metilpropil]-3-fluoro-4-metilbenzamida;

N-(3-etilaminopropil)-N-[1-(3-bencil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido-[1,2-a]pirimidin-2-il)-2-metilpropil]-4-metilbenzamida;

N-(3-etilaminopropil)-N-[1-(3-bencil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido-[1,2-a]pirimidin-2-il)-2-metilpropil]-3-fluoro-4-metilbenzamida y

N-(3-metilaminopropil)-N-[1-(3-bencil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido-[1,2-a]pirimidin-2-il)-2-metilpropil]-4-metilbenzamida.

Los compuestos de esta invención pueden presentar estereoisomería en virtud de la presencia de uno o varios centros asimétricos o quirales de los compuestos. La presente invención contempla los diversos estereoisómeros y sus mezclas. Algunos de los compuestos de la invención comprenden átomos de carbono sustituidos asimétricamente. Tales átomos de carbono sustituidos asimétricamente pueden producirse en los compuestos de la invención que comprenden mezclas de estereoisómeros en un átomo de carbono particular sustituido asimétricamente o en un estereoisómero individual. Como resultado, en la presente invención están incluidas mezclas racémicas, mezclas de diastereoisómeros, enantiómeros individuales así como diastereómeros individuales de la invención. Los términos configuración "S" y "R", tal como se usan en esta memoria, son lo definido por IUPAC 1974 *Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry*, Pure Appl. Chem. 45:13 30, 1976. Los enantiómeros deseados se pueden

obtener por síntesis quirál a partir de materiales de partida quirales asequibles comercialmente por procedimientos bien conocidos en la técnica, o se pueden obtener a partir de mezclas de los enantiómeros separando el enantiómero deseado usando técnicas conocidas.

- 5 Los compuestos de esta invención pueden exhibir también isomería. Los isómeros geométricos incluyen las formas cis y trans de compuestos de la invención que tienen restos alqueno o alquenoileno. La presente invención comprende los isómeros y estereoisómeros geométricos individuales y mezclas de ellos.

Descripción detallada de la invención

10

A. Definiciones

Para una mejor comprensión de la invención se presentan las definiciones siguientes y se usan a lo largo de la solicitud.

15

Ha de entenderse que la terminología usada en esta memoria tiene sólo la finalidad de describir realizaciones particulares y no la de limitar el alcance de la presente invención. Debe entenderse también que, tal como se usan en la memoria y las reivindicaciones anexas, las formas singulares “un”, “uno”, “el” y “la” incluyen referencias plurales a no ser que el contexto dicte claramente lo contrario. En esta memoria y las reivindicaciones que siguen, se hará referencia a varios términos que se definirán como teniendo los significados siguientes.

20

Generalmente, la referencia a un elemento dado, tal como hidrógeno o H, se entiende que incluye todos los isótopos de ese elemento. Por ejemplo, si un grupo R se define como que incluye hidrógeno o H, también incluye deuterio y tritio.

25

El término “alquilo” se refiere a grupos “alquilo no sustituido” y grupos “alquilo sustituido”.

El término “alquilo no sustituido” se refiere a grupos hidrocarbilo alifáticos monovalentes, e incluye radicales saturados lineales o ramificados que tienen de 1 a 20 átomos de carbono. El término “alquilo no sustituido” se refiere a grupos alquilo que no contienen heteroátomos. Así, el término incluye grupos alquilo de cadena lineal tales como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo y similares. El término incluye también isómeros de cadena ramificada de grupos alquilo de cadena lineal, entre los que están incluidos, no exclusivamente, los siguientes, que se presentan a modos de ejemplo: -CH(CH₃), CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH(CH₂CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -C(CH₂CH₃)₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH(CH₂CH₃)₂, -CH₂C(CH₃)₃, -CH₂C(CH₂CH₃)₃, -CH(CH₃)CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH₂CH(CH₂CH₃)₂, -CH₂CH₂C(CH₃)₃, -CH₂CH₂C(CH₂CH₃)₃, -CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)CH(CH₃)CH(CH₃)₂, -CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)CH(CH₃)(CH₂CH₃) y otros.

El término incluye también grupos alquilo cíclico, también denominados aquí “cicloalquilo”. Tales grupos pueden tener un anillo cíclico individual o múltiples anillos cíclicos, tales como, sólo a modo de ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo, y tales anillos sustituidos con grupos alquilo de cadena lineal o ramificada según se han definido antes.

Así, el término “alquilo” incluye grupos alquilo primario, grupos alquilo secundario y grupos alquilo terciario. Entre los grupos alquilo preferidos están incluidos grupos alquilo de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 12 átomos de carbono y grupos alquilo cíclico que tienen de 3 a 12 átomos de carbono. Entre otros grupos alquilo preferidos están incluidos grupos alquilo de cadena lineal y ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono y grupos alquilo cíclico que tienen de 3 a 8 átomos de carbono. “Alquilo C₁₋₆” se refiere a un radical hidrocarburo, lineal, ramificado o cíclico, que contiene de 1 a 6 átomos de carbono.

50

El término “alquilo sustituido” se refiere a un grupo alquilo según se ha definido antes en el que uno o varios enlaces a carbono(s) o hidrógeno(s) está(n) reemplazado(s) por un enlace a átomos que no son de hidrógeno ni de carbono tales como, no exclusivamente, un átomo de halógeno tal como F, Cl, Br e I; un átomo de oxígeno en grupos tales como grupos hidroxilo, grupos alcoxi, grupos ariloxi y grupos éster; un átomo de azufre en grupos tales como grupos tiol, grupos sulfuro de alquilo y arilo, grupos sulfona (-SO₂), grupos sulfonilo (-SO₂-) y grupos sulfóxido (-S(=O)-); un átomo de nitrógeno en grupos tales como aminas, amidas, alquilaminas, dialquilaminas, arilaminas, alquilarilaminas, diarilaminas, N-óxido (N→O), imidas ((-C(=O)-NH-C(=O)-) y enamidas (-C=C-NH₂); un átomo de silicio en grupo tales como grupos trialkilsililo (-Si(alquilo)₃ en los que cada grupo alquilo puede ser el mismo o diferente), grupos dialquilarilsililo (-Si(alquilo)₂(arilo) en los que cada grupo alquilo puede ser el mismo o diferente), grupos alquildiarilsililo (-Si(alquilo)(arilo)₂ en los que cada grupo arilo puede ser el mismo o diferente) y grupos triarilsililo (-Si(arilo)₃ en los que cada grupo arilo puede ser el mismo o diferente); y otros heteroátomos en otros varios grupos.

60

El grupo alquilo sustituido también incluye grupos en los que uno o varios enlaces a uno o varios átomo(s) de carbono o hidrógeno está(n) reemplazado(s) por un enlace de mayor orden (por ejemplo, un enlace doble o triple) a un heteroátomo tal como oxígeno en grupos oxo, carbonilo, carboxilo y éster; nitrógeno en grupos tales como iminas (-C=N-R), oximas (-C=N-OH), hidrazonas (-C=NNH₂) y nitrilos (-C≡N). Los grupos alquilo sustituido incluyen además grupos alquilo en los que uno o varios enlaces a un(os) átomo(s) de carbono o hidrógeno está(n) reemplazados por un enlace a un grupo arilo, heteroarilo, heterociclilo o cicloalquilo. Entre los grupos alquilo sustituido preferidos

65

ES 2 318 478 T3

están incluidos, entre otros, grupos alquilo en los que uno o varios enlaces a un átomo de carbono o hidrógeno está(n) reemplazado(s) por uno o varios enlaces a un grupo flúor, cloro o bromo. Otro grupo alquilo sustituido preferido es el grupo trifluorometilo y otros grupos alquilo que contienen el grupo trifluorometilo. Entre otros grupos alquilo sustituido preferidos están incluidos aquellos en los que uno o varios enlaces a un átomo de carbono o hidrógeno esta(n) reemplazado(s) por un enlace a un átomo de oxígeno tal que el grupo alquilo sustituido contiene un grupo hidroxilo, alcoxi o ariloxi. Entre otros grupos alquilo sustituido están incluidos grupos alquilo que tienen un grupo amina, o un grupo alquilamino sustituido o no sustituido, dialquilamino, arilamino, (alquil)(aril) amino, diarilamino, heterociclicilamino, diheterociclicilamino, (alquil)-(heterociclicil)amino o (aril)(heterociclicil)amino. Entre otros grupos alquilo sustituido preferidos más están incluidos aquéllos en los que uno o varios enlaces a uno o varios átomo(s) de carbono o hidrógeno está(n) reemplazado(s) por un enlace a un grupo arilo, heteroarilo, heterociclicilo o cicloalquilo. Son ejemplos de alquilo sustituido: $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{=CH}_2)\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{=O})\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{=O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{NH}_2$ y $-\text{CO}_2\text{H}$. Entre los ejemplos de sustituyentes de alquilo sustituido está(n) incluido(s), no exclusivamente, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OC}_2\text{H}_5$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OC}(\text{=O})\text{CH}_3$, $-\text{OC}(\text{=O})\text{NH}_2$, $-\text{OC}(\text{=O})\text{N}(\text{CH}_3)$, $-\text{CN}$, NO_2 , $-\text{C}(\text{=O}=\text{CH}_3)$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{NHC}(\text{=O})\text{OCH}_3$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ y halo.

“Cicloalquilo” se refiere a grupos alquilo monocíclico o policíclico en los que todos los átomos de anillo son carbono. Los sustituyentes de cicloalquilo típicos tienen de 3 a 8 átomos de anillo. Cuando se usa en relación a sustituyentes de cicloalquilo, el término “policíclico” se refiere en esta memoria a estructuras alquilo cíclicas condensadas y no condensadas.

El término “alquenilo” se refiere a grupos “alquenilo no sustituido” y grupos “alquenilo sustituido”.

El término “alquenilo no sustituido” se refiere a grupos de cadena lineal o ramificada o cíclicos (pero no aromáticos) tales como los descritos respecto a grupos alquilo no sustituido considerados antes, excepto que entre dos átomos de carbono existe al menos como mínimo un doble enlace. Entre los ejemplos están incluidos, no exclusivamente, vinilo, $-\text{CH}=\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{H}_2)$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, ciclohexenilo, ciclopentenilo, ciclohexadienilo, butadienilo, pentadienilo y hexadienilo, entre otros. “Alquenilo C_{2-6} ” significa un radical alquenilo que tiene de 2 a 6 átomos.

El término “alquenilo sustituido” tiene el mismo significado respecto a los grupos alquenilo que el que tienen los grupos alquilo sustituido respecto a grupos alquilo no sustituido. Un grupo alquenilo sustituido incluye grupos alquenilo en los que un átomo no de carbono o no de hidrógeno está unido a un carbono con un doble enlace con otro carbono y aquéllos en los que uno de los átomos no de carbono o no de hidrógeno está unido a un carbono no involucrado en un doble enlace con otro carbono.

El término “alquinilo” se refiere a grupos “alquinilo sustituido” y grupos “alquinilo no sustituido”.

El término “alquinilo no sustituido” se refiere a grupos de cadena lineal o ramificada tales como los descritos respecto a grupos alquilo no sustituido definidos antes, excepto que como mínimo existe un triple enlace entre dos átomos de carbono. Entre los ejemplos están incluidos, no exclusivamente: $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{H})$, $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{H}_2)\text{C}\equiv\text{C}(\text{H})$, $-\text{C}(\text{H}_2)\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$ y $-\text{C}(\text{H}_2)\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ entre otros. “Alquinilo C_{2-6} ” significa un radical alquinilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono.

El término “alquinilo sustituido” tiene el mismo significado respecto a los grupos alquinilo que el que tienen los grupos alquilo sustituido respecto a grupos alquilo no sustituido. Un grupo alquinilo sustituido incluye grupos alquinilo en los que un átomo no de carbono o no de hidrógeno está unido a un carbono con un triple enlace con otro carbono y aquéllos en los que uno de los átomos no de carbono o no de hidrógeno está unido a un carbono no involucrado en un triple enlace con otro carbono.

El término “arilo” se refiere a grupos aromáticos monocíclicos y policíclicos que tienen de 6 a 14 átomos de carbono.

El término “arilo no sustituido” se refiere a grupos arilo que no contienen heteroátomos. Así, el término incluye, pero no exclusivamente, grupos tales como fenilo, bifenilo, antraceno, naftenilo, a modo de ejemplo. Un grupo arilo no sustituido preferido es fenilo. Los grupos arilo no sustituido pueden estar unidos a uno o más átomo(s) de carbono, átomo(s) de oxígeno, átomo(s) de nitrógeno y/o átomo(s) de azufre en el compuesto madre fuera de la estructura anular.

El término “grupo arilo sustituido” tiene el mismo significado respecto a grupos arilo no sustituido que el que los grupos alquilo sustituido tienen respecto a grupos alquilo no sustituido. Sin embargo, un grupo arilo sustituido incluye también grupos arilo en los que uno de los carbonos aromáticos está unido a uno de los átomos no de carbono o no de hidrógeno descritos antes y también incluye grupos arilo en los que uno o más carbonos aromáticos del grupo arilo está(n) unido(s) a un grupo, sustituido o no sustituido, alquilo, alquenilo o alquinilo definidos aquí antes. Esto incluye configuraciones de unión en las que dos átomos de carbono de un grupo arilo están unidos a dos átomos de un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo para definir un sistema de anillo condensado (por ejemplo, dihidronaftilo o tetrahidronaftilo). Así, el término “arilo sustituido” incluye, no exclusivamente, toliilo e hidroxifenilo, entre otros.

ES 2 318 478 T3

Entre los sustituyentes preferidos están incluidos grupos alquilo de cadena lineal y ramificada. Están incluidos grupos alquilo de cadena lineal y ramificada, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OC}_2\text{H}_5$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ y halo.

“Aralalquilo” o “aralalquilo” se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo. Típicamente, los grupos arilalquilo empleados en compuestos de la presente invención tienen de 1 a 6 átomos de carbono incorporados en la porción alquilo del grupo arilalquilo. Entre los grupos arilalquilo adecuados empleados en compuestos de la presente invención están incluidos, por ejemplo, bencilo, picolilo y similares.

El término “carbocíclico” se refiere a grupos “carbocíclico no sustituido” y “carbocíclico sustituido”.

El término “carbocíclico no sustituido” se refiere a compuestos de anillo aromático o no aromático, incluidos compuestos anulares monocíclicos, bicíclicos y policíclicos tales como grupos cicloalquilo o arilo.

El término “heterociclilo” se refiere a grupos “heterociclilo no sustituido” y grupos “heterociclilo sustituido”.

El término “heterociclilo no sustituido” se refiere a compuestos anulares aromáticos y no aromáticos incluidos compuestos anulares monocíclicos, bicíclicos y policíclicos tales como, no exclusivamente, quinuclidinilo, que contienen 3 o más miembros de anillo de los que uno o más es un heteroátomo tal como, no exclusivamente, N, O y S. Aunque el término “heterociclilo no sustituido” incluye anillos heterocíclicos condensados tales como benzoimidazolilo, no incluye grupos heterociclilo que tienen otros grupos tales como grupos alquilo o halo unidos a uno de los miembros de anillo como compuestos tales como 2-metil-benzoimidazolilo son grupos heterociclilo sustituido.

Entre los ejemplos de grupos heterociclilo están incluidos, no exclusivamente, anillos insaturados de 3 a 8 miembros que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno tales como, no exclusivamente, pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, dihidropiridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo (por ejemplo, 4H-1,2,4-triazolilo, 1H-1,2,3-triazolilo, 2H-1,2,3-triazolilo, etc.), tetrazolilo (por ejemplo, 1H-tetrazolilo, 2H-tetrazolilo, etc.); anillos saturados de 3 a 8 miembros que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno, tales como, no exclusivamente, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo; grupos insaturados heterocíclicos que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno, tales como, no exclusivamente, indolilo, isoindolilo, indolinilo, indolizínilo, benzoimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, benzotriazolilo; anillos insaturados de 3 a 8 miembros que contienen de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno tales como, no exclusivamente, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo (por ejemplo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, etc.); anillos saturados de 3 a 8 miembros que contienen de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, morfolinilo, grupos heterocíclicos insaturados condensados que contienen de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzoxazinilo (por ejemplo, 2H-1,4-benzoxazinilo, etc.); anillos insaturados de 3 a 8 miembros que contienen de 1 a 3 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, tales como, no exclusivamente, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, etc.); anillos saturados de 3 a 8 miembros que contienen de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno tales como, no exclusivamente, tiazolidinilo; anillos saturados e insaturados de 3 a 8 miembros que contienen de 1 a 2 átomos de azufre, tales como, no exclusivamente, tienilo, dihidroditiinilo, dihidroditiionilo, tetrahydro-tiofeno, tetrahidrotipirano; anillo heterocíclicos insaturados condensados que contienen de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, tales como, no exclusivamente, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotiazinilo (por ejemplo, 2H-1,4-benzotiazinilo, etc.); dihidrobenzotiazinilo (por ejemplo, 2H-3,4-dihidrobenzotiazinilo, etc.), anillos insaturados de 3 a 8 miembros que contienen átomos de oxígeno, tales como, no exclusivamente, furilo; anillos heterocíclicos insaturados condensados que contienen de 1 a 2 átomos de oxígeno, tales como benzodioxolilo (por ejemplo, 1,3-benzodioxolilo, etc.); anillos insaturados de 3 a 8 miembros que contienen un átomo de oxígeno y de 1 a 2 átomos de azufre, tales como, no exclusivamente, dihidroxatiinilo; anillos saturados de 3 a 8 miembros que contienen de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 2 átomos de oxígeno, tales como, no exclusivamente, 1,4-oxatiano; anillos insaturados condensados que contienen de 1 a 2 átomos de azufre tales como benzotienilo, benzoditiinilo; y anillos heterocíclicos insaturados condensados que contienen un átomo de oxígeno y de 1 a 2 átomos de oxígeno, tales como benzoxatiinilo.

Los grupos heterocíclicos incluyen también los descritos antes en los que uno o varios átomos de S de anillo están unidos a uno o dos átomos de oxígeno (sulfóxidos y sulfonas). Por ejemplo, entre los grupos heterocíclicos están incluidos tetrahidrotiofeno, óxido de tetrahidrotiofeno y 1,1-dióxido de tetrahidrotiofeno. Los grupos heterocíclicos preferidos contienen 5 o 6 miembros de anillo. Entre los grupos heterocíclicos más preferidos están incluidos morfolina, piperazina, piperidina, pirrolidina, imidazol, pirazol, 1,1,2-triazol, 1,2,4-triazol, tetrazol, tiomorfolina, tiomorfolina en la que el átomo de S de la tiomorfolina está unido a uno o varios átomos de O, pirrol, homopiperazina, oxazolidin-2-ona, pirrolidin-2-ona, oxazol, quinuclidina, tiazol, isoxazol, furano y tetrahydrofurano.

El término “heterociclilo sustituido” se refiere a un grupo heterociclilo no sustituido según lo definido antes en el que uno o varios de los miembros de anillo está unido a un átomo no de hidrógeno según se ha descrito antes respecto a grupos alquilo sustituidos y grupos arilo sustituidos. Entre los ejemplos están incluidos, no exclusivamente, 2-metilbenzoimidazolilo, 5-metilbenzoimidazolilo, 5-clorobenzotiazolilo, 1-metilpiperazinilo y 2-cloropiridilo entre otros.

El término “heteroarilo” se refiere a grupos “heteroarilo no sustituido” y grupos “heteroarilo sustituido”.

ES 2 318 478 T3

El término “heteroarilo no sustituido”, tal como se usa en esta memoria, se refiere a un radical aromático cíclico o bicíclico que tiene de 5 a 10 átomos de anillo, en el que, en cada uno de sus anillos, un átomo del anillo cíclico o bicíclico se selecciona entre S, O y N; ninguno; uno o dos átomos de anillo son heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre S, O y N; y los restantes átomos de anillo son carbono, estando unido el radical al resto de la molécula mediante cualquiera de los átomos de anillo, tales como, por ejemplo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tiofenilo, furanilo, quinolinilo, isoquinolinilo y naftiridinilo, y similares.

El término “heteroarilo sustituido” se refiere a un grupo heteroarilo no sustituido según se ha definido antes en el que uno o varios de los miembros de anillo están unidos a un átomo no de hidrógeno tal como se ha descrito antes respecto a grupos alquilo sustituido y grupos arilo sustituido. Entre los sustituyentes preferidos están incluidos grupos alquilo de cadena lineal y ramificada -CH₃, -C₂H₅, -CH₂OH, -OH, -OCH₃, -OCH₂H₅, -OCF₃, -OC(=O)CH₃, -OC(=O)NH₂, -OC(=O)N(CH₃)₂, -CN, -NO₂, -C(=O)CH₃, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CONH₂, -NH₂, -N(CH₃)₂, -NHSO₂CH₃, -NHCOCH₃, -NHC(=O)OCH₃, -NHSO₂CH₃, -SO₂CH₃, -SO₂NH₂ y halo.

El término “biarilo” se refiere a un grupo o sustituyente al que están unidos dos grupos arilo que no están condensados entre sí. Entre los ejemplos de compuestos biarilo están incluidos, a modo de ejemplo, fenilbenceno, difenildiazeno, 4-metiltio-1-fenilbenceno, fenoxibenceno, (2-feniletinil)benceno, difenilcetona, (4-fenilbuta-1,3-diinil)benceno, fenilbencilamina, (fenilmetoxi)-benceno y similares. Entre los grupos biarilo opcionalmente sustituidos preferidos están incluidos: 2-(fenilamino)-N-[4-(2-feniletinil)fenil]acetamida, 1,4-difenilbenceno, N-[4-(2-feniletinil)fenil]-2-[bencilamino]acetamida, 2-amino-N-[4-(2-feniletinil)fenil]propanamida, 2-amino-N-[4-(2-feniletinil)fenil]acetamida, 2-(ciclopropilamino)-N-[4-(2-feniletinil)fenil]acetamida, 2-(etilamino)-N-[4-(2-feniletinil)fenil]acetamida, 2-[(2-metilpropil)amino]-N-[4-(2-feniletinil)fenil]acetamida, 5-fenil-2H-benzo[d]1,3-dioxoleno, 2-cloro-1-metoxi-4-fenilbenceno, 2-[(imidazo-1-ilmetil)amino]-N-[4-(2-feniletinil)fenil]acetamida, 4-fenil-1-fenoxibenceno, N-(2-aminometil)[4-(2-feniletinil)fenil]carboxamida, 2-[[4-(4-fluorofenil)metil]amino]-N-[4-(2-feniletinil)fenil]acetamida, 2-[[4-(4-metilfenil)metil]amino]-N-[4-(2-feniletinil)fenil] acetamida, 4-fenil-1-(trifluorometil)benceno, 1-butil-4-fenilbenceno, 2-(ciclohexilamino)-N-[4-(2-feniletinil)fenil]acetamida, 2-(etilmetilamino)-N-[4-(2-feniletinil)fenil]acetamida, 2-(butilamino)-N-[4-(2-feniletinil)fenil]acetamida, N-[4-(2-feniletinil)fenil]-2-(4-piridilamino)acetamida, N-[4-(2-feniletinil)fenil]-2-(quinuclidin-3-ilamino)acetamida, N-[4-(2-feniletinil)fenil]pirrolidin-2-ilcarboxamida, 2-amino-3-metil-N-[4-(2-feniletinil)fenil]butanamida, 4-(4-fenilbuta-1,3-diinil)fenil-amina, 2-(dimetilamino)-N-[4-(4-fenilbuta-1,3-diinil)fenil]acetamida, 2-(etilamino)-N-[4-(4-fenilbuta-1,3-diinil)fenil]acetamida, 4-etil-1-fenilbenceno, 1-[4-(2-feniletinil)-fenil]etan-1-ona, N-(1-carbamoil-2-hidroxi)propil[4-(4-fenilbuta-1,3-diinil)fenil]-carboxamida, N-[4-(2-feniletinil)fenil]propanamida, 4-metoxifenil-fenilcetona, fenil-N-benzamida, (t-butoxi)-N-[(4-fenilfenil)metil]carboxamida, ácido 2-(3-fenilfenoxi)etanohidroxámico, propanoato de 3-fenilfenilo, 1-(4-etoxifenil)-4-metoxibenceno y [4-(2-feniletinil)fenil]pirrol.

El término “heteroarilarilo” se refiere a un grupo biarilo en el que uno de los grupos arilo es un grupo heteroarilo. Entre los grupos heteroarilarilo ejemplares están incluidos, por ejemplo, 2-fenilpiridina, fenilpirrol, 3-(2-feniletinil)piridina, fenilpirazol, 5-(2-feniletinil)-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona, 4-fenil-1,2,3-tiadiazol, 2-(2-feniletinil)pirazina, 2-feniltiofeno, fenilimidazol, 3-(2-piperazinilfenil)furano, 3-(2,4-diclorofenil)-4-metilpirrol y similares. Entre los grupos heteroarilarilo opcionalmente sustituidos preferidos están incluidos: 5-(2-feniletinil)pirimidin-2-ilamina, 1-metoxi-4-(2-tienil)benceno, 5-metil-2-fenilpiridina, 5-metil-3-fenil-isoxazol, 2-[3-(trifluorometil)fenil]furano, 3-fluoro-5-(2-fenil)-2-metoxi-1-prop-2-enilbenceno, (hidroxiimino)(5-fenil(2-tienil))metano, 5-[(4-metilpiperazinil)metil]-2-feniltiofeno, 2-(4-etilfenil)tiofeno, 4-metiltio-1-(2-tienil)benceno, 2-(3-nitrofenil)tiofeno, (t-butoxi)-N-[(5-fenil(3-piridil)metil]carboxamida, hidroxil-N-[(5-fenil(3-piridil)metil]amida, 2-(fenilmetiltio)piridina y bencilimidazol.

El término “heteroarilheteroarilo” se refiere a un grupo biarilo en el que cada uno de los dos grupos arilo es un grupo heteroarilo. Entre los grupos heteroarilarilo ejemplares están incluidos, por ejemplo, 3-piridilimidazol, 2-imidazolilpirazina y similares. Entre los grupos heteroarilheteroarilo opcionalmente sustituidos preferidos están incluidos: 2-(4-piperazinil-3-piridil)furano, dietil(3-pirazin-2-il(4-piridil))amina y dimetil{2-[2-(5-metilpiperazin-2-il)etil]4-piridil}amina.

El grupo sustituyente puede estar él mismo sustituido. El grupo sustituyente puede estar sustituido con un grupo carboxilo, halo, nitro, amino, ciano, hidroxil, alquilo, alcoxi, aminocarbonilo, -SR^a, tioamido, -SO₃H, -SO₂R^a o cicloalquilo, siendo R^a típicamente hidrógeno, hidroxilo o alquilo.

Cuando el sustituyente incluye un grupo de cadena lineal, la sustitución puede tener lugar dentro de la cadena (por ejemplo, 2-hidroxi)propilo, 2-aminobutilo y similares) o en el terminal de la cadena (por ejemplo, 2-hidroxi)etilo, 3-cianopropilo y similares). Los sustituyentes pueden tener configuración de cadena lineal, ramificada o cíclica de carbonos o heteroátomos unidos por covalencia.

“Halógeno” o “halo” se refiere a grupos cloro, bromo, flúor y yodo. El término “haloalquilo” se refiere a un radical alquilo sustituido con uno o varios átomos de halógeno. El término “haloalcoxi” se refiere a un radical alcoxi sustituido con uno o varios átomos de halógeno.

“Ciano” se refiere a -CN.

“Nitro” se refiere a -NO₂.

ES 2 318 478 T3

“Carboxi” o “carboxilo” se refiere a $-C(=O)-OH$.

“Hidroxi” se refiere a $-OH$.

5 “Alcoxi” se refiere a $-O$ -alquilo. Entre los ejemplos representativos de grupos alcoxi figuran metoxi, etoxi, t-butoxi, trifluorometoxi y similares.

10 “Ariloxi” se refiere a $-O$ -arilo. Entre los ejemplos representativos de grupos ariloxi figuran fenoxi, naftoxi y similares.

“Heterociclioxi” se refiere a $-O$ -heterociclilo.

“Carbonilo” se refiere al grupo divalente $-C(=O)-$.

15 “Éster” se refiere al grupo divalente $-C(=O)O-$.

“Tiol” se refiere al grupo $-SH$.

20 “Sulfuros de alquilo” o “alquiltio” se refiere al grupo $-S$ -alquilo.

“Sulfuros de arilo” o “ariltio” se refiere al grupo $-S$ -arilo

“Alquilcarboniloxi” es refiere aquí al grupo $-OC(=O)$ -alquilo

25 “Arlilcarboniloxi” es refiere aquí al grupo $-OC(=O)$ -arilo

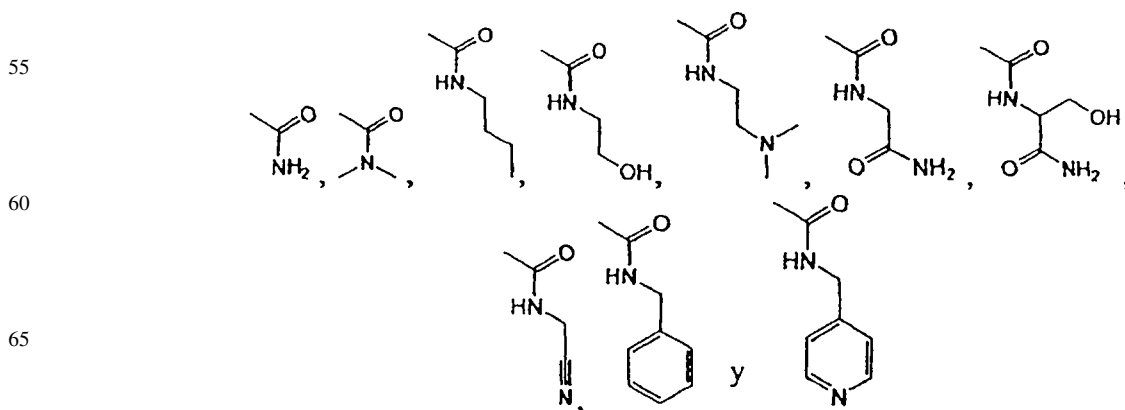
“Heterocicliilcarboniloxi” es refiere aquí al grupo $-OC(=O)$ -heterociclilo.

30 El término “amino” se refiere a los grupos “amino no sustituido” y “amino sustituido”.

“Amino no sustituido” se refiere aquí al grupo $-NH_2$.

35 “Amino sustituido” o “amina sustituida” se refiere aquí al grupo $-NR^bR^b$ en el que cada R^b es selecciona independientemente entre H, alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo. El término “alquilamino” se refiere aquí al grupo $-NR^cR^d$ en el que R^c es alquilo y R^d es H o alquilo. El término “dialquilamino” es refiere al grupo $-NR^cR^c$ en el que cada R^c puede ser el mismo alquilo o uno diferente. El término “arilamino” se refiere al grupo $-NR^eR^f$ en el que R^e es arilo y R^f es hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo. El término “alquilarilamino” es refiere al grupo $-NR^eR^e$ en el que R^e es alquilo y R^e es arilo. El término “diarilamino” se refiere al grupo $-NR^eR^e$ en el que cada R^e es el mismo arilo o uno diferente. El término “heterocicliamino” se refiere al grupo $-NR^bR^g$ en el que R^b es lo definido aquí antes y R^g es heterociclilo. El término “diheterocicliamino” se refiere al grupo $-NR^gR^g$, en el que cada R^g es el mismo heterociclilo o uno diferente. El término “(alquil)(heterocicli)amino” se refiere al grupo $-NR^cR^g$ en el que R^c y R^g son lo ya definido aquí. El término “(aril)(heterocicli)amino” se refiere al grupo $-NR^eR^g$ en el que R^e y R^g son lo ya definido aquí.

45 “Aminocarbonilo” o “amida” se refiere aquí al grupo $-C(O)-NH_2$ o $-C(O)-NR^bR^b$ en el que cada R^b es selecciona independientemente entre H, alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo. El término “alquilaminocarbonilo” se refiere aquí a la amida $-C(O)-NR^cR^d$ en la que R^c es alquilo y R^d es H o alquilo. El término “arilaminocarbonilo” se refiere aquí a la amida $-C(O)-NR^eR^f$ en la que R^e es arilo y R^f es hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo. Entre los ejemplos representativos de grupos aminocarbonilo están incluidos, por ejemplo, los que se muestran seguidamente. Estos grupos aminocarbonilo pueden estar sustituidos además como lo apreciarán los expertos en química orgánica y médica junto con la descripción de la memoria.



ES 2 318 478 T3

“Aminocarbonilo” se refiere al grupo $-O-C(=O)$ -amino.

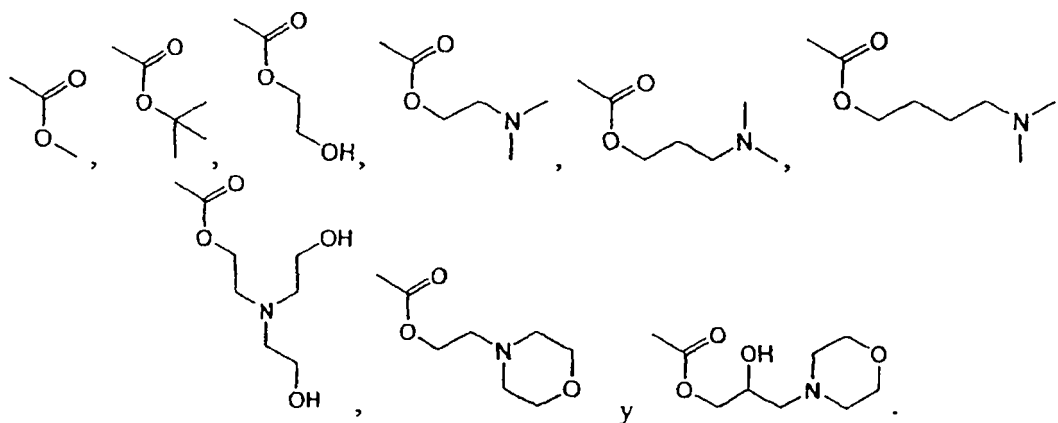
“Aminooxicarbonilo” se refiere al grupo $-C(=O)-O$ -amino.

5 “Alquilcarbonilo” se refiere al grupo $-C(O)$ -alquilo.

“Arilcarbonilo” se refiere al grupo $-C(=O)$ -arilo.

10 “Heterociclilcarbonilo” se refiere al grupo $-C(=O)$ -heterociclilo.

“Alcoxicarbonilo” o “carboxialquilo” se refiere al grupo $-C(=O)-O$ -alquilo. Entre los grupos alcoxicarbonilo representativos están incluidos, por ejemplo, los que se muestran seguidamente. Estos grupos alcoxicarbonilo pueden estar sustituidos además como lo apreciarán los expertos en química orgánica y médica junto con la descripción de la memoria.



“Ariloxycarbonilo” se refiere a $-C(=O)-O$ -arilo.

35 “Heterocicliloxycarbonilo” se refiere a $-C(=O)-O$ -heterociclilo.

“Alquilcarbonilamino” se refiere aquí a $-N(R^b)C(=O)$ -alquilo, siendo R^b lo definido aquí antes. Entre los grupos alquilcarbonilamino representativos figuran, por ejemplo, $-NHC(=O)CH_3$, $-NHC(=O)CH_2CH_3$, $-NHC(=O)CH_2NH(CH_3)$, $-NHC(=O)CH_2N(CH_3)_2$ o $-NHC(=O)(CH_2)_3OH$. Estos grupos pueden estar sustituidos además como lo apreciarán los expertos en química orgánica y médica junto con la descripción de la memoria.

40 “Arilcarbonilamino” se refiere aquí a $-N(R^b)C(=O)$ -arilo, siendo R^b lo definido antes.

“Heterociclilcarbonilamino” se refiere aquí a $-N(R^b)C(=O)$ -heterociclilo, siendo R^b lo definido antes.

45 “Alcoxicarbonilamino” se refiere aquí a $-N(R^b)C(=O)O$ -alquilo, siendo R^b lo definido antes.

“Ariloxycarbonilamino” se refiere aquí a $-N(R^b)(C(=O)O)$ -arilo, en el que R^b es lo definido aquí antes.

50 “Heterocicliloxycarbonilamino” se refiere aquí a $-N(R^b)(C(=O)O)$ -heterociclilo, en el que R^b es lo definido aquí antes.

“Sulfonilo” se refiere al grupo $-SO_2$.

55 “Alquilsulfonilamino” se refiere aquí a $-NR^bS(=O)$ -alquilo, en el que R^b es lo definido aquí antes.

“Ariilsulfonilamino” se refiere aquí a $-NR^bS(=O)$ -arilo, en el que R^b es lo definido aquí antes.

“Heterociclilsulfonilamino” se refiere a $-NR^bS(=O)_2$ -heterociclilo, en el que R^b es lo definido aquí antes.

60 “Aminosulfonilo” se refiere aquí a $-S(=O)_2NR^bR^b$ en el que cada R^b se selecciona independientemente entre H, alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo.

65 “Alquilsulfonilo” se refiere aquí a $-S(=O)_2$ -alquilo. Los compuestos alquilsulfonilo empleados en compuestos de la presente invención típicamente son grupos alquilsulfonilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono en la estructura vertebral. Así, entre los grupos alquilsulfonilo típicos empleados en compuestos de la presente invención están incluidos, por ejemplo, metilsulfonilo (esto es, aquellos en los que alquilo es metilo), etilsulfonilo (esto es, aquellos en los que alquilo es etilo), propilsulfonilo (esto es, aquellos en los que alquilo es propilo) y similares.

“Arilsulfonilo” se refiere aquí a $-S(=O)_2$ -arilo.

“Heterocicilsulfonilo” se refiere aquí a $-S(=O)_2$ -heterociclilo.

5 El término “sulfonamido” se refiere aquí a $-SO_2NH_2$.

El término “protegido” respecto a grupos hidroxilo, grupos amina y grupos sifhidrilo se refiere a formas de estas funcionalidades que están protegidas frente a una reacción no deseada con un grupo protector conocido por los expertos en la técnica, tal como los descritos en *Protective Groups in Organic Synthesis*, Greene, T.W., Wuts, P.G.M., John Wiley & Sons, New York, (3ª. Edición, 1999) que se puede añadir o eliminar usando los procedimientos indicados en la obra citada. Entre los ejemplos de grupos hidroxilo protegido están incluidos, no exclusivamente, silil éteres tales como los obtenidos por reacción de un grupo hidroxilo con un reactivo tal como, no exclusivamente, t-butildimetilclorosilano, trimetilclorosilano, triisopropilclorosilano, trietilclorosilano; metil y etil éteres sustituidos tales como, no exclusivamente, metoximetil éter, metiltiometil éter, benciloximetil éter, t-butoximetil éter, 2-metoxietoximetil éter, tetrahidropiraniol éteres, 1-etoxietil éter, alil éter, bencil éter; ésteres tales como, no exclusivamente, benzoilformiato, formiato, acetato, tricloroacetato y trifluoroacetato. Entre los ejemplos de grupos de amina protegida están incluidos, no exclusivamente, amidas tales como formamida, acetamida, trifluoroacetamida, y benzamida; imidas tales como ftalimida y disuccinimida; y otros. Los ejemplos de grupos de sulfhidrilo protegido están incluidos, no exclusivamente, tioéteres tales como S-benciltioéter y S-4-picoliltioéter; derivados de S-metilo sustituido tales como hemiltio, ditio y aminotio acetales y otros.

Esta incluida en la invención la forma libre de compuestos de la invención así como las sales farmacéuticamente aceptables y los estereoisómeros.

25 Tal como se usa en esta memoria, el término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales no tóxicas ácidas o de metales alcalinotérreos de los compuestos de la invención. Estas sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos de la invención, o haciendo reaccionar separadamente las funciones de ácido o base con un ácido o una base, respectivamente, orgánico o inorgánico adecuado. Entre las sales representativas adecuadas están incluidas, no exclusivamente, las siguientes: acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, benzenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, etanosulfonato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato y undecanoato. También, los grupos básicos que contienen nitrógeno se pueden cuaternizar con agentes tales como haluros de alquilo, como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diarilo; haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo; haluros de arilalquilo tales como bromuros de bencilo y fenetilo, y otros. Se obtienen de esa manera productos solubles o dispersables en agua o aceite.

40 Entre los ejemplos de ácidos que se pueden emplear para formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables están incluidos ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, y ácidos orgánicos tales como ácido oxálico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido succínico y ácido cítrico. Las sales de adición de base se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos de la invención, o separadamente haciendo reaccionar restos de ácido carboxílico con una base soluble tal como hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico farmacéuticamente aceptable o con amoníaco, o una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Entre las sales farmacéuticamente aceptables están incluidas, no exclusivamente, las de cationes de los metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como sales de sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, aluminio y similares, así como de amonio, amonio cuaternario y amina, incluidas, no exclusivamente, las de amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina y similares. Entre otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de base figuran dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina y similares.

55 Tal como se usa aquí, el término “éster farmacéuticamente aceptable” se refiere a ésteres que se pueden hidrolizar *in vivo* y entre ellos están incluidos los que se pueden descomponer en el cuerpo humano para que resulte el compuesto madre o una de sus sales. Entre los grupos éster adecuados están incluidos, por ejemplo, los derivados de ácidos carboxílicos alifáticos farmacéuticamente aceptables, en particular ácidos alcanóicos, alquenoícos, cicloalcanóicos y alcanodioícos, en los que cada resto alquilo o alquenoilo ventajosamente tiene no más de 6 átomos de carbono. Entre los ejemplos representativos de ésteres particulares están incluidos, no exclusivamente, acetatos, propionatos, butiratos, acrilatos y etilsuccinatos.

65 El término “profármaco farmacéuticamente aceptable”, tal como se usa aquí, se refiere a aquellos profármacos de los compuestos de la presente invención que son, dentro del alcance de un criterio médico seguro, adecuados para uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica y manifestaciones similares, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable, y que son eficaces para el uso pretendido, así como las formas iónicas híbridas, cuando sea posible, de los compuestos de la invención. El término “profármaco” se refiere a compuestos que se transforman rápidamente *in vivo* para que resulte el compuesto madre de la fórmula dada antes, por ejemplo, por hidrólisis en sangre. T. Higuchi y V. Stella discuten la cuestión en *Pro-drugs as Novel*

Delivery Systems, vol. 14 de las A.C.S. Symposium Series, y Edward B. Roche, ed., en *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

El término “agente anticanceroso” se refiere a agentes sintetizados o modificados en el laboratorio que tienen actividad anticancerosa. Un agente “anticanceroso” en este contexto inhibirá el crecimiento de un tumor. El término “que inhibe el crecimiento” indica que la velocidad de aumento del tamaño y/o el peso del tumor se reducen. Así, el término incluye situaciones en las que el crecimiento del tumor se para. Si se usa un ensayo de actividad enzimática para explorar inhibidores, se pueden hacer modificaciones de la ingestión/excreción, la solubilidad, la semivida, etc. de los compuestos con el fin de correlacionar la inhibición de la enzima con la inhibición del crecimiento. El término se describe más a fondo en la siguiente sección.

La presente invención incluye también compuestos marcados isotópicamente, que son estructuralmente idénticos a los descritos antes, salvo que uno o varios átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa natural encontrado usualmente. Entre los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en compuestos de la invención están incluidos isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloro, tales como H², H³, C¹³, C¹⁴, N¹⁵, O¹⁸, O¹⁷, P³¹, P³², S³⁵, F¹⁸ y Cl³⁶, respectivamente. Los compuestos de la presente invención, los profármacos y las sales farmacéuticamente aceptables de los mencionados compuestos y de los profármacos mencionados que contienen los isótopos antes mencionados y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de esta invención. Ciertos compuestos marcados isotópicamente de esta invención, por ejemplo aquellos en los que se han incorporado isótopos radiactivos tales como H³ y C¹⁴, son útiles en ensayos de distribución en tejidos de fármacos y/o sustratos. Los isótopos tritados, esto es, H³, y de carbono 14, C¹⁴, son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y de detección. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, esto es, H², puede aportar ciertas ventajas terapéuticas derivadas de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una semivida *in vivo* aumentada o unos requerimientos de dosificación menores, por lo que, en algunas circunstancias puede preferirse tal sustitución. Generalmente, los compuestos isotópicamente marcados de esta invención y sus profármacos se pueden preparar por procedimientos conocidos o referenciados y empleando un reactivo marcado isotópicamente, fácilmente asequible, en vez de un reactivo no marcado isotópicamente.

B. Usos, dosificación y administración

La presente invención proporciona nuevos compuestos, composiciones farmacéuticas que incluyen los compuestos, el uso de los compuestos de la invención para la fabricación de un medicamento para inhibir KSP y el uso de los compuestos de la invención para la fabricación de un medicamento para tratar enfermedades mediadas por KSP, incluidos trastornos proliferativos celulares tales como cáncer.

Se describen procedimientos para tratar sujetos humanos o animales que adolecen de una enfermedad proliferativa celular. El término “enfermedad proliferativa celular” o “trastorno proliferativo celular” se refiere a enfermedades que incluyen, por ejemplo, cáncer, tumor, hiperplasia, reestenosis, hipertrofia cardíaca, inmunotrasorno e inflamación. Los procedimientos para tratar un sujeto humano o animal que necesita tal tratamiento comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, bien solo o bien en combinación con otros agentes anticancerosos.

Los compuestos de la invención son útiles *in vitro* o *in vivo* para inhibir el crecimiento de células cancerosas. El término “cáncer” se refiere a enfermedades que incluyen, por ejemplo, cáncer de pulmón y bronquios; de próstata, mama; páncreas; colon y recto; tiroides; estómago, hígado y conducto biliar intrahepático; riñón y pelvis renal; vejiga urinaria, cuerpo uterino; cérvix uterino; ovario; mieloma múltiple; esófago; leucemia mieloide aguda; leucemia mieloide crónica; leucemia linfocítica; leucemia mieloide; cerebro; cavidad oral y faringe; laringe; intestino delgado; linfoma no de Hodgkin; melanoma y adenoma vellosos de colon.

El cáncer incluye también tumores o neoplasias seleccionados entre el grupo constituido por carcinomas, adenocarcinomas y sarcomas.

Además, el tipo de cáncer puede ser del grupo constituido por crecimiento de tumores/malignidades sólidos, carcinoma mixoide y de células redondas, tumores avanzados localmente, carcinoma de tejido blando humano, metástasis cancerosas, carcinoma celular escamoso, carcinoma de células escamosas de esófago, carcinoma oral, linfoma cutáneo de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, cáncer del córtex adrenal, tumores que producen ACTH, cánceres de células no pequeñas, cáncer de mama, cánceres gastrointestinales, cánceres urológicos, tumores malignos del tracto genital femenino, tumores malignos del tracto genital masculino, cáncer del cerebro, cánceres óseos, cáncer del tiroides, retinoblastoma, neuroblastoma, derrame peritoneal, derrame pleural maligno, mesotelioma, tumores de Wilms, cáncer de la vesícula biliar, neoplasia trofoblástica, hemangiopericitoma y sarcoma de Kaposi.

En otra realización preferente más, el trastorno proliferativo celular se selecciona entre el grupo constituido por enfermedades mediadas por angiogénesis, tumores benignos, neuromas acústicos, neurofibromas, granulomas piogénicos, cáncer del tracto biliar, coriocarcinoma, cáncer de esófago, cáncer gástrico, neoplasias intraepiteliales, cáncer de pulmón, neuroblastomas, leucemia mieloide crónica, leucemia mieloide aguda y mieloma múltiple.

ES 2 318 478 T3

Los compuestos se pueden usar solos o en composiciones junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Entre los vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables están incluidos, por ejemplo, fosfato cálcico, estearato magnésico, talco, monosacáridos, disacáridos, almidón, gelatina, celulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, dextrosa, hidroxipropil- β -ciclodextrina, polivinilpirrolidina, ceras de bajo punto de fusión, resinas de intercambio iónico, y similares, así como combinaciones de cualesquier dos o más de ellos. Otros excipientes adecuados farmacéuticamente aceptables se describen en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Pub. Co., New Jersey, 1991.

En un aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden como mínimo un compuesto de la invención junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable adecuado para administración a un sujeto humano o animal, solo o en combinación con otros agentes anticancerosos.

Las cantidades eficaces de los compuestos de la invención generalmente incluyen cualquier cantidad suficiente para inhibir la actividad de KSP por el ensayo descrito en esta memoria, por cualesquier otros ensayos de la actividad de KSP conocidos por los expertos en la técnica de cualificación normal o por detección de la inhibición o el alivio de síntomas de cáncer.

La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con los materiales vehículo para producir una forma individual de dosificación variará dependiendo del paciente tratado y el modo particular de administración. Se entenderá, sin embargo, que el nivel específico de dosis para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores, incluida la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, peso, salud general, sexo, dieta, momento de administración, vía de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos y gravedad de las enfermedades particulares sometidas a terapia. La cantidad terapéuticamente eficaz para una situación dada se puede determinar fácilmente por experimentación rutinaria y corresponde al conocimiento y criterio de un clínico de cualificación normal.

A los fines de la presente invención, generalmente, una dosis terapéuticamente eficaz será una dosis diaria total administrada a un paciente en dosis individuales o divididas que puede ser, por ejemplo, de 0,001 a 1000 mg/kg de peso corporal diariamente, más preferentemente de 1,0 a 30 mg/kg de peso corporal diariamente. Las composiciones de monodosis pueden contener tales cantidades o submúltiplos de ellas para totalizar la dosis diaria.

Los procedimientos para tratar una enfermedad proliferativa celular en un ser humano o animal sujeto a un tratamiento necesario de este tipo comprenden administrar al mencionado sujeto una cantidad de un compuesto de la invención eficaz para reducir o prevenir la proliferación celular en el sujeto en combinación con al menos un compuesto adicional para el tratamiento de cáncer.

En otros aspectos, la invención proporciona procedimientos para usar los compuestos descritos aquí. Por ejemplo, los compuestos descritos aquí se pueden usar en el tratamiento de cáncer. Los compuestos aquí descritos se pueden usar también en la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer.

Los procedimientos para tratar una enfermedad proliferativa celular en un sujeto humano o animal necesitado de tal tratamiento comprenden administrar al mencionado sujeto una cantidad de un compuesto de la invención eficaz para reducir o prevenir la proliferación celular en el sujeto en combinación con como mínimo un agente adicional para el tratamiento del cáncer.

Para uso en las composiciones de la presente invención se contemplan una variedad de agentes anticancerosos adecuados a usar como agentes terapéuticos combinados. Entre los agentes anticancerosos adecuados a usar en combinación con los compuestos de la invención están incluidos agentes que inducen apoptosis; polinucleótidos (por ejemplo, ribozimas); polipéptidos (por ejemplo, enzimas); fármacos; miméticos biológicos; alcaloides; agentes de alquilación; antibióticos antitumorales; antimetabolitos; hormonas; compuestos de platino; anticuerpos monoclonales conjugados con fármacos anticancerosos, toxinas y/o radionúclidos; modificadores de la respuesta biológica (por ejemplo, interferones [por ejemplo, IFN- α] e interleuquinas (por ejemplo, IL-2)); agentes inmunoterapéuticos adoptivos; factores hematopoyéticos del crecimiento; agentes para inducir la diferenciación de células tumorales (por ejemplo, ácido trans-retinoico), reactivos de terapia génica; reactivos de terapia antisentido y nucleótidos; vacunas antitumorales, inhibidores de la angiogénesis, y similares. Los expertos en la técnica conocen otros numerosos ejemplos de compuestos quimioterapéuticos y terapias anticancerosas adecuadas para coadministración con los compuestos de la invención descritos.

En realizaciones preferentes, los agentes anticancerosos a usar en combinación con compuestos de la presente invención comprenden agentes que inducen o estimulan apoptosis. Entre los agentes que inducen apoptosis están incluidos, no exclusivamente, radiación; inhibidores de quinasas (por ejemplo, inhibidor de quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico [EGFR], inhibidor de quinasa del receptor del factor de crecimiento vascular [VGFR], inhibidor de quinasa del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos [FGFR], inhibidor de quinasa del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas [PGFR], e inhibidores de Bcr-Abl quinasa tales como STI-571, [Gleevec y Glivec]); moléculas antisentido; anticuerpos [por ejemplo, Herceptina y Rituxan]; antiestrógenos [por ejemplo, raloxifeno y tamoxifeno]; antiandrógenos [por ejemplo, flutamidas, bicalutamida, finasterida, aminoglutetamida, cetozonazol y corticosteroides], inhibidores de ciclooxigenasa 2 (COX-2) [por ejemplo, celecoxib, meloxicam, NS-398 y fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs)], y fármacos quimioterapéuticos del cáncer [por ejemplo, irino-

ES 2 318 478 T3

tecan (Camptosar), CPT-11, fludarabina (Fludara), dacarbazina (DTIC), dexametasona, mitoxantrona, Mylotarg, VP-10, cisplatino, 5-FU, Doxrubicina, TAXOTERE o TAXOL], moléculas señalizadoras celulares; ceramidas y citocinas; y estaurosporina, y similares.

5 La presente invención proporciona compuestos que son inhibidores de KSP. Los inhibidores son útiles en composiciones farmacéuticas para uso humano o veterinario cuando es procedente la inhibición de KSP, por ejemplo, en el tratamiento de enfermedades proliferativas celulares tales como crecimiento de tumores y/o células cancerosas mediado por KSP. En particular, los compuestos son útiles en el tratamiento de cáncer humano o animal (por ejemplo, en murinos). Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de cánceres tales como, por ejemplo, de pulmón y bronquios; próstata; mama; páncreas; colon y recto; tiroides; estómago, hígado y conducto biliar intrahepático; riñón y pelvis renal; vejiga urinaria, cuerpo uterino; cervix uterino; ovario; mieloma múltiple; esófago; leucemia mieloide aguda; leucemia mieloide crónica; leucemia linfocítica; leucemia mieloide; cerebro; cavidad oral y faringe; laringe; intestino delgado; linfoma no de Hodgkin; melanoma y adenoma vellosos de colon.

15 Los procedimientos para tratar un trastorno mediado por KSP en un sujeto humano o animal comprende administrar a un sujeto humano o animal en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. El término "trastorno mediado por KSP" se refiere a un trastorno que se puede tratar beneficiosamente por inhibición de la KSP. Tal como se usa en esta memoria, el trastorno se considera como un trastorno mediado, al menos en parte, por KSP. En un procedimiento, se administra a un paciente que lo necesita (por ejemplo, un sujeto humano o animal) una cantidad eficaz de un compuesto de la invención para mediar (o modular) la actividad de KSP.

25 En algunos de los procedimientos para inhibir KSP usando un compuesto de la invención, el valor de CI_{50} del compuesto es inferior o igual a 1 mM respecto a KSP. En otra de tales realizaciones, el valor de CI_{50} es inferior o igual a 100 μ M, inferior o igual a 25 μ M, inferior o igual a 10 μ M, inferior o igual a 1 μ M, inferior o igual a 0,1 μ M, inferior o igual a 0,050 μ M o inferior o igual a 0,010 μ M.

30 C. Composiciones y/o formulaciones farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención formulado junto con uno o varios vehículos farmacéuticamente aceptables. Tal como se usa aquí, el término "vehículo farmacéuticamente aceptable" significa una carga no tóxica, inerte, sólida, semisólida o líquida, un diluyente, material para hacer cápsulas o un coadyuvante de formulación de cualquier tipo. Algunos ejemplos de materiales que pueden actuar como vehículos farmacéuticamente aceptables son azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y derivados de celulosa tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de alazor; aceite de sésamo; aceite de oliva; aceite de maíz y aceite de soja; glicoles tales como propilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo y agar; agentes tampón tales como hidróxido magnésico e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua exenta de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico y soluciones tampón de fosfato, así como otros lubricantes no tóxicos compatibles tales como laurilsulfato sódico y estearato magnésico, así como también pueden estar presentes, de acuerdo con el criterio del responsable de formulación, agentes colorantes, agentes liberadores, agentes de revestimiento, edulcorantes, agentes saboreadores y perfumantes, conservantes y antioxidantes. Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar a seres humanos o a otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como polvos, pomadas o gotas), bucal o como pulverización oral o nasal, o como un aerosol líquido o una formulación en polvo seco para inhalación.

50 Entre las formas farmacéuticas líquidas para administración oral están incluidas emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas farmacéuticas líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsivos tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular aceites de semilla de algodón, nuez molida, germen de trigo, oliva, ricino y aceites de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácido graso de sorbitano, y mezclas de ellos. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales pueden incluir también coadyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsivos y suspensivos, edulcorantes, agentes saboreadores y perfumes.

60 Los preparados inyectables, por ejemplo, suspensiones inyectables estériles acuosas u oleaginosos, se pueden formular de acuerdo con la técnica conocida usando adecuados agentes dispersivos o humectantes y agentes suspensivos. El preparado inyectable estéril puede ser también una solución, suspensión o emulsión estéril inyectable en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están agua, solución de Ringer, U.S.P. y solución isotónica de cloruro sódico. Además, convencionalmente se emplean como medio disolvente o suspensivo aceites estériles fijados. Para este fin se puede emplear cualquier aceite suave fijado, incluidos los monoglicéridos y diglicéridos sintéticos. Además, en la preparación de inyectables se usan ácidos grasos tales como ácido oleico.

ES 2 318 478 T3

Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, incorporando agentes esterilizadores en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectables estéril antes del uso.

5 Con el fin de prolongar el efecto de un fármaco, frecuentemente es deseable ralentizar la absorción del fármaco de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede realizar usando una suspensión líquida de un material cristalino o amorfo de baja solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco depende luego de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño de los cristales y la forma cristalina. Alternativamente, la absorción demorada de un fármaco administrado parenteralmente se puede lograr disolviendo o poniendo en suspensión el fármaco en un vehículo oleoso. Las formas inyectables de liberación lenta se hacen formando matrices microencapsuladas del fármaco en polímeros biodegradables tales como polilactido-poliglicólido. Dependiendo de la relación de fármaco a polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, se puede controlar la velocidad de liberación del fármaco. Entre los ejemplos de otros polímeros biodegradables están incluidos poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de liberación lenta se pueden preparar también atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos del cuerpo.

Las composiciones para administración rectal o vaginal preferiblemente son supositorios que se pueden preparar mezclando los compuestos de la presente invención con excipientes o vehículos no irritantes tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio que es sólida a temperatura ambiente pero líquida a la temperatura del cuerpo y, que por tanto, funde en la cavidad rectal o vaginal y libera el compuesto activo.

Entre las formas farmacéuticas sólidas para administración oral están incluidas cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable tal como citrato sódico o fosfato dicálcico y/o (a) cargas o agentes extensivos tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, (b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga, (c) humectantes tales como glicerol, (d) agentes desintegrantes tales como agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o tapioca, ácido alginico, ciertos silicatos y carbonato sódico, (e) agentes retardadores de la disolución tales como parafina, (f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, (g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, (h) absorbentes tales como caolín y arcilla bentonita y (i) lubricantes tales como talco, estearato cálcico, estearato magnésico, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato sódico y mezclas de ellos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación puede comprender también tampones.

En cápsulas de gelatina blanda y dura con carga se pueden emplear también como cargas composiciones sólidas de un tipo similar usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Las formas farmacéuticas sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con revestimientos y envolturas tales como revestimientos entéricos y otros revestimientos conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Opcionalmente pueden contener agentes opacificantes y también pueden ser de una composición que libera sólo, o preferentemente, el (los) componente(s) activo(s) en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente de manera demorada. Entre los ejemplos de composiciones embebedoras que se pueden usar están incluidas sustancias polímeras y ceras.

Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o varios excipientes como se ha indicado antes. Las formas farmacéuticas sólidas tales como comprimidos, grageas, cápsulas píldoras y gránulos se pueden preparar con revestimientos y envolturas tales como revestimientos entéricos, revestimientos que controlan la liberación y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. En tales formas farmacéuticas, el componente activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas farmacéuticas pueden comprender también, como en la práctica normal, sustancias adicionales que no son diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes para la formación de comprimidos y otros coadyuvantes para formar comprimidos, tales como estearato magnésico y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación puede comprender también tampones. Opcionalmente pueden contener agentes opacificantes y también pueden ser de una composición que libera sólo, o preferentemente, el (los) componente(s) activo(s) en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente de manera demorada. Entre los ejemplos de composiciones embebedoras que se pueden usar están incluidas sustancias polímeras y ceras.

Entre las formas farmacéuticas para administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención están incluidas pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, aerosoles, preparados para inhalar o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualesquier conservantes o tampones que puedan ser necesarios. Se contempla que también están dentro del alcance de la invención las formulaciones oftálmicas, las gotas para el oído y similares.

Las pomadas, pastas, cremas y geles pueden contener, además de un componente activo de esta invención, excipientes tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc, o sus mezclas.

ES 2 318 478 T3

Las composiciones de la invención se pueden formular también para suministro como aerosol líquido o polvo líquido inhalable. Las formulaciones de aerosoles líquidos y de polvo seco inhalable preferiblemente se suministran a través del sistema endobronquial a los bronquiolos terminales y eventualmente al tejido parenquimal.

5 Las formulaciones de aerosoles de la invención se pueden suministrar usando un dispositivo para formar aerosoles, como puede ser un chorro, una placa porosa vibrante o un nebulizador ultrasónico, preferiblemente seleccionado para la formación de partículas de aerosol que tienen un diámetro medio de masa predominantemente ente 1 y 5 μM . Además, la formulación preferiblemente tiene una resistencia iónica de osmolaridad equilibrada y una concentración de cloruros equilibrada, siendo el volumen mínimo que puede formar aerosol capaz de suministrar dosis efectivas de
10 los compuestos de la invención en el sitio de la infección. Además, la formulación para formar aerosoles no afecta negativamente a la funcionalidad de las vías respiratorias y no causa indeseados efectos secundarios.

Entre los dispositivos para formar aerosoles adecuados para la administración de las formulaciones de aerosoles de la invención están incluidos, por ejemplo, nebulizadores de chorro, placas porosas vibrantes, nebulizadores ultrasónicos e inhaladores de polvo seco activados, que son capaces de nebulizar la formulación de la invención en partículas de aerosol con un tamaño de partícula predominantemente de 1 a 5 μM . Predominantemente significa en esta solicitud que como mínimo 70%, pero preferiblemente más de 90% de la totalidad de partículas generadas, esté en el intervalo de 1 a 5 μM . Un nebulizador de chorro trabaja a presión de aire para romper una solución líquida en gotitas de aerosol. Los nebulizadores de placa porosa vibrante trabajan usando un vacío sónico producido por una placa porosa vibrante
15 para extraer una gota de disolvente a través de una placa porosa. Un nebulizador ultrasónico actúa mediante un cristal piezoeléctrico que corta un líquido en pequeñas gotitas de aerosol. Hay disponibles una variedad de dispositivos adecuados, entre los que están incluidos, por ejemplo, los nebulizadores de placa porosa vibrante AeroNeb[®] y AeroDose[®] (AeroGen, Inc., Sunnyvale, California), nebulizadores Sidestream[®] (Medic-Aid Ltd., West Sussex, Inglaterra), nebulizadores de chorro Pari LC[®] y Pari LC Star[®] (Pari Respiratory Equipment, Inc., Richmond, Virginia) y Aerosonic[®]
20 (DeVilbiss Medizinische Produkte (Deutschland) GmbH, Heiden, Alemania) y nebulizadores ultrasónicos UltraAire[®] (Omron Healthcare, Inc., Vernon Hills, Illinois)

Los compuestos de la invención se pueden formular también para uso como polvos tópicos y pulverizadores que pueden contener, además de los compuestos de la invención, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos cálcicos y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Las sustancias para
30 pulverizar pueden contener además propulsores usuales tales como clorofluorohidrocarburos.

Los parches transdérmicos tienen la ventaja de proporcionar un suministro controlado de un compuesto en el cuerpo humano. Tales formas de dosificación se pueden hacer disolviendo o dispersando el compuesto en un medio apropiado. Para aumentar el paso del compuesto a través de la piel se pueden usar intensificadores de la absorción. La
35 velocidad se puede controlar mediante una membrana de control de la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz o gel de polímero.

De acuerdo con los procedimientos de tratamiento descritos antes, los cánceres se tratan o previenen en un paciente tal como un ser humano o un mamífero administrando al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, en cantidades y durante un tiempo necesarios para conseguir el resultado deseado. Por “una cantidad terapéuticamente eficaz” de un compuesto de la invención se entiende una cantidad suficiente del compuesto de la invención para tratar el cáncer, en una relación beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico. Se entenderá, sin embargo, que la dosis diaria total de los compuestos y las composiciones de la presente invención
40 la decidirá el médico que atiende al paciente en el ámbito de un criterio médico seguro. El nivel específico de dosis terapéuticamente eficaz para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores, incluidos el trastorno que se está tratando y la gravedad del trastorno, la actividad del compuesto específico empleado; la edad, peso corporal, salud general sexo y dieta del paciente; el tiempo de administración, la vía de administración y la velocidad de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o
45 coincidencia con el compuesto específico empleado, y factores similares bien conocidos en medicina.

La dosis total diaria de los compuestos de esta invención administrada a un ser humano u otro mamífero en dosis única o en dosis divididas puede ser de cantidades, por ejemplo, de 0,01 a 50 g/kg de peso corporal o, más usualmente, de 0,1 a 25 mg/kg de peso corporal. Las composiciones de monodosis pueden contener tales cantidades o submúltiplos de ellas para completar la dosis diaria. En general, los regímenes de tratamiento de acuerdo con la
50 invención comprenden la administración a un paciente en necesidad de tal tratamiento de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 2000 mg del (los) compuesto(s) de esta invención por día en monodosis o multidosis.

Los procedimientos de formulación son bien conocidos en la técnica y se discuten en, por ejemplo, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, Mack Publishing Company, Easton, PA, 19ª edición, (1995). Las composiciones farmacéuticas para uso en la presente invención se pueden hacer en forma de soluciones o suspensiones líquidas no pirogénicas, cápsulas revestidas, supositorios, polvos liofilizados, parches transdérmicos u otras formas conocidas en la técnica.
60

Un “kit” usado en la presente invención incluye un recipiente para contener las composiciones y también puede incluir recipientes divididos tales como una botella dividida o un recipiente de hoja dividido. El recipiente puede tener una forma convencional u otra conocida en la técnica, hecha de un material farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, una caja de papel o cartón, una botella o tarro de plástico, una bolsa cerradiza (por ejemplo, para contener una reserva
65

de comprimidos para pasarlos a otro recipiente), un envase blíster con monodosis que se extraen estrujando el envase de acuerdo con un programa terapéutico. El recipiente empleado puede depender de la forma farmacéutica exacta implicada, por ejemplo, generalmente no se usaría una caja convencional de cartón para contener una suspensión líquida. Es factible usar juntos varios recipientes en un solo envase para comercializar una forma de monodosis. Por ejemplo, los comprimidos pueden estar contenidos en una botella que su vez está dentro de una caja.

Un ejemplo de un kit de este tipo es el así denominado envase blíster. Los envases blíster se están usando mucho para envasar formas de monodosis (comprimidos, cápsulas y similares). Generalmente, los envases blíster están constituidos por una hoja de un material relativamente rígido recubierto con una lámina de un material plástico preferiblemente transparente. Durante el proceso de envasado, se forman huecos en la lámina de plástico. Los huecos tienen la forma y el tamaño de los comprimidos o cápsulas individuales a envasar o pueden tener el tamaño y la forma adecuados para acomodar en ellos múltiples comprimidos y/o cápsulas a envasar. Seguidamente se colocan los comprimidos o cápsulas apropiadamente en la cara de la lámina que está opuesta a la dirección en la que se formaron los huecos. Como resultado de ello, los comprimidos o cápsulas se sellan individualmente o colectivamente, como se desee, en los huecos entre la hoja de plástico y la hoja. Preferiblemente, la resistencia de la hoja es tal que los comprimidos o cápsulas se pueden extraer del envase blister aplicando presión manualmente sobre los huecos, con lo que se forma una abertura en la hoja en el sitio del hueco. Entonces se saca el comprimido o cápsula a través de la mencionada abertura.

Puede ser deseable proporcionar una nota escrita del tipo que contiene información y/o instrucciones para el médico, farmacéutico u otro cuidador sanitario o persona, por ejemplo, en forma de números junto a los comprimidos o cápsulas de manera que los números correspondan a los días del régimen en que se deben ingerir los comprimidos o cápsulas especificadas, o una tarjeta que contiene el mismo tipo de información. Otro ejemplo de tal recordatorio es un calendario impreso en una tarjeta, por ejemplo, como sigue: “primera semana, lunes, martes, etc”. “Segunda semana: lunes, martes, etc.”. Otras variaciones de estos recordatorios podrán idearse fácilmente. Una “dosis diaria” puede ser un comprimido o cápsula individual o varios comprimidos o cápsulas a ingerir un día dado. Cuando el kit contiene composiciones separadas, una dosis diaria de una o varias composiciones del kit puede estar constituida por un comprimido o cápsula mientras que una dosis diaria de una o varias de las otras composiciones del kit puede estar constituida por varios comprimidos o cápsulas.

Otra realización específica de un kit es un dispensador diseñado para dispensar las dosis diarias en un momento en el orden de su uso. Preferiblemente, el dispensador está equipado con un recordatorio de manera que facilita el cumplimiento del régimen. Un ejemplo de tal recordatorio es un contador mecánico que indica el número de dosis diarias que se han dispensado. Otro ejemplo de tal recordatorio es una memoria de microchip accionada con una batería acoplada con un lector de cristal líquido o señal acústica que, por ejemplo, lee la fecha en que se ha tomado la última dosis y/o recuerda cuándo se ha de tomar la dosis siguiente.

Los kits de la presente invención pueden incluir también, además de los inhibidores de KSP, uno o varios compuestos farmacéuticamente activos adicionales. Preferiblemente, el compuesto adicional es otro inhibidor de KSP u otro compuesto útil para tratar el cáncer. Los compuestos adicionales se pueden administrar en la misma forma de dosificación que la KSP o en formas diferentes de dosificación. Análogamente, los compuestos adicionales se pueden administrar al mismo tiempo que el inhibidor de KSP o en tiempos diferentes.

Las composiciones de los presentes compuestos pueden usarse también en combinación con otros agentes anticancerosos conocidos de espectro similar para intensificar sinérgicamente el tratamiento del cáncer. El tratamiento puede implicar la administración de una composición que tiene ambos agentes activos o la administración de los compuestos inventivos seguida o precedida de la administración del agente anticanceroso activo adicional.

Si bien los compuestos de la invención se pueden administrar como único agente farmacéutico activo, también se pueden usar en combinación con uno o varios otros agentes usados en el tratamiento del cáncer. Entre los agentes representativos útiles en combinación con los compuestos de la invención para el tratamiento del cáncer están incluidos, por ejemplo, irinotecán, topotecán, gemcitabina, imatinib, trastuzumab, 5-fluoroacilo, leucovorina, carboplatino, cisplatino, docetaxel, paclitaxel, tezacitabina, ciclofosfamida, alcaloides de la vinca, antraciclina, rituximab y trastuzumab, inhibidores de topoisomerasa I así como otros agentes quimioterapéuticos del cáncer.

Los anteriores compuestos a usar en combinación con los compuestos de la invención se usarán en cantidades terapéuticas según se indica en *Physician's Desk Reference (PDR)*, 47ª. Edición (1993), o en cantidades terapéuticamente útiles según conoce un experto en la técnica de cualificación normal.

Los compuestos de la invención y los otros agentes anticancerosos se pueden administrar a la dosis clínica máxima recomendada o a dosis inferiores. Los niveles de dosificación de los compuestos activos en las composiciones de la invención pueden variar para obtener una respuesta terapéutica deseada dependiendo de la vía de administración, la gravedad de la enfermedad y la respuesta del paciente. La combinación se puede administrar como composiciones separadas o como forma individual de dosificación que contiene ambos agentes. Cuando se administran como combinación, los agentes terapéuticos se pueden formular como composiciones separadas, que se dan al mismo tiempo o en tiempos diferentes, o los agentes terapéuticos se puedan dar como una única composición.

Los antiestrógenos tales como tamoxifeno inhiben el crecimiento del cáncer de mama por inducción de la parada del ciclo celular, que requiere la acción del inhibidor del ciclo celular p27Kip. Recientemente se ha visto que la activación de la ruta de paso de la Ras-Rat-MAP quinasa altera el estado de fosforilación de p27Kip de manera que se atenúa su acción inhibitoria de la parada del ciclo celular, contribuyendo por ello a la resistencia a los antiestrógenos (Donovan y otros, J. Bio. Chem. 276:40888, 2001). Como dan cuenta Donovan y otros, la inhibición de la señalización de MAPK por tratamiento con un inhibidor de MEK cambió el estado de fosforilación de p27 en líneas de cáncer de mama refractarias y, al hacerlo, restableció la sensibilidad hormonal. Consecuentemente, en un aspecto, los compuestos de la invención se pueden usar en el tratamiento de cánceres dependientes de hormonas, tales como cáncer de mama y próstata, para invertir la resistencia a hormonas normalmente vista en estos cánceres con agentes anticancerosos convencionales.

En cánceres hematológicos, tales como leucemia mieloide crónica (CML), la translocación cromosómica es responsable de la BCR-AB1 tirosinaquinasa activada constitutivamente. Algunos pacientes aquejados responden al gleevec, un inhibidor de quirosina quinasa de bajo peso molecular, como resultado de la inhibición de la actividad de Ab1 quinasa. Sin embargo, muchos pacientes con una enfermedad en una etapa avanzada responden inicialmente a la actividad del gleevec, pero luego decae su respuesta debido a las mutaciones que confieren resistencia en el dominio de la Ab1 quinasa. Estudios *in vitro* han demostrado que BCR-Av1 emplea la ruta de la Raf quinasa para provocar sus efectos. Además, la inhibición de más de una quinasa en la misma ruta de paso proporciona una protección adicional frente a las mutaciones que confieren resistencia. Consecuentemente, en otro aspecto de la invención, los compuestos de la invención se usan en combinación con al menos un agente adicional, tal como gleevec, en el tratamiento de cánceres hematológicos tales como leucemia mieloide crónica (CML) para invertir o evitar resistencia al como mínimo único agente adicional.

D. Procedimientos para preparar compuestos de la invención

La presente invención proporciona también procedimientos de fabricación de los compuestos de la invención descritos antes.

La presente invención se refiere también a los procedimientos para preparar los compuestos de la invención y a los intermedios sintéticos útiles en tales procedimientos, según se describe detalladamente más adelante. En los Ejemplos 1-3 se describe la síntesis de compuestos representativos de la invención. Un experto en la técnica apreciará que los compuestos de la invención se pueden preparar por procedimientos estándar de síntesis organoquímica.

En algunas realizaciones, la invención proporciona procedimientos para preparar compuestos de la invención según se describe en los Ejemplos 1-3. Se contempla además que la presente invención cubre los intermedios así como los correspondiente procedimientos para su síntesis según se describe en los Ejemplos 1-3.

En el Ejemplo 4 se describe un ensayo representativo para determinar la actividad inhibitoria de KSP.

La presente invención se entenderá más fácilmente por referencia a los ejemplos siguientes, que se dan a modo de ilustración y que no son limitativos de la presente invención.

Ejemplos

En cuanto a los ejemplos siguientes, los compuestos de la presente invención se sintetizaron usando los procedimientos descritos en esta memoria o por otros procedimientos bien conocidos en la técnica.

Los compuestos y/o intermedios se caracterizaron por cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) usando un sistema de cromatografía Waters Millennium con un módulo de separación 2690 (Milford, MA). Las columnas analíticas eran Alltima C-18 de fase inversa, 4,6 x 250 mm, de Alltech (Deerfield, IL). Se usó elución en gradiente comenzando típicamente con 5% de acetonitrilo/95% de agua y progresando a 100% de acetonitrilo en un período de 40 min. Todos los disolventes contenían 0,1% de ácido trifluoroacético (TFA). Los compuestos se detectaron por absorción de luz ultravioleta (UV) a 220 o 254 nm. Los disolventes para HPLC eran de Burdick and Jackson (Muskegan, MI), o Fisher Scientific (Pittsburg, PA). En algunos casos, la pureza se estimó por cromatografía en capa fina (TLC) usando placas de gel de sílice sobre soporte de vidrio o de plástico, tales como por ejemplo, hojas flexibles de Baker-Flex Silica Gel 1B2-F. Los resultados de la TLC se detectaron fácilmente visualmente bajo luz ultravioleta o empleando técnicas bien conocidas de tinción con vapor de yodo u otras.

Los análisis de espectrometría de masas se realizaron con uno de dos instrumentos de LCEM: un sistema Waters System (Alliance HT de HPLC y un espectrómetro de masas Micromass ZQ; columna: Eclipse XDB-C18, 2,1 x 50 mm; sistema de disolvente: 5-95% (o 35-95%, o 65-95% o 95-95%) de acetonitrilo en agua con 0,05% de TFA; caudal 0,8 ml/min; intervalo de peso molecular 500-1500; voltaje de cono 20 V; temperatura de la columna 40°C), o un sistema Hewlett Packard (Serie 1100 HPLC; columna: Eclipse XDB-C18, 2,1 x 50 mm; sistema de disolvente: 1-95% de acetonitrilo en agua con 0,05% de TFA; caudal: 0,4 ml/min; intervalo de peso molecular 150-850; voltaje de cono 50 V; temperatura de la columna 30°C). Todas las masas se expresaron como las de los iones madre protonados.

El análisis de espectrometría de masas-cromatografía de gases (GCEM) se realizó en un instrumento Hewlett Packard (cromatógrafo de gases serie HP6890 con un detector selectivo de masas 5973; volumen del inyector; 1 µl;

ES 2 318 478 T3

temperatura inicial de la columna: 50°C; temperatura final de la columna: 250°C; tiempo de ascenso: 20 min; cauda de gas: 1 ml/min; columna: 5% de fenilmetilsiloxano, modelo n°. HP 190915-443, dimensiones: 30,0 x 25 m x 0,25 m).

- 5 Los análisis de resonancia magnética nuclear (RMN) se realizaron en algunos de los compuestos con un aparato de RMN Varian de 300 MHz (Palo Alto, CA). La referencia espectral era tetrametilsilano (TMS) o el desplazamiento químico conocido del disolvente. Algunas muestras de los compuestos se trataron a temperaturas elevadas (por ejemplo, 75°C) para promover una solubilidad acrecentada de la muestra.
- 10 La pureza de algunos de los compuestos de la invención se estima por análisis elemental (Desert Analytics, Tucson, AZ).

Los puntos de fusión se determinan con un aparato Laboratory Devices Mel-Temp. (Holliston, MA).

- 15 Las separaciones preparativas se realizaron usando un sistema de cromatografía Flash 40 y KP-Sil, 60 A (Biotage, Charlottesville, VA), o por cromatografía rápida en columna usando como material de relleno gel de sílice (malla 230-400) o por cromatografía HPLC usando una columna C-18 en fase inversa. Los disolventes típicos empleados para el sistema Flash 40 Biotage y cromatografía rápida en columna fueron diclorometano, metanol, acetato de etilo, hexano, acetona, hidroxilamina acuosa y trietilamina. Los disolventes típicos empleados en HPLC en fase inversa tenían concentraciones variables de acetonitrilo y agua con 0,1% de ácido trifluoroacético.
- 20

A no ser que se indique lo contrario, todas las temperaturas son en grados centígrados. En estos ejemplos y en otros lugares, las abreviaturas significan lo siguiente:

- 25 AcOH = ácido acético
ac = acuoso
ATP = trifosfato de adenosina
- 30 9-BBN = 9-borabicyclo[3.3.1]nonano
Boc = t-butoxicarbonilo
- 35 Cellite = agente de filtración
DAP o Dap = diaminopropionato
DCM = diclorometano
- 40 DEAD = azodicarboxilato de dietilo
DIEA = diisopropiletilamina
- 45 DMAP = 4-dimetilaminopiridina
DME = 1,2-dimetoxietano
DMF = N,N-dimetilformamida
- 50 DMSO = dimetilsulfóxido
DPPA = dimetilfosforilazida
- 55 Et₃N = trietilamina
EDC = N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida
EDCI = 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
- 60 EtOAc = acetato de etilo
EtOH = etanol
- 65 Fmoc = 9-fluorenilmetoxicarbonilo
Gly-OH = glicina

ES 2 318 478 T3

	vHATU =	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	HBTU =	hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
5	Hex =	hexano
	HOBt =	alcohol butílico
	HOBT =	1-hidroxibenzotriazol
10	HPLC =	cromatografía de líquidos de alta presión
	NIS =	N-yodosuccinimida
15	Valor de CI_{50}	la concentración de un inhibidor que causa 50% de reducción de una actividad medida
	IPrOH =	isopropanol
	LC/EM =	cromatografía de líquidos/espectrografía de masas
20	EMLR =	espectrometría de masas de baja resolución
	MeOH =	metanol
25	NaOMe =	metóxido sódico
	nm =	nanómetro
	NMP =	N-metilpirrolidona
30	PPA =	ácido polifosfórico
	PPh ₃ =	trifenilfosfina
35	PTFE =	politetrafluoroetileno
	RP-HPLC =	cromatografía de líquidos a alta presión en fase Inversa
	t.a. =	temperatura ambiente
40	sat =	saturado
	TEA =	trietilamina
45	TFA =	ácido trifluoroacético
	THF =	tetrahidrofurano
	Thr =	treonina
50	TLC =	cromatografía en capa fina
	Trt-Br =	bromuro de t-butilo

55 La nomenclatura para los compuestos de los ejemplos se obtuvo usando el software versión 5.07 de ACD Name (14 de nov. de 2001) obtenible de Advanced Chemistry Development, Inc. Algunos de los compuestos y materiales de partida se denominaron usando la nomenclatura estándar de IUPAC.

60 Debe tenerse en cuenta que los compuestos orgánicos de acuerdo con la invención pueden exhibir el fenómeno de tautomería. Dado que las estructuras químicas en la memoria pueden representar sólo una de las posibles formas tautómeras, debe entenderse que la invención abarca cualquier forma tautómera de la estructura indicada.

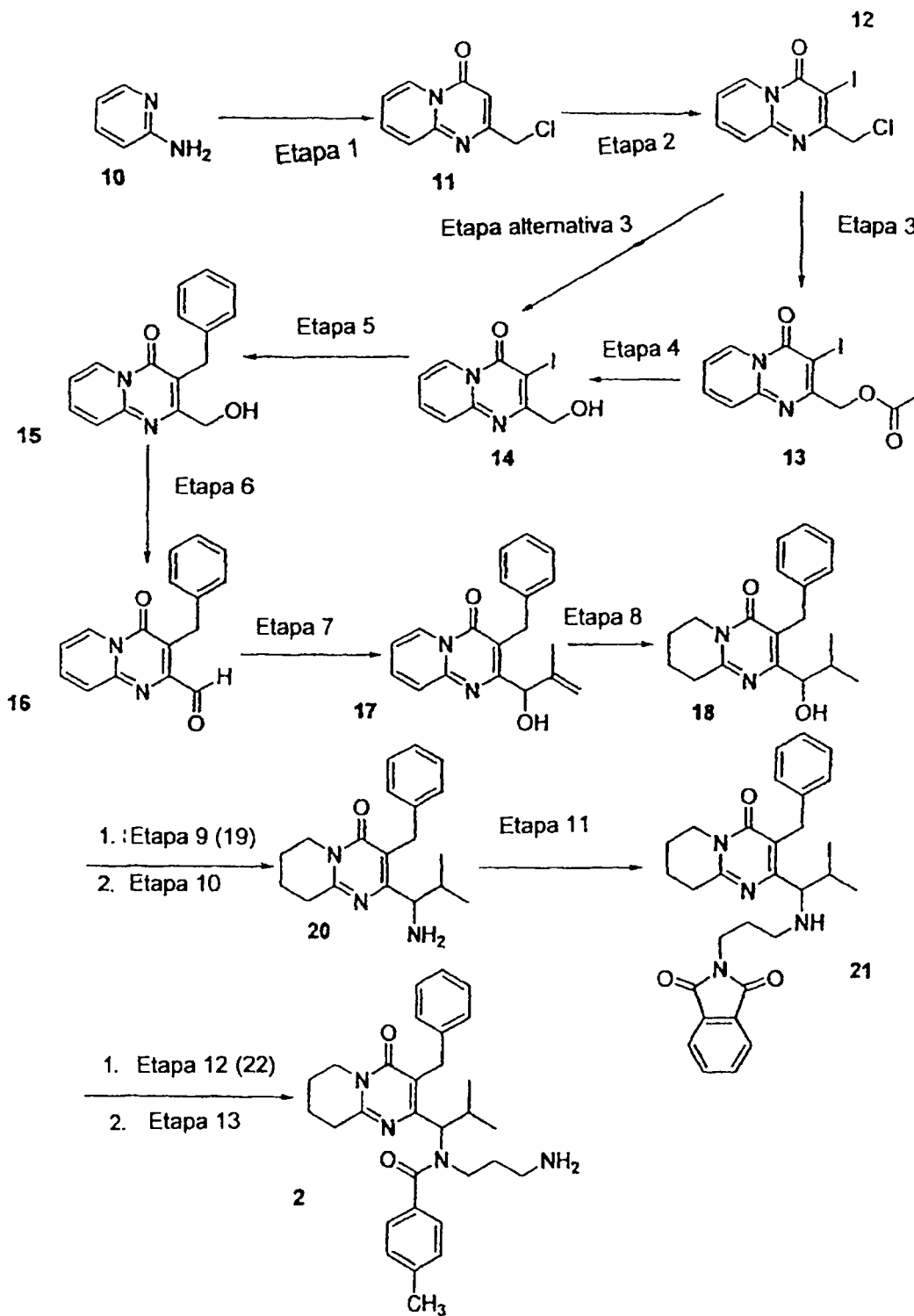
Se entiende que la invención no está limitada a las realizaciones presentadas aquí para ilustración sino que abarca todas esas formas como incluidas en el ámbito de la descripción anterior.

65

Ejemplo 1

N-(3-aminopropil)-*N*-[1-(3-bencil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4-*H*-pirido-1,2-*a*]pirimidin-2-il]-2-metilpropil]-4-metilbenzamida

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



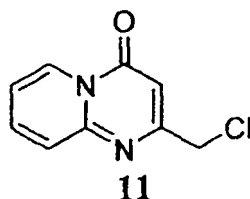
ES 2 318 478 T3

Etapa 1

2-(clorometil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

5

10



15

20

Se combinaron 15 g (159,4 mmol) de 2-aminopiridina (10) con aproximadamente 80 g de ácido polifosfórico y se calentó a 120°C para poder agitar. A la solución resultante se añadieron lentamente 30,5 ml (223,2 mmol) de 4-cloroacetato de etilo y se agitó a 120°C bajo nitrógeno durante 2 horas. La mezcla de reacción caliente se vertió luego en 1500 ml de agua-hielo y se agitó vigorosamente. Se separó la capa acuosa y se sometió a extracción con cloruro de metileno (6X, aprox. 6 l). La combinación de capas orgánicas se lavó con solución saturada de NaHCO₃ y salmuera y se secó sobre MgSO₄ y carbón activo. Se eliminó el disolvente en vacío, obteniéndose 30,7 g (157,7 mmol, 99%) de 2-(clorometil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (11) como un sólido blanco.

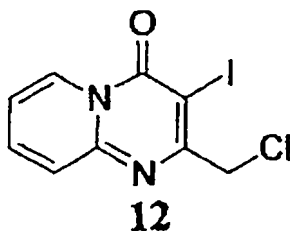
Etapa 2

25

2-(clorometil)-3-yodo-1H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

30

35



40

Se agitó a 80°C bajo nitrógeno durante 16 horas una mezcla de 21,9 g (112,5 mmol) del producto de la Etapa 1 (11) y 38,9 g (168,8 mmol) de N-yodosuccinimida en 660 ml de acetonitrilo. La mezcla de reacción se dejó luego que se enfriara a temperatura ambiente y el acetonitrilo se eliminó en vacío. El sólido resultante se lavó con agua, solución saturada de Na₂O₃S₂, solución saturada de NaHCO₃ y salmuera y luego se filtró. Después de secar durante la noche a 40°C se obtuvieron 29,8 g (92,9 mmol, 83%) de 2-(clorometil)-3-yodo-1H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (12) como un sólido de color marrón claro.

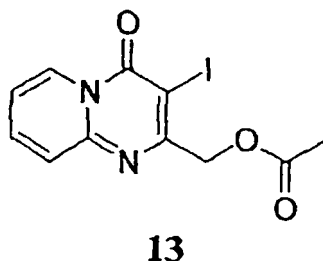
45

Etapa 3

Acetato de (3-yodo-4-oxo-1H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-il)metilo

50

55



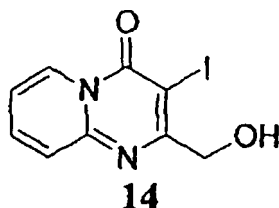
60

65

Se agitó a 40°C bajo nitrógeno durante 3 horas una mezcla de 20,0 g (62,4 mmol) del producto de la Etapa 2 (12) y 9,2 g (93,6 mmol) de acetato potásico en 200 ml de DMF. Se dejó enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción y la adición de agua en exceso causó la precipitación del producto desde la solución. Se filtró el producto, se lavó con agua (3 X) y se secó a presión reducida a 40°C durante la noche, obteniéndose 19,4 g (56,4 mmol, 90%) de acetato de (3-yodo-4-oxo-1H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-il)metilo (13) como un sólido blanco

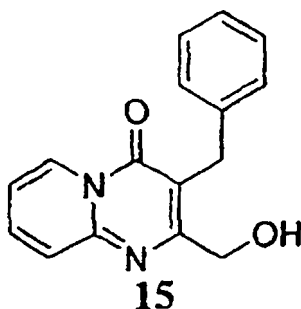
Alternativamente, el producto de la Etapa 2 (12) se puede hidrolizar para que resulte el correspondiente alcohol (14).

Etapa 4

2-(hidroximetil)-3-yodo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

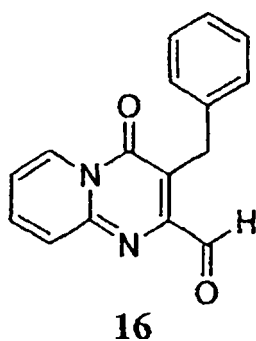
15 Se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas una mezcla de 16,5 g (48,0 mmol) del producto de la Etapa 3 (13) y 13,3 g (96,0 mmol) de carbonato potásico en 300 ml de metanol. Se añadió agua en exceso a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se sometió a extracción usando acetato de etilo (3 X). Se combinaron las capas orgánicas, la combinación se secó sobre MgSO₄ y carbón activo, y el disolvente se eliminó en vacío, obteniéndose 12 g (39,7 mmol, 83%) de 2-(hidroximetil)-3-yodo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (14) como un sólido blanco.

Etapa 5

3-bencil-2-(hidroximetil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

35 Se calentó a 80°C una mezcla de 4,0 g (13,24 mmol) del producto de la Etapa 4 (14), 1,0 g (1,32 mmol) de aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno] paladio(II)diclorometano y 8,4 g (39,72 mmol) de K₃PO₄ en 30 ml de DMF. A la solución resultante se añadieron a gotas 40 ml (19,9 mmol) de B-bencil-9-BBN y se agitó a 80°C bajo nitrógeno durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió luego a 0°C y se añadió a ella NaOH 1 N en exceso. Se añadió luego a la mezcla de reacción H₂O₂ al 30% en exceso a 0°C, resultando un desprendimiento significativo de gas. Se continuó agitando durante como mínimo una hora o hasta que cesó el desprendimiento de gas. La mezcla se sometió a extracción con acetato de etilo (3 x) y se lavó con solución saturada de Na₂O₃S₂ y salmuera. Se combinaron las capas orgánicas, la combinación se secó sobre MgSO₄ y carbón activo y se eliminó el disolvente en vacío. El material resultante se sometió a cromatografía rápida en una columna de 10 cm. La elución con un gradiente de 100% de hexanos, 20% de acetato de etilo en hexanos, 33% de acetato de etilo en hexanos, 43% de acetato de etilo en hexanos, 50% de acetato de etilo en hexanos, 57% de acetato de etilo en hexanos, 67% de acetato de etilo en hexanos y 100% de acetato de etilo en hexanos dio 3,2 g (12,0 mmol, 91%) de 3-bencil-2-(hidroximetil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (15) como un sólido amarillo pálido.

Etapa 6

3-bencil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carbaldehído

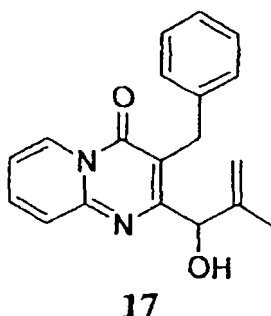
65 Se enfriaron a -78°C 26,5 ml (53,0 mmol) de cloruro de oxalilo en 40 ml de diclorometano. A la solución resultante se añadió una solución de 7,52 ml (105,9 mmol) de DMSO en 24 ml de diclorometano y se agitó a -78°C durante 1

ES 2 318 478 T3

hora. Luego se añadió una solución de 4,7 g (17,65 mmol) del producto de la Etapa 5 (15) en 60 ml de diclorometano y la mezcla resultante se agitó a -78°C durante un hora. Luego se añadieron 24,6 ml (176,5 mmol) de trietilamina y se agitó a -78°C durante 1 hora. Se dejó que la mezcla se calentara a 0°C y se volvió a agitar durante 1 hora. Finalmente, se dejó que la mezcla se calentara a temperatura ambiente en el transcurso de 1 hora. Se añadió a la mezcla de reacción agua en exceso y la mezcla se sometió a extracción (3 X) usando diclorometano. Se combinaron las capas orgánicas y la combinación se secó sobre MgSO_4 y carbón activo y se eliminó el disolvente en vacío. El material resultante se sometió a cromatografía rápida en una columna de 10 cm. La elución con un gradiente de 100% de hexanos, 20% de acetato de etilo en hexanos, 33% de acetato de etilo en hexanos 43% de acetato de etilo en hexanos y 50% de acetato de etilo en hexanos dio 3,1 g (11,7 mmol, 67%) de 3-bencil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carbaldehído (16) como un sólido amarillo.

Etapa 7

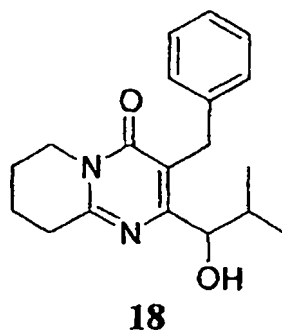
3-bencil-2-(1-hidroxi-2-metilprop-2-enil)-4-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona



Se enfrió a -78°C una mezcla de 500 mg (1,9 mmol) del producto de la Etapa 6 (16) en 15 ml de THF. A la solución resultante se añadieron a gotas 7,6 ml (3,8 mmol) de bromuro de isopropenilmagnesio y se agitó a -78°C durante 2 horas. La reacción se apagó con solución saturada de NH_4Cl y se sometió a extracción con acetato de etilo (2 X). Se combinaron las capas orgánicas, la combinación se secó sobre MgSO_4 y el disolvente se eliminó en vacío, obteniéndose 613 mg (2,0 mmol, 106%) de 3-bencil-2-(1-hidroxi-2-metilprop-2-enil)-4-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (17) como un sólido amarillo pálido. Éste se purificó por cromatografía rápida.

Etapa 8

3-bencil-2-(1-hidroxi-2-metilpropil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona



Después de haber purificado el producto de la Etapa (17), se agitaron 100 mg (0,33 mmol) y 85 mg de paladio sobre carbón activo en 5 ml de etanol. El matraz se equipó con un globo que contenía hidrógeno gas y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró luego a través de un filtro de PTFE y se lavó con acetato de etilo. Se concentró el producto resultante, obteniéndose 90 mg (0,29 mmol, 88%) de 3-bencil-2-(1-hidroxi-2-metilpropil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (18) como un aceite transparente.

ES 2 318 478 T3

Etapa 9

2-[1-(3-bencil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-il)-2-metilpropil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

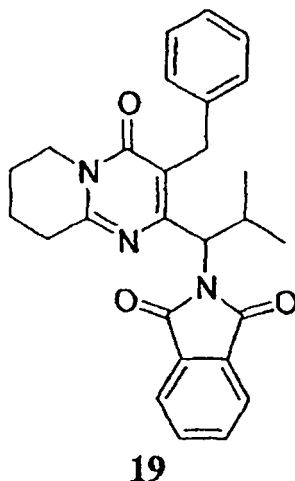
5

10

15

20

25



30

35

Un lote anterior del producto de la Etapa 8 (18) se combinó con el anterior y 150 mg (0,48 mmol) de este material en bruto se disolvieron en 3 ml de tetrahidrofurano seco y luego se enfrió la solución a 0°C. A la solución fría se añadieron 212 mg (1,4 mmol) de ftalimida y seguidamente 189 mg de trifetilfosfina (0,72 mmol) y luego 140 µl de DIAD (0,72 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno y se dejó que se calentara a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporó el disolvente y el sólido se volvió a disolver en acetato de etilo, luego se lavó con solución saturada de NaHCO₃ y salmuera. La capa orgánica se secó luego sobre MgSO₄ y se eliminó el disolvente en vacío, resultando 700 mg de material en bruto que se purificó por cromatografía rápida, obteniéndose 95 mg (0,22 mmol, 44%) de 2-[1-(3-bencil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-il)-2-metilpropil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (19) como un sólido blanco.

Etapa 10

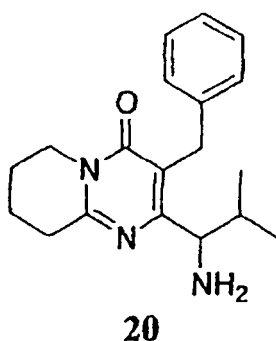
40

2-(1-amino-2-metilpropil)-3-bencil-6,7,8,9-tetrahidro-1H-pirido[1,2-a]-pirimidin-4-ona

45

50

55



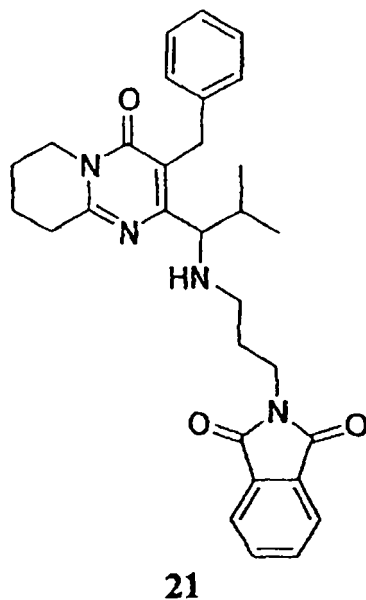
60

El producto de la Etapa 9 (19), 95 mg (0,22 mmol), se disolvió en 3 ml de etanol seco y luego se añadieron 50 µl (1,6 mmol) de hidrazina, y la mezcla de reacción agitó a temperatura ambiente durante 1 hora; luego se calentó a 40°C durante 2,5 horas. Se separó el precipitado por filtración y se lavó con acetato de etilo, eliminándose el disolvente por evaporación; resultaron 75 mg de 2-(1-amino-2-metilpropil)-3-bencil-6,7,8,9-tetrahidro-1H-pirido[1,2-a]-pirimidin-4-ona (20) en bruto. Este producto se purificó en columna de sílice, obteniéndose 42 mg (0,13 mmol, 63%) como un aceite transparente

65

Etapa 11

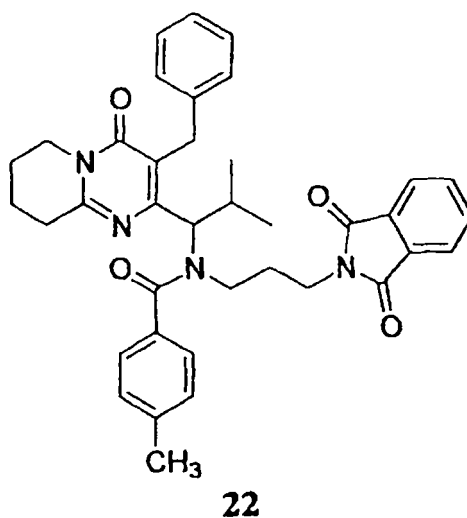
2-(3-[[1-(3-bencil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-il)-2-metilpropil]amino]propil)-1H-isoindol-1,3[2H]diona



42 mg (0,13 mmol) del producto de la Etapa 10 (20) se disolvieron en CH_2Cl_2 anhidro y seguidamente se añadió 3-aminopropionaldehído protegido con ftalimida (33 mg, 0,16 mmol) y acetoxiborohidruro sódico (37 mg, 0,18 mmol); finalmente se añadieron $10 \mu\text{l}$ (0,18 mmol) de ácido acético. Se dejó la mezcla de reacción en agitación durante 2,5 horas a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente, el producto se volvió a disolver en acetato de etilo y se lavó con solución saturada de NaHCO_3 y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró, luego se secó a alto vacío, resultando 63 mg (0,13 mmol, 94%) de 2-(3-[[1-(3-bencil-4-oxo-a]pirimidin-2-il)-2-metil-propil] amino}propil)-1H-isoindol-1,3[2H]diona (21) como un sólido blanco.

Etapa 12

N-[1-(3-bencil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-il)-2 metilpropil]-*N*-[3-(1,3-diazo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)propil]-4-metilbenzamida



63 mg (0,13 mmol) del producto de la Etapa 11 (21) se disolvieron en CH_2Cl_2 y seguidamente se añadieron $33 \mu\text{l}$ (0,25 mmol) de cloruro de 4-metilbenzoílo y $53 \mu\text{l}$ (0,38 mmol) de trietilamina. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La capa de acetato de etilo se lavó con solución saturada de NaHCO_3 y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El producto se purificó por cro-

ES 2 318 478 T3

matografía rápida, resultando 50 mg (0,08 mmol, 64%) de N-[1-(3-bencil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-il)-2-metilpropil]-N-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)propil]-4-metilbenzamida (22) como un sólido blanco.

5 Etapa 13

N-(3-aminopropil)-*N*-[1-(3-bencil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4-*H*-pirido-[1,2-*a*]pirimidin-2-il)-2-metilpropil]-4-metilbenzamida

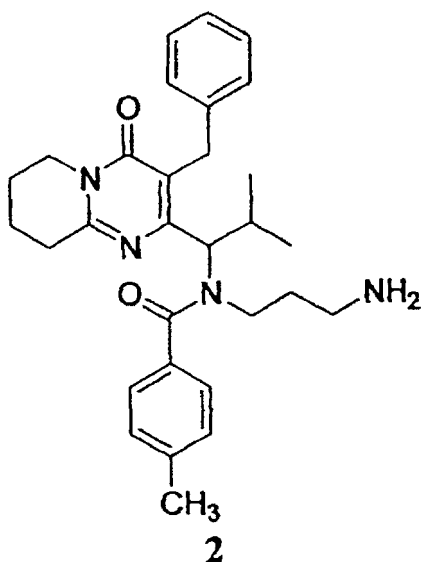
10

15

20

25

30



35

50 mg (0,08 mmol) del producto de la Etapa 12 (22) se disolvieron en 1 ml de etanol anhidro. Se añadieron 18 μ l (0,57 mmol) de hidrazina y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El precipitado se filtró a través de un filtro de PTFE y se lavó con acetato de etilo. Se evaporó el disolvente y el material en bruto se purificó por HPLC en fase inversa, resultando 11 mg (0,023 mmol) de *N*-(3-aminopropil)-*N*-[1-(3-bencil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4-*H*-pirido-1,2-*a*]pirimidin-2-il)-2-metilpropil]-4-metilbenzamida (2) como la sal de FTA.

40

(Esquema pasa a página siguiente)

45

50

55

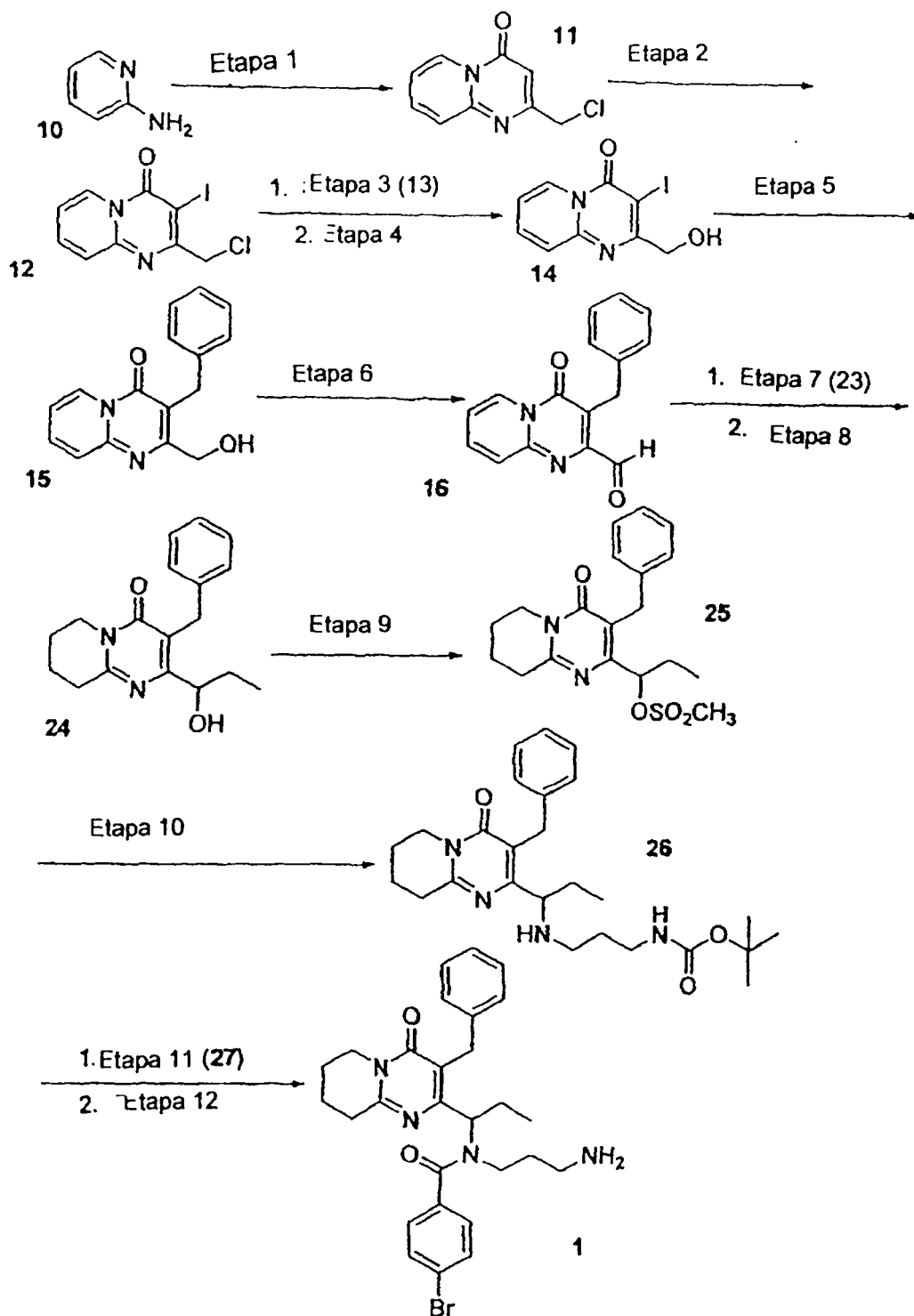
60

65

Ejemplo 2

N-(3-aminopropil)-*N*-[1-(3-bencil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4*H*-pirido-[1,2-*a*]pirimidin-2-il)propil]-4-bromobenzami-
da

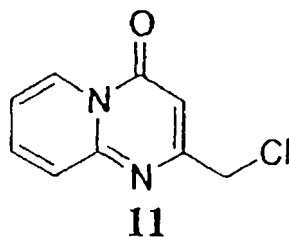
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



ES 2 318 478 T3

Etapa 1

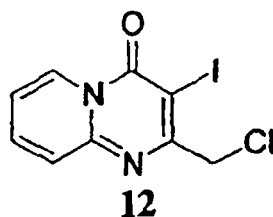
2-(clorometil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona



Se combinaron 15 g (159,4 mmol) de 2-aminopiridina (10) con aproximadamente 80 g de ácido polifosfórico y se calentó a 120°C para agitar. A la solución resultante se añadieron lentamente 30,5 ml (223,2 mmol) de 4-cloroacetato de etilo y se agitó a 120°C bajo nitrógeno durante 2 horas. La mezcla de reacción caliente se vertió luego en 1500 ml de agua-hielo y se agitó vigorosamente. Se separó la capa acuosa y se sometió a extracción con cloruro de metileno (6 X, aproximadamente 6 l). Se combinaron las capas orgánicas y la combinación se lavó con solución concentrada de NaHCO₃ y salmuera y se secó sobre MgSO₄ y carbón activo. Se eliminó el disolvente en vacío, obteniéndose 30,7 g (157,7 mmol, 99%) de 2-(clorometil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (11) como un sólido blanco.

Etapa 2

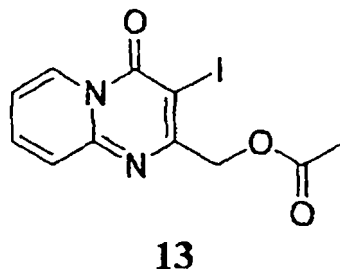
2-(clorometil)-3-yodo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona



Se agitó a 80°C bajo nitrógeno durante 16 horas una mezcla de 21,9 g (112,5 mmol) del producto de la Etapa 1 (11) y 38,9 g (168,8 mmol) de N-yodosuccinimida en 660 ml de acetonitrilo. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente y el acetonitrilo se eliminó en vacío. El sólido resultante se lavó con agua, solución saturada de Na₂O₃S₂, solución saturada de NaHCO₃, salmuera y se filtró. Después de secar durante la noche a 40°C a presión reducida se obtuvieron 29,8 g (92,9 mmol, 83%) de 2-(clorometil)-3-yodo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (12) como un sólido castaño claro.

Etapa 3

Acetato de (3-yodo-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-il)metilo



Se agitó a 40°C bajo nitrógeno durante 3 horas una mezcla de 20,0 g (62,4 mmol) del producto de la Etapa 2 (12) y 9,2 g (93,6 mmol) de acetato potásico en 200 ml de DMF. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente y la adición de agua en exceso causó la precipitación del producto. El producto se filtró, se lavó con agua (2 X) y se secó a presión reducida a 40°C durante la noche, resultando 19,4 g (56,4 mmol, 90%) de acetato de (3-yodo-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-il)metilo (13) como un sólido blanco.

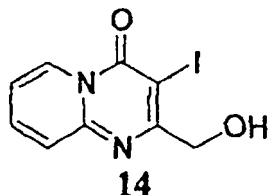
ES 2 318 478 T3

Etapa 4

2-(hidroximetil)-3-yodo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

5

10



15

Se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas una mezcla de 16,5 g (48,0 mmol) del producto de la Etapa 3 (13) y 13,3 g (96,0 mmol) de carbonato potásico en 300 ml de metanol. A la mezcla de reacción se añadió agua en exceso y la mezcla se sometió a extracción usando acetato de etilo (3 X). Se combinaron las capas orgánicas y la combinación se secó sobre $MgSO_4$ y carbón activo, y el disolvente se eliminó en vacío, obteniéndose 12 g (39,7 mmol, 83%) de 2-(hidroximetil)-3-yodo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (14) como un sólido blanco.

20

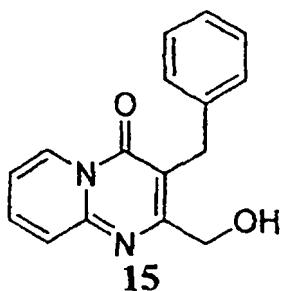
Etapa 5

3-bencil-2-(hidroximetil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

25

30

35



40

45

50

55

60

65

Se calentó a 80°C una mezcla de 4,0 g (13,24 mmol) del producto de la Etapa 4 (14), 1,0 g (1,32 mmol) del aducto dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno]paladio(II) diclorometano y 8,4 g (39,72 mmol) de K_3PO_4 en 30 ml de DMF. A la solución resultante se añadieron a gotas 40 ml (19,9 mmol) de B-bencil-9-BBN y se agitó a 80°C bajo nitrógeno durante 12 horas. Luego se enfrió la mezcla de reacción a 0°C y se añadió a la mezcla NaOH 1 N en exceso. Luego se añadió a la mezcla a 0°C H_2O_2 al 30% en exceso, lo que dio por resultado un desprendimiento significativo de gas. Se continuó agitando durante al menos una hora más o hasta que cesó el desprendimiento de gas. La mezcla se sometió a extracción con acetato de etilo (3 X) y se lavó con solución saturada de $Na_2O_3S_2$ y salmuera. Se combinaron las capas orgánicas, la combinación se secó sobre $MgSO_4$ y carbón activo y el disolvente se eliminó en vacío. El material resultante se sometió a cromatografía rápida en una columna de 10 cm. La elución con un gradiente de 100% de hexanos, 20% de acetato de etilo en hexanos, 33% de acetato de etilo en hexanos, 43% de acetato de etilo en hexanos, 50% de acetato de etilo en hexanos, 57% de acetato de etilo en hexanos, 67% de acetato de etilo en hexanos y 100% de acetato de etilo en hexanos dio 3,2 g (12,0 mmol, 91%) de 3-bencil-2-(hidroximetil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (15) como un sólido amarillo pálido.

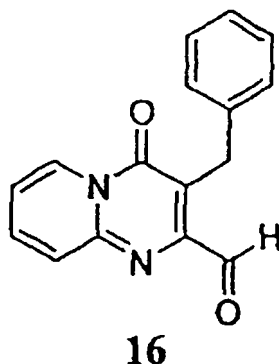
Etapa 6

3-bencil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carbaldehído

5

10

15



20

25

30

35

Se enfriaron a -78°C 26,5 ml (53,0 mmol) de cloruro de oxalilo en 40 ml de diclorometano. A la solución resultante se añadió una solución de 7,52 ml (105,9 mmol) de DMSO en 24 ml de diclorometano y se agitó a -78°C durante 1 hora. Luego se añadió una solución de 4,7 g (17,65 mmol) del producto de la Etapa 5 (15) en 60 ml de diclorometano y la mezcla resultante se agitó a -78°C durante 1 hora. Luego se añadieron 24,6 ml (176,5 mmol) de trietilamina y se agitó a -78°C durante una hora. Se dejó que la mezcla se calentara a 0°C y se agitó durante otra hora. Finalmente, se dejó que la mezcla se calentara a temperatura ambiente en el transcurso de una hora. A la mezcla de reacción se añadió agua en exceso y la mezcla se sometió a extracción (3 X) usando diclorometano. Se combinaron las capas orgánicas y la combinación se secó sobre MgSO_4 y carbón activo y se eliminó el disolvente en vacío. El material resultante se sometió a cromatografía rápida en una columna de 10 cm. La elución con un gradiente de 100% de hexanos, 20% de acetato de etilo en hexanos, 33% de acetato de etilo en hexanos, 43% de acetato de etilo en hexanos y 50% de acetato de etilo en hexanos dio 3,1 g (11,7 mmol, 67%) de 3-bencil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carbaldehído (16) como un sólido amarillo.

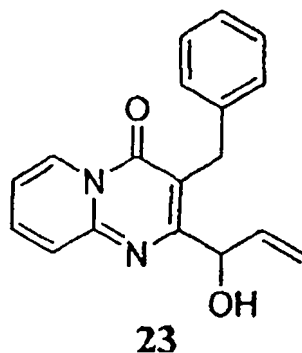
Etapa 7

3-bencil-2-(1-hidroxi-prop-2-enil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a] pirimidin-4-ona

40

45

50



55

60

Se enfrió a -78°C una mezcla de 2,5 g (9,5 mmol) del producto de la Etapa 6 (16) en 35 ml de THF. A la solución resultante se añadieron a gotas 11,4 ml (11,4 mmol) de bromuro de vinilmagnesio y se agitó a -78°C durante 3 horas. La reacción se apagó con solución saturada de NH_4Cl y la solución se sometió a extracción con acetato de etilo (4 X). Se combinaron las capas orgánicas, la combinación se secó sobre MgSO_4 y se eliminó el disolvente en vacío, obteniéndose 2,95 g de 3-bencil-2-(1-hidroxi-prop-2-enil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a] pirimidin-4-ona (23) como un aceite amarillo.

65

ES 2 318 478 T3

Etapa 8

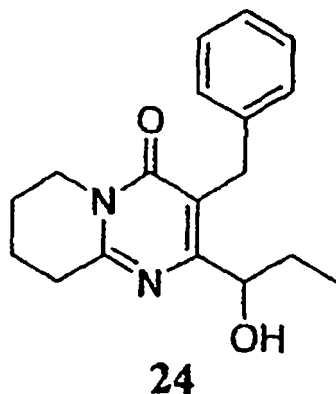
3-bencil-2-(1-hidroxipropil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

5

10

15

20



25

Se agitó en 5 ml de acetato de etilo una mezcla de 0,097 g (0,33 mmol) del producto de la Etapa 7 (23) y 0,02 g de paladio sobre carbón activo. Se equipó el matraz con un globo que contenía hidrógeno gas y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Luego la mezcla de reacción se filtró a través de celita y se lavó con acetato de etilo. La mezcla orgánica resultante se concentró, obteniéndose 0,084 g (0,28 mmol, 85%) de 3-bencil-2-(1-hidroxipropil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (24) como un aceite transparente.

30

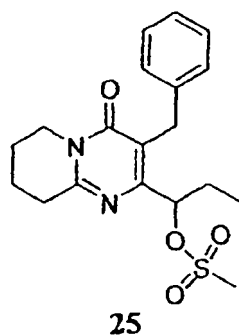
Etapa 9

1-(3-bencil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-il)propil-metanosulfonato

35

40

45



50

55

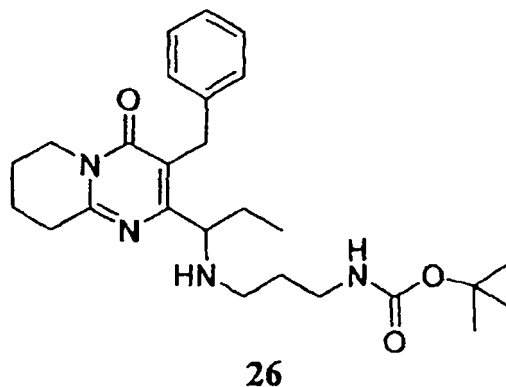
Se enfrió a 0°C una mezcla de 0,084 g (0,28 mmol) del producto de la Etapa 8 (24) y 0,08 ml (0,56 mmol) de trietilamina en 2,5 ml de DCM anhidro. Luego se añadieron a gotas 0,03 ml (0,34 mmol) de cloruro de metanosulfonilo y se dejó que la mezcla resultante se calentara a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se añadió DCM en exceso y la mezcla de reacción se lavó con agua, solución saturada de NaHCO₃ y salmuera. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄ y se eliminó el disolvente en vacío, obteniéndose 0,106 g (0,28 mmol, 100%) de 1-(3-bencil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-il)propil-metanosulfonato (25) como un aceite de color castaño.

60

65

Etapa 10

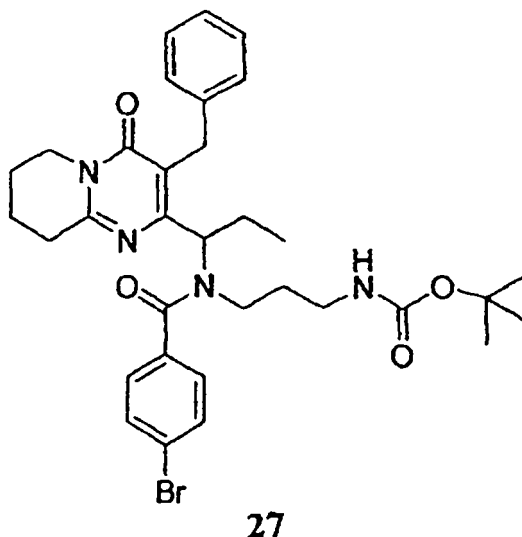
3-[[1-(3-bencil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-il)-propil]amino]propilcarbamato de t-butilo



Se agitó a 60°C bajo nitrógeno durante 24 horas una mezcla de 0,106 g (0,28 mmol) del producto de la Etapa 9 (25), 0,15 g (0,84 mmol) de 3-aminopropilcarbamato de t-butilo y 0,005 g (0,03 mmol) de yoduro potásico en 5 ml de DMF. Se apagó la reacción con agua, la mezcla se sometió a extracción con acetato de etilo (4 X), se combinaron las capas orgánicas, la combinación se lavó con solución saturada de NaHCO₃ y salmuera y se secó sobre MgSO₄. Se eliminó el disolvente en vacío y la mezcla de reacción en bruto se sometió a cromatografía rápida en una columna de 7 cm. La elución con un gradiente de 50% de acetato de etilo en hexanos, 100% de acetato de etilo, 3% de metanol y 0,1% de amoniaco en DCM, y 10% de metanol y 0,1% de amoniaco en DCM dio 0,019 g (0,04 mmol, 15%) de 3-[[1-(3-bencil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-il)-propil]amino]propilcarbamato de t-butilo (26) como un aceite transparente.

Etapa 11

3-[[1-(3-bencil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-il)-propil](4-bromobenzoil)amino]propilcarbamato de t-butilo



Se enfrió a 0°C una mezcla de 0,019 g (0,04 mmol) del producto de la Etapa 10 (26), 0,0005 g (0,004 mmol) de DMAP y 0,02 ml (0,12 mmol) de trietilamina en 2 ml de DCM anhidro. Luego se añadieron 0,03 g (0,12 mmol) de cloruro de 4-bromobenzoilo y se dejó calentar la mezcla resultante a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 3 horas se eliminó el disolvente en vacío y la mezcla resultante se sometió a cromatografía rápida en una columna de 5 cm. La elución con un gradiente de 20% de acetato de etilo en hexanos, 33% de acetato de etilo en hexanos, 50% de acetato de etilo en hexanos, 66% de acetato de etilo en hexanos y 100% de acetato de etilo en hexanos dio 0,013 g (0,02 mmol, 50%) de 3-[[1-(3-bencil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-il)propil](4-bromobenzoil)amino]propilcarbamato de t-butilo (27) como un aceite transparente.

Etapa 12

N-(3-aminopropil)-*N*-[1-3-bencil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4*H*-pirido-[1,2-*a*]pirimidin-2-il)propil]-4-bromoben-
zamida

5

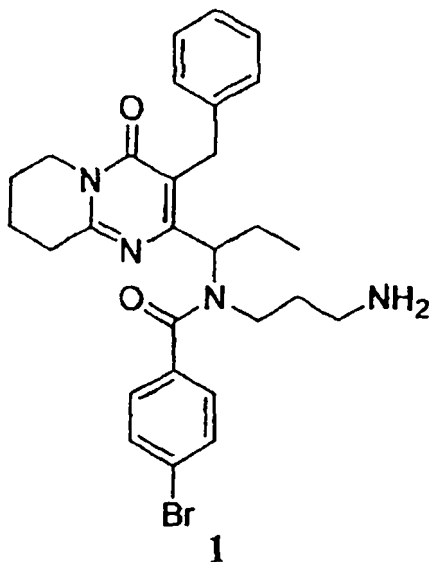
10

15

20

25

30



35

Se agitaron a temperatura ambiente durante 2 horas 0,013 g (0,02 mmol) del producto de la Etapa 11 (27) en 0,1 ml de ácido trifluoroacético y 1 ml de DCM. Se eliminó el disolvente en vacío y se obtuvieron 0,0058 g (0,01, 50%) de *N*-(3-aminopropil)-*N*-[1-3-bencil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4*H*-pirido-[1,2-*a*]pirimidin-2-il)propil]-4-bromobenzamida (1) como un sólido blanco.

40

(Esquema pasa a página siguiente)

45

50

55

60

65

Ejemplo 3

Síntesis de *N*-(3-metilaminopropil)-*N*-[1-(3-bencil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4*H*-pirido-[1,2-*a*]pirimidin-2-il)-2-metilpropil]-4-metilbenzamida

5

10

15

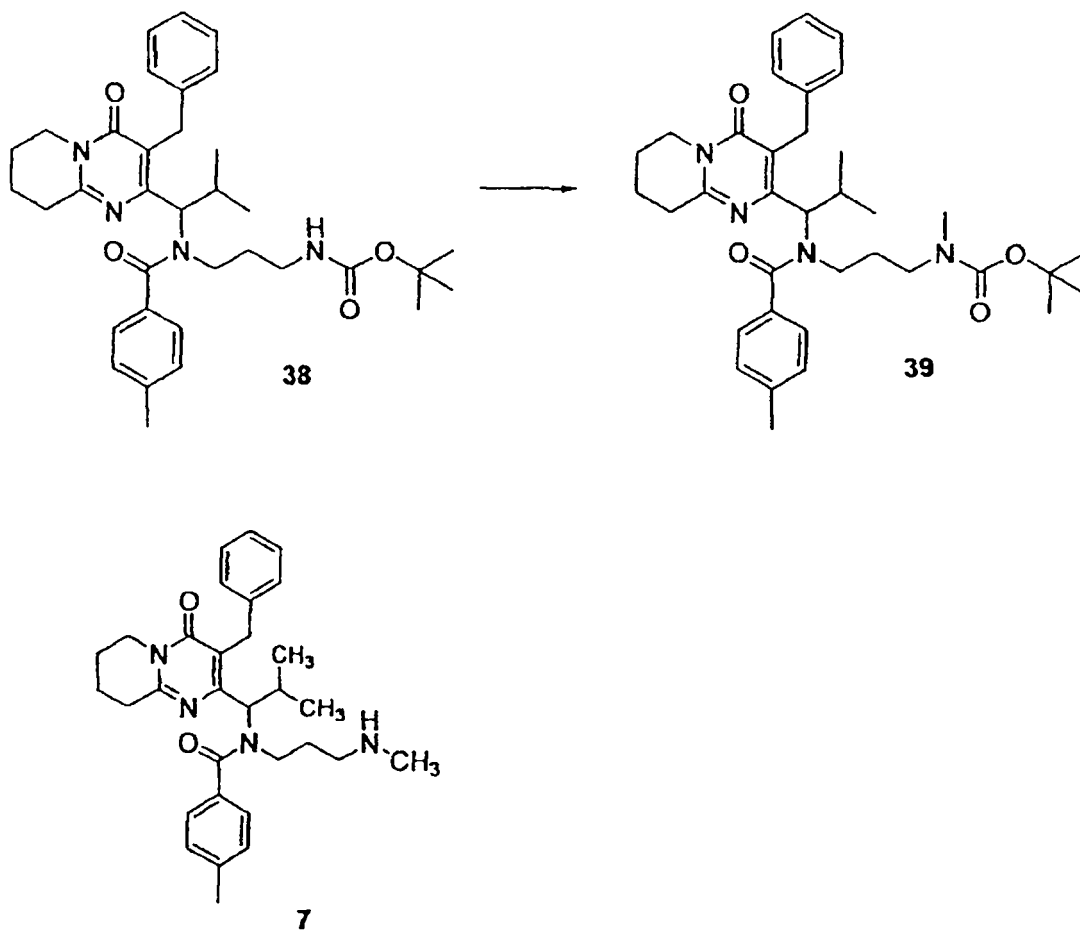
20

25

30

35

40



45 El compuesto 38 se sintetizó según un protocolo similar a los procedimientos detallados en la Etapa 3 del Ejemplo 2.

50 A un vial de reacción secado a la llama se añadieron 0,015 g (0,026 mmol) del compuesto 38, 0,002 ml (0,032 mmol) y 1 ml de DMF y se enfrió a 0°C. Luego se añadieron 0,001 g (0,042 mmol) y se dejó que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 1,5 horas. Se apagó la reacción con H₂O, se sometió a extracción con CH₂Cl₂ (3 X), se combinaron las capas orgánicas y la combinación se lavó con solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se eliminó en vacío. El material en bruto resultante se sometió a cromatografía rápida en columna y el producto se eluyó con un gradiente de hexanos, 20% de acetato de etilo en hexanos, 50% de acetato de etilo en hexanos y acetato de etilo, obteniéndose 0,01 g (0,017 mmol, 65%) del compuesto 39 como un aceite transparente.

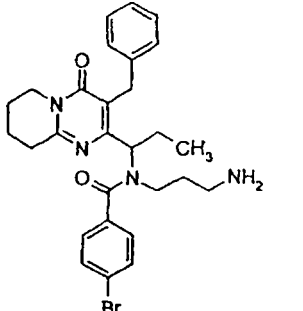
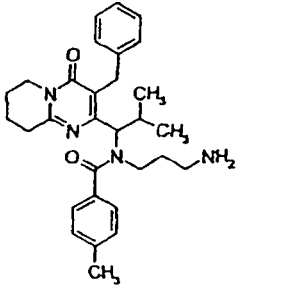
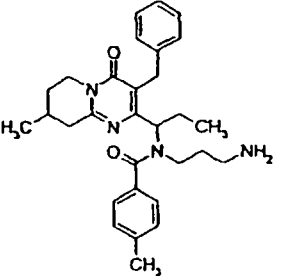
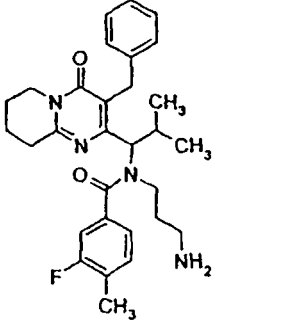
55

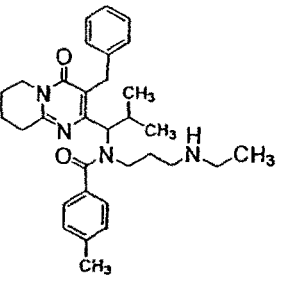
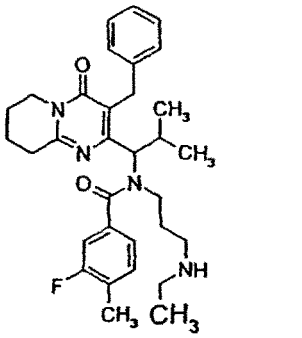
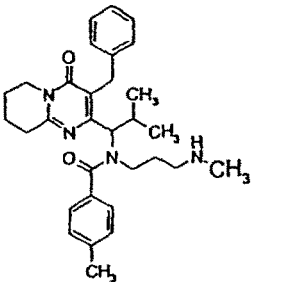
La eliminación del grupo boc se hizo por medios convencionales para que resultara el producto 7.

60 Los compuestos de la tabla siguiente se prepararon usando la metodología descrita en los ejemplos anteriores. Los materiales de partida usados en las síntesis son reconocibles por un experto en la técnica y se pueden adquirir comercialmente o preparar por procedimientos conocidos. Los compuestos se denominaron usando la versión 5.04 de ACD/Name Batch (Advanced Chemistry Development, Inc.; Toronto Ontario).

65

ES 2 318 478 T3

No.	Estructura	MH+	Nombre
1		539.3	N-(3-aminopropil)-N-[1-(3-bencil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-il)propil]-4-bromobenzamida
2		487.1	N-(3-aminopropil)-N-[1-(3-bencil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-il)metilpropil]-4-metilbenzamida
3		487.2	N-(3-aminopropil)-N-[1-(3-bencil-8-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-il)propil]-4-metilbenzamida
4		505.2	N-(3-aminopropil)-N-[1-(3-bencil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-il)-2-metilpropil]-3-fluoro-4-metilbenzamida

No.	Estructura	MH+	Nombre
5		515.2	N-(3-etilaminopropil)-N-[1-(3-bencil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-il)-2-metilpropil]-4-metilbenzamida
6		533.3	N-(3-etilaminopropil)-N-[1-(3-bencil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-il)-2-metilpropil]-3-fluoro-4-metilbenzamida
7		501.2	N-(3-metilaminopropil)-N-[1-(3-bencil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-il)-2-metilpropil]-4-metilbenzamida

Ejemplo 4

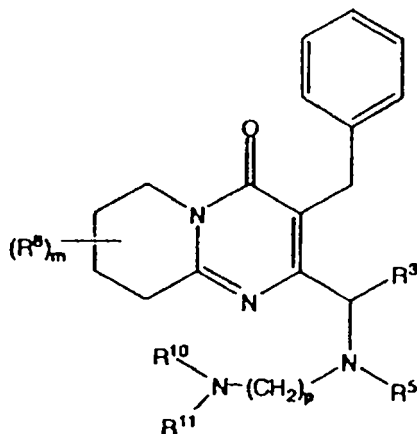
Ensayo para determinar la actividad de KSP

Este ejemplo proporciona un ensayo *in vitro* representativo para determinar la actividad de KSP *in vitro*. Se compararon de Cytoskeleton Inc. (Denver, Colorado, USA) microtúbulos obtenidos de cerebro bovino. Se clonó el dominio motor de KSP humana (Eg 5, KNSL 1), se expresó y se purificó a más de 95% de homogeneidad. Se adquirió Biomol Green de Affinity Research Products Ltd. (Matford Court, Exeter, Devon, Reino Unido). Los microtúbulos y la proteína motora de KSP (esto es, el dominio motor de KSP) se diluyeron en tampón de ensayo (Tris-HCl 20 mM (pH 7,5), MgCl₂ 1 mM, DTT 10 mM y 0,25 mg/ml de BSA) a una concentración final de 35 μg/ml de microtúbulos y 45 nM de KSP. La mezcla de microtúbulos/KSP se preincubó luego a 37°C durante 10 min para promover la unión de KSP a los microtúbulos.

A cada pocillo de la placa de ensayo (placa de 384 pocillos) que contenía 1,25 μl de inhibidor o compuesto a ensayar en DMSO (o DMSO solo en el caso de controles) se añadieron 25 μl de solución de ATP (ATP diluido a una concentración de 300 μM en tampón de ensayo) y 25 μl de la solución de microtúbulos/KSP antes descrita. Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 1 hora. Tras la incubación, a cada pocillo se añadieron 65 μl de Biomol Green (un colorante basado en verde de malaquita que detecta la liberación de fosfato inorgánico). Las placas se incubaron durante 5-10 min más y luego se determinó la absorbancia a 630 nm usando un lector de placas Victor II. La cuantía de la absorbancia a 630 nm correspondía a la actividad de KSP en las muestras. Se determinó luego la CI₅₀ de cada inhibidor o compuesto de ensayo sobre la base de la disminución de la absorbancia a 630 nm a cada concentración mediante regresión no lineal usando software XLFit para Excel o de análisis de datos Excel o Prisma por GraphPad Software Inc.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula:



5

10

15

20

25 en la que:

m es 0, 1, 2 o 3;

p es 1, 2, 3, o 4;

30

R³ se selecciona entre el grupo constituido por alquilo, alqueno, alquino, arilo y heterociclilo;

R⁵ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo, arilo, heterociclilo, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, heterocicliloxicarbonilo, amino-carbonilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo y heterociclilsulfonilo;

35

R⁸ se selecciona entre el grupo constituido por alquilo no sustituido, alquilo sustituido, arilo y heterociclilo;

R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

40

o sus sales o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables en los que el valor de CI₅₀ del compuesto es inferior o igual a 25 μM en relación a la proteína de huso de la quinesina.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que, cuando R³ es alquilo, se selecciona entre el grupo constituido por -CH(CH₃), CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH(CH₂CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -C(CH₂CH₃)₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH(CH₂CH₃)₂, -CH₂C(CH₃)₃, -CH₂C(CH₂CH₃)₃, -CH(CH₃)CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH₂CH(CH₂CH₃)₂, -CH₂CH₂C(CH₃)₃, -CH₂CH₂C(CH₂CH₃)₃, -CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)CH(CH₃)CH(CH₃)₂ y -CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)CH(CH₃)(CH₂CH₃).

45

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R³ es selecciona entre el grupo constituido por etilo, isopropilo, ciclopropilo, fenilo, tienilo y piridinilo.

50

4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que R³ es etilo o isopropilo.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R⁵ es arilcarbonilo o heterociclilcarbonilo.

55

6. El compuesto de la reivindicación 5, en el que R⁵ se selecciona entre el grupo constituido por benzoílo, 4-clorobenzoílo, 4-bromobenzoílo, 4-metil-benzoílo, 4-trifluorometilbenzoílo y 3-fluoro-4-metilbenzoílo.

7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que R⁵ se selecciona entre el grupo constituido por 4-bromobenzoílo, 4-metilbenzoílo y 3-fluoro-4-metil-benzoílo.

60

8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R⁸ es alquilo no sustituido o alquilo sustituido.

9. El compuesto de la reivindicación 8, en el que R⁸ es metilo.

65

10. El compuesto de la reivindicación 1, en el que m es 0 o 1.

ES 2 318 478 T3

11. El compuesto de la reivindicación 1, en el que p es 3
12. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R¹⁰ y R¹¹ son hidrógeno.
- 5 13. El compuesto de la reivindicación 1, en el que uno de R¹⁰ o R¹¹ es hidrógeno y el otro es alquilo.
14. El compuesto de la reivindicación 1, en el que uno de R¹⁰ o R¹¹ es hidrógeno y el otro es etilo o metilo.
15. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el valor de CI₅₀ del compuesto es inferior o igual a 10 μM.
- 10 16. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el valor de CI₅₀ del compuesto es inferior o igual a 1 μM.
17. Un compuesto seleccionado entre el grupo constituido por:
- 15 N-(3-aminopropil)-N-[1-(3-bencil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-il)propil]-4-bromobenzamida;
- N-(3-aminopropil)-N-[1-(3-bencil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-il)-2-metilpropil]-4-metilbenzamida;
- 20 N-(3-aminopropil)-N-[1-(3-bencil-8-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-il)propil]-4-metilbenzamida;
- N-(3-aminopropil)-N-[1-(3-bencil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-il)-2-metilpropil]-3-fluoro-4-metilbenzamida;
- 25 N-(3-etilaminopropil)-N-[1-(3-bencil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido-[1,2-a]pirimidin-2-il)-2-metilpropil]-4-metilbenzamida;
- N-(3-etilaminopropil)-N-[1-(3-bencil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido-[1,2-a]pirimidin-2-il)-2-metilpropil]-3-fluoro-4-metilbenzamida y
- 30 N-(3-metilaminopropil)-N-[1-(3-bencil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido-[1,2-a]pirimidin-2-il)-2-metilpropil]-4-metilbenzamida,
- 35 en el que el valor de CI₅₀ del compuesto es inferior o igual a 25 μM en relación a la proteína de huso de quinesina.
18. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 40 19. La composición de la reivindicación 18 que además comprende como mínimo un agente adicional para el tratamiento del cáncer.
20. La composición de la reivindicación 18, en la que el agente adicional para el tratamiento del cáncer se selecciona entre el grupo constituido por irinotecán, topotecán, gemcitabina, imatinib, trastuzumab, 5-fluoroacilo, leucovorina, carboplatino, cisplatino, docetaxel, paclitaxel, tezacitabina, ciclofosfamida, alcaloides de la vinca, antraciclinas, rituximab y trastuzumab.
- 45 21. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 para la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno mediado, al menos en parte, por una proteína de huso de quinesina.
- 50 22. El uso de la reivindicación 21, en el que el trastorno es una enfermedad proliferativa celular.
23. El uso de la reivindicación 22, en el que la enfermedad proliferativa celular es cáncer.
- 55 24. El uso de la reivindicación 23, en el que el cáncer se selecciona entre el grupo constituido por cáncer de pulmón y bronquios; de próstata, de mama; de páncreas; de colon y de recto; de tiroides; de estómago, de hígado y de conducto biliar intrahepático; de riñón y de pelvis renal; de vejiga urinaria, de cuerpo uterino; de cervix uterino; de ovario; mieloma múltiple; de esófago; leucemia mieloide aguda; leucemia mieloide crónica; leucemia linfocítica; leucemia mieloide; de cerebro; de la cavidad oral y de faringe; de laringe; del intestino delgado; linfoma no de Hodgkin; melanoma y adenoma vellosa de colon.
- 60 25. El uso de la reivindicación 21, que además comprende administrar al paciente mamífero un agente adicional para el tratamiento del cáncer.
- 65 26. El uso de la reivindicación 25, en el que el agente adicional para el tratamiento del cáncer se selecciona entre el grupo constituido por irinotecán, topotecán, gemcitabina, imatinib, trastuzumab, 5-fluoroacilo, leucovorina, carboplatino, cisplatino, docetaxel, paclitaxel, tezacitabina, ciclofosfamida, alcaloides de la vinca, antraciclinas, rituximab y trastuzumab.