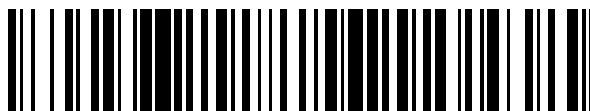


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 403 206**

51 Int. Cl.:

**A61P 35/00** (2006.01) **C07D 471/04** (2006.01)  
**A61K 31/4745** (2006.01)  
**A61K 31/519** (2006.01)  
**A61K 31/437** (2006.01)  
**A61K 31/444** (2006.01)  
**A61K 31/496** (2006.01)  
**A61K 31/4985** (2006.01)  
**A61K 31/5025** (2006.01)  
**C07D 471/02** (2006.01)  
**C07D 487/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2006 E 06845939 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.01.2013 EP 1973545**

54 Título: **Compuestos bicíclicos de heteroarilo**

30 Prioridad:

**23.12.2005 US 754000 P**  
**23.12.2005 US 753962 P**  
**03.01.2006 US 756089 P**  
**08.05.2006 US 798472 P**  
**25.07.2006 US 833191 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**16.05.2013**

73 Titular/es:

**ARIAD PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)**  
**26 LANDSDOWNE STREET**  
**CAMBRIDGE, MA 02139-4234, US**

72 Inventor/es:

**ZOU, DONG;**  
**HUANG, WEI-SHENG;**  
**THOMAS, R. MATHEW;**  
**ROMERO, JAN ANTOINETTE C.;**  
**QI, JIWEI;**  
**WANG, YIHAN;**  
**ZHU, XIAOTIAN;**  
**SHAKESPEARE, WILLIAM C.;**  
**SUNDARAMOORTHY, RAJESWARI;**  
**METCALF, CHESTER A., III;**  
**DALGARNO, DAVID C. y**  
**SAWYER, TOMI K.**

74 Agente/Representante:

**PÉREZ BARQUÍN, Eliana**

**ES 2 403 206 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos bicíclicos de heteroarilo

## 5 Antecedentes de la invención

Las proteínas cinasas son una gran familia de proteínas que desempeñan un papel fundamental en la regulación de una amplia variedad de procesos celulares. Una lista parcial, no limitante, de estas cinasas, incluye abl, Akt, bcr-abl, Blk, Brk, c-kit, c-met, c-src, CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9, CDK10, cRaf1, CSK, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, Erk, Pak, fes, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, Fgr, fit-1, Fps, Frk, Fyn, Hck, IGF-1R, INS-R, Jak, KDR, Lck, Lyn, MEK, p38, PDGFR, PIK, PKC, PYK2, ros, tie, tie2, TRK y Zap70. Se ha relacionado la actividad de proteínas cinasa anómala con varios trastornos, que van desde enfermedades que no son potencialmente mortales tales como la psoriasis hasta enfermedades extremadamente graves tales como los cánceres.

En vista del gran número de proteínas cinasas y enfermedades asociadas, hay una necesidad existente desde siempre de proporcionar inhibidores nuevos selectivos para diversas proteínas cinasas que podrían ser útiles en el tratamiento de enfermedades relacionadas.

Esta invención se refiere a una familia nueva de compuestos de heteroarilo acetilénicos y su uso en el tratamiento de cánceres, trastornos óseos, trastornos metabólicos, trastornos inflamatorios y otras enfermedades.

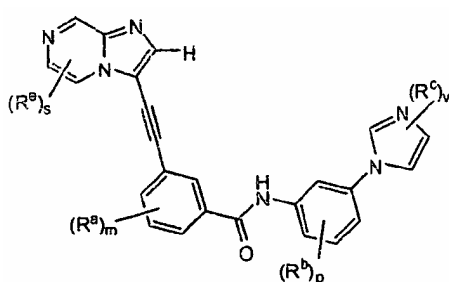
El documento WO 2005/060969 A1 divulga pirimidinas con actividad Tie (TEK). Los documentos WO 2004/058776 A1 y WO 2005/060970 A1 también se refieren a compuestos para su uso como un inhibidor de cinasa del receptor Tie2 en animales homeotermos tales como el ser humano.

## Descripción de la invención

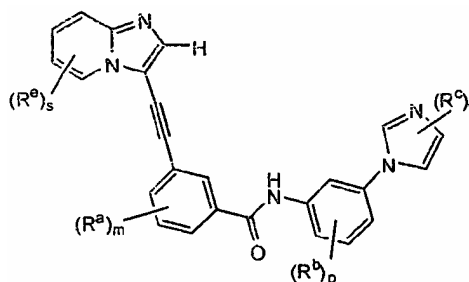
## 1. Descripción general de compuestos de la invención

Los compuestos de la presente invención tienen una amplia variedad de actividades biológicas y farmacológicas útiles, lo que permite su uso en composiciones farmacéuticas y procedimientos para tratar una variedad de enfermedades, incluidos, p. ej., trastornos metabólicos, enfermedades óseas (p. ej., osteoporosis, enfermedad de Paget, etc.), inflamación (incluida la artritis reumatoide, entre otros trastornos inflamatorios) y cáncer (incluidos tumores sólidos y leucemias, especialmente los mediados por una o más cinasas tales como Src o kdr, o por la desregulación de una cinasa tal como Abl y variantes mutantes de la misma), incluidos, entre otros, casos avanzados y casos que son resistentes o refractarios a uno o más tratamientos distintos.

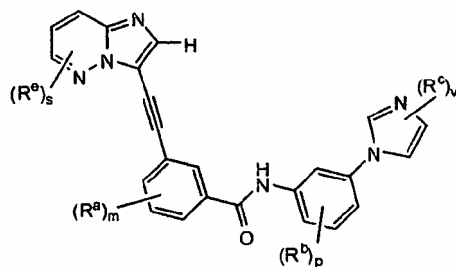
Los compuestos de la invención son compuestos de fórmula IIa, IIb, IIc, IIIa, IIIb y IIIc:



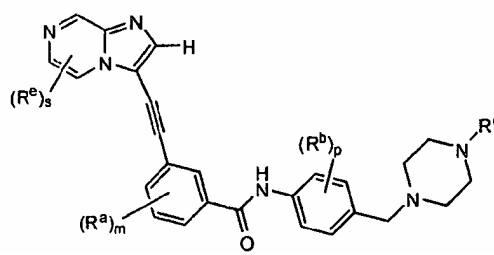
Fórmula IIa



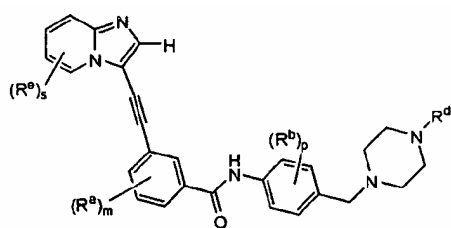
Fórmula IIb



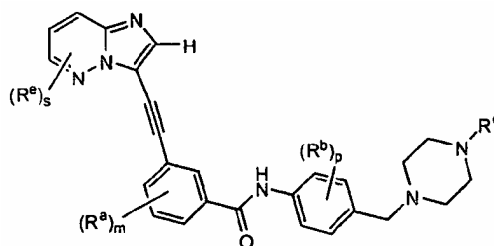
Fórmula IIc



Fórmula IIIa



Fórmula IIIb



Fórmula IIIc

en las que:

5 cada aparición de  $R^a$  y  $R^b$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, -CN, -NO<sub>2</sub>, -R<sup>4</sup>, -OR<sup>2</sup>, -NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, -C(O)YR<sup>2</sup>, -OC(O)YR<sup>2</sup>, -NR<sup>2</sup>C(O)YR<sup>2</sup>, -SC(O)YR<sup>2</sup>, -NR<sup>2</sup>C(=S)YR<sup>2</sup>, -OC(=S)YR<sup>2</sup>, -C(=S)YR<sup>2</sup>, -YC(=NR<sup>3</sup>)YR<sup>2</sup>, -YP(=O)(YR<sup>4</sup>)(YR<sup>4</sup>), -Si(R<sup>2</sup>)<sub>3</sub>, -NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, -S(O)<sub>r</sub>R<sup>2</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> y -NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>;

10 cada aparición de  $R^c$  y  $R^e$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, =O, -CN, -NO<sub>2</sub>, -R<sup>4</sup>, -OR<sup>2</sup>, -NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, -C(O)YR<sup>2</sup>, -OC(O)YR<sup>2</sup>, -NR<sup>2</sup>C(O)YR<sup>2</sup>, -SC(O)YR<sup>2</sup>, -NR<sup>2</sup>C(=S)YR<sup>2</sup>, -OC(=S)YR<sup>2</sup>, -C(=S)YR<sup>2</sup>, -YC(=NR<sup>3</sup>)YR<sup>2</sup>, -YP(=O)(YR<sup>4</sup>)(YR<sup>4</sup>), -Si(R<sup>2</sup>)<sub>3</sub>,

-NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, -S(O)<sub>r</sub>R<sup>2</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> y -NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>;

15  $R^d$  se selecciona de entre H, halo, =O, -CN, -NO<sub>2</sub>, -R<sup>4</sup>, -OR<sup>2</sup>, -NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, -C(O)YR<sup>2</sup>, -OC(O)YR<sup>2</sup>, -NR<sup>2</sup>C(O)YR<sup>2</sup>, -SC(O)YR<sup>2</sup>, -NR<sup>2</sup>C(=S)YR<sup>2</sup>, -OC(=S)YR<sup>2</sup>, -C(=S)YR<sup>2</sup>, -YC(=NR<sup>3</sup>)YR<sup>2</sup>, -YP(=O)(YR<sup>4</sup>)(YR<sup>4</sup>), -Si(R<sup>2</sup>)<sub>3</sub>;

cada Y es independientemente un enlace, -O-, -S- o -NR<sup>3</sup>-;

20  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  se seleccionan independientemente de entre H, alquilo C<sub>1-8</sub>, alquenilo C<sub>2-8</sub>, alquinilo C<sub>2-8</sub>, cicloalquilo C<sub>3-13</sub>, cicloalquenilo C<sub>3-13</sub>, cicloalquinilo C<sub>3-13</sub>, arilo, heterocíclico y heteroarilo;

25 de forma alternativa,  $R^2$  y  $R^3$  tomados conjuntamente con el átomo al que están unidos, forman un anillo parcialmente saturado o insaturado de 5 o 6 miembros, que puede estar opcionalmente sustituido y que contiene 0-2 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S(O)<sub>r</sub>;

30 cada aparición de  $R^4$  se selecciona independientemente de entre alquilo C<sub>1-8</sub>, alquenilo C<sub>2-8</sub>, alquinilo C<sub>2-8</sub>, cicloalquilo C<sub>3-13</sub>, cicloalquenilo C<sub>3-13</sub>, cicloalquinilo C<sub>5-13</sub>, arilo, heterocíclico y heteroarilo;

35 cada uno de los restos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heterocíclico y heteroarilo está opcionalmente sustituido;

m es 0, 1, 2, 3 o 4;

35 p es 0, 1, 2, 3 o 4;

r es 0, 1 o 2;

s es 0, 1, 2, 3 o 4; y

40 v es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

45 en las que cada sustituyente para un átomo de carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo y para un átomo de carbono de un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo o heterocíclico no aromático se selecciona de entre halógeno (F, Cl, Br o I), -CN, -R<sup>4</sup>, -OR<sup>4</sup>, -S(O)<sub>r</sub>R<sup>2</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, -NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, -(CO)YR<sup>2</sup>, -O(CO)YR<sup>2</sup>, -NR<sup>2</sup>(CO)YR<sup>2</sup>, -S(CO)YR<sup>2</sup>, -NR<sup>2</sup>C(=S)YR<sup>2</sup>, -OC(=S)YR<sup>2</sup>, -C(=S)YR<sup>2</sup>, -COCOR<sup>2</sup>, -COMCOR<sup>2</sup> (donde M es un grupo alquilenilo de 1-6 carbonos), -YP(=O)(YR<sup>4</sup>)(YR<sup>4</sup>), -Si(R<sup>2</sup>)<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>2</sup> y -NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>;

50 y en el caso de un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo o heterocíclico no aromático, seleccionándose también los sustituyentes de entre =O, =S, =NH, =NNR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, =NNHC(O)R<sup>2</sup>, =NNHCO<sub>2</sub>R<sup>2</sup> y =NNHSO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>;

y seleccionándose los sustituyentes en nitrógeno de entre R<sup>4</sup>, -NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, -C(=O)R<sup>2</sup>, -C(=O)OR<sup>2</sup>; -C(=O)SR<sup>2</sup>, -C(=O)NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, -C(=NR<sup>2</sup>)NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, -C(=NR<sup>2</sup>)OR<sup>2</sup>, -C(=NR<sup>2</sup>)R<sup>3</sup>, -COCOR<sup>2</sup>, -COMCOR<sup>2</sup> (donde M es un grupo alquilenilo

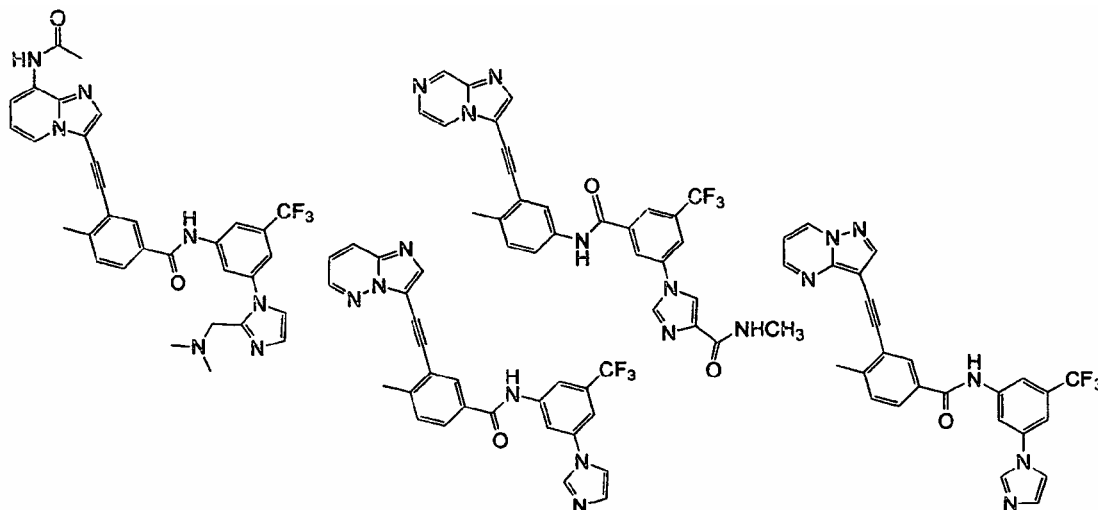
de 1-6 carbonos), -CN, -SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, S(O)R<sup>3</sup>, -P(=O)(YR<sup>2</sup>)(YR<sup>2</sup>), -NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup> y -NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>.

o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de las mismas.

- 5 Las definiciones anteriores se explican con más detalle y se ejemplifican a continuación y se aplican a todas las apariciones subsiguientes excepto en la medida en que se especifique lo contrario.

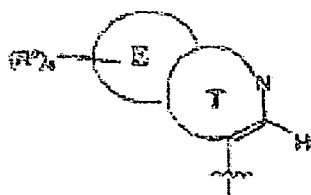
2. Clases de compuestos caracterizadas y su uso, en general

- 10 Los ejemplos ilustrativos de compuestos de la invención incluyen:



- 15 Los compuestos de interés incluyen, entre otros, compuestos de fórmula IIa, IIb y IIc en los que el anillo de imidazol está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R<sup>c</sup>. De especial interés son los compuestos de esta subclase en los que el anillo de imidazol lleva un solo grupo R<sup>c</sup> de alquilo inferior (p. ej., metilo).

De especial interés es la clase de compuestos de fórmula III en los que el anillo T tiene la siguiente estructura:

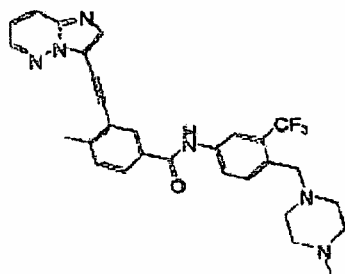


20

en la que las variables definidas anteriormente, p. ej., R<sup>e</sup>, s, y el anillo E, son como se define anteriormente.

Los ejemplos de compuestos de la invención incluyen el siguiente:

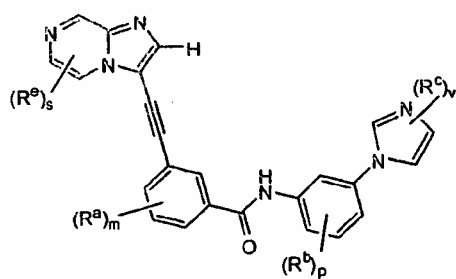
25



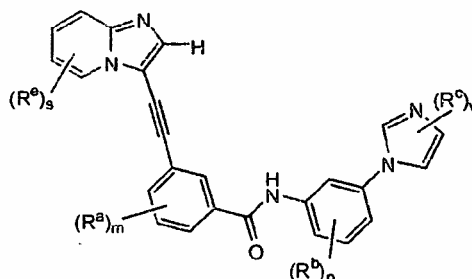
30

Los compuestos de interés incluyen, entre otros, compuestos de fórmula IIIa, IIIb y IIIc en los que el anillo de piperazina está sustituido en el nitrógeno con R<sup>d</sup>. De especial interés actualmente son los compuestos de esta subclase en los que R<sup>d</sup> es un alquilo inferior sustituido o no sustituido (es decir, de 1-6 carbonos) como se ilustra por restos N-metilpiperazina en algunos de los ejemplos anteriores.

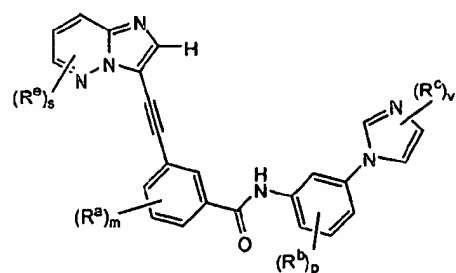
Los compuestos de la invención son compuestos de fórmulas IIa, IIb, IIc, IIIa, IIIb y IIIc:



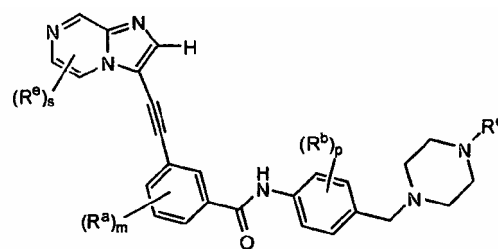
Fórmula IIa



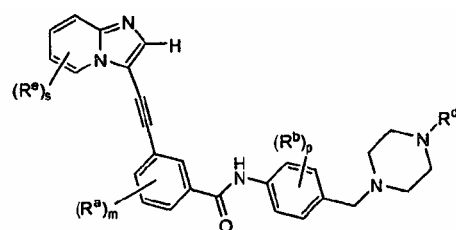
Fórmula IIb



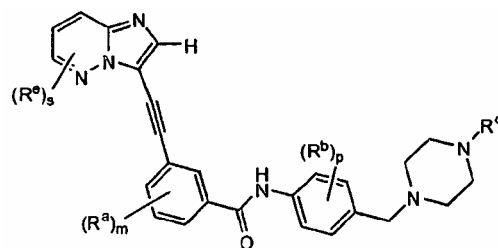
Fórmula IIc



Fórmula IIIa



Fórmula IIIb



Fórmula IIIc

5 en las que las variables definidas anteriormente, p. ej.,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ ,  $R^e$ , m y p, son como se define anteriormente, en la parte 1, y s es un número entero de 0 a 4.

Un subconjunto de interés incluye compuestos de fórmulas IIa, IIb y IIc en las que s es 0; m, p y v son 1; y  $R^a$  es  $CH_3$ ,  $R^b$  es  $CF_3$  y  $R^c$  es metilo.

10 Otro incluye compuestos de fórmulas IIIa, IIIb y IIIc en los que s es 0; m y p son 1; y  $R^a$  es  $CH_3$ ,  $R^b$  es  $CF_3$  y  $R^d$  es  $CH_3$  o  $CH_2CH_2OH$ .

Los compuestos de esta invención de especial interés incluyen aquellos con una o más de las siguientes características:

15 - un peso molecular de menos de 1000, preferentemente menos de 750 y más preferentemente menos de 600 unidades de masa (sin incluir el peso de ninguna especie de solvatación o cocrystalización, de ningún contraión en el caso de una sal); o

20 - actividad inhibitoria contra una cinasa natural o mutante (especialmente un mutante clínicamente relevante), especialmente una cinasa de la familia Src tal como Src, Yes, Lyn o Lck; un VEGF-R tal como VEGF-R1 (Flt-1), VEGF-R2 (kdr), o VEGF-R3; un PDGF-R; una cinasa Abl u otra cinasa de interés con un valor de CI50 de 1  $\mu M$  o menos (determinado usando cualquier ensayo de inhibición de cinasas científicamente aceptable), preferentemente con una CI50 de 500 nM o mejor, y de forma óptima con un valor de CI50 de 250 nM o mejor; o

25 - actividad inhibitoria contra una cinasa dada con un valor de CI50 al menos 100 veces más bajo que su valor de CI50 para otras cinasa de interés; o

30 - actividad inhibitoria contra Src y kdr con un valor de CI50 de 1  $\mu M$  o mejor contra cada una; o

- un efecto citotóxico o inhibidor del crecimiento en líneas de células cancerosas mantenidas *in vitro*, o en estudios en animales usando un modelo de xenoinjerto de células cancerosas científicamente aceptable, (son especialmente preferentes los compuestos de la invención que inhiben la proliferación de células K562 en cultivo con una potencia al menos tan grande como el Gleevec, preferentemente con una potencia al menos dos veces la del Gleevec y más preferentemente con una potencia al menos 10 veces la del Gleevec, determinada por estudios comparativos).

También se proporciona una composición que comprende al menos un compuesto de la invención o una sal, hidrato u otro solvato del mismo, y al menos un excipiente o aditivo farmacéuticamente aceptable. Estas composiciones se pueden administrar a un sujeto que las necesite para inhibir el crecimiento, desarrollo y/o metástasis de cánceres, incluidos tumores sólidos (p. ej., cánceres de mama, colon, pancreático, del SNC y de cabeza y cuello, entre otros) y diversas formas de leucemia, incluidos otros cánceres y leucemias que son resistentes a otro tratamiento, incluidos los resistentes a tratamiento con Gleevec u otro inhibidor de cinasas, y, en general, para el tratamiento y la profilaxis de enfermedades o afecciones no deseables mediadas por una o más cinasas que se inhiben por un compuesto de la presente invención.

El uso de los compuestos de la presente invención para el tratamiento del cáncer implica administrar (como monoterapia o en combinación con uno o más agentes antineoplásicos distintos, uno o más agentes para mejorar los efectos secundarios, radiación, etc.) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención a un ser humano o animal que lo necesite con el fin de inhibir, ralentizar o invertir el crecimiento, desarrollo o diseminación del cáncer, incluidos tumores sólidos u otras formas de cáncer tales como leucemias, en el receptor. Esta administración constituye un procedimiento para el tratamiento o profilaxis de enfermedades mediadas por una o más cinasas que se inhiben por uno de los compuestos divulgados o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos. La "administración" de un compuesto de la presente invención engloba el suministro a un receptor de un compuesto del tipo descrito en el presente documento, o un profármaco u otro derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, usando cualquier formulación o vía de administración adecuadas, como se analiza en el presente documento. Típicamente el compuesto se administra una o más veces al mes, frecuentemente una o más veces a la semana, p. ej. diariamente, en días alternos, 5 días/semana, etc. Las administraciones oral e intravenosa son de especial interés actualmente.

La expresión "derivado farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, indica cualquier sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o cualquier otro aducto o derivado que, tras su administración a un paciente, puede proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto como se describe en el presente documento de otro modo, o un metabolito o residuo (PM > 300) del mismo.

Un aspecto importante de la presente invención es un compuesto para su uso en el tratamiento del cáncer. En otros puntos del presente documento se indican diversos cánceres que se pueden tratar de este modo e incluyen, entre otros, cánceres que son o se han hecho resistentes a otro agente antineoplásico tal como Gleevec, Iressa, Tarceva o uno de los otros agentes indicados en el presente documento. Se puede proporcionar tratamiento en combinación con uno o más tratamientos contra el cáncer distintos, que incluyen cirugía, radioterapia (p. ej., radiación gamma, radioterapia con haz de neutrones, radioterapia con haz de electrones, tratamiento con protones, braquirradioterapia e isótopos radioactivos sistémicos, etc.), tratamiento endocrino, modificadores de la respuesta biológica (p. ej., interferones, interleucinas y factor de necrosis tumoral (TNF), por mencionar algunos), hipertermia, crioterapia, agentes para atenuar cualquier efecto adverso (p. ej., antieméticos) y otros fármacos quimioterápicos contra el cáncer. El/los otro(s) agente(s) se puede(n) administrar usando una formulación, vía de administración y pauta de dosificación iguales o diferentes de las usadas con el compuesto de la presente invención.

Estos otros fármacos incluyen, pero sin limitación, uno o más de los siguientes: un agente alquilante o intercalante antineoplásico (p. ej., mecloretamina, clorambucilo, ciclofosfamida, melfalán e ifosfamida); antimetabolito (p. ej., metotrexato); antagonista de purina o antagonista de pirimidina (p. ej., 6-mercaptopurina, 5-fluorouracilo, citarabina y gemcitabina); toxina antimitótica (p. ej., vinblastina, vincristina, vinorelbina y paclitaxel); podofilotoxina (p. ej., etopósido, irinotecán, topotecán); antibiótico (p. ej., doxorubicina, bleomicina y mitomicina); nitrosourea (p. ej., carmustina, lomustina); ion inorgánico (p. ej., cisplatino, carboplatino, oxaliplatino u oxiplatino); enzima (p. ej., asparaginasa); hormona (p. ej., tamoxifeno, leuprolida, flutamida y megestrol); inhibidor del mTOR (p. ej., sirolimus (rapamicina), temsirolimus (CCI779), everolimus (RAD001), AP23573 u otros compuestos divulgados en la patente de EE. UU. N.º 7.091.213); inhibidor del complejo endopeptidásico multicatalítico (tal como Velcade, otro inhibidor del complejo endopeptidásico multicatalítico (véase p. ej., el documento WO 02/096933) u otro inhibidor del NF-κB, incluido, p. ej., un inhibidor de la IκK); otros inhibidores de cinasas (p. ej., un inhibidor de Src, BRC/Abl, kdr, fit3, aurora-2, glucógeno sintasa cinasa 3 ("GSK-3"), EGF-R cinasa (p. ej., Iressa, Tarceva, etc.), VEGF-R cinasa, PDGF-R cinasa, etc.); un anticuerpo, receptor soluble u otro antagonista de receptor contra un receptor u hormona implicado en un cáncer (incluidos receptores tales como EGFR, ErbB2, VEGFR, PDGFR e IGF-R; y agentes tales como Herceptin, Avastin, Erbitux, etc.); etc. Para un análisis más exhaustivo de tratamientos contra el cáncer actualizados véase <http://www.nci.nih.gov/>, una lista de los fármacos oncológicos aprobados por la FDA en <http://www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe.htm> y The Merck Manual, decimoséptima edición, 1999, cuyos contenidos totales se incorporan en el presente documento por referencia. En otros puntos del presente documento se indican ejemplos de otros agentes terapéuticos e incluyen, entre otros, Zylprim, alemtuzmab, altretamina, amifostina, nastrozol, anticuerpos contra el antígeno de membrana específico de próstata (tales como MLN-591,

MLN591RL y MLN2704), trióxido arsénico, bexaroteno, bleomicina, busulfán, capecitabina, obleas de Gliadel, celecoxib, clorambucilo, gel de cisplatino-epinefrina, cladribina, citarabina liposomal, daunorrubicina liposomal, daunorrubicina, daunomicina, dexrazoxano, docetaxel, doxorrubicina, solución B de Elliott, epirubicina, estramustina, fosfato de etopósido, etopósido, exemestano, fludarabina, 5-FU, fulvestrant, gemcitabina, 5  
 5 gemtuzumab-ozogamicina, acetato de goserelina, hidroxiourea, idarrubicina, idarrubicina, idamicina, ifosfamida, mesilato de imatinib, irinotecán (u otro inhibidor de topoisomerasas, incluidos anticuerpos tales como MLN576 (XR11576)), letrozol, leucovorina, leucovorina levamisol, daunorrubicina liposomal, melfalán, L-PAM, mesna, metotrexato, metoxsaleno, mitomicina C, mitoxantrona, MLN518 o MLN608 (u otros inhibidores del receptor tirosina  
 10 cinasa flt-3, PDGF-R o c-kit), itoxantrona, paclitaxel, pegademasa, pentostatina, porfímero de sodio, rituximab (RITUXAN®), talco, tamoxifeno, temozolamida, tenipósido, VM-26, topotecán, toremifeno, 2C4 (u otro anticuerpo que interfiera con la señalización mediada por HER2), tretinoína, ATRA, valrubicina, vinorelbina o pamidronato, zoledronato u otro bisfosfonato.

En el presente documento se describe la preparación de un compuesto de cualquiera de las fórmulas IIa, IIb, IIc, IIIa, IIIb, IIIc o de cualquier otro de los compuestos de la presente invención. 15

La invención también comprende el uso de un compuesto de la invención o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento bien de forma aguda o crónica del cáncer (incluidos leucemias y tumores sólidos, primarios o metastásicos, incluidos cánceres  
 20 tales como los indicados en otros puntos del presente documento que son resistentes o refractarios a uno o más tratamientos distintos). Los compuestos de la presente invención son útiles en la fabricación de un medicamento antineoplásico. Los compuestos de la presente invención también son útiles en la fabricación de un medicamento par atenuar o evitar trastornos a través de la inhibición de una o más cinasa tales como Src, kdr, abl, etc.

Otros trastornos que se pueden tratar con un compuesto de la presente invención incluyen trastornos metabólicos, trastornos inflamatorios y osteoporosis y otros trastornos óseos. En estos casos, se puede usar el compuesto de la presente invención como monoterapia o se puede administrar conjuntamente con la administración de otro fármaco para el trastorno, p. ej., un bisfosfonato en el caso de la osteoporosis u otras enfermedades relacionadas con los  
 25 huesos.

La presente invención engloba además una composición que comprende un compuesto de la invención, que incluye un compuesto de cualquiera de las clases o subclases descritas, incluidos los de cualquiera de las fórmulas indicadas anteriormente, entre otros, preferentemente en una cantidad terapéuticamente eficaz, junto con al menos un excipiente, adyuvante o diluyente farmacéuticamente aceptable. 30

Los compuestos de la presente invención también son útiles como estándares y reactivos para caracterizar diversas cinasas, especialmente, pero sin limitación, las cinasas de las familias kdr y Src, así como para estudiar el papel de estas cinasas en fenómenos biológicos y patológicos; para estudiar rutas de transducción de señales intracelulares mediadas por estas cinasas, para la evaluación comparativa de nuevos inhibidores de cinasas; y para estudiar  
 35 diversos cánceres en líneas celulares y modelos animales.

### 3. Definiciones

En la lectura del presente documento, se aplican la siguiente información y definiciones, a menos que se indique lo contrario. Además, a menos que se indique lo contrario, todas las apariciones de un grupo funcional se escogen independientemente, como se recuerda al lector en algunos casos mediante el uso de una barra diagonal o una virgulilla para indicar simplemente que las dos apariciones pueden ser iguales o diferentes (p. ej., R, R', R", o Y, Y', Y", etc.). 45

Se pretende que el término "alquilo" incluya grupos hidrocarburo saturados lineales (es decir, no ramificados o acíclicos), ramificados, que están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos funcionales. En la presente invención los grupos "alquilo" contienen de uno a ocho, y preferentemente de uno a seis, átomos de carbono. Se pretende que alquilo C<sub>1-6</sub> incluya grupos alquilo C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> y C<sub>6</sub>. Alquilo inferior se refiere a grupos alquilo que contienen de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, terc-pentilo, hexilo, isohexilo, etc. El alquilo puede estar sustituido o no sustituido. Los grupos alquilo sustituidos ilustrativos incluyen, pero sin limitación, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 3-fluoropropilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, bencilo, bencilo sustituido, fenetilo, fenetilo sustituido, etc. 50

El término "alcoxi" representa un grupo alquilo como se define anteriormente con el número indicado de carbonos unidos a través de un puente de oxígeno. Por ejemplo, "alcoxi" se refiere a grupos -O-alquilo, en los que el grupo alquilo contiene de 1 a 8 átomos de carbono de configuración lineal o ramificada. Los ejemplos de "alcoxi" incluye, pero sin limitación, metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, t-butoxi, n-butoxi, s-pentoxi y similares. 55

Se pretende que "haloalquilo" incluya hidrocarburos saturados de cadena tanto ramificada como lineal que tiene uno o más carbonos sustituidos con un halógeno. Los ejemplos de haloalquilo incluyen, pero sin limitación, 60

trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo y similares.

Se pretende que el término "alqueno" incluya cadenas de hidrocarburo de configuración lineal o ramificada que tienen uno o más dobles enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena o ciclo. En la presente invención, "alqueno" se refiere a grupos que tienen de dos a ocho, frecuentemente de dos a seis átomos de carbono. Por ejemplo, "alqueno" se puede referir a prop-2-enil, but-2-enil, but-3-enil, 2-metilprop-2-enil, hex-2-enil, hex-5-enil, 2,3-dimetilbut-2-enil y similares. Además, los grupos alqueno pueden estar sustituidos o no sustituidos.

Se pretende que el término "alquino" incluya cadenas de hidrocarburo de configuración lineal o ramificada, que tienen uno o más triples enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. En la presente invención, grupos "alquino" se refiere a grupos que tienen de dos a ocho, preferentemente de dos a seis carbonos. Los ejemplos de "alquino" incluyen, pero sin limitación, prop-2-inilo, but-2-inilo, but-3-inilo, pent-2-inilo, 3-metilpent-4-inilo, hex-2-inilo, hex-5-inilo, etc. Además, los grupos alquino pueden estar sustituidos o no sustituidos.

"Cicloalquilo" significa cualquier grupo hidrocarburo cíclico o policíclico estable de desde 3 hasta 13 átomos de carbono, todos los cuáles están saturados. Los ejemplos de estos cicloalquilos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, norbornilo, [2.2.2]bicyclooctano, [4.4.0]bicyclodecano y similares, que, opcionalmente, pueden estar sustituidos. El término "cicloalquilo" se puede usar de forma intercambiable con el término "carbociclo".

"Cicloalqueno" significa cualquier grupo hidrocarburo cíclico o policíclico estable de desde 3 hasta 13 átomos de carbono, preferentemente desde 5 hasta 8 átomos de carbono, que contiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono insaturados que pueden aparecer en cualquier punto a lo largo del ciclo. Los ejemplos de estos cicloalquenos incluyen, pero sin limitación, ciclohexeno, ciclohexeno y similares.

"Cicloalquino" significa cualquier grupo hidrocarburo cíclico o policíclico estable de desde 5 hasta 13 átomos de carbono, que contiene uno o más triples enlaces carbono-carbono insaturados que pueden aparecer en cualquier punto a lo largo del ciclo. Opcionalmente, cicloalqueno y cicloalquino pueden estar sustituidos.

Como se usa en el presente documento, "heterociclo", "heterociclo" o "heterocíclico" se refiere a sistemas de anillo no aromáticos que tienen de cinco a catorce átomos de anillo, preferentemente de cinco a diez, en los que uno o más carbonos de anillo, preferentemente de uno a cuatro, se reemplazan cada uno por un heteroátomo tal como N, O o S. Los ejemplos no limitantes de anillos heterocíclicos incluyen 3-1H-benzimidazol-2-ona, 2-oxo-benzimidazol-3-ilo (1-sustituido), 2-tetrahidrofuranilo, 3-tetrahidrofuranilo, 2-tetrahidrotiofeno, 3-tetrahidrotiofeno, 2-morfolinilo, 3-morfolinilo, 4-morfolinilo, 2-tiomorfolinilo, 3-tiomorfolinilo, 4-tiomorfolinilo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, 4-tiazolidinilo, diazolonilo, diazolonilo N-sustituido, 1-ftalimidinilo, benzoxanilo, benzopirrolidinilo, benzopiperidinilo, benzoxolanilo, benzotiolanilo y benzotianilo. También se incluyen en el alcance del término "heterociclo" o "heterocíclico", como se usa en el presente documento, un grupo en el que un anillo no aromático que contiene un heteroátomo está condensado con uno o más anillos aromáticos o no aromáticos, tal como en un indolinilo, cromanilo, fenantridinilo o tetrahydroquinolinilo, donde el radical o punto de unión está en el anillo no aromático que contiene un heteroátomo. El término "heterociclo", "heterociclo" o "heterocíclico", ya sea saturado o parcialmente insaturado, también se refiere a anillos que están opcionalmente sustituidos.

El término "arilo", usado solo o como parte de un resto mayor como en "aralquilo", "aralcoxi" o "ariloxialquilo", se refiere a grupos de anillo aromático que tienen de seis a catorce átomos de anillo, tales como fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 1-antracilo y 2-antracilo. Un anillo de "arilo" puede contener uno o más sustituyentes. El término "arilo" se puede usar de forma intercambiable con el término "anillo de arilo". "Arilo" también incluye sistemas de anillo aromáticos policíclicos condensados en los que un anillo aromático está condensado con uno o más anillos. Los ejemplos de grupos de anillo de arilo útiles incluyen fenilo, hidroxifenilo, halofenilo, alcoxifenilo, dialcoxifenilo, trialcoxifenilo, alquilendioxifenilo, naftilo, fenantrilo, antrilo, fenantro y similares, así como 1-naftilo, 2-naftilo, 1-antracilo y 2-antracilo. También se incluye en el alcance del término "arilo", como se usa en el presente documento, un grupo en el que un anillo aromático está condensado con uno o más anillos no aromáticos, tal como en un indanilo, fenantridinilo o tetrahidronaftilo, donde el radical o punto de unión está en el anillo aromático.

El término "heteroarilo" como se usa en el presente documento se refiere a restos heterocíclicos y poliheterocíclicos, aromáticos, estables que tienen 5-14 átomos de anillo. Los grupos heteroarilo pueden estar sustituidos o no sustituidos y pueden comprender uno o más anillos. Los ejemplos de anillos de heteroarilo típicos incluyen grupos de anillo monocíclicos de 5 miembros tales como tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, furilo, isotiazolilo, furazanilo, isoxazolilo, tiazolilo y similares; grupos monocíclicos de 6 miembros tales como piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo y similares; y grupos de anillo policíclicos tales como benzo[b]tienilo, nafto[2,3-b]tienilo, tiantrenilo, isobenzofuranilo, cromenilo, xantenilo, fenoxatienilo, indolizínilo, isoindolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, benzotiazol, bencimidazol, tetrahydroquinolina, cinolinilo, pteridinilo, carbazolilo, beta-carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, perimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, isotiazolilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo y similares (véase, p. ej. Katritzky, Handbook of



Heterocyclic Chemistry). Otros ejemplos específicos de anillos de heteroarilo incluyen 2-furanilo, 3-furanilo, N-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-oxadiazolilo, 5-oxadiazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-pirimidilo, 3-piridazinilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 5-tetrazolilo, 2-triazolilo, 5-triazolilo, 2-tienilo, 3-tienilo, carbazolilo, bencimidazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, indolilo, quinolinilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, benzooxazolilo, bencimidazolilo, isoquinolinilo, indolilo, isoindolilo, acridinilo o benzoisoxazolilo. Los grupos de heteroarilo incluyen además un grupo en el que un anillo heteroaromático está condensado con uno o más anillos aromáticos o no aromáticos donde el radical o punto de unión está en el anillo heteroaromático. Los ejemplos incluyen tetrahydroquinolina, tetrahydroisoquinolina y pirido[3,4-d]pirimidinilo, imidazo[1,2-a]pirimidilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[1,2-c]pirimidilo, pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazinilo, pirazolo[1,5-c]pirimidilo, imidazo[1,2-b]piridazinilo, imidazo[1,5-a]pirimidilo, pirazolo[1,5-b][1,2,4]triazina, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalilo, imidazotriazinilo, pirrolo[2,3-d]pirimidilo, triazolopirimidilo, piridopirazinilo. El término "heteroarilo" también se refiere a anillos que están opcionalmente sustituidos. El término "heteroarilo" se puede usar de forma intercambiable con el término "anillo de heteroarilo" o el término "heteroaromático".

Un grupo arilo (incluida la porción de arilo de un resto aralquilo, aralcoxi o ariloxialquilo y similares) o grupo heteroarilo (incluida la porción de heteroarilo de un resto heteroaralquilo o heteroarilalcoxi y similares) puede contener uno o más sustituyentes. Los sustituyentes adecuados del átomo de carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo se seleccionan del grupo que consiste en halógeno (F, Cl, Br o I), -CN, -R, -OR, -S(O)<sub>r</sub>R, (en el que r es un número entero de 0, 1 o 2), -SO<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, -NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, -(CO)YR<sup>2</sup>, -O(CO)YR<sup>2</sup>, -NR<sup>2</sup>(CO)YR<sup>2</sup>, -S(CO)YR<sup>2</sup>, -NR<sup>2</sup>C(=S)YR<sup>2</sup>, -OC(=S)YR<sup>2</sup>, -C(=S)YR<sup>2</sup> (en los que cada aparición de Y es independientemente -O-, -S-, -NR<sup>3</sup>- o un enlace químico; -(CO)YR<sup>2</sup> engloba por tanto -C(=O)R<sup>2</sup>, -C(=O)OR<sup>2</sup> y -C(=O)NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>); -COCOR<sup>2</sup>, -COMCOR<sup>2</sup> (donde M es un grupo alquilo de 1-6 carbonos), -YP(=O)(YR<sup>4</sup>)(YR<sup>4</sup>) (incluidos, entre otros, -P(=O)(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>), -Si(R<sup>2</sup>)<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>2</sup> y -NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>. Para ilustrar adicionalmente, los sustituyentes en los que Y es -NR<sup>3</sup> incluyen por tanto, entre otros, -NR<sup>3</sup>C(=O)R<sup>2</sup>, -NR<sup>3</sup>C(=O)NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, -NR<sup>3</sup>C(=O)OR<sup>2</sup> y -NR<sup>3</sup>C(=NH)NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>. Los sustituyentes R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, en cada aparición, se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, arilo, heteroarilo, heterocíclico, y los propios sustituyentes R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> (y R<sup>4</sup>) pueden estar sustituidos o no sustituidos. Los ejemplos de sustituyentes permitidos en R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> incluyen, entre otros, grupos amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, halógeno, alquilo, alqueno, alquino, alquino, arilo, heteroarilo, carbociclo, heterociclo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquilaminocarboniloxi, dialquilaminocarboniloxi, nitro, ciano, carboxi, alcocarbonilo, alquilcarbonilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi. Los ejemplos ilustrativos adicionales incluyen OH protegido (tal como aciloxi), fenilo, fenilo sustituido, -O-fenilo, -fenilo-O-(sustituido), -bencilo, bencilo sustituido, -O-fenetilo (es decir, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), -fenetilo-O-(sustituido). Las ilustraciones no limitantes de un resto R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> o R<sup>4</sup> sustituido incluyen haloalquilo y trihaloalquilo, alcohalquilo, haloalquilo, -M-heteroarilo, -M-heterociclo, -M-arilo, -M-OR<sup>2</sup>, -M-SR<sup>2</sup>, -M-NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, -M-OC(O)NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, -M-C(=NR<sup>2</sup>)NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, -M-C(=NR<sup>2</sup>)OR<sup>3</sup>, -M-P(O)R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, Si(R<sup>2</sup>)<sub>3</sub>, -M-NR<sup>2</sup>C(O)R<sup>3</sup>, -M-NR<sup>2</sup>C(O)OR<sup>2</sup>, -M-C(O)R<sup>2</sup>, -M-C(=S)R<sup>2</sup>, -M-C(=S)NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, -M-C(O)NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, -M-C(O)NR<sup>2</sup>-M-NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, -M-NR<sup>2</sup>C(NR<sup>3</sup>)NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, -M-NR<sup>2</sup>C(S)NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, -M-S(O)<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -M-C(O)R<sup>3</sup>, -M-OC(O)R<sup>3</sup>, -M-C(O)SR<sup>2</sup>, -M-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, -C(O)-M-C(O)R<sup>2</sup>, -MCO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, -MC(=O)NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, -M-C(=NH)NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> y -M-OC(=NH)NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> (en los que M es un grupo alquilo de 1-6 carbonos).

Algunos ejemplos más específicos incluyen, pero sin limitación, clorometilo, triclorometilo, trifluorometilo, metoxietilo, alcohalquilo, haloalquilo, -CH<sub>2</sub>-heterociclo, -CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OC(O)NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-heterociclo, -C(=S)CH<sub>3</sub>, -C(=S)NH<sub>2</sub>, -C(=NH)NH<sub>2</sub>, -C(=NH)OEt, -C(O)NH-ciclopropilo, C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-heterociclo, -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, -C(O)CH<sub>2</sub>-heterociclo, -CH<sub>2</sub>C(O)NHCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>P(O)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> y similares.

Por tanto, un grupo alifático, es decir, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino o heterocíclico no aromático puede contener también uno o más sustituyentes. Los ejemplos de sustituyentes adecuados en grupos de este tipo incluyen los enumerados anteriormente para los átomos de carbono de un grupo arilo o heteroarilo y además incluyen los siguientes sustituyentes para un átomo de carbono saturado: =O, =S, =NH, =NNR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, =NNHC(O)R<sup>2</sup>, =NNHCO<sub>2</sub>R<sup>2</sup> o =NNHSO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, en los que R<sup>2</sup> en cada aparición es independientemente H, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, arilo, heteroarilo, heterocíclico.

Los ejemplos ilustrativos de sustituyentes en un grupo alifático, heteroalifático o heterocíclico incluyen grupos amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, halógeno, alquilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquilaminocarboniloxi, dialquilaminocarboniloxi, alcoxi, nitro, -CN, carboxi, alcocarbonilo, alquilcarbonilo, -OH, haloalcoxi o haloalquilo.

Los sustituyentes ilustrativos en un nitrógeno, p. ej., en un anillo de arilo, heteroarilo o heterocíclico no aromático, incluyen R<sup>4</sup>, -NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, -C(=O)R<sup>2</sup>, -C(=O)OR<sup>2</sup>, -C(=O)SR<sup>2</sup>, -C(=O)NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, -C(=NR<sup>2</sup>)NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, -C(=NR<sup>2</sup>)OR<sup>2</sup>, -C(=NR<sup>2</sup>)R<sup>3</sup>, -COCOR<sup>2</sup>, -COMCOR<sup>2</sup>, -CN, -SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, S(O)R<sup>3</sup>, -P(=O)(YR<sup>4</sup>)(YR<sup>4</sup>), -NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup> y -NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, en los que cada aparición de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, arilo, heteroarilo, heterocíclico.

La presente invención engloba sólo las combinaciones de sustituyentes y variables que dan como resultado un

compuesto estable o químicamente viable. Un compuesto estable o un compuesto químicamente viable es uno que tiene una estabilidad suficiente para permitir su preparación y detección. Los compuestos preferentes de la presente invención son lo suficientemente estables como para no modificarse sustancialmente cuando se mantienen a una temperatura de 40 °C o menos, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana.

Determinados compuestos de la presente invención pueden existir en formas tautómeras, y la presente invención incluye todas esas formas tautómeras de esos compuestos, a menos que se especifique lo contrario.

A menos que se indique lo contrario, se pretende que las estructuras representadas en el presente documento también incluyan todas las formas estereoquímicas de la estructura; es decir, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico. Por tanto, los isómeros estereoquímicos sencillos, así como las mezclas enantiómeras y diastereómeras de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención. Por tanto, la presente invención engloba cada diastereómero o enantiómero sustancialmente libre de otros isómeros (>90 %, y preferentemente >95 %, libre de otros estereoisómeros en una base molar) así como una mezcla de estos isómeros.

Se pueden obtener isómeros ópticos en particular mediante resolución de las mezclas racémicas de acuerdo con procedimientos convencionales, p. ej., por formación de sales diastereoisómeras, mediante tratamiento con un ácido o base ópticamente activo. Son ejemplos de ácidos apropiados el ácido tartárico, diacetiltartárico, dibenzoiltartárico, ditoluoiltartárico y canforsulfónico y después la separación de la mezcla de diastereoisómeros por cristalización seguida de liberación de las bases ópticamente activas de estas sales. Un procedimiento diferente para la separación de isómeros ópticos implica el uso de una columna de cromatografía quiral escogida de forma óptima para aumentar al máximo la separación de los enantiómeros. Otro procedimiento más implica la síntesis de moléculas diastereoisómeras covalentes haciendo reaccionar los compuestos de la invención con un ácido ópticamente puro en una forma activada o un isocianato ópticamente puro. Se pueden separar los diastereoisómeros sintetizados por medios convencionales tales como cromatografía, destilación, cristalización o sublimación, y se pueden hidrolizar después para proporcionar el compuesto enantiómicamente puro.

Se pueden obtener compuestos de la invención ópticamente activos usando materiales de partida activos. Estos isómeros pueden estar en forma de un ácido libre, una base libre, un éster o una sal.

Los compuestos de la presente invención pueden existir en forma radiomarcada, es decir, dichos compuestos pueden contener uno o más átomos que contienen una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o el número másico que se encuentra habitualmente en la naturaleza. Los radioisótopos de hidrógeno, carbono, fósforo, flúor y cloro incluyen  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{43}\text{F}$  y  $^{36}\text{Cl}$  respectivamente. Los compuestos de la presente invención que contienen esos radioisótopos y/u otros radioisótopos de otros átomos están dentro del alcance de la presente invención. Los radioisótopos de hidrógeno tritio, es decir,  $^3\text{H}$ , y carbono-14, es decir,  $^{14}\text{C}$ , son particularmente preferentes por su facilidad de preparación y detectabilidad.

En general, se pueden preparar compuestos radiomarcados de la presente invención mediante procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica. De forma conveniente, se pueden preparar estos compuestos radiomarcados llevando a cabo los procedimientos divulgados en el presente documento, excepto por la sustitución de un reactivo no radiomarcado por un reactivo radiomarcado fácilmente disponible.

#### 4. Visión general de la síntesis

El profesional tiene una literatura bien establecida de transformaciones heterocíclicas y otras químicas pertinentes, tecnologías de recuperación y purificación en las que basarse, en combinación con la información contenida en los ejemplos siguientes, como guía para estrategias sintéticas, grupos protectores y otros materiales y procedimientos útiles para la síntesis, recuperación y caracterización de los compuestos de la presente invención, incluidos compuestos que contienen las diversas opciones para  $\text{R}^a$ ,  $\text{R}^b$ ,  $\text{R}^c$ ,  $\text{R}^d$  y  $\text{R}^e$ . Las siguientes referencias, y las referencias citadas en ellas, pueden ser de especial interés: los documentos WO 01/27109, WO 02/066478, WO 02/30428, WO 02/080911, WO 02/080914, WO 2004/033453, WO 2004/035578, WO 2004/23972, WO 2005/105798, US 2003/0119842, US 2004/0023972, US 2004/0122044, US 2004/0142961, US 2005/0239822, US 6420365 y US 6703404 se refieren a la preparación de imidazo[1,2-a]piridinas; los documentos WO 05/030218 y WO 03/022850 se refieren a imidazo[1,2-a]pirimidinas; los documentos WO 05/047290, WO 03/089434 y US 6589952 se refieren a imidazopirazininas, los documentos WO 04/011466 y US 5145850 se refieren a la preparación de imidazo[1,2-b]piridazinas; y los documentos WO 05/070431, WO 96/35690 y WO 04/089471 se refieren a pirazolo[1,5-a]pirimidinas.

Se pueden usar diversos enfoques sintéticos para producir los compuestos descritos en el presente documento, incluidos los enfoques representados esquemáticamente a continuación. El profesional apreciará que se pueden usar grupos protectores en estos enfoques. Los "grupos protectores" son restos que se usan para bloquear temporalmente la reacción química en un sitio potencialmente reactivo (p. ej., una amina, hidroxil, tiol, aldehído, etc.) de forma que se pueda llevar a cabo una reacción de forma selectiva en otro sitio en un compuesto multifuncional. En realizaciones preferentes, un grupo protector reacciona selectivamente con un buen rendimiento para dar un

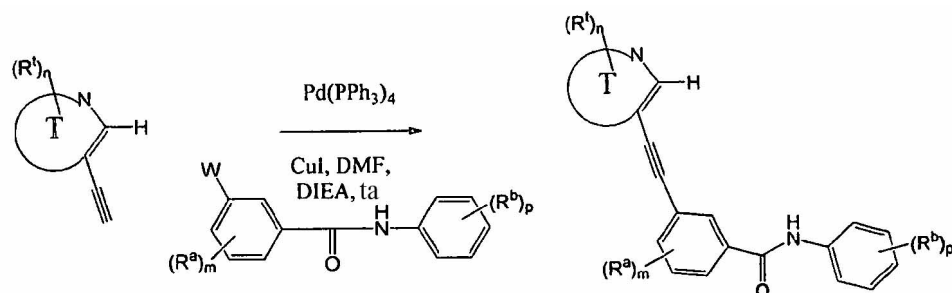
sustrato protegido que es adecuado para las reacciones planeadas; se debería poder eliminar el grupo protector de forma selectiva con un buen rendimiento con reactivos fácilmente disponibles, preferentemente no tóxicos que no atacan indebidamente los demás grupos funcionales presentes; preferentemente, el grupo protector forma un derivado fácilmente separable (más preferentemente sin generar centros estereógenos nuevos); y, preferentemente, el grupo protector tiene un mínimo de funcionalidad adicional para evitar la complicación de más sitios de reacción. En la técnica se conoce una amplia variedad de grupos protectores y estrategias, reactivos y condiciones para incorporarlos y eliminarlos. Véase, p. ej., "Protective Groups in Organic Synthesis" Tercera ed. Greene, T.W. y Wuts, P.G., Eds., John Wiley & Sons, Nueva York: 1999. Para información básica adicional sobre metodologías de grupos protectores (materiales, procedimientos y estrategias para protección y desprotección) y otras transformaciones de química sintética útiles en la producción de los compuestos descritos en el presente documento, véanse en R. Larock, Comprehensive organic Transformations, VCH Publishers (1989); T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª Ed., John Wiley and Sons (1999); L. Fieser y M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); y L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995).

Asimismo, se pueden escoger reactivos enriquecidos en un isótopo deseado, p. ej. deuterio en lugar de hidrógeno, para crear compuestos de la presente invención que contengan este/estos isótopo(s). Los compuestos que contienen deuterio en lugar de hidrógeno en una o más posiciones, o que contienen diversos isótopos de C, N, P y O, se engloban en la presente invención y se pueden usar, por ejemplo, para estudiar el metabolismo y/o la distribución tisular de los compuestos o para modificar la velocidad o la ruta del metabolismo u otros aspectos del funcionamiento biológico.

Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar usando los procedimientos descritos a continuación, junto con procedimientos sintéticos conocidos en la técnica de la química orgánica sintética, o mediante una variación de los mismos, como apreciará el experto en la técnica. Los procedimientos preferentes incluyen, pero sin limitación, los descritos a continuación. Las reacciones se realizan en un disolvente apropiado para los reactivos y materiales empleados y adecuado para la transformación que se esté efectuando. Los expertos en la técnica de la síntesis orgánica entenderán que la funcionalidad presente en la molécula debería ser consistente con las transformaciones propuestas. En ocasiones, esto requerirá algo de juicio para modificar el orden de las etapas sintéticas o para seleccionar un esquema de procedimiento en particular sobre otro, de nuevo con el fin de obtener un compuesto de la invención deseado.

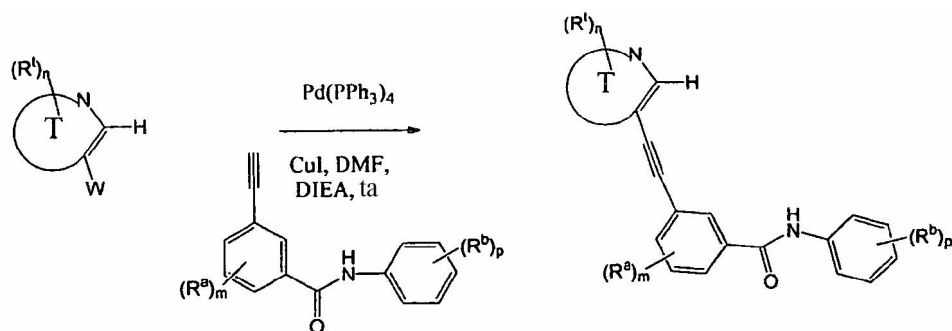
Se podría preparar un compuesto de la presente invención como se explica del esquema I al esquema VIII, en el esquema XI, en los esquemas de XIII a XIX, y por medio de procedimientos estándar conocidos por los expertos en la técnica.

Se usa una reacción de acoplamiento de Sonogashira catalizada con paladio para enlazar el anillo T 'superior' al resto [fenil-C(O)NH-fenilo] 'inferior' como se ilustra en el esquema I y II. En el esquema I se realiza la reacción de acoplamiento de Sonogashira con un anillo T 'superior' acetilénico y un resto [fenil-C(O)NH-fenilo] que se ha activado por la presencia de un grupo reactivo, W, que es un I, un Br u otro grupo reactivo que permita la reacción de acoplamiento deseada. Los anillos de fenilo pueden estar sustituidos con grupos permitidos R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup>, respectivamente, y están sustituidos con un grupo imidazol en la posición meta (fórmulas IIa a IIc) o un grupo CH<sub>2</sub>-piperazina en la posición para (fórmulas IIIa a IIIc).



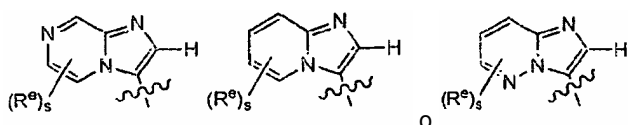
Esquema I: Reacción de acoplamiento de Sonogashira

En el esquema II se describe una reacción de acoplamiento alternativa, en la que el anillo T se "activa" por la presencia de un grupo reactivo W (tal como I o Br) y se acopla al [fenil-C(O)NH-fenilo] acetilénico 'inferior' en condiciones similares de acoplamiento catalizado por paladio.



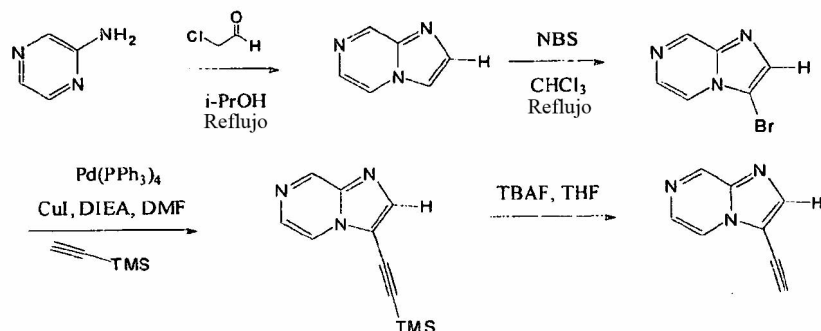
Esquema II: Reacción de acoplamiento de Sonogashira alternativa

5 En los esquemas I y II anteriores, el "anillo T" es la mitad superior de la molécula representada en las fórmulas IIa, IIb, IIc, IIIa, IIIb y IIIc; es decir, un anillo de heteroarilo bicíclico de fórmula:

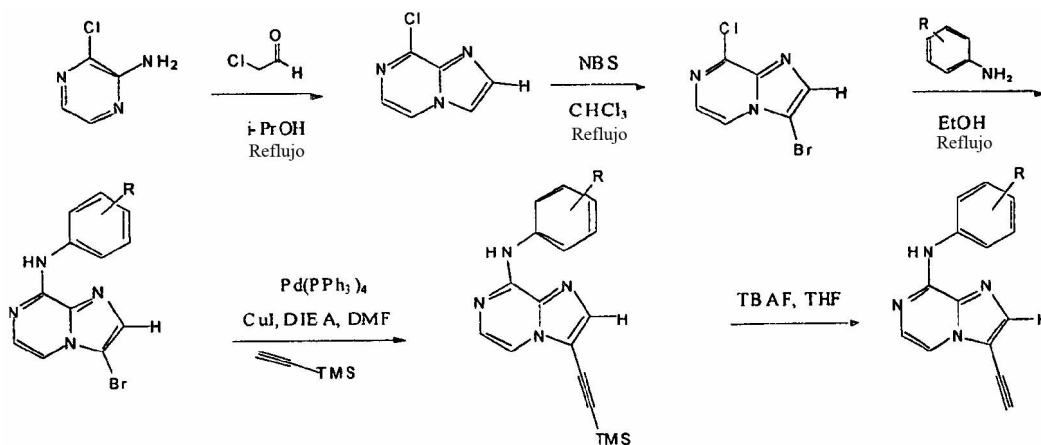


10 Las condiciones del acoplamiento de Sonogashira descritas en el esquema I y II son aplicables a todos los anillos T de heteroarilo bicíclicos anteriores y útiles para sintetizar todos los compuestos de la presente invención.

A continuación, en los esquemas III a VIII se ilustran varios enfoques sintéticos generales ilustrativos para la preparación de los restos de anillo T acetalénico, basados en transformaciones conocidas.

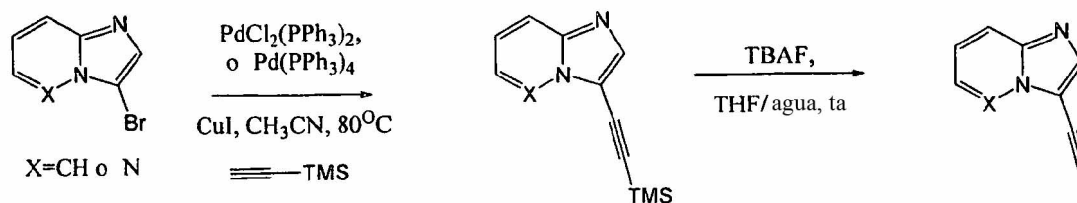


15 Esquema III: Preparación de 3-etinylimidazo[1,2-a]pirazina

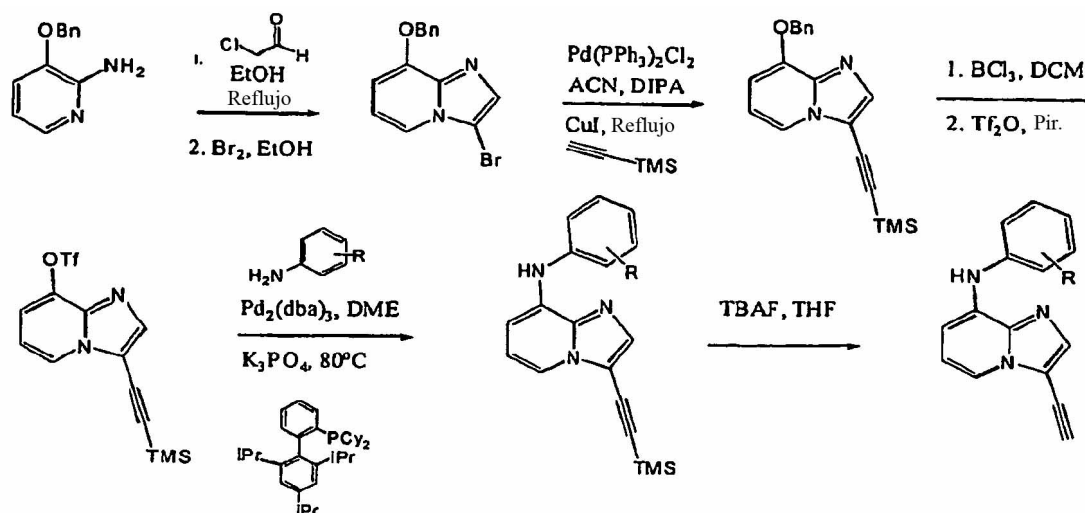


Esquema IV: Preparación de 3-etinylimidazo[1,2-a]pirazinas C-8 sustituidas

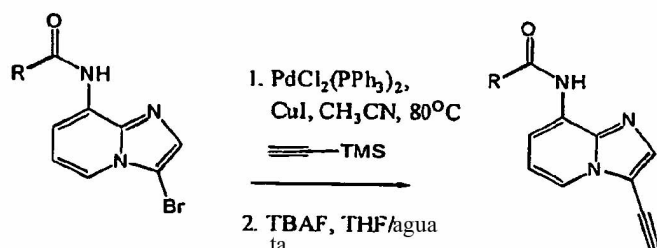
20



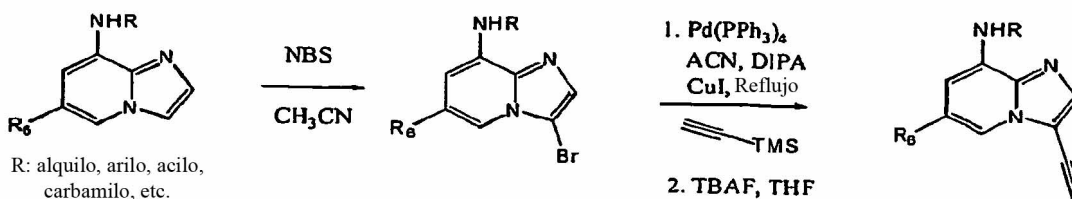
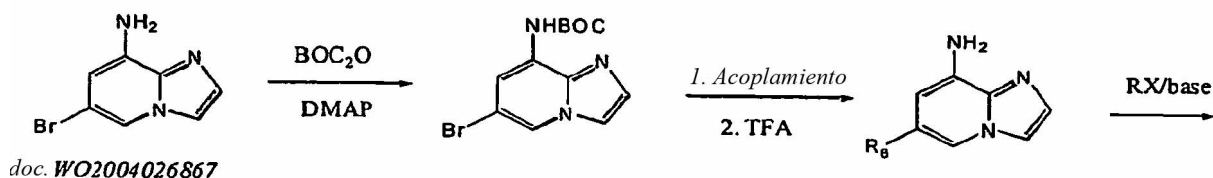
Esquema V: Preparación de 3-etinilimidazo[1,2-a]piridina o 3-etinilimidazo[1,2-b]piridazina



5 Esquema VI: Preparación de 3-etinilimidazo[1,2-a]piridinas



Esquema VII: Preparación de 3-etinilimidazo[1,2-a]piridinas C-8 sustituidas



10 Esquema VIII: Preparación de 3-etinilimidazo[1,2-a]piridinas C-6 y C-8 sustituidas

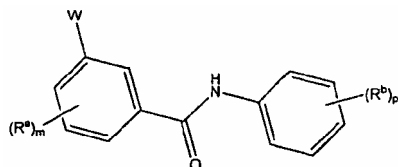
Para la etapa de acoplamiento, véase Malleron, J-L, Fiaud, J-C, Legros, J-Y. Handbook of Palladium Catalyzed Organic Reactions. San Diego: academic Press, 1997.

15 Como reconocerá el experto en la técnica, estos procedimientos para la preparación de diversos grupos de anillo T

acetilénicos sustituidos, son ampliamente aplicables a diversos sistemas de anillo bicíclicos condensados distintos no mostrados.

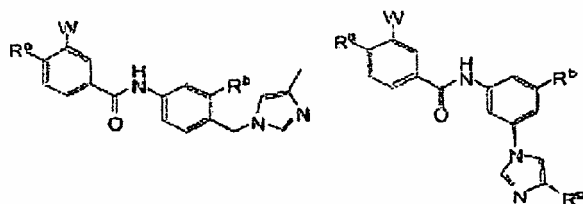
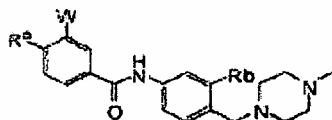
5 Los esquemas XI y XIII siguientes representan la síntesis de compuestos de fórmula W-[fenil-C(O)NH-fenilo] que son útiles como intermedios en la reacción de acoplamiento descrita en los esquemas I y II.

Debería resultar evidente que los intermedios de fórmula:



10 son de especial interés, ya que su reacción de acoplamiento con los anillos de heteroarilo 'superiores' produce compuestos de la presente invención. Los anillos de fenilo están opcionalmente sustituidos como se describe en el presente documento, y W es I o un grupo reactivo alternativo que permita la reacción de acoplamiento deseada.

15 Estos intermedios ilustrativos incluyen, entre otros, los de las estructuras siguientes:



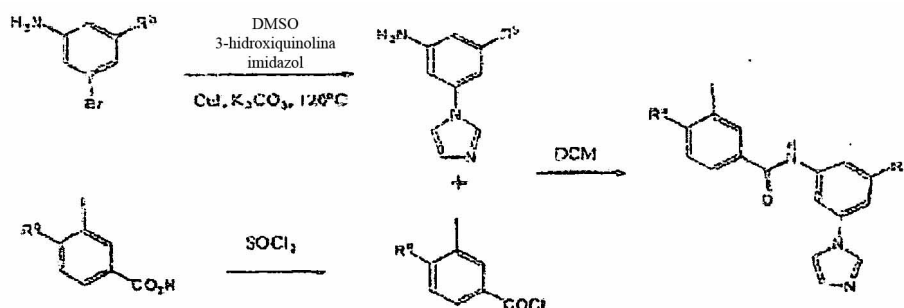
20 en las que las variables definidas anteriormente, p. ej., R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup>, son como se definen anteriormente. Por ejemplo, en algunas realizaciones se escoge R<sup>a</sup> de entre F o alquilo, p. ej., Me, entre otros, y en algunas realizaciones se escoge R<sup>b</sup> de entre Cl, F, Me, t-butilo, -CF<sub>3</sub> o -OCF<sub>3</sub>, entre otros. Esos y otros compuestos de fórmula W-[fenil-C(O)NH-fenilo] con los diversos sustituyentes permitidos son útiles para preparar los compuestos de la invención correspondientes como se definen en las diversas fórmulas, clases y subclases divulgadas en el presente documento.

25 A continuación se presentan algunas rutas sintéticas ilustrativas para la preparación de reactivos e intermedios representativos:

[Los esquemas IX y X se han suprimido]

30 El esquema XI siguiente ilustra la síntesis de W-[fenil-C(O)NH-fenilo] en el que el anillo C es un anillo de heteroarilo. Estos intermedios son útiles para preparar compuestos de fórmula II.

35 Más específicamente, el esquema XI describe la preparación de intermedios en los que el anillo C es un anillo de imidazol.

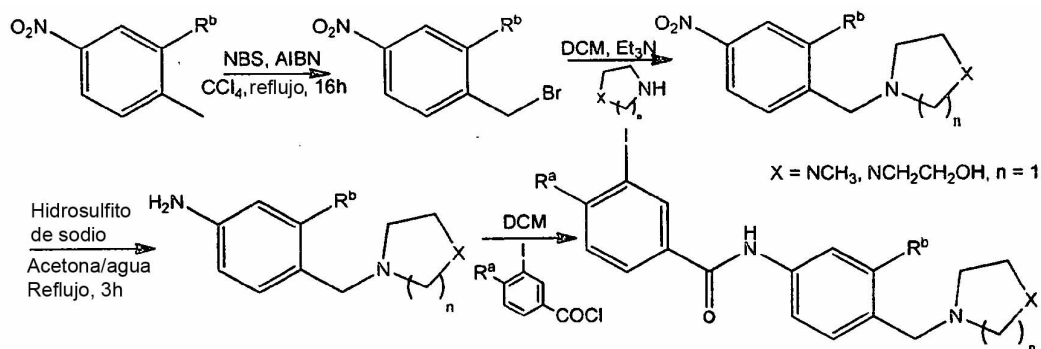


Esquema XI

[El esquema XII se ha suprimido]

5

El esquema XIII ilustra la síntesis de W-[fenil-C(O)NH-fenilo] en el que un sustituyente R<sup>b</sup> es (CH<sub>2</sub>)-piperazina. Estos intermedios son útiles para preparar compuestos de fórmula IIIa, IIIb y IIIc.

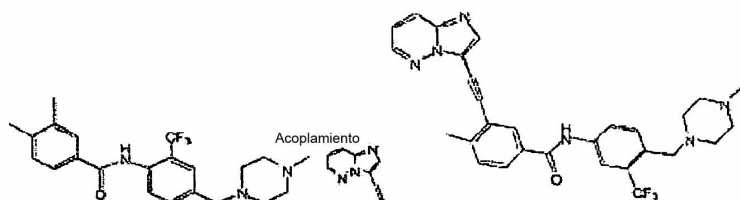


10 Esquema XIII

Es este esquema, son ejemplos no limitantes de sustituyentes R<sup>b</sup> en el anillo B halo, p. ej., Cl; grupos alquilo inferiores, p. ej., isopropilo; y grupos alquilo inferiores sustituidos, p. ej. -CF<sub>3</sub>.

15 Se pueden hacer reaccionar intermedios W-[fenilo]-C(O)NH-fenilo], tales como los presentados en los diversos esquemas sintéticos anteriores, con un anillo T acetilénico usando las condiciones del acoplamiento de Sonogashira descritas en el esquema general I.

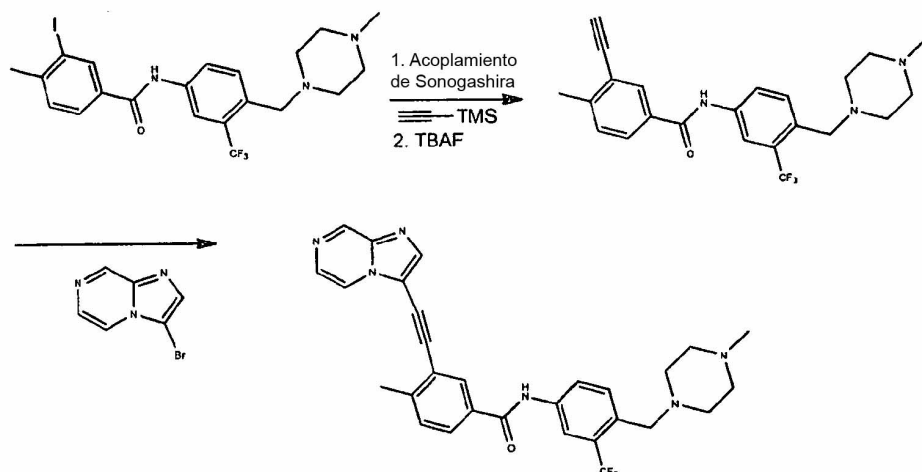
20 A continuación, en el esquema XIV, se representa un ejemplo en el que se puede derivatizar adicionalmente el resto de anillo T después de la etapa de acoplamiento de Sonogashira para generar diversos análogos sustituidos interesantes de la presente invención.



Esquema XIV

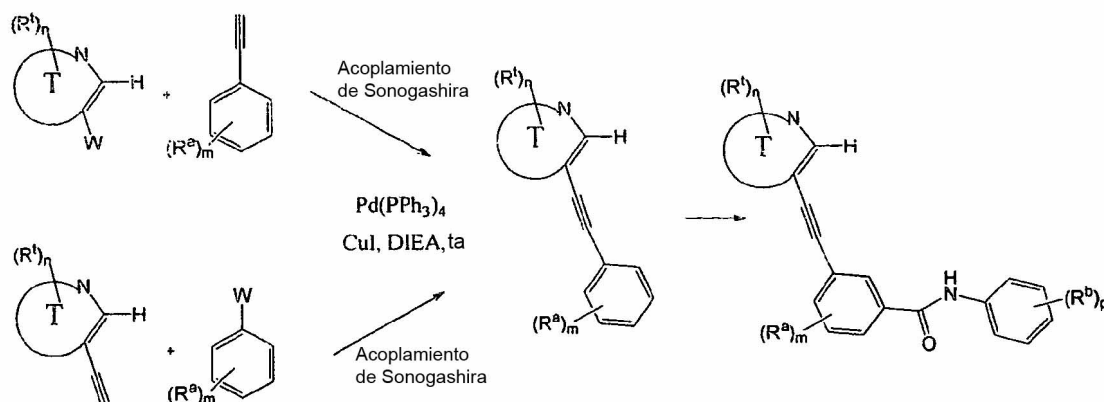
25

De forma alternativa, se puede hacer reaccionar el W-[anillo A]-[L1]-[anillo B] en condiciones de Sonogashira con trimetilsililacetileno, antes del acoplamiento con un anillo T yodo- o bromo-activado, como se describe de otro modo en el esquema general II. En el esquema XV se representa un ejemplo:



Esquema XV

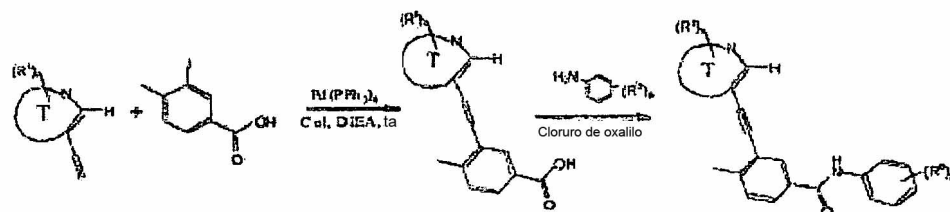
- 5 En otras realizaciones, se pueden llevar a cabo las etapas en un orden distinto. Por ejemplo, se puede usar la reacción de acoplamiento de Sonogashira para enlazar el anillo T al fenilo antes de enlazar esa porción a un fenilo sustituido con imidazol en la posición meta o CH<sub>2</sub>-piperazina en la posición para como se muestra en el esquema XVI.



10 Esquema XVI

En el esquema XVI, el "anillo T" es como se define anteriormente para los esquemas I y II.

- 15 En un ejemplo no limitante, el esquema XVII describe el acoplamiento de Sonogashira de un anillo T acetilénico con ácido 3-yodo-4-metilbenzoico (un resto "fenilo") para generar un intermedio de [anillo T]-[fenilo] que se somete después a un acoplamiento de amida con un resto fenilo sustituido.

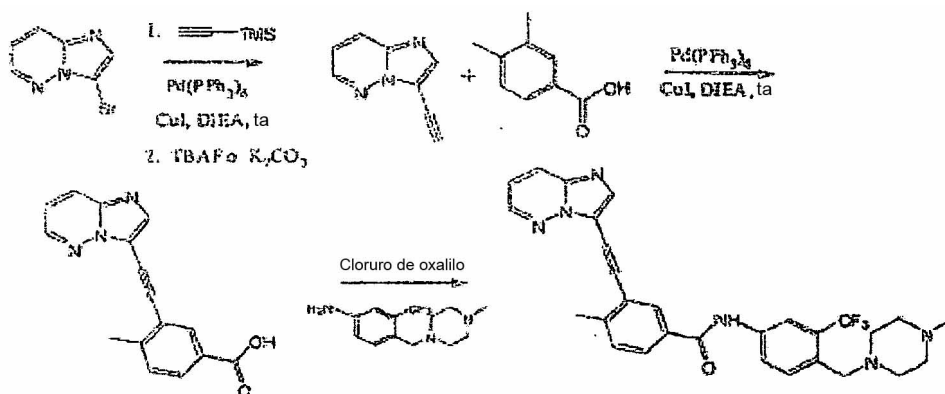


Esquema XVII

- 20 Este enfoque se ilustra en el esquema XVIII, que representa el acoplamiento de un anillo T acetilénico (es decir, 3-etinilimidazo[1,2-b]piridazina) con un W-[fenilo] sustituido (es decir, ácido 3-yodo-4-metilbenzoico), seguido de un acoplamiento de amida del intermedio de [anillo T]-[fenil]-COOH resultante con un resto H<sub>2</sub>N-[fenil]-CH<sub>2</sub>-[piperazina] (es decir, 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina):

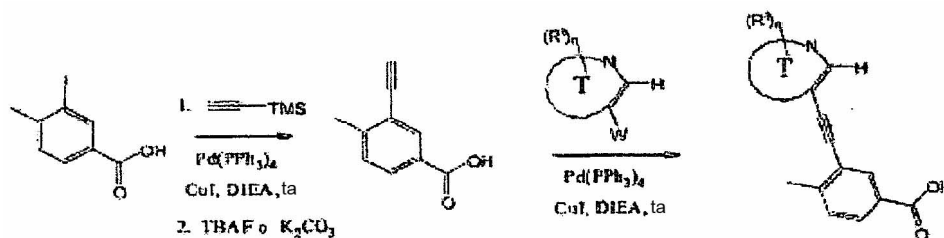
25





Esquema XVIII

- 5 De forma alternativa, como otra ilustración de la variedad de opciones de ensamblaje del profesional, se puede hacer reaccionar el intermedio de fenilo de ácido 3-yodo-4-metilbenzoico en una reacción de Sonogashira con trimetilsililacetileno, que después de la desprotección del sililo, puede dar una segunda reacción de acoplamiento de Sonogashira con un anillo T activado como se ilustra en el esquema XIX.



10 Esquema XIX

En el esquema XIX, el "anillo T" es como se define anteriormente para los esquemas I y II.

- 15 Con enfoques sintéticos como los anteriores, combinados con los ejemplos siguientes, información adicional proporcionada en el presente documento y procedimientos y materiales convencionales, el profesional puede preparar toda la variedad de compuestos divulgados en el presente documento.

### 5. Usos, formulaciones, administración

#### 20 Usos farmacéuticos; indicaciones

La presente invención proporciona compuestos que tienen propiedades biológicas que los hacen interesantes para tratar o mejorar enfermedades en las que pueden estar implicadas cinasas, síntomas de tales enfermedades o el efecto de otros acontecimientos fisiológicos mediados por cinasas. Por ejemplo, se ha mostrado que una serie de compuestos de la presente invención inhiben la actividad tirosina cinasa de Src y abl, entre otras tirosina cinasas que se cree que median el crecimiento, desarrollo y/o metástasis del cáncer. También se ha descubierto que una serie de compuestos de la invención poseen una actividad *in vitro* potente contra líneas de células cancerosas, incluidas entre otras células de leucemia K-562. Se han observado potencias hasta 10 veces más poderosas que el Gleevec en ensayos de antiproliferación convencionales con células K562.

30 Por tanto, estos compuestos son de interés para el tratamiento de cánceres, incluidos cánceres tanto primarios como metastásicos, incluidos tumores sólidos, así como linfomas y leucemias (incluidas LMC, LMA y LLA), e incluidos cánceres que son resistentes a otros tratamientos, incluidos otros tratamientos que implican la administración de inhibidores de cinasas tales como Gleevec, Tarceva o Iressa.

35 Estos cánceres incluyen, entre otros, cánceres de mama, cuello uterino, colon y recto, pulmón, ovarios, páncreas, próstata, cabeza y cuello, estroma gastrointestinal, así como enfermedades tales como melanoma, mieloma múltiple, linfoma no hodgkiniano, melanoma, cánceres gástricos y leucemias (p. ej., leucemia mielógena, linfocítica, mielocítica y linfoblástica) incluidos casos que son resistente a uno o más tratamientos distintos, incluidos, entre otros, Gleevec, Tarceva o Iressa.

40 La resistencia a diversos agentes antineoplásicos puede surgir a partir de una o más mutaciones en un mediador o efector del cáncer (p. ej., mutación en una cinasa tal como Src o Abl), lo que se correlaciona con la modificación de las propiedades de unión a fármaco de la proteína, las propiedades de unión a fosfato, las propiedades de unión a

proteína, la autorregulación u otras características. Por ejemplo, en el caso de BCR-Abl, la cinasa asociada con la leucemia mielógena crónica, se ha mapeado la resistencia a Gleevec en una variedad de mutaciones de BCR/Abl que están relacionadas con una variedad de consecuencias funcionales, incluidas, entre otras, el impedimento estérico de la ocupación del fármaco en el sitio activo de la cinasa, la modificación de la deformabilidad del bucle P de unión a fosfato, los efectos sobre la conformación del bucle de activación que rodea al sitio de activación, y otras. Para ejemplos representativos de mutaciones de este tipo en Bcr/Abl que se correlacionan con la resistencia a fármacos, véanse, p. ej. Shah *et al.*, 2002, *Cancer Cell* 2, 117 - 125 y Azam *et al.*, 2003, *Cell* 112, 831 - 843 y referencias citadas en ellos. Para información básica adicional sobre BCR/Abl, su papel mecanístico en la LMC y las mutaciones y mecanismos que confieren resistencia a fármacos, véanse también las referencias siguientes:

5 Kurzrock *et al.*, Philadelphia chromosome-positive leukemias: from basic mechanisms to molecular therapeutics, *Ann Intern Med.* 20 de mayo de 2003;138(10):819-30; O'Dwyer *et al.*, Demonstration of Philadelphia chromosome negative abnormal clones in patients with chronic myelogenous leukemia during major cytogenetic responses induced by imatinib mesilate. *Leukemia.* mar. de 2003; 17(3):481-7; Hochhaus *et al.*, Molecular and chromosomal mechanisms of resistance to imatinib (STI571) therapy. *Leukemia.* nov. de 2002; 16(11):2190-6; O'Dwyer *et al.*, The impact of clonal evolution on response to imatinib mesilate (STI571) in accelerated phase CML. *Blood.* 1 de sept. de 2002; 100(5):1628-33; Braziel *et al.*, Hematopathologic and cytogenetic findings in imatinib mesilate-treated chronic myelogenous leukemia patients: 14 months' experience. *Blood.* 15 de jul. de 2002; 100(2):435-41; Corbin *et al.*, Analysis of the structural basis of specificity of inhibition of the Abl kinase by STI571. *J Biol Chem.* 30 de ago. de 2002; 277(35):32214-9; Wertheim *et al.*, BCR-ABL-induced adhesion defects are tyrosine kinase-independent. *Blood.* 1 de jun. de 2002; 99(11):4122-30; Kantarjian *et al.*, Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesilate in chronic myelogenous leukemia, *N Engl J Med.* 28 de feb. de 2002; 346(9):645-52. Fe de erratas en: *N Engl J Med* 13 de jun. de 2002; 346(24):1923; Hochhaus *et al.*, Roots of clinical resistance to STI-571 cancer therapy. *Science.* 21 de sept. de 2001; 293(5538):2163; Druker *et al.*, Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. *N Engl J Med.* 5 de abr. de 2001; 344(14):1038-42. Fe de erratas en: *N Engl J Med* 19 de jul. de 2001; 345(3):232; Mauro *et al.*, Chronic myelogenous leukemia. *Curr Opin Oncol.* ene. de 2001; 13(1):3-7. Revisión; Kolibaba *et al.*, CRKL binding to BCR-ABL and BCR-ABL transformation. *Leuk Lymphoma.* mar. de 1999; 33(1-2):119-26; Bhat *et al.*, Interactions of p62(dok) with p210(bcr-abl) and Bcr-Abl-associated proteins. *J Biol Chem.* 27 de nov. de 1998; 273(48):32360-8; Senechal *et al.*, Structural requirements for function of the Crkl adapter protein in fibroblasts and hematopoietic cells. *Mol Cell Biol.* sept. de 1998; 18(9):5082-90; Kolibaba *et al.*, Protein tyrosine kinases and cancer. *Biochim Biophys Acta.* 9 de dic. de 1997; 1333(3):F217-48. Revisión; Heaney *et al.*, Direct binding of CRKL to BCR-ABL is not required for BCR-ABL transformation. *Blood.* 1 de ene. de 1997; 89(1):297-306; Hallek *et al.*, Interaction of the receptor tyrosine kinase p145c-kit with the p210bcr/abl kinase in myeloid cells. *Br J Haematol.* jul. de 1996; 94(1):5-16; Oda *et al.*, The SH2 domain of ABL is not required for factor-independent growth induced by BCR-ABL in a murine myeloid cell line. *Leukemia.* feb. de 1995; 9(2):295-301; Carlesso *et al.*, Use of a temperature-sensitive mutant to define the biological effects of the p210BCR-ABL tyrosine kinase on proliferation of a factor-dependent murine myeloid cell line. *Oncogene.* ene. de 1994; 9(1):149-56.

De nuevo, se contempla que los compuestos de la presente invención, tanto como monoterapia como en tratamiento combinado, sea útil contra leucemias y otros cánceres, incluidos los que son resistentes totalmente o en parte a otros agentes antineoplásicos, específicamente incluidos Gleevec y otros inhibidores de cinasas, y específicamente incluidas leucemias que implican una o más mutaciones en BCR/Abl, dentro o fuera del dominio cinasa, incluidas, pero sin limitación, las indicadas en cualquiera de las publicaciones anteriores. Para ejemplos de mutaciones de este tipo en BCR/Abl, incluidas, entre otras, mutaciones en la hendidura de unión a fármaco, el bucle P de unión a fosfato, el bucle de activación, el VAVK conservado de la lámina beta-3 de la cinasa, la hélice alfa-1 catalítica del lóbulo N menor, la hélice alfa-3 larga del interior del lóbulo C mayor y la región del interior del lóbulo C más allá del bucle de activación, véase, en particular Azam *et al.*, y referencias citadas en él.

#### Procedimientos farmacéuticos

50 El uso de la invención comprende la fabricación de un medicamento que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.

55 Una "cantidad terapéuticamente eficaz" es la cantidad eficaz para destruir o inhibir de forma detectable el crecimiento o la diseminación de células cancerosas; del tamaño o el número de tumores; u otra medida del nivel, el estadio, la progresión o la gravedad del cáncer. La cantidad exacta necesaria variará de un sujeto a otro, en función de la especie, edad y estado general del sujeto, la gravedad de la enfermedad, el agente antineoplásico en particular, su modo de administración, el tratamiento combinado con otros tratamientos, y similares.

60 El compuesto, o una composición que contenga el compuesto, se puede administrar usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para destruir o inhibir el crecimiento de tumores u otras formas de cáncer.

65 Preferentemente, los compuestos antineoplásicos de la invención se formulan en forma de dosificación unitaria para facilitar su administración y la uniformidad de la dosificación. La expresión "forma de dosificación unitaria" como se usa en el presente documento se refiere a una unidad físicamente discreta de agente antineoplásico apropiada para el paciente que se va a tratar. Como suele ser el caso, el uso diario total de los compuestos y composiciones de la

presente invención lo decidirá el médico encargado del caso basándose de forma rutinaria en su criterio médico razonable. El nivel de dosis eficaz terapéuticamente específico para cualquier paciente u organismo en particular dependerá de una variedad de factores, incluidos el trastorno que se va a tratar; la gravedad del trastorno; la potencia del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; la vía y la pauta de administración; la velocidad del metabolismo y/o la excreción del compuesto; la duración del tratamiento; fármacos usados en combinación o coincidentes con la administración del compuesto de la presente invención; y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

Además, tras la formulación con un excipiente farmacéuticamente aceptable en una dosificación deseada, las composiciones de la presente invención se pueden administrar a seres humanos y otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como mediante parche transdérmico, polvos, pomadas o gotas), sublingual, bucal, como una pulverización oral o nasal, o similares.

Típicamente, la dosis sistémica eficaz del compuesto estará en el intervalo de 0,01 a 500 mg de compuesto por kg de peso corporal del paciente, preferentemente de 0,1 a 125 mg/kg, y en algunos casos de 1 a 25 mg/kg, administrados en una o en varias dosis. En general, se puede administrar el compuesto a pacientes que necesiten un tratamiento de ese tipo en un intervalo de dosis diaria de aproximadamente 50 a aproximadamente 2000 mg por paciente. La administración puede ser una o varias veces al día, a la semana (o en algún otro intervalo de varios días) o con una pauta intermitente. Por ejemplo, se puede administrar el compuesto una o más veces al día en una base semanal (p. ej. todos los lunes) indefinidamente o durante un periodo de semanas, p. ej. 4-10 semanas. De forma alternativa, se puede administrar diariamente durante un periodo de días (p. ej. 2-10 días) seguido de un periodo de días (p. ej. 1-30 días) sin administración del compuesto, repitiéndose ese ciclo indefinidamente o un número de repeticiones dado, p. ej. 4-10 ciclos. Como ejemplo, se puede administrar un compuesto de la invención diariamente durante 5 días, interrumpirlo durante 9 días, después administrarlo durante otro periodo de 5 días, después interrumpirlo durante 9 días, y así sucesivamente, repitiendo el ciclo indefinidamente o un total de 4-10 veces.

La cantidad de compuesto que será eficaz en el tratamiento o la prevención de un trastorno o afección en particular dependerá en parte de factores bien conocidos que afectan a la dosificación de fármacos. Además, se pueden emplear opcionalmente ensayos *in vitro* o *in vivo* para ayudar a identificar intervalos de dosificación óptimos. Se puede extrapolar una guía aproximada para las dosis eficaces a partir de curvas de dosis-respuesta derivadas de sistemas de prueba *in vitro* o en modelos animales. El nivel de dosificación preciso lo debería determinar el médico encargado del caso u otro profesional sanitario y dependerá de factores bien conocidos, incluidos la vía de administración, y la edad, peso corporal, sexo y salud general del individuo; la naturaleza, la gravedad y el estadio clínico de la enfermedad; el uso (o no) de tratamientos concomitantes; y la naturaleza y grado de genomanipulación de las células del paciente.

Cuando se administra para tratar o inhibir un estado de enfermedad o trastorno en particular, la dosificación efectiva del compuesto de la presente invención puede variar en función del compuesto en particular utilizado, el modo de administración, la afección y la gravedad de la misma, de la afección que se va a tratar, así como de los diversos factores físicos relacionados con el individuo que se está tratando. En muchos casos, se pueden obtener resultados satisfactorios cuando se administra el compuesto en una dosificación diaria de desde aproximadamente 0,01 mg/kg-500 mg/kg, preferentemente de entre 0,1 y 125 mg/kg, y más preferentemente de entre 1 y 25 mg/kg. Se espera que las dosificaciones diarias proyectadas varíen con la vía de administración. Así, la dosificación parenteral estará frecuentemente a niveles de aproximadamente el 10 % al 20 % de los niveles de dosificación oral.

Cuando se usa el compuesto de la presente invención como parte de un tratamiento combinado, se administran dosificaciones de cada uno de los componentes de la combinación durante un periodo de tratamiento deseado. Los componentes de la combinación se pueden administrar al mismo tiempo; bien como forma de dosificación unitaria que contenga ambos componentes o como formas de dosificación independientes; también se pueden administrar los componentes de la combinación en momentos diferentes durante un periodo de tratamiento, o se puede administrar uno como pretratamiento para el otro.

#### *En cuanto a los compuestos*

Los compuestos de la presente invención pueden existir en forma libre para el tratamiento, o cuando sea apropiado, como una sal u otro derivado farmacéuticamente aceptable. Como se usa en el presente documento, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales que, dentro del alcance del criterio médico razonable, son adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares, y se corresponden con una proporción de beneficio/riesgo razonable. En la técnica se conocen bien sales farmacéuticamente aceptables de aminas, ácidos carboxílicos, fosfonatos y otros tipos de compuestos. Por ejemplo, S. M. Berge, *et al.*, describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en *J. Pharmaceutical Sciences*, 66: 1-19 (1977), incorporado en el presente documento por referencia. Las sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y purificación de los compuestos de la invención, o por separado haciendo reaccionar la base libre o el ácido libre de un compuesto de la invención con una base o ácido adecuado, respectivamente. Son ejemplos de sales de adición de ácido no tóxicas, farmacéuticamente aceptables, sales de un

grupo amino formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o usando otros procedimientos usados en la técnica tales como el intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenesulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etansulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidruro, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato, y similares. Las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, en caso apropiado, cationes de amonio no tóxico, amonio cuaternario y amina formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y aril sulfonato.

#### *Composiciones*

Se proporcionan composiciones que comprenden cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento (o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos), y uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables. Opcionalmente, estas composiciones comprenden además uno o más agentes terapéuticos adicionales. De forma alternativa, se puede administrar un compuesto de la presente invención a un paciente que lo necesite en combinación con la administración de uno o más tratamientos distintos (p. ej. Gleevec u otros inhibidores de cinasas, interferón, trasplante de médula ósea, inhibidores de farnesil transferasa, bisfosfonatos, talidomida, vacunas contra el cáncer, tratamiento hormonal, anticuerpos, radiación, etc.). Por ejemplo, pueden ser agentes terapéuticos adicionales para su administración conjunta o inclusión en una composición farmacéutica con un compuesto de la presente invención, uno o más agentes antineoplásicos distintos.

Como se describe en el presente documento, las composiciones de la presente invención comprenden un compuesto de la invención junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable, que, como se usa en el presente documento, incluye cualquier disolvente, diluyente u otro vehículo, ayudas de dispersión o suspensión, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, adecuados para la forma de dosificación particular deseada.

Remington's Pharmaceutical Sciences, decimoquinta edición, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1975) divulga diversos excipientes usados en la formulación de composiciones farmacéuticas y técnicas conocidas para la preparación de los mismos. Excepto en la medida en que cualquier medio excipiente convencional sea incompatible con los compuestos de la invención, tal como produciendo cualquier efecto biológico no deseable o interaccionando de otro modo de forma perjudicial con cualquier otro componente de la composición farmacéutica, se contempla que su uso como dentro del alcance de la presente invención. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetil celulosa de sodio, etil celulosa y acetato de celulosa; goma de 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; agar; agentes tamponadores tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua sin pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico y soluciones tamponadoras de fosfato, así como otros lubricantes no tóxicos compatibles tales como lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes también pueden estar presentes en la composición.

#### *Formulaciones*

La presente invención también engloba una clase de composiciones que comprenden los compuestos activos de la presente invención asociados con uno o más excipientes y/o diluyentes y/o adyuvantes farmacéuticamente aceptables (denominados conjuntamente en el presente documento materiales "excipientes") y, si se desea, otros principios activos. Los compuestos activos de la presente invención se pueden administrar por cualquier vía adecuada, preferentemente en forma de una composición farmacéutica adaptada a dicha vía, y en una dosis eficaz para el tratamiento pretendido. Por ejemplo, los compuestos y composiciones de la presente invención se pueden administrar por vía oral, mucosal, tópica, rectal, pulmonar tal como por pulverizador de inhalación, o parenteral, incluyendo por vía intravascular, intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, intraesternal y técnicas de infusión, en formulaciones de unidades de dosificación que contienen excipientes, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables convencionales.

Los compuestos farmacéuticamente activos de la presente invención se pueden procesar de acuerdo con procedimientos convencionales de farmacia para producir agentes medicinales para su administración a pacientes,

incluidos seres humanos y otros mamíferos.

Para administración oral, la composición farmacéutica puede estar en forma de, por ejemplo, un comprimido, cápsula, suspensión o líquido. Preferentemente, la composición farmacéutica se prepara en forma de una unidad de dosificación que contiene una cantidad particular del principio activo.

Son ejemplos de estas unidades de dosificación los comprimidos o las cápsulas. Por ejemplo, pueden contener una cantidad de principio activo de aproximadamente 1 a 2000 mg, preferentemente de aproximadamente 1 a 500 mg, más comúnmente de aproximadamente 5 a 200 mg. Una dosis diaria adecuada para un ser humano u otro mamífero puede variar en función de la afección del paciente y de otros factores, pero, una vez más, se puede determinar usando procedimientos rutinarios.

La cantidad de compuestos que se administran y la pauta de dosificación para tratar una afección patológica con los compuestos y/o composiciones de la presente invención dependen de una variedad de factores, incluidos la edad, el peso, el sexo y el estado médico del sujeto, el tipo de enfermedad, la gravedad de la enfermedad, la vía y la frecuencia de administración y el compuesto empleado en particular. Por tanto, la pauta de dosificación puede variar ampliamente, pero se puede determinar de forma rutinaria usando procedimientos estándar. Una dosis diaria típica está en el intervalo de 0,01 a 500 mg de compuesto por kg de peso corporal, preferentemente entre 0,1 y 125 mg/kg de peso corporal y, en algunos casos, entre 1 y 25 mg/kg de peso corporal. Como se menciona anteriormente, la dosis diaria se puede dar en una administración o se puede dividir entre 2, 3, 4 o más administraciones.

Con fines terapéuticos, los compuestos activos de la presente invención se combinan normalmente con uno o más adyuvantes, excipientes o vehículos apropiados para la vía de administración indicada. Si se administran por vía oral, se pueden mezclar los compuestos con lactosa, sacarosa, polvo de almidón, ésteres de ácidos alcanoicos de celulosa, ésteres de alquilo de celulosa, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de ácido fosfórico y sulfúrico de sodio y calcio, gelatina, goma arábiga, alginato sódico, polivinilpirrolidona y/o alcohol polivinílico, y después formar comprimidos o cápsulas para facilitar su administración. Estas cápsulas o comprimidos pueden contener una formulación de liberación controlada, como se puede proporcionar en una dispersión de compuesto activo en hidroxipropilmetilcelulosa. En el caso de afecciones de la piel, puede ser preferible aplicar una preparación tópica de compuestos de la presente invención en la zona afectada de dos a cuatro veces al día. Las formulaciones adecuadas para su administración tópica incluyen preparaciones líquidas o semilíquidas adecuadas para penetrar en la piel (p. ej., linimentos, lociones, pomadas, cremas o pastas) y gotas adecuadas para su administración en los ojos, los oídos o la nariz. Una dosis tópica adecuada de principio activo de un compuesto de la invención es de 0,1 mg a 150 mg administrada de una a cuatro, preferentemente una o dos veces diariamente. Para administración tópica, el principio activo puede comprender desde el 0,001 % hasta el 10 % p/p, p. ej., desde el 1 % hasta el 2 % en peso de la formulación, aunque puede comprender hasta el 10 % p/p, pero preferentemente no más del 5 % p/p y más preferentemente desde el 0,1 % hasta el 1% de la formulación.

Cuando se formulan en una pomada, se pueden emplear los principios activos con una base de pomada parafínica o miscible con agua. De forma alternativa, se pueden formular los principios activos en una crema con una base de crema de aceite en agua. Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir, por ejemplo, al menos el 30 % p/p de un alcohol polihídrico tal como propilenglicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol, polietilenglicol y mezclas de los mismos. De forma deseable, la formulación tópica puede incluir un compuesto que potencie la absorción o la penetración del principio activo a través de la piel u otras zonas afectadas. Los ejemplos de estos potenciadores de la penetración incluyen dimetilsulfóxido y análogos relacionados.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar mediante un dispositivo transdérmico. Preferentemente, la administración transdérmica se llevará a cabo usando un parche de tipo depósito y membrana porosa o bien de una variedad de matriz sólida. En cualquier caso, el agente activo se administra de forma continua desde el depósito o las microcápsulas a través de una membrana hacia el adhesivo permeable al agente activo, que está en contacto con la piel o la mucosa del receptor. Si el agente activo se absorbe a través de la piel, se administra al receptor un flujo controlado y predeterminado del agente activo. En el caso de microcápsulas, el agente encapsulador puede funcionar también como la membrana. La fase oleosa de las emulsiones de la presente invención se puede constituir a partir de ingredientes conocidos de una manera conocida.

Aunque la fase puede comprender simplemente un emulsionante, puede comprender una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o con una grasa y un aceite. Preferentemente, se incluye un emulsionante hidrófilo conjuntamente con un emulsionante lipófilo que actúa como un estabilizador. También se prefiere incluir un aceite y una grasa. El/los emulsionante(s) con o sin estabilizador(es) constituyen conjuntamente la llamada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y la grasa constituye la llamada base de pomada emulsionante que forma la fase dispersa oleosa de las formulaciones de crema. Los emulsionantes y estabilizantes de emulsiones adecuados para su uso en la formulación de la presente invención incluyen Tween 60, Span 80, alcohol cetosteárico, alcohol mirístico, monoestearato de glicerilo, lauril sulfato de sodio, diestearato de glicerilo solo o con una cera u otros materiales bien conocidos en la técnica.

La elección de aceites o grasas adecuados para la formulación se basa en conseguir las propiedades cosméticas

deseadas, dado que la solubilidad del compuesto activo en la mayoría de los aceites de uso probable en formulaciones de emulsión farmacéutica es muy baja. Por tanto, preferentemente, la crema debería ser un producto no graso, que no manche y lavable con consistencia adecuada para evitar fugas de tubos u otros recipientes. Se pueden usar ésteres de alquilo mono o dibásicos, de cadena lineal o ramificada, tales como diisoadipato, estearato de isocetilo, diéster de propilenglicol de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una mezcla de ésteres de cadena ramificada. Se pueden usar solos o en combinación, en función de las propiedades requeridas.

De forma alternativa, se pueden usar lípidos con punto de fusión alto, tales como vaselina filante y/o vaselina líquida u otros aceites minerales.

Las formulaciones adecuadas para administración tópica en los ojos también incluyen colirios, en los que se disuelven o se suspenden los principios activos en un excipiente adecuado, en especial un disolvente acuoso para los principios activos.

Preferentemente, los principios activos están presentes en estas formulaciones en una concentración del 0,5 al 20 %, de forma ventajosa del 0,5 al 10 % y en particular de aproximadamente el 1,5 % p/p. Las formulaciones para administración parenteral pueden estar en forma de soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas isotónicas estériles inyectables. Estas soluciones y suspensiones se pueden preparar a partir de polvos o gránulos estériles usando uno o más de los excipientes o diluyentes mencionados para su uso en las formulaciones para administración oral o usando otros agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión adecuados. Los compuestos se pueden disolver en agua, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, alcohol bencílico, cloruro sódico, goma de tragacanto y/o diversos tampones. En la técnica farmacéutica se conocen bien y ampliamente otros adyuvantes y modos de administración. El principio activo también se puede administrar por inyección como una composición con excipientes adecuados, incluidos solución salina, dextrosa o agua, o con ciclodextrina (es decir Captisol), solubilización codisolvente (es decir propilenglicol) o solubilización micelar (es decir Tween 80).

La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están el agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, convencionalmente se emplean aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo suave, incluidos mono o diglicéridos sintéticos. Además, ácidos grasos tales como el ácido oleico encuentran uso en la preparación de sustancias inyectables.

Para administración pulmonar, se puede administrar la composición farmacéutica en forma de un aerosol o con un inhalador, incluido un aerosol de polvo seco.

Los supositorios para administración rectal del fármaco se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado, tal como manteca de cacao y polietilenglicoles que son sólidos a temperaturas habituales pero líquidos a la temperatura rectal y que, por lo tanto, se fundirán en el recto y liberarán el fármaco.

Las composiciones farmacéuticas se pueden someter a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener adyuvantes convencionales, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, tampones, etc. Adicionalmente, se pueden preparar comprimidos y pastillas con recubrimientos entéricos. Estas composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales como agentes humectantes, edulcorantes, aromatizantes y perfumantes. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden un compuesto de las fórmulas descritas en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; un agente adicional seleccionado de entre un agente inhibidor de cinasas (molécula pequeña, polipéptido, anticuerpo, etc.), un inmunodepresor, un agente antineoplásico, un agente antivírico, agente antiinflamatorio, agente antifúngico, antibiótico o un compuesto anti-hiperproliferación vascular; y cualquier excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones alternativas de la presente invención comprenden un compuesto de las fórmulas descritas en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. Opcionalmente, estas composiciones pueden comprender uno o más agentes terapéuticos adicionales, incluidos, por ejemplo, agentes inhibidores de cinasas (molécula pequeña, polipéptido, anticuerpo, etc.), inmunodepresores, agentes antineoplásicos, agentes antivíricos, agentes antiinflamatorios, agentes antifúngicos, antibióticos o compuestos anti-hiperproliferación vascular.

El término "excipiente o adyuvante farmacéuticamente aceptable" se refiere a un excipiente o adyuvante que se puede administrar a un paciente, junto con un compuesto de la presente invención, y que no destruye la actividad farmacológica del mismo y no es tóxico cuando se administra en dosis suficientes para administrar una cantidad terapéutica del compuesto. Los excipientes, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden usar en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, pero sin limitación, intercambiadores de

iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDDS) tales como d-atoferol polietilenglicol 1000 succinato, tensioactivos usados en formas de dosificación farmacéuticas tales como Tween u otras matrices de administración poliméricas similares, proteínas séricas, tales como seroalbúmina humana, sustancias tamponadoras tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato potásico, mezclas de glicérido parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato potásico, cloruro sódico, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinil pirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y lanolina. También se pueden usar de forma ventajosa ciclodextrinas tales como  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ -ciclodextrina, o derivados modificados químicamente tales como hidroxialquilciclodextrinas, incluidas 2 y 3-hidroxipropilciclodextrinas, u otros derivados solubilizados, para potenciar la administración de compuestos de las fórmulas descritas en el presente documento.

Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar por vía oral en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable, incluidas, pero sin limitación, cápsulas, comprimidos, emulsiones y soluciones, dispersiones y suspensiones acuosas. En el caso de comprimidos para uso oral, los excipientes que se usan comúnmente incluyen lactosa y almidón de maíz. Típicamente, también se añaden agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se administran emulsiones y/o suspensiones acuosas por vía oral, se puede suspender o disolver el principio activo en una fase oleosa, se combina con agentes emulsionantes y/o de suspensión.

Si se desea, se pueden añadir determinados agentes edulcorantes, aromatizantes y/o colorantes. Las composiciones farmacéuticas pueden comprender formulaciones que utilizan técnicas de liposomas o microencapsulación, de las que se conocen diversos ejemplos en la técnica.

Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar por aerosol nasal o inhalación. Estas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y se pueden preparar como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para potenciar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agente solubilizantes o de dispersión, de los que también se conocen bien ejemplos en la técnica.

#### *Combinaciones*

Aunque los compuestos de la invención se pueden administrar como el único agente farmacéutico activo, también se pueden usar en combinación con uno o más compuestos de la invención distintos o con uno o más agentes distintos. Cuando se administran como una combinación, los agentes terapéuticos se pueden formular como composiciones independientes que se administran al mismo tiempo o secuencialmente en momentos diferentes, o se pueden administrar los agentes terapéuticos como una única composición.

La expresión "tratamiento combinado", en referencia al uso de un compuesto de la presente invención junto con otro agente farmacéutico, significa la coadministración de cada agente de una forma sustancialmente simultánea, así como la administración de cada agente de forma secuencial, en cualquier caso, en una pauta que proporcionará efectos beneficiosos de la combinación de fármaco. La coadministración incluye, entre otras, la administración simultánea, p. ej., en un único comprimido, cápsula, inyección u otra forma de dosificación que tenga una proporción fija de estos agentes activos, así como la administración simultánea en varias formas de dosificación independientes para cada agente, respectivamente.

Por tanto, la administración de compuestos de la presente invención puede ser conjuntamente con tratamientos adicionales conocidos por los expertos en la técnica de la prevención o el tratamiento del cáncer, tales como radioterapia o agentes citostáticos, agentes citotóxicos, otros agentes antineoplásicos y otros fármacos para mejorar los síntomas del cáncer o efectos secundarios de cualquiera de los fármacos.

Si se formulan como una dosis fija, estos productos combinados emplean los compuestos de la presente invención dentro de los intervalos de dosificación aceptados. También se pueden administrar compuestos de la presente invención secuencialmente con otros agentes antineoplásicos o citotóxicos cuando no es apropiada una formulación combinada. La invención no está limitada en la secuencia de administración; los compuestos de la presente invención se pueden administrar antes de, simultáneamente con o después de la administración del otro agente antineoplásico o citotóxico.

Actualmente, el tratamiento estándar de tumores primarios consiste en la resección quirúrgica, en caso apropiado, seguida de radiación o quimioterapia y, típicamente, administrada por vía intravenosa (IV). El tratamiento quimioterápico típico consiste en agentes alquilantes del ADN, agentes intercalantes del ADN, inhibidores de CDK o toxinas de microtúbulos. Las dosis de quimioterapia usadas están justo por debajo de la dosis máxima tolerada y, por lo tanto, las toxicidades limitantes de la dosis incluyen típicamente náuseas, vómitos, diarrea, pérdida de pelo, neutropenia y similares.

Existen grandes cantidades de agentes antineoplásicos disponibles en uso comercial, en evaluación clínica y en

desarrollo preclínico, que se seleccionarían para el tratamiento de neoplasias por quimioterapia de fármacos combinada. Y existen varias categorías principales de estos agentes antineoplásicos, a saber, agentes de tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes antimetabolitos, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes de tipo interferón y una categoría de agentes misceláneos.

5 Una primera familia de agentes antineoplásicos que se pueden usar en combinación con compuestos de la presente invención incluye agentes antineoplásicos de tipo antimetabolito/inhibidor de la timidilato sintasa. Se pueden seleccionar agentes antineoplásicos antimetabolitos adecuados del grupo, pero sin limitarse a él, que consiste en 5-FU-fibrinógeno, ácido acantifólico, aminotiadiazol, brequinar sódico, carmofur, CGP-30694 de CibaGeigy, ciclopentil  
10 citosina, estearato de fosfato de citarabina, conjugados de citarabina, DATHF de Lilly, DDFC de Merrel Dow, dezaguanina, didesoxicitidina, didesoxiguanosina, didox, DMDC de Yoshitomi, doxifluridina, EHNA de Wellcome, EX-015 de Merck & Co., fazarabina, floxuridina, fosfato de fludarabina, 5fluorouracilo, N-(21-furanidil) fluorouracilo, FO-152 de Daiichi Seiyaku, pirrolizina de isopropilo, LY-188011 de Lilly, LY-264618 Lilly, metobenzaprim, metotrexato, MZPES de Wellcome, norspermidina, NSC-127716 del NCI, NSC-264880 del NCI, NSC-39661 del NCI, NSC-612567 del NCI, PALA de Warner-Lambert, pentostatina, pirtrexim, plicamicina, PL-AC de Asahi Chemical, TAC788  
15 de Takeda, tioguanina, tiazofurina, TIF de Erbamont, trimetrexato, inhibidores de tirosina cinasas, UFT de Taiho y uricitina.

20 Una segunda familia de agentes antineoplásicos que se pueden usar en combinación con compuestos de la presente invención consiste en agentes antineoplásicos de tipo alquilante. Se pueden seleccionar agentes antineoplásicos de tipo alquilante adecuados del grupo, pero sin limitarse a él, que consiste en 254-S Shionogi, análogos de aldo-fosfamida, altretamina, anaxirona, BBR-2207 de Boehringer Mannheim, bestabucilo, budotitano, CA-102 de Wakunaga, carboplatino, carmustina, 139 de Chinoín, 153 de Chinoín, clorambucilo, cisplatino, ciclofosfamida, CL-286558 de American Cyanamid, CY-233 de Sanofi, ciplatato, D 384 de Degussa, DACHP(mir)2  
25 de Sumimoto, difenilespiromustina, citostático de diplatino, derivados de distamicina de Erba, DWA-2114R de Chugai, E09 de ITI, elmustina, FCE-24517 de Erbamont, fosfato sódico de estramustina, fotemustina, G M de Unimed, GYKI-17230 de Chinoín, hepsulfam, ifosfamida, iproplatino, lomustina, mafosfamida, mitolactol NK-121 de Nippon Kayaku, NSC-264395 del NCI, NSC-342215 del NCI, oxaliplatino, PCNU de Upjohn, prednimustina, PTT-119 Proter, ranimustina, semustina, SK&F-101772 de SmithKline, SN-22 de Yakult Honsha, espiromustina, TA-077 de  
30 Tanabe Seiyaku, tauromustina, temozolomida, teroxirona, tetraplatino y trimelamol.

Una tercera familia de agentes antineoplásicos que se pueden usar en combinación con compuestos de la presente invención consiste en agentes antineoplásicos de tipo antibiótico. Pueden seleccionarse agentes antineoplásicos de tipo antibiótico adecuados del grupo, pero sin limitarse a él, que consiste en 4181-A de Taiho, aclarubicina, actinomicina D, actinoplanona, ADR-456 de Erbamont, derivado de aeroplisinina, AN II de Ajinomoto, AN3 de Ajinomoto, anisomicinas de Nippon Soda, antraciclina, acinomicina A, bisucaberina, BL-6859 de Bristol-Myers, BMY-25067 de Bristol-Myers, BNY-25551 de Bristol-Myers, BNY-26605 de Bristol-Myers, BLYN-27557 de Bristol-Myers, BMY-28438 de Bristol-Myers, sulfato de bleomicina, briostatina 1, C-1027 de Taiho, caliqueamicina, cromoximicina, dactinomicina, daunorrubicina, DC-102 de Kyowa Hakko, DC-79 de Kyowa Hakko, DC-88A de Kyowa Hakko, DC89-  
40 AI de Kyowa Hakko, DC92-B de Kyowa Hakko, ditrisarrubicina B, DOB-41 de Shionogi, doxorubicina, doxorubicina fibrinógeno, elsamicina A, epirubicin, erbstatina, esorrubicina, esperamicina-AI, esperamicina-Alb, FCE21954 de Erbamont, FK-973 de Fujisawa, fostriecina, FR-900482 de Fujisawa, glidobactina, gregatina A, grincamicina, herbimicina, idarrubicina, iludinas, kazuamicina, kesarirrodinas, KM-5539 de Kyowa Hakko, KRN-8602 de Kirin Brewery, KT-5432 de Kyowa Hakko, KT-5594 de Kyowa Hakko, KT-6149 de Kyowa Hakko, LL-D49194 de American  
45 Cyanamid, ME 2303 de Meiji Seika, menogarilo, mitomicina, mitoxantrona, M-TAG de SmithKline, neoactina, NK-313 de Nippon Kayaku, NKT-01 de Nippon Kayaku, NSC-357704 de SRI Internacional, oxalisina, oxaunomicina, peplomicina, pilatina, pirarrubicina, porotramicina, pirindanicina A, RA-I de Tobishi, rapamicina, rizoxina, rodorubicina, sibanomicina, siwenmicina, SM5887 de Sumitomo, SN-706 de Snow Brand, SN-07 de Snow Brand, sorangicina A, esparsomicina, SS-21020 de SS Pharmaceutical, SS-7313B de SS Pharmaceutical, SS-9816B de SS  
50 Pharmaceutical, estefimicina B, 4181-2 de Taiho, talisomicina, TAN-868A de Takeda, terpentecina, trazina, tricrozarina A, U-73975 de Upjohn, UCN-10028A de Kyowa Hakko, WF-3405 de Fujisawa, Y-25024 de Yoshitomi y zorrubicina.

Una cuarta familia de agentes antineoplásicos que se pueden usar en combinación con compuestos de la presente invención consiste en una familia de agentes antineoplásicos misceláneos, que incluye agentes que interaccionan con tubulina, inhibidores de la topoisomerasa II, inhibidores de la topoisomerasa I y agentes hormonales, seleccionados del grupo, pero sin limitarse a él, que consiste en  $\alpha$ -caroteno,  $\alpha$ -difluorometil-arginina, acitretina, AD-5 de Biotec, AHC-52 de Kyorin, alstonina, amonafida, anfetnilo, amsacrina, Angiostat, ankinomicina, antineoplastón A10, antineoplastón A2, antineoplastón A3, antineoplastón A5, antineoplastón AS2-1F, APD de Henkel, glicinato de  
60 afidicolina, asparaginasa, Avarol, bacarina, batracilina, benflurón, benzotript, BIM-23015 de Ipsen-Beaufour, bisantreno, BNY-40481 de BristolMyers, boro-10 de Vestar, bromofosfamida, BW-502 de Wellcome, BW-773 de Wellcome, caracemida, clorhidrato de carmetizol, CDAF de Ajinomoto, clorsulfaquinoxalona, CHX-2053 de Chemes, CHX-100 de Chemes, CI-921 de Warner-Lambert, CI-937 de Warner-Lambert, CI-941 de Warner-Lambert, CI958 de Warner-Lambert, clanfenur, claviridenona, compuesto 1259 del ICN, compuesto 4711 del ICN, Contracean, CPT-11  
65 de Yakult Honsha, crisnatol, curaderm, citocalasina B, citarabina, citocitina; D-609 de Merz, maleato de DABIS, dacarbazina, dateliptinio, didemnina B, éter de dihematoporfirina, dihidrolenperona, dinalina, distamicina, DM-341 de





*Kits de tratamiento*

En otras realizaciones, la presente invención se refiere a un kit para llevar a cabo de forma conveniente y eficaz los procedimientos de acuerdo con la presente invención. En general, el paquete o kit farmacéutico comprende uno o más recipientes llenos con uno o más de los ingredientes de las composiciones farmacéuticas de la invención. Estos kits son especialmente adecuados para la administración de formas orales sólidas tales como comprimidos o cápsulas. Preferentemente, un kit de este tipo incluye una serie de dosificaciones unitarias y también puede incluir una tarjeta con las dosificaciones orientadas a su uso pretendido. Si se desea, se puede proporcionar una ayuda de recuerdo, por ejemplo, en forma de números, letras u otras marcas o con un inserto de calendario, que indique los días de la pauta de tratamiento en los que se pueden administrar las dosificaciones. Opcionalmente, asociado con tal(es) recipiente(s) puede existir un aviso en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regule la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos, aviso que refleja la aprobación por la agencia de la fabricación, uso o venta para administración a seres humanos.

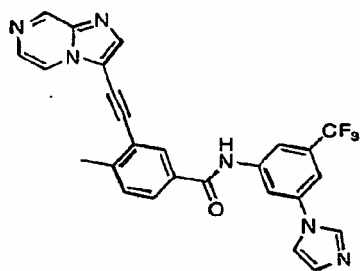
Los ejemplos representativos siguientes contienen información adicional importante, ejemplificación y orientaciones que se pueden adaptar a la puesta en práctica de la presente invención en sus diversas realizaciones y los equivalentes de las mismas. Se pretende que estos ejemplos ayuden a ilustrar la invención y no se pretende que, ni se debería interpretar, que limitan su alcance. De hecho, tras la revisión del presente documento, incluidos los ejemplos siguientes y las referencias a la literatura científica y de patentes citadas en el presente documento, resultarán evidentes para los expertos en la técnica diversas modificaciones de la invención y muchas otras realizaciones de la misma, además de las mostradas y descritas en el presente documento. Además, para los propósitos de la presente invención, se identifican los elementos químicos de acuerdo con la tabla periódica de los elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75ª ed., cubierta interior. Adicionalmente, en "Organic Chemistry", Thomas Sorrel I, University Science Books, Sausalito: 1999 y "Organic Chemistry", Morrison & Boyd (3ª Ed) se describen principios generales de química orgánica, así como restos funcionales específicos y reactividad.

**Ejemplos**

Algunos de los compuestos descritos en los ejemplos siguientes se han convertidos en una sal de HCl. El procedimiento general para generar sales de HCl se describe a continuación: Al producto final se le añadió exactamente el MeOH saturado necesario con HCl (g) para disolverlo, se enfrió hasta 0 °C durante 0,5-1 h, se filtró, se lavó el sólido con MeOH helado, después Et<sub>2</sub>O, y se secó el sólido resultante en un desecador a vacío para proporcionar, en la mayoría de los casos, la sal de tris HCl.

Ejemplo 1

N-(3-(1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-iletinil)-4-metilbenzamida



Imidazo[1,2-a]pirazina: Se calentó una solución de aminopirazina (1 g, 10,5 mmol) y cloroacetaldehído (al 50 % en peso en H<sub>2</sub>O; 1,98 g, 12,6 mmol) en 1,6 ml de EtOH a 90 °C en un tubo cerrado durante 5 h. Tras enfriarla hasta temperatura ambiente, se concentró la mezcla de reacción y se diluyó con diclorometano (DCM). Se lavó la fase orgánica con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, después se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. Se purificó el producto en bruto por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (elución con MeOH al 10 %/DCM) para proporcionar 0,8 g de producto.

3-((Trimetilsilil)etinil)imidazo[1,2-a]pirazina: Se calentó una mezcla de 3-bromoimidazo[1,2-a]pirazina (0,15 g, 0,76 mmol; preparada de acuerdo con J. Bradac, *et al. J. Org. Chem.* (1977), 42, 4197-4201), 0,09 g (0,91 mmol) de etiniltrimetilsilano, 0,044 g (0,038 mmol) de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 0,014 g (0,076 mmol) de CuI y 0,26 ml (1,52 mmol) de diisopropiletilamina en 3,8 ml de DMF a 50 °C durante la noche en una atmósfera de N<sub>2</sub>. Tras enfriarla hasta temperatura ambiente, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el producto en bruto por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (elución con EtOAc al 50 %/hexanos) para proporcionar 0,15 g de producto: 216 m/z (M+H).

3-Etinilimidazo[1,2-a]pirazina: A una solución de 3-((trimetilsilil)etinil)imidazo[1,2-a]pirazina (0,15 g, 0,7 mmol) en 3,5

ml de THF se le añadieron 1,05 ml (1,05 mmol) de fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 M en THF) a temperatura ambiente. Se agitó la solución durante 15 min, se concentró y se purificó el producto en bruto por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (elución con EtOAc al 50 %/hexanos) para proporcionar 0,078 g de producto.

5 3-(1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)anilina: Se calentó una mezcla de 3-amino-5-bromobenzotrifluoruro (4,0 g, 0,0167 mol), 8-hidroxi quinolina (0,362 g, 0,0025 mol), Cul (0,476 g, 0,025 mol), imidazol (1,36 g, 0,0199 mol) y carbonato potásico (2,52 g, 0,0183 mol) en 17 ml de DMSO (desgasificado con argón durante ~10 min) a 120 °C en una atmósfera de argón durante 15 h; la HPLC indicó que no había material de partida. Se añadió una solución acuosa al 14 % de hidróxido de amonio a la mezcla enfriada y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se  
10 añadieron agua (50 ml) y EtOAc (200 ml) y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. Se purificó el producto en bruto por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (elución con EtOAc/hexanos) para proporcionar 2,51 g de producto.

15 N-(3-(1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-yodo-4-metilbenzamida: A ácido 3-yodo-4-metilbenzoico (3,07 g, 0,0117 mol) se le añadió cloruro de tionilo (10 ml) y se sometió a reflujo durante 2 h. Se retiró con cuidado el exceso de cloruro de tionilo y se secó a vacío el cloruro de ácido resultante durante 2 h. Después, se disolvió el residuo en DCM (anhidro, 25 ml) y se enfrió en hielo. A la solución se le añadió 3-(1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)anilina 5 (3,46 g, 0,0152 mol) en DCM, seguido de la adición gota a gota de diisopropiletilamina (8,2 ml, 0,047 mol). Esto se agitó a temperatura ambiente durante 21 h. El sólido blanco que se separó se filtró y se lavó con agua y se secó  
20 para proporcionar 4,65 g de producto. Se pudo obtener producto adicional a partir del filtrado realizando a continuación la concentración y la purificación por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice en EtOAc/hexanos.

25 N-(3-(1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-iletinil)-4-metilbenzamida: Se agitó una mezcla de 3-etinilimidazo[1,2-a]pirazina (0,075 g, 0,52 mmol), 0,245 g (0,52 mmol) de N-(3-(1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-yodo-4-metilbenzamida, 0,030 g (0,026 mmol) de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 0,007 g (0,039 mmol) de Cul y 0,14 ml (0,78 mmol) de diisopropiletilamina en 3,0 ml de DMF a temperatura ambiente durante la noche en una atmósfera de N<sub>2</sub>. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el producto en bruto por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (elución con EtOAc al 10 %/hexanos, después EtOAc al 100 %, después MeOH al 10 %/EtOAc) para proporcionar 0,090 g de producto como un sólido: 487 *m/z* (M+H).

30 Síntesis alternativa de N-(3-(1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-iletinil)-4-metilbenzamida: Se puede preparar 3-((trimetilsilil)etinil)imidazo[1,2-a]pirazina como se describe anteriormente. En una variación, también se puede llevar a cabo la reacción en THF en lugar de DMF. El producto en bruto también se puede purificar por cromatografía en lecho de gel de sílice (elución con acetato de etilo/hexano) y un tratamiento breve con carbón activado (Darco) para ayudar a reducir adicionalmente la contaminación con el producto de acoplamiento homo.  
35

40 3-Etinilimidazo[1,2-a]pirazina: A una solución de 3-((trimetilsilil)etinil)imidazo[1,2-a]pirazina (1,39 mol) en 10x volúmenes de acetato de etilo y 1,5x volúmenes de metanol se le añaden dos equivalentes y medio de carbonato potásico a temperatura ambiente y se agita la solución durante 1 hora. Se elimina por filtración el carbonato potásico y se lava la corriente orgánica con agua y con solución de cloruro sódico saturada (dos o más veces). Se pueden combinar las fases acuosas y volver a extraerlas con acetato de etilo. Después, se pueden combinar las corrientes orgánicas y concentrarlas a vacío hasta aproximadamente 0,5 l. Se puede dejar que precipiten los sólidos hasta la concentración. Se enfría la suspensión, p. ej. hasta aproximadamente -5 °C, se almacena durante la noche, se filtra  
45 y se lava con aproximadamente 0,3 l de acetato de etilo frío. Después, se pueden secar los sólidos a vacío.

50 Se puede preparar ácido 3-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-iletinil)-4-metilbenzoico de una forma similar a la descrita anteriormente para la reacción de Sonogashira. Como compañeros de acoplamiento se usan 3-etinilimidazo[1,2-a]pirazina y ácido 3-yodo-4-metilbenzoico. De forma alternativa, se puede reemplazar el disolvente (DMF) con acetato de etilo y se puede reemplazar la base (base de Hunig) con trietilamina. Se puede aislar el producto por filtración de la mezcla de reacción en bruto. Se lava secuencialmente la torta de filtración con un disolvente tal como acetato de etilo y después agua, después se seca en un horno a vacío. Se puede conseguir una purificación adicional suspendiendo los sólidos en agua ajusta a pH 3 con la adición de HCl concentrado. Después de la filtración y el lavado con agua, se puede secar el producto en un horno a vacío.  
55

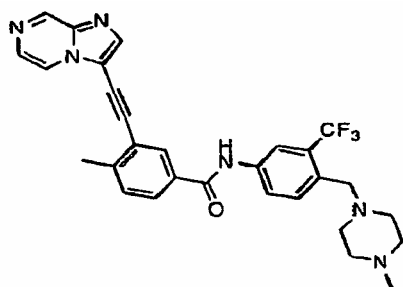
60 N-(3-(1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-iletinil)-4-metilbenzamida: Se disuelve ácido 3-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-iletinil)-4-metilbenzoico (18 mmol) en cloruro de metileno (100 ml). A esta solución se le añaden 3 equivalentes de 4-metilmorfolina (NMM) seguido de 1,05 equivalentes de cloruro de oxalilo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añaden 0,8 equivalentes de 3-(1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)anilina (preparada como anteriormente) junto con un 5 % en mol de DMAP. Después de agitar inicialmente a temperatura ambiente, se lleva la mezcla a reflujo y se agita durante la noche. Después de 16 h se añaden otro 0,2 equivalentes de la anilina, llevando la carga total a 1 equivalente. Después, se puede agitar la mezcla durante otras 2 h, desactivarla con agua y separa las fases. Se puede extraer la fase acuosa con cloruro de metileno (2 X 50 ml) y se pueden lavar los extractos combinados con agua. Después, se pueden evaporar las fases  
65 de cloruro de metileno combinadas y disolver el residuo en 100 ml de acetato de etilo (20 ml). Después de reposar durante 1 h, se deja que el producto cristalice. Se enfría la mezcla, p. ej. hasta 0 °C, se filtra y se lava el producto

sólido con acetato de etilo frío.

Sal de monohidrato de N-(3-(1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-iletinil)-4-metilbenzamida: Se puede suspender N-(3-(1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-iletinil)-4-metilbenzamida (0,94 mmol) en MeCN (10 ml) y calentarla con agitación hasta una temperatura de 45 a 55 °C (temperatura de placa caliente). Se añade ácido clorhídrico (1,1 eq. de solución 1 M en EtOH) para obtener la disolución. En unos pocos minutos, se deja que se forme un precipitado. Se puede enfriar la suspensión hasta temperatura ambiente y después filtrarla y lavarla con MeCN (1 x 1,5 ml licor + 1 x 1,5 ml recién preparado). Se puede secar el sólido a 50 °C a vacío hasta un peso constante.

### Ejemplo 2

3-(Imidazo[1,2-a]pirazin-3-iletinil)-4-metil-N-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)benzamida



Se sintetizó el compuesto del título a partir de 3-etinilimidazo[1,2-a]pirazina y 3-yodo-4-metil-N-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)benzamida de una forma similar a la descrita para el ejemplo 1. Se obtuvo el producto como un sólido: 533 *m/z* (M+H).

1-(Bromometil)-4-nitro-2-(trifluorometil)benceno: Se sometió a reflujo una suspensión de 2-metil-5-nitrobenzotrifluoruro (3,90 g, 19 mmol), N-bromosuccinimida (NBS, 3,56 g, 20 mmol), 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (AIBN, 94 mg, 0,6 mmol) en CCU (40 ml) en N<sub>2</sub> durante 16 h. La HPLC indicó una conversión de aprox. el 50 %. Se añadieron más NBS (10 mmol) y AIBN (0,6 mmol) y se sometió a reflujo la mezcla durante otras 14 h. La HPLC indicó una conversión de aprox. el 80 %. Se enfrió la mezcla de reacción y se eliminó por filtrado el sólido y se lavó con EtOAc. Se lavó el filtrado combinado con NaHCO<sub>3</sub> ac., se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró en el evaporador rotatorio y se secó adicionalmente a vacío. La RMN de <sup>1</sup>H muestra que la proporción de producto deseado y 2-metil-5-nitrobenzotrifluoruro sin reaccionar es de 75:25. Este material no se purificó, sino que se usó directamente en la etapa siguiente.

1-Metil-4-(4-nitro-2-(trifluorometil)bencil)piperazina: A una solución de 1-(bromometil)-4-nitro-2-(trifluorometil)benceno en bruto (13,33 mmol, puro al 75 %) en DCM (10 ml) se le añadieron Et<sub>3</sub>N (1,4 ml, 10 mmol) y 1-metilpiperazina (1,1 ml, 10 mmol). Después de agitar durante 3 h a ta, se le añadió NaHCO<sub>3</sub> ac. y se extrajo la mezcla con DCM. Se secó la fase orgánica combinada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró y se purificó el residuo resultante por cromatografía en gel de sílice (elución con MeOH al 10 %/DCM) para proporcionar 2,21 g de producto como un aceite amarillo pálido.

4-((4-Metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina: Se sometió a reflujo una suspensión de 1-metil-4-(4-nitro-2-(trifluorometil)bencil)piperazina (1,23 g, 4 mmol) e hidrosulfito de sodio (7,0 g, puro al 85 % de Aldrich, 40 mmol) en acetona y agua (1:1, 20 ml) durante 3 h. Tras enfriarla, se eliminaron los componentes volátiles (principalmente acetona) en el evaporador rotatorio y se sometió la mezcla resultante a filtración. Se lavó exhaustivamente el sólido con EtOAc. Se extrajo el filtrado combinado con n-BuOH (4x) y se lavó la fase orgánica combinada con NaHCO<sub>3</sub> ac. saturado, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, se concentró y se purificó el residuo resultante por cromatografía en gel de sílice (elución con MeOH al 5 %/DCM, el MeOH se presaturó con amoníaco gaseoso) para proporcionar 0,71 g de producto como un sólido amarillo pálido.

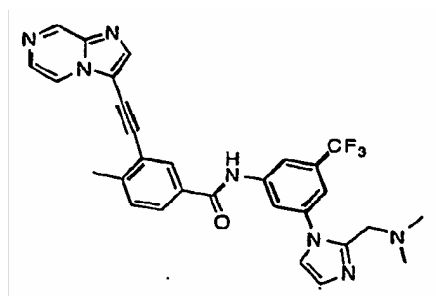
3-Iodo-4-metil-N-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil) benzamida: Se añadió cloruro de 3-yodo-4-metilbenzoílo (0,48 g, 1,7 mmol), preparado a partir de la reacción de ácido 3-yodo-4-metilbenzoico y SOCl<sub>2</sub> (como se describe anteriormente) a una solución de 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina (0,47 g, 1,7 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,26 g, 2,0 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP en THF (10 ml). Después de agitar a ta durante 2 h, se desactivó la reacción con agua. Se añadió EtOAc y se separaron las fases. Se concentraron las fases orgánicas combinadas hasta sequedad y se purificaron por cromatografía en gel de sílice (elución con MeOH al 5 %/DCM, el MeOH se presaturó con amoníaco gaseoso), para proporcionar 0,51 g de producto como un sólido blanquecino.

Síntesis alternativa de 3-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-iletinil)-4-metil-N-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-

(trifluorometil)fenil)benzamida: Se pueden preparar 3-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-iletinil)-4-metil-N-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)benzamida y su sal de monoclóhidrato en una síntesis alternativa similar a la descrita en el ejemplo 1 a partir de ácido 3-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-iletinil)-4-metilbenzoico y 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina (como se prepara anteriormente).

### Ejemplo 3

N-(3-(2-((dimetilamino)metil)-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-iletinil)-4-metilbenzamida



Se sintetizó el compuesto del título a partir de 3-etinilimidazo[1,2-a]pirazina y N-(3-(2-((dimetilamino)metil)-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-yodo-4-metilbenzamida de una forma similar a la descrita para el ejemplo 1. Se obtuvo el producto como un sólido: 544  $m/z$  (M+H).

1-(1H-imidazol-2-il)-N,N-dimetilmetanamina: A un matraz de fondo redondo de dos bocas equipado con un condensador a reflujo y un embudo de adición igualador de la presión, se le añadió 2-imidazolcarboxaldehído (6 g, 62,5 mmol) en MeOH (60 ml). A esta suspensión (temperatura ambiente) se le añadió una solución de dimetilamina (acuosa al 40 %, 60 ml) a una velocidad de goteo rápida (20 min). Una vez se completó la adición, se añadió CON CUIDADO borohidruro de sodio (7 g, 186,8 mmol) en porciones durante 45 min. Se produjo formación de espuma después de cada porción y se dejó que la temperatura interna se mantuviera a ~50 °C sin enfriamiento externo. Después, se calentó la mezcla de reacción a 65 °C durante 3 h y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente durante la noche. Se concentraron los contenidos de la reacción a vacío y se llevó el residuo resultante a EtOAc (2 x 30 ml), se lavó con salmuera y con CHCl<sub>3</sub> (4 x 100 ml). Se desechó el extracto de EtOAc. Se secó el extracto de CHCl<sub>3</sub> sobre NaSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío para dar 3,7 g del producto deseado como un sólido ceroso.

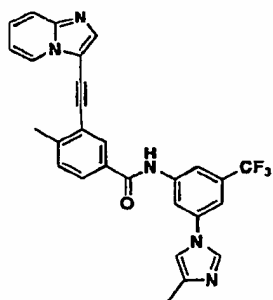
3-(2-((Dimetilamino)metil)-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)anilina: Se disolvieron 3-amino-5-bromobenzotrifluoruro (6 g, 25 mmol) y 1-(1H-imidazol-2-il)-N,N-dimetilmetanamina (3,7 g, 29,6 mmol) en DMSO anhidro (25 ml). A esto se le añadieron CuI (0,95 g, 7,5 mmol), 8-hidroxi quinolina (0,72 g, 7,5 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,9 g, 50 mmol). Se agitó la mezcla energicamente y se desgasificó con N<sub>2</sub> durante 15 minutos. Después, se equipó el matraz con un condensador y se calentó a 120 °C durante 18 h. Se enfrió la mezcla heterogénea resultante hasta ta y se vertió sobre NH<sub>4</sub>OH ac. al 14 % (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). Se secaron los extractos combinados sobre NaSO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío. Se sometió el residuo a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH/DCM (5:95) para proporcionar 3,5 g del producto deseado como un material de color canela: 285  $m/z$  (M+H).

N-(3-(2-((dimetilamino)metil)-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-yodo-4-metilbenzamida: Se añadió gota a gota cloruro de 3-yodo-4-metilbenzoílo (2,2 g, 7,88 mmol), disuelto en THF anhidro (13 ml), a una solución de 3-(2-((dimetilamino)metil)-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)anilina (1,5 g, 5,5 mmol), DIPEA (2,1 ml, 11,8 mmol) en THF (30 ml) a ~5 °C. Se agitó la solución resultante a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el disolvente a vacío en se redisolvió el residuo en bruto en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con NaOH 1 N. Después, se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, después se secó sobre NaSO<sub>4</sub> antes de concentrarla a vacío. Después, se trituró el residuo de color marrón en una mezcla de hexanos/DCM para precipitar 1,4 g del producto deseado como un polvo blanquecino: 529  $m/z$  (M+H).

Síntesis alternativa de N-(3-(2-((dimetilamino)metil)-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-iletinil)-4-metilbenzamida: Se pueden preparar N-(3-(2-((dimetilamino)metil)-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-iletinil)-4-metilbenzamida y su sal de monoclóhidrato en una síntesis alternativa similar a la descrita en el ejemplo 1 a partir de ácido 3-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-iletinil)-4-metilbenzoico y 3-(2-((dimetilamino)metil)-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)anilina (como se prepara anteriormente).

### Ejemplo 4

3-(Imidazo[1,2-a]piridin-3-iletinil)-4-metil-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida



3-Etinilimidazo[1,2-a]piridina: A 3-bromoimidazo[1,2-a]piridina (5 g, 0,0254 mol) en acetonitrilo (50 ml) en un tubo cerrado se le añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfina) paladio(II) (0,445 g, 0,634 mmol), Cul (0,17 g, 0,89 mmol), dicitclohexilamina (5,6 ml, 0,028 mol) y etiniltrimetilsilano (7,2 ml, 0,051 mol). Se purgó la solución con argón durante 15 minutos, se cerró y se calentó a 80 °C durante 3 h. En ese momento, la HPLC no mostró nada de bromuro de partida. Se concentraron los disolventes y al residuo se le añadieron agua diclorometano (25 ml de cada). Se separó la fase orgánica y se extrajo repetidamente la fase acuosa con diclorometano (3 X 20 ml). Se secaron los extracto combinados (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron (Rf, 0,47 en hexanos/acetato de etilo 1/1). Se disolvió el residuo resultante en THF (100 ml) y se trató con monohidrato de fluoruro de tetrabutil amonio (8,3 g, 0,032 mol) en agua (5 ml) y se agitó la mezcla a ta durante 2 h. Se concentraron los disolventes y se repartió el residuo resultante entre agua (25 ml) y diclorometano (150 ml). Se extrajo la fase acuosa con diclorometano (2 X 30 ml). Se secaron los extractos combinados (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron. Se purificó el residuo resultante por CombiFlash sobre gel de sílice usando hexanos/acetato de etilo. Se eluyó el producto deseado con hexano/acetato de etilo 50/50 y se aisló como un sólido blanquecino: EM (M+H)<sup>+</sup> 200.

3-(4-Metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)anilina: Se desgasificó una suspensión de 3-bromo-5-(trifluorometil)anilina (4,8 g, 20 mmol), 4-metilimidazol (1,97 g, 24 mmol), carbonato potásico (3,04 g, 22 mmol), Cul (0,57 g, 3 mmol) y 8-hidroxiquinolina (0,44 g, 3 mmol) en DMSO seco (20 ml) en un tubo a presión burbujando N<sub>2</sub> en la suspensión durante 10 minutos agitando al mismo tiempo. Se cerró el tubo herméticamente. Se calentó la mezcla a 120 °C (temperatura de baño de aceite) durante 15 h. Se enfrió la mezcla hasta 45-50 °C y se añadió NH<sub>4</sub>OH ac. al 14 % (20 ml). Se mantuvo la mezcla a esta temperatura durante 1 h. Después de enfriarla hasta ta, se añadieron agua y acetato de etilo. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo y se hicieron pasar las fases orgánicas a través de una columna de gel de sílice corta para eliminar la mayor parte de las sales de Cu verdes/azules. Se secó el filtrado sobre sulfato de sodio y se concentró en un evaporador rotatorio. Se recrystalizó el producto en bruto a partir de EtOAc/hexanos, dando agujas puras amarillo pálido. Se concentró el licor madre y se purificó el residuo en una columna de gel de sílice (metanol al 5 %/cloruro de metileno), proporcionando un segundo cultivo de agujas amarillo pálido.

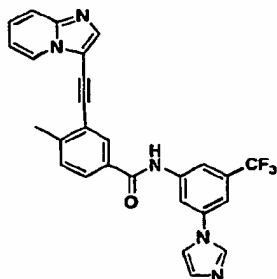
3-Yodo-4-metil-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil) benzamida: Se sometió a reflujo ácido 3-yodo-4-metilbenzoico (2,62 g, 10 mmol) en SOCl<sub>2</sub> (10 ml) durante 1 h. Se eliminaron los componentes volátiles en un evaporador rotatorio y se disolvió el residuo en benceno (10 ml), se concentró hasta sequedad en un evaporador rotatorio y se secó adicionalmente a vacío. Se añadió el cloruro de acilo resultante a una solución de 3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzenamina (2,46 g, 10,2 mmol), N,N-diisopropiletilamina (1,56 g, 12 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP en THF (20 ml). Después de agitar a ta durante 2 h, se desactivó la reacción con agua. Se añadió EtOAc y se separaron las fases. Se concentraron las fases orgánicas combinadas hasta sequedad y se usaron sin purificación en la etapa siguiente.

3-(Imidazo[1,2-a]piridin-3-iletinil)-4-metil-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida: A una solución de 3-yodo-4-metil-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida (0,11 g, 0,22 mmol) en DMF (1 ml) en un tubo cerrado se le añadieron Pd[(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>] (0,013 g, 0,011 mmol), Cul (3 mg, 0,016 mmol), dietilisopropilamina (0,057 ml, 0,33 mmol), seguido de 3-etinilimidazo[1,2-a]piridina (0,040 g, 0,28 mmol). Se purgó la mezcla con argón durante 15 minutos, se cerró y se agitó a ta durante 28 h. Se concentró el disolvente y se llevó el residuo a cloruro de metileno (50 ml). Se lavó la fase orgánica con agua, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó para dejar un residuo marrón que se purificó por CombiFlash (hexano/acetato de etilo/metanol) para proporcionar el material deseado: EM (M+H)<sup>+</sup> 500.

Síntesis alternativa de 3-(imidazo[1,2-a]piridin-3-iletinil)-4-metil-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida: Se pueden preparar 3-(imidazo[1,2-a]piridin-3-iletinil)-4-metil-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida y sus sal de monoclóhidrato en una síntesis alternativa similar a la descrita en el ejemplo 1 a partir de ácido 3-(imidazo[1,2-a]piridin-3-iletinil)-4-metilbenzoico y 3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)anilina (como se prepara anteriormente). Se prepara ácido 3-(imidazo[1,2-a]piridin-3-iletinil)-4-metilbenzoico de una forma similar a la descrita en el ejemplo 1 usando 3-etinilimidazo[1,2-a]piridina y ácido 3-yodo-4-metilbenzoico como compañeros de acoplamiento de Sonogashira.

## Ejemplo 5

N-(3-(1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(imidazo[1,2-a]piridin-3-iletinil)-4-metilbenzamida



5

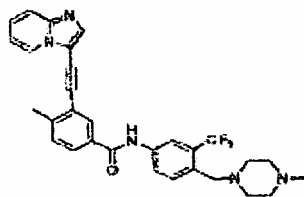
Se preparó el compuesto del título como para el ejemplo 1 usando N-(3-(1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-yodo-4-metilbenzamida y 3-etinilimidazo[1,2-a]piridina: ES (M+H)<sup>+</sup> 486. También se puede preparar el compuesto del título de acuerdo con la síntesis alternativa descrita en el ejemplo 1 a partir de ácido 3-(imidazo[1,2-a]piridin-3-iletinil)-4-metilbenzoico y 3-(1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)anilina (como se prepara en el ejemplo 1). Se prepara el ácido 3-(imidazo[1,2-a]piridin-3-iletinil)-4-metilbenzoico de una forma similar a la descrita en el ejemplo 1, usando 3-etinilimidazo[1,2-a]piridina y ácido 3-yodo-4-metilbenzoico como compañeros de acoplamiento de Sonogashira.

10

[Los ejemplos 6 y 7 se han suprimido]

#### 15 Ejemplo 8

3-(Imidazo[1,2-a]piridin-3-iletinil)-4-metil-N-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)benzamida



20

Se dispusieron en un vial con un tapón de goma 3-etinilimidazo[1,2-a]piridina (37 mg, 0,26 mmol), 3-yodo-4-metil-N-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)benzamida (103,4 mg, 0,2 mmol) (preparada como en el ejemplo 2), Pd[(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>] (11,6 mg, 5 % en mol) y Cul (2,9 mg, 7,5 % en mol). Se sometió a la mezcla a 3 ciclos de vacío/llenado con N<sub>2</sub> y se le añadieron DMF (1,5 ml) y N,N-diisopropiletilamina (53 ml, 0,3 mmol). Se agitó la mezcla a ta durante 16 h y se desactivó la reacción con H<sub>2</sub>O. Se añadieron EtOAc y más agua para la extracción. Se secó la fase orgánica combinada (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, se concentró y se purificó el residuo resultante por cromatografía en gel de sílice (eluyente: MeOH al 5 % en cloruro de metileno, el MeOH se presaturó con amoníaco gaseoso), dando el compuesto del título como un sólido blanquecino (al 53 %, 56 mg): EM (M+H)<sup>+</sup> 532.

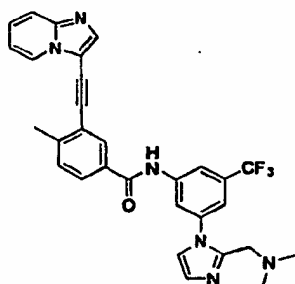
25

30 Síntesis alternativa de 3-(imidazo[1,2-a]piridin-3-iletinil)-4-metil-N-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)benzamida: Se pueden preparar 3-(imidazo[1,2-a]piridin-3-iletinil)-4-metil-N-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)benzamida y su sal de monoclóhidrato en una síntesis alternativa similar a la descrita en el ejemplo 1 a partir de ácido 3-(imidazo[1,2-a]piridin-3-iletinil)-4-metilbenzoico y 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina (como se prepara en el ejemplo 2). Se prepara ácido 3-(imidazo[1,2-a]piridin-3-iletinil)-4-metilbenzoico de una forma similar a la descrita en el ejemplo 1 usando 3-etinilimidazo[1,2-a]piridina y ácido 3-yodo-4-metilbenzoico como compañeros de acoplamiento de Sonogashira.

35

#### Ejemplo 9

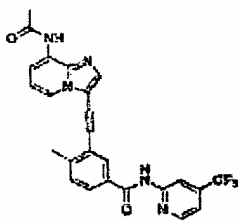
40 N-(3-(2-((dimetilamino)metil)-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(imidazo[1,2-a]piridin-3-iletinil)-4-metilbenzamida



- 5 A 3-etinilimidazo[1,2-a]piridina (0,032 g, 0,22 mmol) en DMF anhidro (1,26 ml) se le añadieron N-(3-(2-((dimetilamino)metil)-1H-imidazolil)-5-(trifluorometil)fenil)-3-yodo-4-metilbenzamida (preparada como en el ejemplo 3), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,013 g, 0,011 mmol), CuI (0,0032 mg, 0,0165 mmol) y DIPEA (0,064 ml, 0,44 mmol). Se desgasificó la solución con argón durante 15 y después se agitó durante la noche a ta. Se eliminó el disolvente y se sometió el residuo resultante a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo inicialmente con EtOAc y después con metanol/cloruro de metileno (5:95) para proporcionar el producto deseado: (0,07 g, al 59 %) EM (M+H)<sup>+</sup> 542.
- 10 Síntesis alternativa de N-(3-(2-((dimetilamino)metil)-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(imidazo[1,2-a]piridin-3-iletinil)-4-metilbenzamida: Se pueden preparar N-(3-(2-((dimetilamino)metil)-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(imidazo[1,2-a]piridin-3-iletinil)-4-metilbenzamida y su sal de monoclóhidrato en una síntesis alternativa similar a la descrita en el ejemplo 1 a partir de ácido 3-(imidazo[1,2-a]piridin-3-iletinil)-4-metilbenzoico y 3-(2-((dimetilamino)metil)-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)anilina (como se prepara en el ejemplo 3). Se prepara ácido 3-
- 15 (imidazo[1,2-a]piridin-3-iletinil)-4-metilbenzoico de una forma similar a la descrita en el ejemplo 1 usando 3-etinilimidazo[1,2-a]piridina y ácido 3-yodo-4-metilbenzoico como compañeros de acoplamiento de Sonogashira.

#### Ejemplo de referencia 1

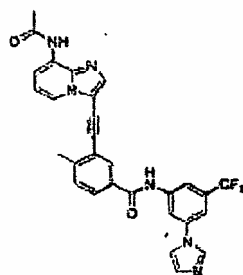
- 20 3-((8-Acetamidoimidazo[1,2-a]piridin-3-il)etinil)-4-metil-N-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)benzamida



- 25 N-(3-Etinilimidazo[1,2-a]piridin-8-il)acetamida: Se sintetizó N-(3-etinilimidazo[1,2-a]piridin-8-il)acetamida como para el ejemplo 1A a partir de N-(3-bromoimidazo[1,2-a]piridin-8-il)acetamida (E. Smakula Hand y William W. Paudler, J. Org. Chem., 1978, 43, 2900-2906). Se aisló el compuesto del título como un sólido blanquecino, R<sub>f</sub>, 0,6 (hexano/acetato de etilo 50/50): EM (M+H)<sup>+</sup> 200.
- 30 3-((8-Acetamidoimidazo[1,2-a]piridin-3-il)etinil)-4-metil-N-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)benzamida: Se preparó el compuesto del título como para el ejemplo 1 usando 3-yodo-4-metil-N-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)benzamida y N-(3-etinilimidazo[1,2-a]piridin-8-il)acetamida: EM (M+H)<sup>+</sup> 478,4.

#### Ejemplo 11

- 35 N-(3-(1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-((8-acetamidoimidazo[1,2-a]piridin-3-il)etinil)-4-metilbenzamida



Se preparó el compuesto del título como para el ejemplo de referencia 1 usando N-(3-(1H-imidazol-1-il)-5-

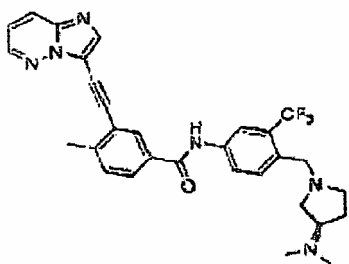


(trifluorometil)fenil)-3-yodo-4-metilbenzamida y N-(3-etinilimidazo[1,2-a]piridin-8-il)acetamida: EM (M+H) 543.

[Los ejemplos 12 y 13 se han suprimido]

## 5 Ejemplo de referencia 2

(R)-N-(4-((3-(Dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-iletinil)-4-metilbenzamida



10

3-((Trimetilsilil)etinil)imidazo[1,2-b]piridazina: Se agitó una mezcla de 3-bromoimidazo[1,2-b]piridazina (36,78 g, 0,186 mol; preparada de acuerdo con Stanovnik, B. *et al.* Synthesis (1981), 12, 987-989), etiniltrimetilsilano (21,89 g, 0,223 mol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (10,73 g, 9,29 mmol), Cul (5,30 g, 0,028 mol) y diisopropiletilamina (32,4 ml, 0,279 mol) en 150 ml de DMF a temperatura ambiente, en una atmósfera de N<sub>2</sub>, durante 1 h. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el producto en bruto por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (elución con MeOH del 0-5 %/DCM) para proporcionar 28,46 g de producto.

15

3-Etinilimidazo[1,2-b]piridazina: A una solución de 3-((trimetilsilil)etinil)imidazo[1,2-b]piridazina (28,46 g, 0,132 mol) en 200 ml de THF se le añadieron 145 ml (0,145 mol) de fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 M en THF) a temperatura ambiente. Se agitó la solución durante 15 min, se concentró y se purificó el producto en bruto por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (elución con MeOH al 0-5 %/DCM) para proporcionar 17,84 g de producto.

20

1-(Bromometil)-4-nitro-2-(trifluorometil)benceno: Se calentó a reflujo una suspensión de 2-metil-5-nitrobenzotrifluoruro (3,90 g, 19 mmol), N-bromosuccinimida (NBS, 3,56 g, 20 mmol) y 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (AIBN, 0,094 g, 0,6 mmol) en 40 ml de CCl<sub>4</sub> en N<sub>2</sub> durante 16 h. La HPLC indicó una conversión de aprox. el 50 %. Se añadieron NBS (10 mmol) y AIBN (0,6 mmol) adicionales y se calentó la mezcla a reflujo durante otras 14 h. La HPLC indicó una conversión de aprox. el 80 %. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se filtró el sólido y se lavó con EtOAc. Se lavó el filtrado combinado con NaHCO<sub>3</sub> ac., se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró en un evaporador rotatorio y se secó adicionalmente a vacío. La RMN de <sup>1</sup>H indicó que la proporción de producto deseado y 2-metil-5-nitrobenzotrifluoruro sin reaccionar era de 75:25. Este material se usó directamente en la siguiente etapa.

25

30

(R)-N,N-Dimetil-1-(4-nitro-2-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-3-amina: A una solución de 1-(bromometil)-4-nitro-2-(trifluorometil)benceno en bruto (17,5 mmol, puro al 75 %) en 40 ml de DCM se le añadieron Et<sub>3</sub>N (2,69 ml, 19,3 mmol) y (R)-(+)-3-(dimetilamino)pirrolidina (2,0 g, 17,5 mmol). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente en una atmósfera de N<sub>2</sub>, se concentró la solución de reacción, se le añadió NaHCO<sub>3</sub> ac. concentrado (100 ml) y se extrajo la mezcla resultante con DCM (4 x 50 ml). Se secó la fase orgánica combinada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró y se purificó el residuo resultante por cromatografía en gel de sílice (elución con MeOH al 0-10%/DCM) para proporcionar 3,35 g de producto como un aceite amarillo.

35

40

(R)-1-(4-Amino-2-(trifluorometil)bencil)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina: A una solución de (R)-N,N-dimetil-1-(4-nitro-2-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-3-amina (1,20 g, 3,79 mmol) en 20 ml de EtOH húmedo se le añadió 0,26 g de Pd/C (Pd sobre C al 10 %) y se agitó la mezcla en un aparato Parr (recipiente de reacción a presión purgado exhaustivamente con H<sub>2</sub> y con la presión regulada a 45 psi [3,1x10<sup>5</sup> Pa] en todas partes) durante 2-3 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho corto de Celite, se lavó con EtOAc y se concentraron los compuestos orgánicos para proporcionar un rendimiento cuantitativo de un aceite amarillo claro. Este material se usó directamente en la siguiente etapa.

45

(R)-N-(4-((3-(Dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-yodo-4-metilbenzamida: A una solución enfriada (0 °C) de (R)-1-(4-amino-2-(trifluorometil)bencil)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina (3,79 mmol) en 14 ml de DCM, en una atmósfera de N<sub>2</sub>, se le añadió cloruro de 3-yodo-4-metilbenzoílo (1,17 g, 4,17 mmol; N.º de CAS 52107-98-9, preparado a partir de la reacción de ácido 3-yodo-4-metilbenzoico y SOCl<sub>2</sub>) seguido de la adición gota a gota de N,N-diisopropiletilamina (2,64 ml, 15,2 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1,5 h, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el producto en bruto por cromatografía en gel de sílice (elución con MeOH al 0-8 %/DCM; el MeOH se presaturó con amoníaco gaseoso), para proporcionar 0,71 g de producto como un

50

55

aceite amarillo espeso.

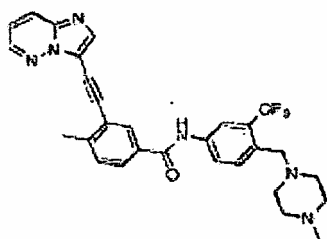
(R)-N-(4-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-iletinil)-4-metilbenzamida: Se agitó una mezcla de 3-etinilimidazo[1,2-b]piridazina (0,051 g, 0,34 mmol), 0,150 g (0,28 mmol) de (R)-N-(4-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-yodo-4-metilbenzamida, 0,016 g (0,014 mmol) de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 0,004 g (0,021 mmol) de CuI y 0,09 ml (0,51 mmol) de N,N-diisopropiletilamina en 3,5 ml de DMF a temperatura ambiente, en una atmósfera de N<sub>2</sub>, durante 3 días (se llevó la reacción a su finalización con equivalente adicionales de reactivos y calefacción a 30 °C). Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el producto en bruto por cromatografía en gel de sílice (elución con MeOH al 0-10 %/DCM; el MeOH se presaturó con amoníaco gaseoso) para proporcionar 0,020 g de producto como un sólido: 547 *m/z* (M+H).

Síntesis alternativa de (R)-N-(4-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-iletinil)-4-metilbenzamida: Se pueden preparar (R)-N-(4-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-iletinil)-4-metilbenzamida y su sal de monohidrato en una síntesis alternativa similar a la descrita en el ejemplo 1 a partir de ácido 3-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-iletinil)-4-metilbenzoico y (R)-1-(4-amino-2-(trifluorometil)bencil)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina (como se prepara anteriormente). Se prepara ácido 3-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-iletinil)-4-metilbenzoico de una forma similar a la descrita en el ejemplo 1 usando 3-etinilimidazo[1,2-b]piridazina y ácido 3-yodo-4-metilbenzoico como compañeros de acoplamiento de Sonogashira.

[El ejemplo 15 se ha suprimido]

#### Ejemplo 16

3-(Imidazo[1,2-b]piridazin-3-iletinil)-4-metil-N-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)benzamida

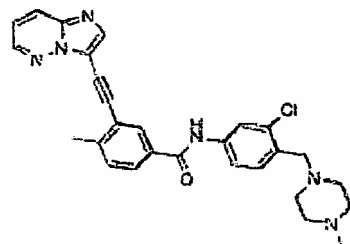


Se sintetizó el compuesto del título de una forma similar a la descrita para el ejemplo de referencia 2, a partir de 3-etinilimidazo[1,2-b]piridazina y 3-yodo-4-metil-N-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)benzamida (preparada como se describe en el ejemplo 2). Se obtuvo el producto como un sólido: 533 *m/z* (M+H).

Síntesis alternativa de 3-(Imidazo[1,2-b]piridazin-3-iletinil)-4-metil-N-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)benzamida: Se pueden preparar 3-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-iletinil)-4-metil-N-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)benzamida y su sal de monohidrato en una síntesis alternativa similar a la descrita en el ejemplo 1 a partir de ácido 3-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-iletinil)-4-metilbenzoico y 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina (como se prepara en el ejemplo 2). Se prepara ácido 3-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-iletinil)-4-metilbenzoico de una forma similar a la descrita en el ejemplo 1 usando 3-etinilimidazo[1,2-b]piridazina y ácido 3-yodo-4-metilbenzoico como compañeros de acoplamiento de Sonogashira.

#### Ejemplo 17

N-(S-Cloro-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-3-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-iletinil)-4-metilbenzamida



Se sintetizó el compuesto del título de acuerdo con el ejemplo de referencia 2, a partir de 3-etinilimidazo[1,2-b]piridazina y N-(3-cloro-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-3-yodo-4-metilbenzamida. Se obtuvo el producto como un sólido: 499 *m/z* (M+H).

1-(Bromometil)-2-cloro-4-nitro-benceno: Se calentó a reflujo una suspensión de 2-cloro-4-nitrotolueno (10,0 g, 58,3 mmol), N-bromosuccinimida (NBS, 10,9 g, 61,2 mmol) y 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (AIBN, 0,29 g, 1,75 mmol) en 120 ml de CCl<sub>4</sub> en una atmósfera de N<sub>2</sub> durante 12 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se filtró el sólido y se lavó con EtOAc. Se lavó el filtrado combinado con NaHCO<sub>3</sub> ac., se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró en un evaporador rotatorio y se secó adicionalmente a vacío. La RMN de <sup>1</sup>H indicó que la proporción de producto deseado y 2-cloro-4-nitrotolueno sin reaccionar era de 50:50. Este material se usó directamente en la siguiente etapa.

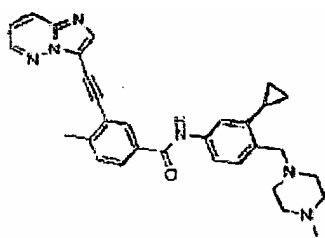
1-(2-Cloro-4-nitrobencil)-4-metilpiperazina: A una solución de 1-(bromometil)-2-cloro-4-nitro-benceno en bruto (29,1 mmol; puro al 50 %) en 30 ml de DCM se le añadieron Et<sub>3</sub>N (4,2 ml, 30 mmol) y 1-metilpiperazina (3,4 ml, 30 mmol). Después de agitar durante 3 h a temperatura ambiente, se le añadió NaHCO<sub>3</sub> ac. y se extrajo la mezcla con DCM. Se secó la fase orgánica combinada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró y se purificó el residuo resultante por cromatografía en gel de sílice (elución con MeOH al 5%/DCM) para proporcionar 6,80 g de producto como un aceite amarillo oscuro.

3-Cloro-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)anilina: A una solución de 1-(2-cloro-4-nitrobencil)-4-metilpiperazina (0,96 g, 3,6 mmol) en MeOH/agua (4:1, 50 ml) se le añadieron 1,80 g (33,7 mmol) de NH<sub>4</sub>Cl y 1,47 g (26,3 mmol) de polvo de Fe y se calentó la mezcla a reflujo en una atmósfera de N<sub>2</sub> durante 2 h (la HPLC indicó que no había progreso). A esto se le añadieron 4 ml de ácido acético glacial y se calentó la mezcla a reflujo durante otras 2 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se filtró y se concentró el filtrado. Se repartió el residuo entre EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> ac. saturado, se extrajo la fase acuosa separada con EtOAc y se lavaron los compuestos orgánicos con salmuera y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Tras la concentración, se purificó el producto en bruto por cromatografía en gel de sílice (elución con MeOH al 5-7 %/DCM; la gel de sílice se desactivó con trietilamina al 1 %/DCM) para proporcionar 0,53 g de producto.

Síntesis alternativa de N-(3-cloro-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-3-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-iletinil)-4-metilbenzamida: Se pueden preparar N-(3-cloro-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-3-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-iletinil)-4-metilbenzamida y su sal de monoclóhidrato en una síntesis alternativa similar a la descrita en el ejemplo 1 a partir de ácido 3-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-iletinil)-4-metilbenzoico y 3-cloro-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)anilina (como se prepara anteriormente). Se prepara ácido 3-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-iletinil)-4-metilbenzoico de una forma similar a la descrita en el ejemplo 1 usando 3-etinilimidazo[1,2-b]piridazina y ácido 3-yodo-4-metilbenzoico como compañeros de acoplamiento de Sonogashira.

### 35 Ejemplo 18

N-(3-Ciclopropil-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-3-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-iletinil)-4-metilbenzamida

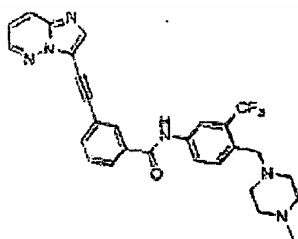


Se sintetizó el compuesto del título a partir de 3-etinilimidazo[1,2-b]piridazina y N-(3-ciclopropil-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-3-yodo-4-metilbenzamida de una forma similar a la descrita para el ejemplo de referencia 2 (reducción nitro realizada de una forma similar a la descrita para el ejemplo 17; 0,25 M en MeOH/AcOH al 10 %). Se obtuvo el producto como un sólido: 505 *m/z* (M+H).

1-(2-Ciclopropil-4-nitrobencil)-4-metilpiperazina: Se calentó una mezcla de 1-(2-bromo-4-nitrobencil)-4-metilpiperazina (0,94 g, 3,0 mmol), 0,77 g (9,0 mmol) de ácido ciclopropilborónico, 0,067 g (0,30 mmol) de Pd(OAc)<sub>2</sub>, 2,87 g (13,5 mmol) de K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, y 0,168 g (0,60 mmol) de triciclohexilfosfina en 18 ml de tolueno/agua (5:1) a reflujo en una atmósfera de N<sub>2</sub> durante 19 h. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el producto en bruto por cromatografía en gel de sílice (elución con MeOH al 5 %/DCM; el MeOH se presaturó con amoníaco gaseoso) para proporcionar 0,80 g de producto.

### Ejemplo 19

3-(Imidazo[1,2-b]piridazin-3-iletinil)-N-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)benzamida

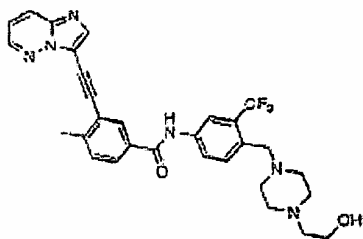


5 Se sintetizó el compuesto del título a partir de 3-etinilimidazo[1,2-b]piridazina y 3-yodo-N-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)benzamida de una forma similar a la descrita para el ejemplo de referencia 2. Se obtuvo el producto como un sólido: 519  $m/z$  (M+H).

10 También se puede preparar el compuesto del título de acuerdo con la síntesis alternativa descrita en el ejemplo 1 a partir de ácido 3-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-iletinil)-4-metilbenzoico y 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina (como se prepara en el ejemplo 2). Se prepara ácido 3-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-iletinil)-4-metilbenzoico de una forma similar a la descrita en el ejemplo 1 usando 3-etinilimidazo[1,2-b]piridazina y ácido 3-yodo-4-metilbenzoico como compañeros de acoplamiento de Sonogashira.

#### Ejemplo 20

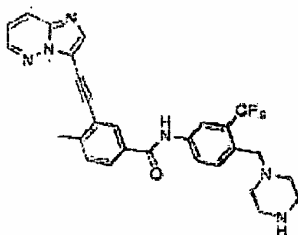
15 N-(4-((4-(2-Hidroxietil)piperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-iletinil)-4-metilbenzamida



20 Se sintetizó el compuesto del título a partir de 3-etinilimidazo[1,2-b]piridazina y N-(4-((4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-yodo-4-metilbenzamida de una forma similar a la descrita para el ejemplo de referencia 2. Se obtuvo el producto como un sólido: 563  $m/z$  (M+H).

#### Ejemplo 21

25 3-Imidazo[1,2-b]piridazin-3-iletinil)-4-metil-N-(4-(piperazin-1-ilmetil)-3-(trifluorometil)fenil)benzamida



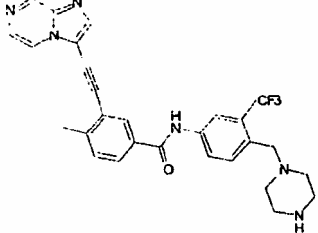
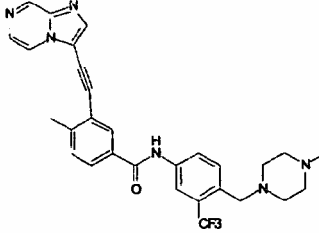
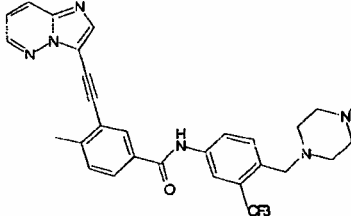
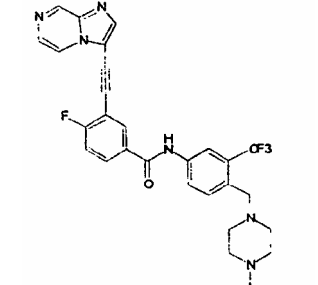
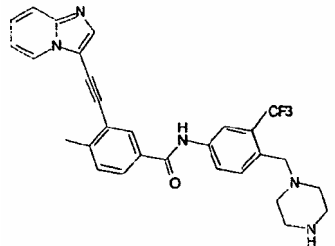
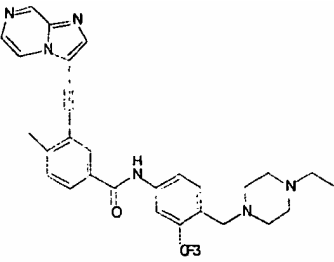
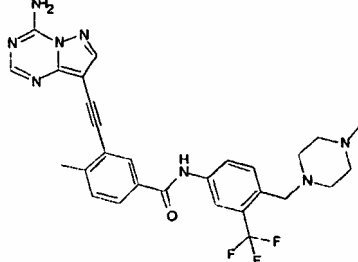
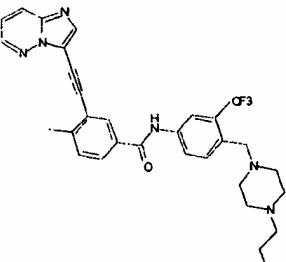
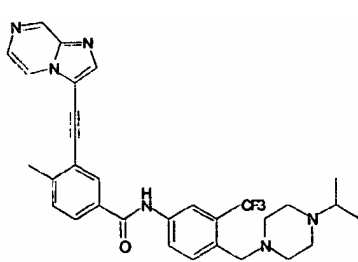
30 Se sintetizó el compuesto del título a partir de 3-etinilimidazo[1,2-b]piridazina y 4-(4-(3-yodo-4-metilbenzamido)-2-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo de una forma similar a la descrita para el ejemplo de referencia 2. Tras la desprotección usando MeOH/HCl saturado (g), se obtuvo el producto como sal de tris HCl: 519  $m/z$  (M+H).

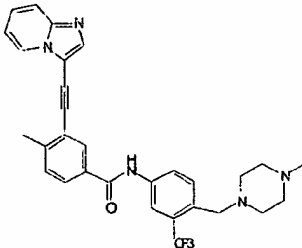
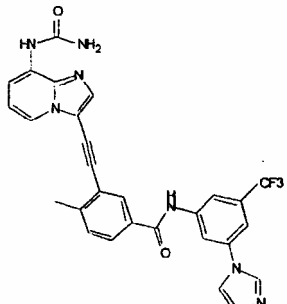
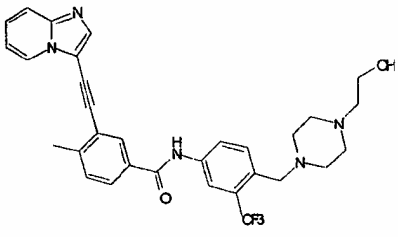
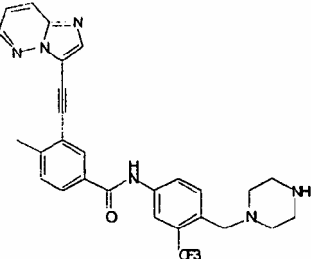
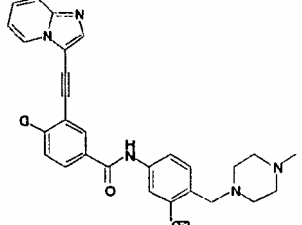
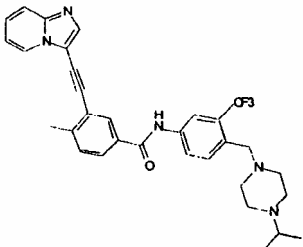
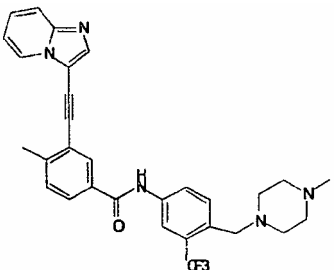
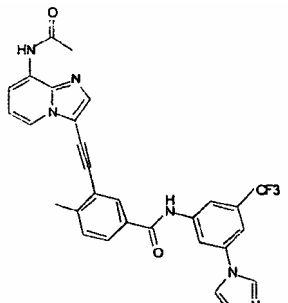
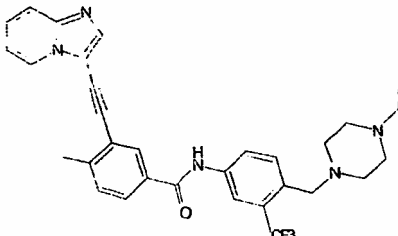
#### Ejemplo 22: Evaluación biológica de los compuestos

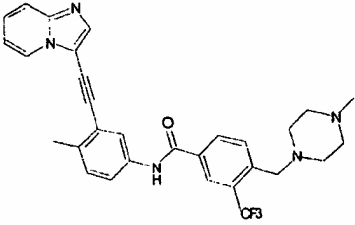
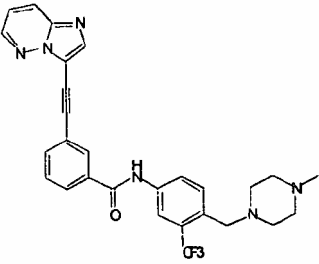
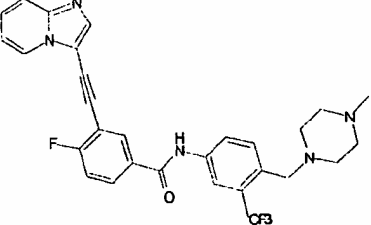
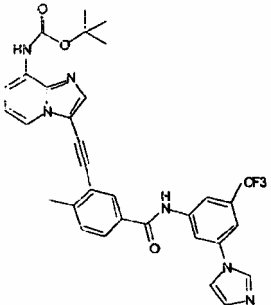
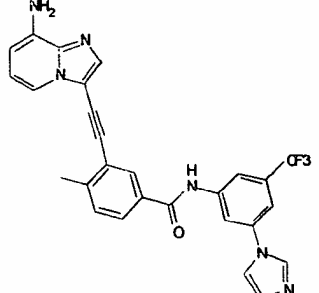
35 Se evalúan los compuestos de la presente invención en una variedad de ensayos para determinar sus actividades biológicas. Por ejemplo, se puede probar la capacidad de los compuestos de la invención de inhibir diversas proteínas cinasas de interés. Algunos de los compuestos probados presentaron actividad nanomolar potente contra las siguientes cinasas: Abl, Abl T315I, Src y FGFR. Además, se analizaron varios de estos compuestos para  
40 determinar la actividad antiproliferativa en células BaF3 transfectadas con Bcr-Abl natural o el mutante de Bcr-Abl T315I y demostraron actividad en el intervalo de 1-100 nM.

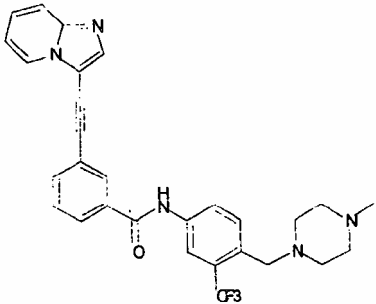
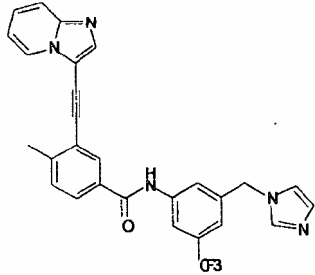
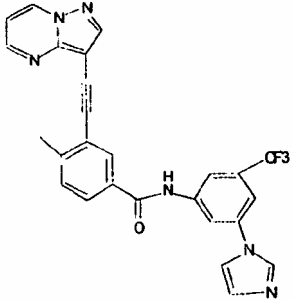
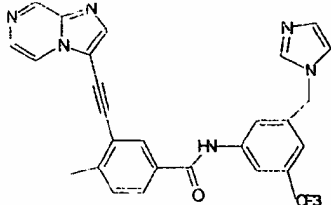
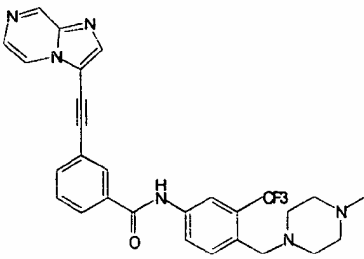
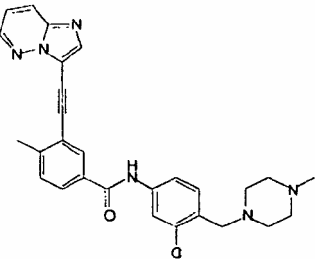
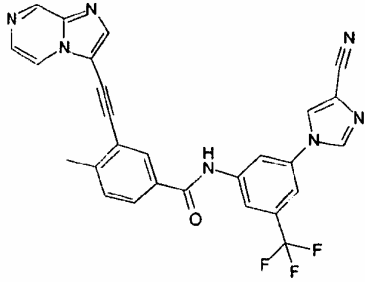
5 También se pueden evaluar los efectos citotóxicos o inhibidores del crecimiento de estos compuestos sobre células tumorales de interés, p. ej., como se describe con más detalle a continuación y se muestra anteriormente para algunos compuestos representativos. Véase, p. ej., el documento WO 03/000188, páginas 115-136, cuyo contenido completo se incorpora en el presente documento por referencia.

A continuación se representan algunos compuestos representativos.

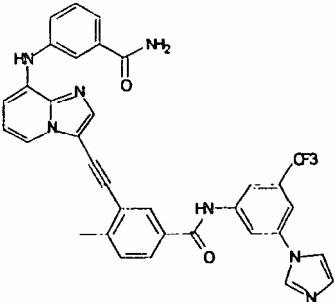
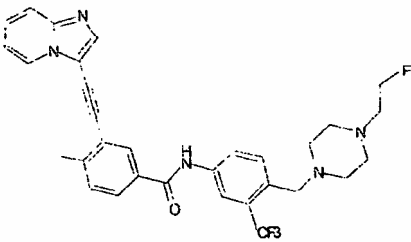
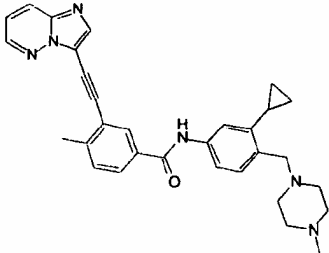
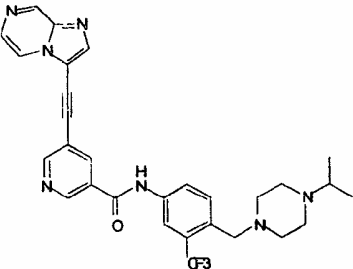
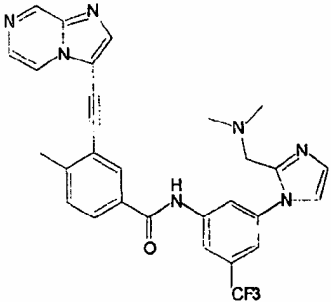
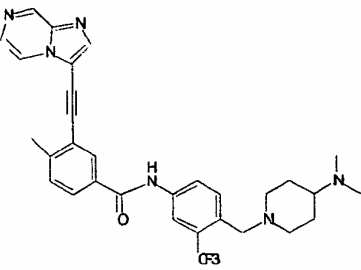
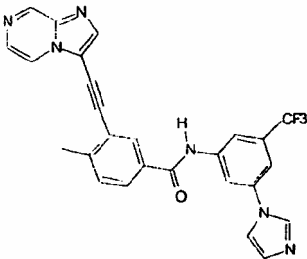
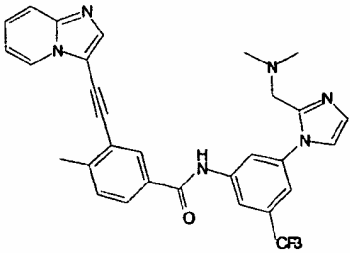
| Compuestos de la invención  | Proliferación de células T315I (nM) | Compuestos de la invención   | Proliferación de células T315I (nM) |
|---|-------------------------------------|--|-------------------------------------|
|    | <p>&lt; 1000</p>                    |    | <p>&lt; 1000</p>                    |
|   |                                     |   | <p>&lt; 1000</p>                    |
|  | <p>&lt; 1000</p>                    |  | <p>&lt; 1000</p>                    |
|  | <p>&lt; 1000</p>                    |  | <p>&lt; 1000</p>                    |
|  | <p>&lt; 1000</p>                    |  | <p>&lt; 1000</p>                    |

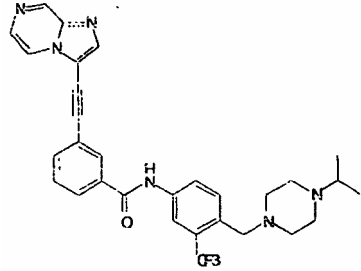
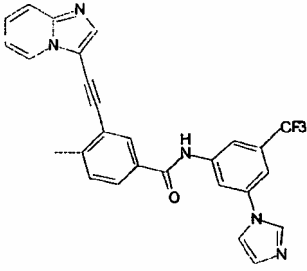
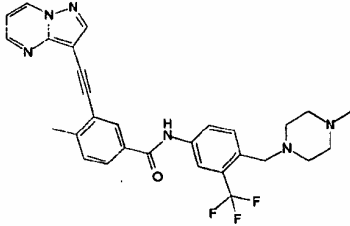
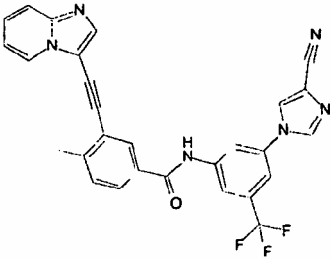
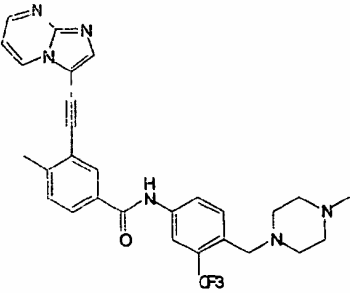
|   |        |  |        |
|---|--------|--|--------|
|    | < 1000 |  |        |
|   |        |    | < 1000 |
|   | < 1000 |   | < 1000 |
|  | < 1000 |  | < 1000 |
|  | < 1000 |  | < 1000 |
|  | < 1000 |  |        |

|   |                  |  |                  |
|---|------------------|--|------------------|
|   |                  |  |                  |
|  | <p>&lt; 1000</p> |    | <p>&lt; 1000</p> |
|   |                  |  |                  |
|  | <p>&lt; 1000</p> |  |                  |
|   |                  |  | <p>&lt; 1000</p> |
|   |                  |  | <p>&lt; 1000</p> |
|   |                  |  |                  |

|   |                  |  |                  |
|---|------------------|--|------------------|
|    | <p>&lt; 1000</p> |    | <p>&lt; 1000</p> |
|    | <p>&lt; 1000</p> |  |                  |
|   |                  |   | <p>&lt; 1000</p> |
|   |                  |  |                  |
|  | <p>&lt; 1000</p> |  | <p>&lt; 1000</p> |
|   |                  |  | <p>&lt; 1000</p> |

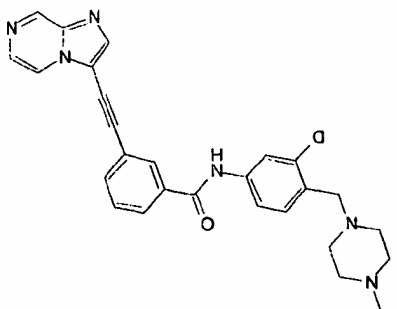
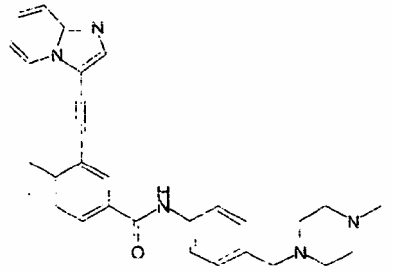
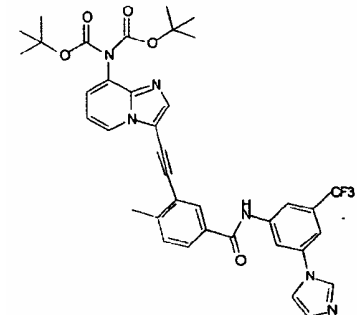


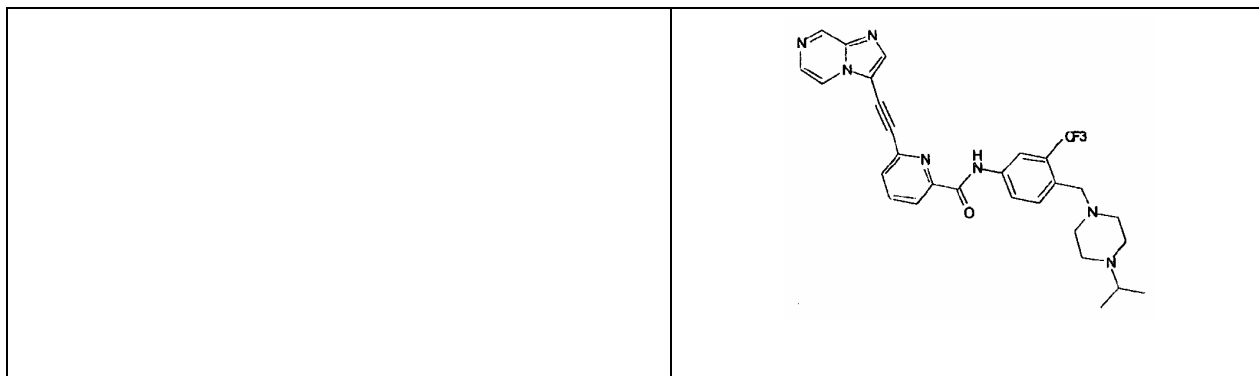
|   |                  |  |                  |
|---|------------------|--|------------------|
|    | <p>&lt; 1000</p> |  |                  |
|    | <p>&lt; 1000</p> |  |                  |
|   |                  |   | <p>&lt; 1000</p> |
|   |                  |  | <p>&lt; 1000</p> |
|  | <p>&lt; 1000</p> |  | <p>&lt; 1000</p> |
|  | <p>&lt; 1000</p> |  | <p>&lt; 1000</p> |

|   |        |  |        |
|---|--------|--|--------|
|   |        |    | < 1000 |
|   |        |  |        |
|    | < 1000 |    | < 1000 |
|   |        |  |        |
|  | < 1000 |  |        |
|   |        |  | < 1000 |
|   |        |  |        |
|   |        |  |        |
|   |        |  |        |
|   |        |  |        |

|  |  |  |  |
|--|--|--|--|
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |

Los compuestos recogidos en la tabla siguiente también mostraron actividad inhibitoria contra diversas proteínas cinasas de interés.

|   |  |
|---|--|
|    |  |
|  |  |
|   |  |
|   |  |
|   |  |
|   |  |
|   |  |



### Inhibición de cinasas

5 Más específicamente, se analizan los compuestos descritos en el presente documento para determinar su actividad de inhibición de cinasas como sigue. Las cinasas adecuadas para su uso en el siguiente protocolo incluyen, pero sin limitación: Abl, Lck, Lyn, Src, Fyn, Syk, Zap-70, Itk, Tec, Btk, EGFR, ErbB2, Kdr, Flt1, Flt-3, Tek, c-Met, InsR y AKT.

10 Las cinasas se expresan como dominios cinasa o construcciones de longitud completa fusionadas con glutatión S-transferasa (GST) o proteínas de fusión marcadas con polihistidina en sistemas de expresión de *E. coli* o Baculovirus-High Five Se purifican casi hasta la homogeneidad por cromatografía de afinidad como se describe anteriormente (Lehr *et al.*, 1996; Gish *et al.*, 1995). En algunos casos, las cinasas se coexpresan o se mezclan con polipéptidos reguladores purificados o parcialmente purificados antes de medir la actividad.

15 La actividad cinasa y la inhibición se pueden medir mediante protocolos establecidos (véase, p. ej., Braunwalder *et al.*, 1996). En estos casos, se toma como medida de la actividad enzimática la transferencia de  $^{33}\text{PO}_4$  desde el ATP a los sustratos sintéticos poli(Glu,Tyr) 4:1 o poli(Arg,Ser) 3:1 unidos a la superficie bioactiva de placas de microvaloración. Después de un periodo de incubación, se mide la cantidad de fosfato transferido lavando en primer lugar la placa con ácido fosfórico al 0,5 %, añadiendo líquido de centelleo y contando después en un detector de centelleo líquido. La CI50 se determina por la concentración de compuesto que provoca una disminución del 50 %  
20 de la cantidad de  $^{33}\text{P}$  incorporado en el sustrato unido a la placa.

25 En un procedimiento, la cinasa activada se incuba con un péptido sustrato biotinilado (que contiene tyr) con o sin la presencia de un compuesto de la invención. Tras el periodo de incubación del ensayo de la cinasa, se añade inhibidor de cinasas en exceso para destruir la reacción de la cinasa junto con anticuerpo anti-fosfotirosina marcado con europio (Ac-Eu) y alofocianina-estreptavidina (AFC-EA). El péptido sustrato biotinilado (con o sin tirosina fosforilada) en solución se une a la AFC-EA por medio de una unión biotina-avidina. El Ac-Eu se une solo a sustrato con tirosina fosforilada. Cuando se excita la solución a 615 nm, se produce una transferencia de energía desde el europio a la AFC cuando están muy próximos (es decir, unidos a la misma molécula de péptido sustrato biotinilado y fosforilado). La AFC emite fluorescencia entonces a una longitud de onda de 665 nm. La excitación y la emisión tiene  
30 lugar en un lector de placas Wallac Victor<sup>2</sup> V donde la placa se lee de forma fluorimétrica y se registran absorbancias a 615 y 665 nm. Después, se procesan estos datos mediante un procesador de placas de Excel que calcula las CI50 de los compuestos de prueba convirtiendo la fluorescencia en cantidades de sustrato fosforilado preparado y determinando la concentración de compuesto de prueba que sería necesaria para inhibir el desarrollo de sustrato fosforilado en un 50 % (CI50).

35 También son útiles otros procedimientos basados en la transferencia de fosfato a sustrato de peptídico o polipeptídico que contenga tirosina, serina, treonina o histidina, solos, combinados entre sí o combinados con otros aminoácidos, en solución o inmovilizados (es decir, en fase sólida).

40 Por ejemplo, también se puede detectar la transferencia de fosfato a un péptido o polipéptido usando centelleo de proximidad, polarización de fluorescencia o fluorescencia homogénea de resolución temporal. De forma alternativa, se puede medir la actividad cinasa usando procedimientos basados en anticuerpos en los que se usa un anticuerpo o un polipéptido como reactivo para detectar polipéptidos marcados fosforilados.

45 Para más información básica sobre estas metodologías de ensayo, véanse, p. ej., Braunwalder *et al.*, 1996, Anal. Biochem. 234(1):23; Cleaveland *et al.*, 1990, Anal Biochem. 190(2):249 Gish *et al.* (1995). Protein Eng. 8(6):609 Kolb *et al.* (1998). Drug Discov. Toda V. 3:333 Lehr *et al.* (1996). Gene 169(2):27527 - 87 Seethala *et al.* (1998). Anal Biochem. 255(2):257 Wu *et al.* (2000).

50 Se han observado valores de CI50 en el intervalo nanomolar inferior para compuestos de la presente invención contra diversas cinasas, incluidas Src, Abl y kdr.

*Ensayos basados en células*

También se ha demostrado que determinados compuestos de la presente invención tienen efectos citotóxicos o inhibidores del crecimiento sobre tumores y otras líneas de células cancerosas y, por tanto, pueden ser útiles en el tratamiento del cáncer y otras enfermedades proliferativas. La actividad antitumoral de los compuestos se ensaya usando ensayos *in vivo* e *in vitro* que son bien conocidos por los expertos en la técnica. En general, los cribados iniciales de compuestos para identificar fármacos antineoplásicos candidatos se realizan en ensayos celulares. Después, los compuestos identificados como con actividad antiproliferativa en estos ensayos basados en células se pueden ensayar posteriormente en organismos completos para determinar la actividad antitumoral y la toxicidad. En términos generales, los cribados basados en células se pueden realizar más rápida y económicamente en comparación con ensayos que usan organismos completos. Para los propósitos de la presente invención, los términos actividad "antitumoral" y "antineoplásica" se usan indistintamente.

Los procedimientos basados en células para medir la actividad antiproliferativa se conocen bien y se pueden usar para la caracterización comparativa de compuestos de la presente invención. En general, los ensayos de proliferación celular y viabilidad células se diseñan para proporcionar una señal detectable cuando las células están activas metabólicamente. Se pueden probar compuestos para determinar su actividad antiproliferativa midiendo cualquier disminución observada en la actividad metabólica de las células tras la exposición de las células al compuesto. Los procedimientos usados comúnmente incluyen, por ejemplo, la medida de la integridad de la membrana (como una medida de la viabilidad celular)(p. ej. usando exclusión del azul de tripano) o la medida de síntesis de ADN (p. ej. midiendo la incorporación de BrdU o 3H-timidina).

Algunos procedimientos para ensayar la proliferación celular usan un reactivo que se convierte en un compuesto detectable durante la proliferación celular. Las sales de tetrazolio son compuestos especialmente preferentes e incluyen, sin limitación, MTT (bromuro de 3-(4, 5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio; Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), MTS (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfofenil)-2H-tetrazolio), XTT (2,3-bis(2-metoxi-4-nitro-5-sulfofenil)-2H-tetrazolio-5-carboxanilida), INT, NBT y NTV (Bernas *et al.* Biochim Biophys Acta 1451(1):73-81. 1999). Los ensayos preferentes que utilizan sales de tetrazolio detectan la proliferación celular detectando el producto de la conversión enzimática de las sales de tetrazolio en derivados de formazano azules, que se detectan fácilmente por procedimientos espectroscópicos (Mosman. J. Immunol. Methods. 65:55-63, 1983).

En general, los procedimientos preferente para ensayar la proliferación celular implican incubar células en un medio de crecimiento con y sin los compuestos que se van a probar. Los expertos en la técnica conocen bien las condiciones de crecimiento para diversas células procariotas y eucariotas (Ausubel *et al.* Current Protocols in Molecular Biology. Wiley and Sons. 1999; Bonifacino *et al.* Current Protocols in Cell Biology. Wiley and Sons. 1999 ambos incorporados en el presente documento por referencia). Para detectar la proliferación celular, se añaden las sales de tetrazolio a las células cultivadas incubadas para permitir la conversión enzimática en el producto detectable por células activas. Se procesan las células y se determina la densidad óptica de las células para medir la cantidad de derivados de formazano. Además, están disponibles kits comercialmente disponibles, que incluyen reactivos y protocolos, por ejemplo, de Promega Corporation (Madison, WI), Sigma-Aldrich (St. Louis, MO) y Trevigen (Gaithersburg, MD).

Más específicamente, el ensayo de proliferación celular que aquí se realiza es usando el kit de ensayo de proliferación celular CellTiter 96 AQueous One Solution (Promega, N.º de cat. G3581). Este ensayo es un procedimiento colorimétrico para determinar el número de células vivas en ensayos de proliferación o citotoxicidad. El ensayo utilizando sales de tetrazolio detecta la proliferación celular detectando el producto de la conversión enzimática de las sales de tetrazolio en derivados de formazano azules, que se pueden medir por la absorbancia a 490 nm en un lector de placas Wallac Victo<sup>2</sup>V (PerkinElmer).

A continuación se muestra un ejemplo de ensayo basado en células. Las líneas celulares usadas en el ensayo son BNF3, una línea de pro-linfocitos B murinos, que se han transfectado de forma estable con Bcr-Abl de longitud completa natural o construcciones de Bcr-Abl con diversas mutaciones puntuales en el dominio cinasa (incluidas T351I, Y253F, E255K, H396P, M351T, etc.) Se usa como control la línea celular BNF3 original. Estas líneas celulares se obtuvieron de Brian J. Druker (Howard Hughes Medical Institute, Oregon Health and Science University, Portland, Oregón, EE. UU.). Se mantuvieron células BNF3 que expresaban Bcr-Abl o mutantes de Bcr-Abl en medio de crecimiento PRMI 1640 con L-glutamina 200 µM, FCS al 10 %, penicilina (200 U/ml) y estreptomycin (200 µg/ml). Se cultivaron células BNF3 originales en el mismo medio complementado con 10 ng/ml de IL-3.

Se plaquean células BNF3 originales (complementadas con IL-3) o células BNF3 que expresan Bcr-Abl natural o mutante por duplicado a  $1 \times 10^4$  células/pocillo en placas de 96 pocillos con los compuestos en diferentes concentraciones en los medios. En primer lugar, se disuelven los compuestos y se diluyen en DMSO mediante la preparación de diluciones de 4 veces; a continuación se transfieren volúmenes iguales de compuestos con DMSO a medio y después se transfieren a placas de células. Las concentraciones finales de compuesto van desde 10 µM hasta 6 nM. Se usa como control DMSO al mismo porcentaje. Tras incubar el compuesto con células durante 3 días, se mide el número de células activas usando el kit de ensayo de proliferación celular CellTiter 96 AQueous One Solution siguiendo las instrucciones del kit. Básicamente, se añaden las sales de tetrazolio a las células cultivadas

incubadas para permitir la conversión enzimática en el producto detectable por células activas. Se procesan las células y se determina la densidad óptica de las células para medir la cantidad de derivados de formazano. Se genera la media aritmética +/- DT de pocillos por duplicado y se registra como el porcentaje de absorbancia del control. Se calculan las CI50 en curvas de ajuste óptimo usando el programa informático de ajuste de Microsoft Excel.

Además, se pueden usar una amplia variedad de tipos de células para analizar compuestos para determinar su actividad antiproliferativa, incluidas las siguientes líneas celulares, entre otras: COLO 205 (cáncer de colon), DLD-1 (cáncer de colon), HCT-15 (cáncer de colon), HT29 (cáncer de colon), HEP G2 (hepatoma), K-562 (leucemia), A549 (pulmón), NCI-H249 (pulmón), MCF7 (mamario), MDA-MB-231 (mamario), SAOS-2 (osteosarcoma), OVCAR-3 (ovárico), PANC-1 (páncreas), DU-145 (próstata), PC-3 (próstata), ACHN (renal), CAKI-1 (renal), MG-63 (sarcoma).

Aunque, preferentemente, la línea celular es de mamífero, también se pueden usar célula eucariotas de orden inferior tales como levaduras para analizar compuestos. Las líneas celulares de mamíferos preferentes derivan de seres humanos, ratas, ratones, conejos, monos, hámsteres y cobayas, ya que las líneas celulares de estos organismos están bien estudiadas y caracterizadas. No obstante, también se pueden usar otras.

Frecuentemente, las líneas celulares de mamíferos derivan de tumores. Por ejemplo, los siguientes tipos de células tumorales pueden ser fuentes de células para cultivar células: melanoma, leucemia mielógena, carcinomas de pulmón, mama, ovarios, colon, riñón, próstata, páncreas y testículos), cardiomiocitos, células endoteliales, células epiteliales, linfocitos (linfocitos T y linfocitos B), mastocitos, eosinófilos, células de la íntima vascular, hepatocitos, leucocitos, incluidos leucocitos mononucleares, células madre tales como células madre hematopoyéticas, neuronales, de la piel, pulmón, riñón, hígado y monocitos (para su uso en el análisis de factores de diferenciación y desdiferenciación), osteoclastos, condrocitos y otras células de tejido conectivo, queratinocitos, melanocitos, células hepáticas, células renales y adipocitos. Los ejemplos no limitantes de líneas celulares de mamíferos que han usado ampliamente los investigadores incluyen HeLa, NIH/3T3, HT1080, CHO, COS-1, 293T, WI-38 y CV1/EBNA-1.

Se pueden usar otros ensayos celulares que se basan en un gen indicador para detectar células activas metabólicamente. Los ejemplos no limitantes de sistemas de expresión de gen indicador incluyen proteína verde fluorescente (GFP) y luciferasa. Como un ejemplo del uso de la GFP para analizar fármacos antitumorales potenciales, Sandman *et al.* (Chem Biol. 6:541-51; incorporado en el presente documento por referencia) usaron células HeLa que contenían una variante inducible de GFP para detectar compuestos que inhibían la expresión de la GFP y, por tanto, inhibían la proliferación celular.

Después, se prueban los compuestos identificados en estos ensayos celulares como con actividad antiproliferativa para determinar su actividad antitumoral en organismos completos. Preferentemente, los organismos son mamíferos. Los sistemas de mamíferos bien caracterizados para estudiar el cáncer incluyen roedores tales como ratas y ratones. Típicamente, se trasplanta un tumor de interés en un ratón que tiene una capacidad reducida de aumentar su respuesta inmunitaria frente al tumor para reducir la probabilidad de rechazo. Los ratones de este tipo incluyen, por ejemplo, ratones atímicos (*nude*) y ratones IDCG (inmunodeficiencia combinada grave). Se pueden usar otros ratones transgénicos, tales como ratones que contienen oncogenes, en los presentes ensayos (véanse, por ejemplo, los documentos USP 4.736.866 y USP 5.175.383). Para una revisión y análisis del uso de modelos de roedores para probar fármacos antitumorales, véase Kerbel (Cancer Metastasis Rev. 17:301-304, 1998-99).

En general, se implantan los tumores de interés en un organismo de prueba, preferentemente por vía subcutánea. Se trata al organismo que contiene el tumor con dosis de los compuestos antitumorales candidatos. Se mide periódicamente el tamaño del tumor para determinar los efectos del compuesto de prueba sobre el tumor. Se implantan algunos tipos de tumores en sitios que no son sitios subcutáneos (p. ej. sitios intraperitoneales) y se mide la supervivencia como criterio de valoración. Los parámetros que han de ensayarse en la selección rutinaria incluyen diferentes modelos de tumores, diversas rutas de tumores y de fármacos y cantidades y pauta de dosis. Para una revisión del uso de ratones en la detección de compuestos antitumorales, véase Corbett *et al.* (Invest New Drugs. 15:207-218,1997; incorporado en el presente documento por referencia).

Ejemplo 23: Composiciones farmacéuticas

Se proporcionan formas de dosificación farmacéuticas representativas de los compuestos de la presente invención (haciéndose referencia al principio activo como "compuesto"), para uso terapéutico o profiláctico en seres humanos:

| (a) Comprimido I                              | mg/comprimido |
|---|---------------|
| Compuesto .....                               | 100           |
| Lactosa F. Eur. ....                          | 182,75        |
| Croscarmelosa sódica .....                    | 12,0          |
| Pasta de almidón de maíz (pasta al 5 %) ..... | 2,25          |
| Estearato de magnesio.....                    | 3,0           |

|    |  |                             |
|----|--|-----------------------------|
|    | (b) Comprimido II                                  | mg/comprimido               |
|    | Compuesto .....                                    | 50                          |
|    | Lactosa F. Eur. ....                               | 223,75                      |
| 5  | Croscarmelosa sódica .....                         | 6,0                         |
|    | Almidón de maíz .....                              | 15,0                        |
|    | Polivinilpirrolidona (pasta al 5 % p/v) .....      | 2,25                        |
|    | Estearato de magnesio.....                         | 3,0                         |
| 10 | (c) Comprimido III                                 | mg/comprimido               |
|    | Compuesto .....                                    | 1,0                         |
|    | Lactosa F. Eur. ....                               | 93,25                       |
|    | Croscarmelosa sódica .....                         | 4,0                         |
| 15 | Pasta de almidón de maíz (pasta al 5 %) .....      | 0,75                        |
|    | Estearato de magnesio.....                         | 1,0-76                      |
|    | (d) Cápsula  | mg/cápsula                  |
| 20 | Compuesto .....                                    | 10                          |
|    | Lactosa F. Eur. ....                               | 488,5                       |
|    | Magnesio .....                                     | 1,5                         |
|    | (e) Inyección I                                    | (50 mg/ml)                  |
| 25 | Compuesto .....                                    | al 50 % p/v                 |
|    | Solución de hidróxido sódico 1 M .....             | al 15,0 % v/v               |
|    | Ácido clorhídrico 0,1 M (para ajustar el pH a 7,6) |                             |
|    | Polietilenglicol 400.....                          | al 4,5 % p/v                |
| 30 | Agua para inyectables hasta el 100 %               |                             |
|    | (f) Inyección II                                   | (10 mg/ml)                  |
|    | Compuesto .....                                    | al 1,0 % p/v                |
| 35 | Fosfato de sodio BP .....                          | al 3,6 % p/v                |
|    | Solución de hidróxido sódico 0,1 M.....            | al 15,0 % v/v               |
|    | Agua para inyectables hasta el 100 %               |                             |
|    | (g) Inyección III                                  | (1 mg/ml, tamponada a pH 6) |
| 40 | Compuesto .....                                    | al 0,1 % p/v                |
|    | Fosfato de sodio BP .....                          | al 2,26% p/v                |
|    | Ácido cítrico .....                                | al 0,38 % p/v               |
|    | Polietilenglicol 400.....                          | al 3,5% p/v                 |
| 45 | Agua para inyectables hasta el 100 %               |                             |
|    | (h) Aerosol  | mg/ml                       |
|    | Compuesto .....                                    | 10,0                        |
| 50 | Trioleato de sorbitán.....                         | 13,5                        |
|    | Triclorofluorometano.....                          | 910,0                       |
|    | Diclorodifluorometano.....                         | 490,0                       |
|    | (i) Aerosol II                                     | mg/ml                       |
| 55 | Compuesto .....                                    | 0,2                         |
|    | Trioleato de sorbitán.....                         | 0,27                        |
|    | Triclorofluorometano.....                          | 70,0                        |
|    | Diclorodifluorometano.....                         | 280,0                       |
| 60 | Diclorotetrafluoroetano .....                      | 1094,0                      |
|    | (j) Aerosol III                                    | mg/ml                       |
|    | Compuesto .....                                    | 2,5                         |
| 65 | Trioleato de sorbitán.....                         | 3,38                        |
|    | Triclorofluorometano.....                          | 67,5                        |

|    |                                 |            |
|----|---------------------------------|------------|
|    | Diclorodifluorometano.....      | 1086,0     |
|    | Diclorotetrafluoroetano .....   | 191,6      |
|    | (k) Aerosol IV                  | mg/ml      |
| 5  | Compuesto .....                 | 2,5        |
|    | Lecitina de soja.....           | 2,7        |
|    | Triclorofluorometano.....       | 67,5       |
|    | Diclorodifluorometano.....      | 1086,0     |
| 10 | Diclorotetrafluoroetano .....   | 191,6      |
|    | (l) Pomada                      | ml         |
|    | Compuesto .....                 | 40 mg      |
| 15 | Etanol .....                    | 300 µl     |
|    | Agua .....                      | 300 µl     |
|    | 1-Dodecilazacicloheptanona..... | 50 µl      |
|    | Propilenglicol .....            | hasta 1 ml |

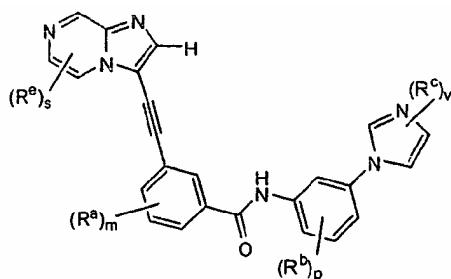
20 Nota: Estas formulaciones se pueden preparar usando procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica farmacéutica. Si se desea, se pueden recubrir entéricamente los comprimidos (a)-(c) por medios convencionales para proporcionar un recubrimiento de ftalato de acetato de celulosa, por ejemplo. Las formulaciones de aerosol (h)-(k) se pueden usar conjuntamente con dispensadores de aerosol estándar de dosis medida, y se pueden reemplazar los agentes de suspensión trioleato de sorbitán y lecitina de soja con un agente de suspensión alternativo tal como monooleato de sorbitán, sesquioleato de sorbitán, polisorbato 80, oleato de poliglicerol o ácido oleico.

25

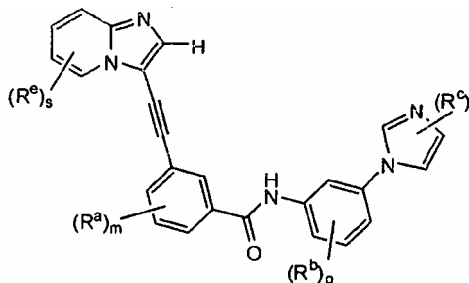


REIVINDICACIONES

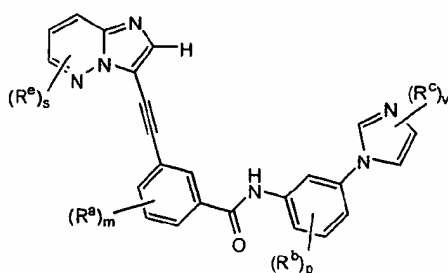
1. Un compuesto que tiene la fórmula IIa, IIb, IIc, IIIa, IIIb o IIIc:



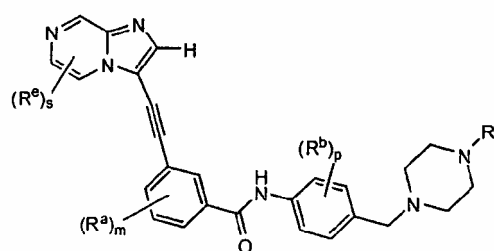
Fórmula IIa



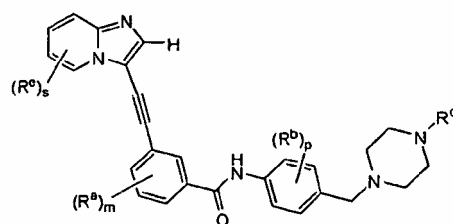
Fórmula IIb



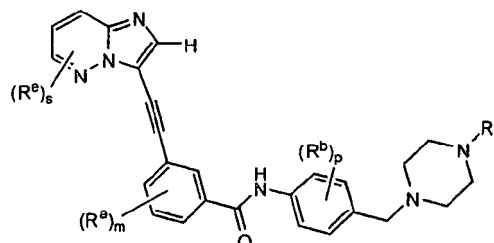
Fórmula IIc



Fórmula IIIa



Fórmula IIIb



Fórmula IIIc

5

o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de las mismas, en las que:

10 cada aparición de  $R^a$  y  $R^b$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-R^4$ ,  $-OR^2$ ,  $-NR^2R^3$ ,  $-C(O)YR^2$ ,  $-OC(O)YR^2$ ,  $-NR^2C(O)YR^2$ ,  $-SC(O)YR^2$ ,  $-NR^2C(=S)YR^2$ ,  $-OC(=S)YR^2$ ,  $-C(=S)YR^2$ ,  $-YC(=NR^3)YR^2$ ,  $-YP(=O)(YR^4)(YR^4)$ ,  $-Si(R^2)_3$ ,  $-NR^2SO_2R^2$ ,  $-S(O)_2R^2$ ,  $-SO_2NR^2R^3$  y  $-NR^2SO_2NR^2R^3$ ;

15 cada aparición de  $R^c$  y  $R^e$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo,  $=O$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-R^4$ ,  $-OR^2$ ,  $-NR^2R^3$ ,  $-C(O)YR^2$ ,  $-OC(O)YR^2$ ,  $-NR^2C(O)YR^2$ ,  $-SC(O)YR^2$ ,  $-NR^2C(=S)YR^2$ ,  $-OC(=S)YR^2$ ,  $-C(=S)YR^2$ ,  $-YC(=NR^3)YR^2$ ,  $-YP(=O)(YR^4)(YR^4)$ ,  $-Si(R^2)_3$ ,  $-NR^2SO_2R^2$ ,  $-S(O)_2R^2$ ,  $-SO_2NR^2R^3$  y  $-NR^2SO_2NR^2R^3$ ;

20  $R^d$  se selecciona del grupo que consiste en H, halo,  $=O$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-R^4$ ,  $-OR^2$ ,  $-NR^2R^3$ ,  $-C(O)YR^2$ ,  $-OC(O)YR^2$ ,  $-NR^2C(O)YR^2$ ,  $-SC(O)YR^2$ ,  $-NR^2C(=S)YR^2$ ,  $-OC(=S)YR^2$ ,  $-C(=S)YR^2$ ,  $-YC(=NR^3)YR^2$ ,  $-YP(=O)(YR^4)(YR^4)$ ,  $-Si(R^2)_3$ ,  $-NR^2SO_2R^2$ ,  $-S(O)_2R^2$ ,  $-SO_2NR^2R^3$  y  $-NR^2SO_2NR^2R^3$ ;

25 cada Y es independientemente un enlace,  $-O-$ ,  $-S-$  o  $-NR^3-$ ;

$R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  se seleccionan independientemente de entre H, alquilo  $C_{1-8}$ , alqueno  $C_{2-8}$ , alquino  $C_{2-8}$ , cicloalquilo  $C_{3-13}$ , cicloalqueno  $C_{3-13}$ , cicloalquino  $C_{5-13}$ , arilo, heterocíclico y heteroarilo;

30 de forma alternativa,  $R^2$  y  $R^3$  tomados conjuntamente con el átomo al que están unidos, forman un anillo parcialmente saturado o insaturado de 5 o 6 miembros, que contiene 0-2 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S(O);

35 cada aparición de  $R^4$  se selecciona independientemente de entre alquilo  $C_{1-8}$ , alqueno  $C_{2-8}$ , alquino  $C_{2-8}$ , cicloalquilo  $C_{3-13}$ , cicloalqueno  $C_{3-13}$ , cicloalquino  $C_{5-13}$ , arilo, heterocíclico y heteroarilo;

cada uno de los restos alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalqueniilo, cicloalquinilo, arilo, heterocíclico y heteroarilo del presente documento está opcionalmente sustituido;

5 m es 0, 1, 2, 3 o 4;

p es 0, 1, 2, 3 o 4;

r es 0, 1 o 2;

10 s es 0, 1, 2, 3 o 4; y

v es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

15 en las que cada sustituyente para un átomo de carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo y para un átomo de carbono de un grupo alquilo, alqueniilo, alquinilo, alcoxi, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueniilo, cicloalquinilo o heterocíclico no aromático se selecciona de entre halógeno (F, Cl, Br o I), -CN, -R<sup>4</sup>, -OR<sup>4</sup>, -S(O)<sub>r</sub>R<sup>2</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, -NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, -(CO)YR<sup>2</sup>, -O(CO)YR<sup>2</sup>, -NR<sup>2</sup>(CO)YR<sup>2</sup>, -S(CO)YR<sup>2</sup>, -NR<sup>2</sup>C(=S)YR<sup>2</sup>, -OC(=S)YR<sup>2</sup>, -C(=S)YR<sup>2</sup>, -COCOR<sup>2</sup>, -COMCOR<sup>2</sup> (donde M es un grupo alquilenilo de 1-6 carbonos), -YP(=O)(YR<sup>4</sup>)(YR<sup>4</sup>), -Si(R<sup>2</sup>)<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>2</sup> y -NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>;

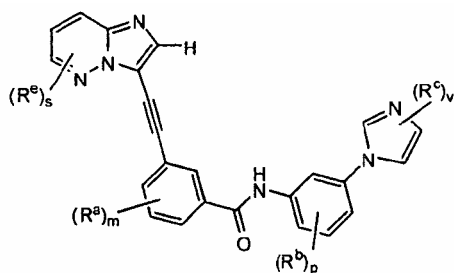
y en el caso de un grupo alquilo, alqueniilo, alquinilo, alcoxi, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueniilo, cicloalquinilo o heterocíclico no aromático, seleccionándose también los sustituyentes de entre =O, =S, =NH, =NNR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, =NNHC(O)R<sup>2</sup>, =NNHCO<sub>2</sub>R<sup>2</sup> y =NNHSO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>;

25 y seleccionándose los sustituyentes en nitrógeno de entre R<sup>4</sup>, -NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, -C(=O)R<sup>2</sup>, -C(=O)OR<sup>2</sup>; -C(=O)SR<sup>2</sup>, -C(=O)NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, -C(=NR<sup>2</sup>)NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, -C(=NR<sup>2</sup>)OR<sup>2</sup>, -C(=NR<sup>2</sup>)R<sup>3</sup>, -COCOR<sup>2</sup>, -COMCOR<sup>2</sup> (donde M es un grupo alquilenilo de 1-6 carbonos), -CN, -SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, S(O)R<sup>3</sup>, -P(=O)(YR<sup>2</sup>)(YR<sup>2</sup>), -NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup> y -NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>.

30 2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se representa en la fórmula IIa, IIb o IIc en las que s es 0; m, p y v son 1; y R<sup>a</sup> es CH<sub>3</sub>, R<sup>b</sup> es CF<sub>3</sub> y R<sup>c</sup> es metilo.

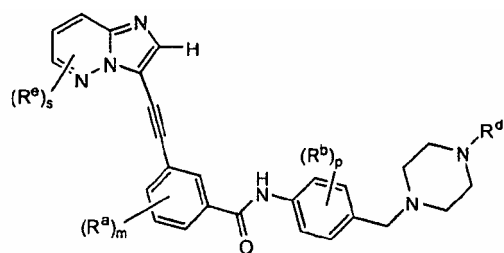
35 3. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se representa en la fórmula IIIa, IIIb o IIIc en las que s es 0; m y p son 1; y R<sup>a</sup> es CH<sub>3</sub>, R<sup>b</sup> es CF<sub>3</sub> y R<sup>d</sup> es CH<sub>3</sub> o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH.

4. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, de fórmula:



40

5. El compuesto de la reivindicación 1 o 3, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, de fórmula:



45

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en:

- N-(3-(1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-iletinil)-4-metilbenzamida;  
 3-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-iletinil)-4-metil-N-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 5 N-(3-(2-((dimetilamino)metil)-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-iletinil)-4-metilbenzamida;  
 3-(imidazo[1,2-a]piridin-3-iletinil)-4-metil-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 10 N-(3-(1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(imidazo[1,2-a]piridin-3-iletinil)-4-metilbenzamida;  
 3-(imidazo[1,2-a]piridin-3-iletinil)-4-metil-N-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 15 N-(3-(2-((dimetilamino)metil)-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(imidazo[1,2-a]piridin-3-iletinil)-4-metilbenzamida;  
 N-(3-(1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-((8-acetamidoimidazo[1,2-a]piridin-3-il)etinil)-4-metilbenzamida;
- 20 (R)-N-(4-((3-dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-iletinil)-4-metilbenzamida;  
 3-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-iletinil)-4-metil-N-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 25 N-(3-cloro-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-3-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-iletinil)-4-metilbenzamida;  
 N-(3-ciclopropil-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-3-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-iletinil)-4-metilbenzamida;  
 3-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-iletinil)-N-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 30 N-4-((4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-iletinil)-4-metilbenzamida;  
 y  
 3-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-iletinil)-4-metil-N-(4-(piperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 35 o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.
7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 3-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-iletinil)-4-metil-N-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)benzamida, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 40 8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 3-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-iletinil)-4-metil-N-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)benzamida.
- 45 9. Una composición que comprende un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-8 o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 50 10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como medicamento.
- 55 11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del cáncer.
12. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el cáncer se selecciona de entre cánceres primarios o metastásicos, tumores sólidos, linfomas, leucemias y cánceres resistentes a otros tratamientos.
13. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el cáncer es leucemia.
- 60 14. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en el que la leucemia se selecciona de entre leucemia mielógena, linfocítica, mielocítica y linfoblástica.
15. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, en el que la leucemia es leucemia mielógena crónica (LMC).
- 65 16. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en el que la leucemia es leucemia linfoblástica aguda (LLA).

17. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el cáncer se selecciona de entre cánceres de mama, cuello uterino, colon, recto, pulmón, ovarios, páncreas, próstata, cabeza y cuello, estroma gastrointestinal, melanoma, mieloma múltiple, linfoma no hodgkiniano y cánceres gástricos.