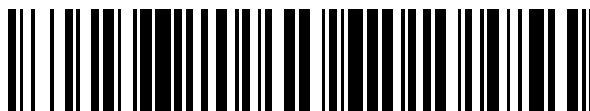


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 543 569**

51 Int. Cl.:

C07D 471/14 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.03.2012 E 12711738 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.05.2015 EP 2688887**

54 Título: **Inhibidores duales tricíclicos condensados de CDK 4/6 y FLT3**

30 Prioridad:

23.03.2011 US 201161466841 P

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

20.08.2015

73 Titular/es:

**AMGEN INC. (100.0%)
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, CA 91320-1799, US**

72 Inventor/es:

**CHEN, XIAOQI;
DAI, KANG;
DUQUETTE, JASON;
GRIBBLE, MICHAEL W., JR.;
HUARD, JUSTIN N.;
KEEGAN, KATHLEEN S.;
LI, ZHIHONG;
LIVELY, SARAH E.;
MCGEE, LAWRENCE R.;
RAGAINS, MARK L.;
WANG, XIANGHONG;
WEIDNER, MARGARET F. y
ZHANG, JIAN**

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 543 569 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores duales tricíclicos condensados de CDK 4/6 y FLT3

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos capaces de inhibir la actividad cinasa de cinasas dependientes de ciclina tales como CDK4 y CDK6, y a composiciones que incluyen compuestos que inhiben cinasas dependientes de ciclina.

La presente invención también se refiere a compuestos capaces de inhibir la actividad cinasa de FLT3, y a composiciones que incluyen compuestos que inhiben FLT3. Los compuestos y las composiciones pueden usarse para tratar diversas enfermedades o estados modulados por estas cinasas tales como cáncer y son especialmente útiles en el tratamiento de pacientes con cánceres.

15 Antecedentes de la invención

La leucemia mieloide aguda (LMA) representa una importante necesidad médica insatisfecha. Es un tumor maligno hematológico caracterizado por un bloqueo en la diferenciación y una proliferación aberrante del linaje mieloide de las células progenitoras hematopoyéticas. Existen aproximadamente 13.000 nuevos casos y 9.000 muertes al año en los Estados Unidos. La tasa de supervivencia es del 25-70% en pacientes con menos de 60 años y del 5-15% en pacientes más mayores, con peores desenlaces en pacientes con citogenética de alto riesgo. El tratamiento de referencia actual es quimioterapia con daunorubicina y citarabina con fases de inducción y consolidación. También se usa el trasplante de células madre de médula ósea para tratar LMA en pacientes más jóvenes.

Las cinasas dependientes de ciclina (CDK) son una familia de serina/treonina proteína cinasas que desempeñan importantes funciones celulares. Las ciclinas son las subunidades reguladoras que activan las CDK catalíticas. CDK1/ciclina B1, CDK2/ciclina A, CDK2/ciclina E, CDK4/ciclina D, CDK6/ciclina D son reguladores críticos de la progresión del ciclo celular. Las CDK también regulan la transcripción, reparación de ADN, diferenciación, senescencia y apoptosis (Morgan, D.O., Annu. Rev. Cell. Dev. Biol., 13:261-291 (1997)).

Se han desarrollado inhibidores de molécula pequeña de las CDK para tratar cáncer (de Carcer, G. *et al.*, Curr. Med. Chem., 14:969-85 (2007)). Una gran cantidad de evidencias genéticas respaldan que las CDK, sus sustratos o reguladores han demostrado estar asociados con muchos cánceres humanos (Malumbres, M. *et al.*, Nature Rev. Cancer, 1:222-231 (2001)). Los inhibidores de proteína endógena de las CDK incluyendo p16, p21 y p27 inhiben la actividad CDK y su sobreexpresión da como resultado detención del ciclo celular e inhibición del crecimiento tumoral en modelos preclínicos (Kamb, A., Curr. Top. Microbiol. Immunol., 227:139-148 (1998)).

Los inhibidores de molécula pequeña de las CDK también pueden usarse para tratar una variedad de otras enfermedades que resultan de la proliferación celular aberrante, incluyendo trastornos cardiovasculares, enfermedades renales, determinadas enfermedades infecciosas y enfermedades autoinmunitarias. Las rutas de proliferación celular que incluyen genes implicados en el punto de comprobación de las fases G1 y S del ciclo celular (p53, pRb, p15, p16 y ciclinas A, D, E, CDK2 y CDK4) se han asociado con progresión de placas, estenosis y reestenosis tras angioplastia. Se ha mostrado que la sobreexpresión de la proteína p21 inhibidora de las CDK inhibe la proliferación de músculo liso vascular e hiperplasia de la íntima tras angioplastia (Chang, M. W. *et al.*, J. Clin. Invest., 96:2260 (1995); Yang, Z-Y. *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 93:9905 (1996)). Se mostró que un inhibidor de CDK2 de molécula pequeña, CVT-313 (Ki = 95 nM) provocaba una inhibición significativa de la formación de la neoíntima en modelos con animales (Brooks, E. E. *et al.*, J. Biol. Chem., 272:29207-29211 (1997)). La desregulación del ciclo celular se ha asociado con enfermedades de riñón poliquístico, que se caracterizan por el crecimiento de quistes llenos de fluido en los túbulos renales. El tratamiento con inhibidores de molécula pequeña de las CDK produjo una detención eficaz de la enfermedad quística en modelos con ratones (Bukanov, N. O., *et al.*, Nature, 444:949-952 (2006)). La infección por una variedad de agentes infecciosos, incluyendo hongos, parásitos protozoarios tales como *Plasmodium falciparum*, y virus de ADN y ARN puede tratarse con inhibidores de las CDK. Se ha mostrado que se requieren las CDK para la replicación del virus del herpes simple (VHS) (Schang, L. M. *et al.*, J. Virol., 72:5626 (1998)). La hiperplasia del tejido sinovial desempeña importantes papeles en el desarrollo de artritis reumatoide; la inhibición de la proliferación de tejido sinovial puede suprimir la inflamación y prevenir la destrucción de las articulaciones. Se ha mostrado que la sobreexpresión de la proteína p16 inhibidora de las CDK inhibió el crecimiento de fibroblastos sinoviales (Taniguchi, K. *et al.*, Nat. Med., 5:760-767 (1999)) y se inhibió sustancialmente la hinchazón de las articulaciones en modelos de artritis en animales.

También pueden usarse inhibidores selectivos de algunas CDK para proteger células no transformadas normales inhibiendo fases específicas de la progresión del ciclo celular (Chen, *et al.*, J. Natl. Cancer Institute, 92:1999-2008 (2000)). El pretratamiento con un inhibidor selectivo de las CDK antes del uso de un agente citotóxico que inhibe una fase diferente del ciclo celular puede reducir los efectos secundarios asociados con la quimioterapia citotóxica y aumentar posiblemente la ventana terapéutica. Se ha mostrado que la inducción de inhibidores proteicos celulares de las CDK (p16, p27 y p21) confirió una fuerte resistencia a citotoxicidad mediada por paclitaxel o cisplatino en las

células que responden al inhibidor pero no en las células que no responden al inhibidor (Schmidt, M, *Oncogene*, 2001 20:6164-71).

CDK4 y CDK6 son dos cinasas dependientes de ciclina D funcionalmente indistinguibles. Se expresan ampliamente con altos niveles de expresión observados en células del linaje hematopoyético (se usará CDK4/6 en la totalidad de este documento para hacer referencia tanto a CDK4 como a CDK6). CDK4/6 promueve la transición G1-S del ciclo celular mediante la fosforilación de la proteína del retinoblastoma (Rb). Los ratones deficientes de manera individual en CDK4 y CDK6 son viables y los ratones deficientes de manera doble mueren durante el nacimiento con hematopoyesis defectuosa (Satyanarayana, A. *et al.*, *Oncogene*, 28:2925-39 (2009); Malumbres, M. *et al.*, *Cell*, 118:493-504 (2004)). Evidencias sólidas respaldan una participación significativa de la ruta de ciclina D-CDK4-p16^{INK4A}-Rb en el desarrollo de cáncer (Malumbres, M. *et al.*, *Nature Rev. Cancer*, 1:222-31 (2001)). Rb regula negativamente el ciclo celular en G1 mediante el secuestro de proteínas E2F que se requieren para la iniciación de la fase S. p16^{INK4A} es un miembro clave de la familia INK4 de inhibidores celulares de CDK4/6. Los genes para Rb y p16^{INK4A} son supresores tumorales que a menudo se delecionan o silencian en células cancerosas. Adicionalmente, se notifica que CDK4, CDK6 y ciclina D se amplifican en tumores sólidos y tumores malignos hematológicos. La importancia de esta ruta en la oncogénesis está respaldada además por el hallazgo de que la reducción o inactivación de CDK4 inhibe el crecimiento tumoral en modelos de tumores en ratones (Yu, Q. *et al.*, *Cancer Cell*, 9:23-32 (2006); Puyol, M. *Cancer Cell*, 18:63-73 (2010)). Rb y p16^{INK4A} se delecionan rara vez en LMA. Sin embargo, se ha notificado que el gen de p15^{INK4B}, otro miembro de la familia INK4, está regulado por disminución mediante hipermetilación en hasta el 60% de LMA (Naofumi, M. *et al.*, *Leukemia Res.*, 29:557-64 (2005); Drexler, H. G. *Leukemia*, 12:845-59 (1998); Herman, J. G. *et al.*, *Cancer Res.*, 57:837-41 (1997)), sugiriendo un posible papel crítico para CDK4/6 en células de LMA.

FLT3 (tirosina cinasa 3 similar a Fms, FLK2) es una tirosina cinasa receptora de clase III. Se activa por el ligando de FLT3 (FL) y se señala a través de las rutas de PI3K, RAS y JAK/STAT (Scholl C. *et al.*, *Semin. Oncol.*, 35:336-45 (2008); Meshinchi S. *et al.*, *Clin. Cancer Res.*, 15:4263-9 (2009)). FLT3 desempeña un papel en la hematopoyesis temprana y los ratones deficientes en FLT3 tienen números reducidos de progenitores de múltiples linajes linfoides (Mackarehtschian K, *et al.*, *Immunity*, 3:147-61 (1995)). Se encuentran mutaciones activadoras en FLT3 en aproximadamente el 30% de los pacientes con LMA, lo que representa la alteración genética más frecuente en la enfermedad. Aproximadamente el 75% de las mutaciones activadoras son duplicaciones internas en tándem (ITD) y el 25% son mutaciones puntuales en el bucle de activación del dominio cinasa. La mutación puntual activadora identificada con la mayor frecuencia es D835Y (Yamamoto *et al.*, *Blood*, 97(8): 2434-2439 (2001)). Sin embargo, también se han encontrado mutaciones en N841I (Jiang, J. *et al.*, *Blood*, 104(6): 1855-1858 (2004)) y Y842C (Kindler *et al.*, *Blood*, 105(1): 335-340 (2005)). Se han identificado mutaciones puntuales adicionales en el dominio yuxtamembrana y el dominio cinasa, aunque se ha mostrado que éstas dan como resultado un menor potencial transformante (Reindel *et al.*, *Blood* 107(9): 3700-3707 (2006)).

Se ha mostrado que médula ósea murina trasplantada con un retrovirus que expresa la FLT3-ITD da como resultado la producción de una enfermedad mieloproliferativa letal en ratones (Kelly *et al.*, *Blood* 99: 310-318 (2002)) caracterizada por leucocitosis que consiste en neutrófilos maduros. Esta enfermedad no mostró un bloqueo en la diferenciación tal como se observa en LMA humana, lo que sugiere que las mutaciones de FLT3 confieren una ventaja proliferativa o de supervivencia a las células. Se plantea la hipótesis de que se requiere la mutación oncogénica adicional que produce un bloqueo en la diferenciación tal como AML1/ETO para producir una enfermedad que es más similar a LMA humana.

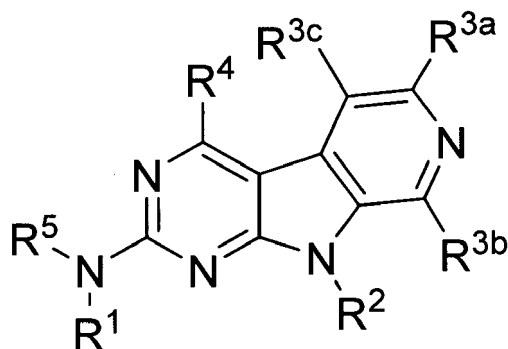
Se han sometido a prueba varios inhibidores de FLT3 en ensayos clínicos. Aunque han mostrado respuestas clínicas iniciales en LMA, las respuestas observadas fueron transitorias y puede desarrollarse resistencia rápidamente (Weisberg, E. *et al.*, *Oncogene*, 29:5120-34 (2010)). El principal mecanismo de resistencia parece ser a través de la adquisición de mutaciones secundarias en FLT3, que pueden interferir en la unión de los inhibidores de FLT3 al receptor de FLT3 (Weisberg, E. *et al.*, *Oncogene*, 29:5120-34 (2010); Chu, S. H. *et al.*, *Drug Resist. Update*, 12:8-16 (2009)). Se identificó una mutación de resistencia de este tipo (N676K) en un paciente en el momento de la recaída clínica mientras estaba con monoterapia con el inhibidor multicinasa de FLT3, midostaurina (PKC412) (Heidel, F. *et al.*, *Blood*, 107:293-300 (2006)). Las combinaciones de inhibidores de FLT3 con quimioterapia están sometiéndose a prueba en ensayos clínicos a pesar del reconocimiento de que la quimioterapia se tolera mal. Los posibles mecanismos adicionales para la falta de respuestas duraderas incluyen cobertura inadecuada de dianas (Pratz, K. W., *et al.*, *Blood*, 139:3938-46 (2009)) y protección de células de LMA en la médula ósea en la que factores de crecimiento del estroma pueden proporcionar señales proliferativas además de la activación de FLT3 (Tam, W. F. *et al.*, *Best Pract. Res. Clin. Haematol.*, 21:13-20 (2008)). Los inhibidores con actividades inhibitorias de FLT3 y CDK4/6 combinadas son novedosos y pueden demostrar ser beneficiosos en el tratamiento de diversos cánceres incluyendo, pero sin limitarse a, LMA.

Se divulgan compuestos de piridina, pirimidina y triazina tricíclicos condensados útiles para tratar enfermedades mediadas por CDK4 en el documento WO 2009/085185, publicado el 9 de julio de 2009. Se divulgan diversos compuestos gem-disustituidos y espirocíclicos útiles para tratar enfermedades mediadas por CDK4 en el documento WO 2009/0126584, publicado el 15 de octubre de 2009.

Existe la necesidad continuada de nuevos compuestos que puedan usarse para modular CDK4, CDK6 y/o FLT3 y puedan usarse para tratar diversos estados patológicos asociados con estas cinasas. Los compuestos de la presente invención proporcionan mejoras significativas en la inhibición en una o más de estas cinasas y tienen propiedades que los hacen ser excelentes candidatos terapéuticos.

Sumario de la invención

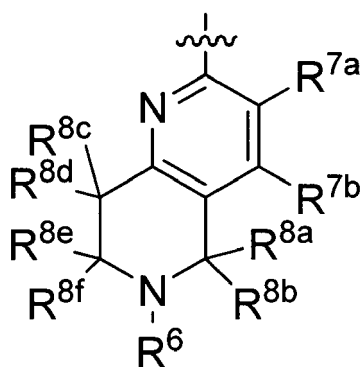
En un aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula I:



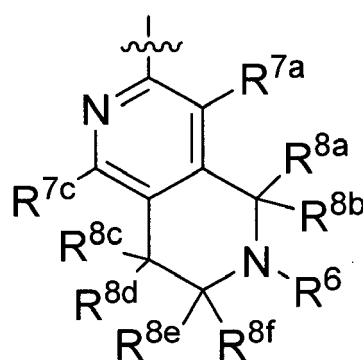
I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un hidrato del mismo o una mezcla del mismo, en la que:

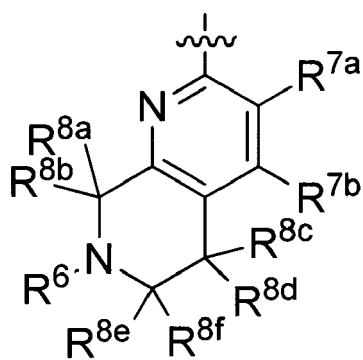
R¹ es un grupo de fórmula IA, fórmula IB, fórmula IC o fórmula ID



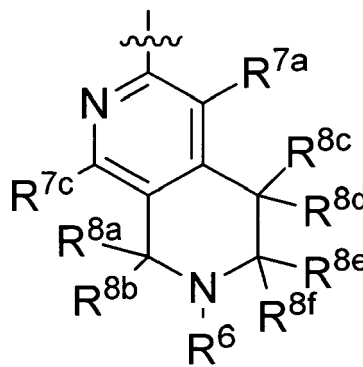
IA



IB



IC



ID

en las que el símbolo  indica el punto de unión del grupo de fórmula IA, IB, IC o ID a la parte restante de la molécula;

R² es un grupo cicloalquilo C₅-C₇, es un grupo heterociclilo de 5 a 7 miembros que incluye 1, 2 ó 3 heteroátomos

seleccionados de N, O y S o es un grupo bicíclico C₇-C₁₀; en el que el grupo cicloalquilo C₅-C₇, el grupo heterociclilo de 5 a 7 miembros o el grupo bicíclico C₇-C₁₀ no está sustituido o está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de -(alquilo C₁-C₆) no sustituido, -OH, halo, -O-(alquilo C₁-C₆), -CO₂H, -C(=O)-O-(alquilo C₁-C₆), -C(=O)-NR'R", -NR'R" o un -(alquilo C₁-C₄) sustituido, en el que el -(alquilo C₁-C₄) sustituido está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, -OH, -OCH₃, -S(=O)₂-CH₃ o -C(=O)-CH₃;

R^{3a} se selecciona de -H, -F o -Cl, -(alquilo C₁-C₃) u -O-(alquilo C₁-C₃);

R^{3b} es -H, halo, -OH, -O-(alquilo C₁-C₆), -(alquilo C₁-C₆) no sustituido, -NR'R", -C(=O)-(alquilo C₁-C₆), -C(=O)-O-(alquilo C₁-C₆), -C(=O)-NR'R" o un -(alquilo C₁-C₆) sustituido, en el que el -(alquilo C₁-C₆) sustituido está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, -OH, -OCH₃, -CN o -NO₂;

R^{3c} es -H, -(alquilo C₁-C₃) o halo;

R⁴ es -H;

R⁵ es -H;

R⁶ se selecciona de -H, -(alquilo C₁-C₆), -C(=O)-(alquilo C₁-C₆), -C(=O)-O-(alquilo C₁-C₆), -C(=O)-C(=O)-OH, -C(=O)-NR'R" o -S(=O)-NR'R", en los que el grupo alquilo de los grupos -(alquilo C₁-C₆), -C(=O)-(alquilo C₁-C₆) y C(=O)-O-(alquilo C₁-C₆) no está sustituido o está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, F, -S(=O)₂-(alquilo C₁-C₆), -O-(alquilo C₁-C₆), -NR'R" o -CN;

R^{7a} es -H, -CH₃ o halo;

R^{7b} es -H, -(alquilo C₁-C₆) o halo; o R^{7b} está ausente si R¹ es un grupo de fórmula IB o fórmula ID;

R^{7c} es -H, -(alquilo C₁-C₆) no sustituido, halo, -O-(alquilo C₁-C₆), -NO₂, -CN, -NR'R", -CO₂H, -C(=O)-O-(alquilo C₁-C₆), -C(=O)-NR'R" o un -(alquilo C₁-C₆) sustituido, en el que el -(alquilo C₁-C₆) sustituido está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, halo, -O-(alquilo C₁-C₆), -CN, -NR'R" o -S(=O)₂-CH₃; o R^{7c} está ausente si R¹ es un grupo de fórmula IA o fórmula IC;

R^{8a} es -H, -(alquilo C₁-C₆) no sustituido o un -(alquilo C₁-C₆) sustituido, en el que el -(alquilo C₁-C₆) sustituido está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, halo u -O-(alquilo C₁-C₆);

R^{8b} es -H, -(alquilo C₁-C₆) no sustituido o un -(alquilo C₁-C₆) sustituido, en el que el -(alquilo C₁-C₆) sustituido está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, halo u -O-(alquilo C₁-C₆); o R^{8a} y R^{8b}, cuando se toman juntos, pueden representar =O;

R^{8c} se selecciona de -H, -OH, -(alquilo C₁-C₆) no sustituido o un -(alquilo C₁-C₆) sustituido, en el que el -(alquilo C₁-C₆) sustituido está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, halo u -O-(alquilo C₁-C₆);

R^{8d} es -H, -(alquilo C₁-C₆) no sustituido o un -(alquilo C₁-C₆) sustituido, en el que el -(alquilo C₁-C₆) sustituido está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, halo u -O-(alquilo C₁-C₆);

R^{8e} es -H, -(alquilo C₁-C₆) no sustituido o un -(alquilo C₁-C₆) sustituido, en el que el -(alquilo C₁-C₆) sustituido está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, halo u -O-(alquilo C₁-C₆);

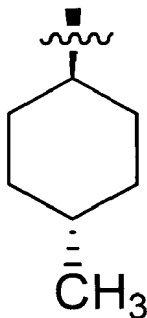
R^{8f} es -H, -(alquilo C₁-C₆) no sustituido o un -(alquilo C₁-C₆) sustituido, en el que el -(alquilo C₁-C₆) sustituido está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, halo u -O-(alquilo C₁-C₆); o R^{8e} y R^{8f}, cuando se toman juntos, pueden representar =O; y

R' y R" se seleccionan independientemente de -H, -(alquilo C₁-C₄) no sustituido o -(alquilo C₁-C₄) sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH o -F.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, R² es un grupo cicloalquilo C₅-C₇ que no está sustituido o está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de -(alquilo C₁-C₆) no sustituido, -OH, halo, -O-(alquilo C₁-C₆), -CO₂H, -C(=O)-O-(alquilo C₁-C₆), -C(=O)-NR'R", -NR'R" o un -(alquilo C₁-C₄) sustituido, en el que el -(alquilo C₁-C₄) sustituido está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, -OH, -OCH₃, -S(=O)₂-CH₃ o -C(=O)-CH₃.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, R² es un anillo de ciclohexilo no sustituido o sustituido. En algunas de tales realizaciones, R² es un grupo ciclohexilo sustituido con un grupo -(alquilo C₁-C₂). En todavía otras de tales

realizaciones, R^2 es un grupo ciclohexilo sustituido con un grupo metilo. En algunas de tales realizaciones, R^2 es un grupo de fórmula



5 en la que el símbolo  indica el punto de unión a la parte restante de la molécula. En algunas realizaciones, R^2 es un grupo ciclohexilo no sustituido.

10 En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de -H o -(alquilo C_1-C_4) no sustituido.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, R^2 es un anillo de ciclopentilo no sustituido o sustituido. En algunas de tales realizaciones, R^2 es un grupo ciclopentilo sustituido con un grupo -(alquilo C_1-C_2). En todavía otras de tales realizaciones, R^2 es un grupo ciclopentilo sustituido con un grupo metilo. En algunas de tales realizaciones, R^2 es un grupo ciclopentilo no sustituido.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, R^1 es un grupo de fórmula IA o IB. En algunas de tales realizaciones, R^1 es un grupo de fórmula IA. En otras de tales realizaciones, R^1 es un grupo de fórmula IB.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, R^1 es un grupo de fórmula IC o ID. En algunas de tales realizaciones, R^1 es un grupo de fórmula IC. En otras de tales realizaciones, R^1 es un grupo de fórmula ID.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo,

R^2 es un grupo cicloalquilo C_5-C_7 que no está sustituido o está sustituido con 1-3 grupos -(alquilo C_1-C_6);

R^{3a} se selecciona de -H, -(alquilo C_1-C_3) u -O-(alquilo C_1-C_3);

R^{3b} es -H;

R^{3c} es -H;

R^4 es -H;

R^5 es -H;

R^6 se selecciona de -H, -(alquilo C_1-C_6), -C(=O)-(alquilo C_1-C_6) o -C(=O)-C(=O)-OH, en los que el grupo alquilo de los grupos -(alquilo C_1-C_6) y -C(=O)-(alquilo C_1-C_6) no está sustituido o está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, F, -S(=O)₂-(alquilo C_1-C_6) u -O-(alquilo C_1-C_6);

R^{7a} es -H;

R^{7b} es -H; o está ausente si R^1 es un grupo de fórmula IB o fórmula ID;

R^{7c} es -H; o está ausente si R^1 es un grupo de fórmula IA o fórmula IC;

R^{8a} es -H;

R^{8b} es -H;

R^{8c} se selecciona de -H, -OH o -(alquilo C_1-C_6) no sustituido;

R^{8d} es -H;

R^{8e} es -H; y

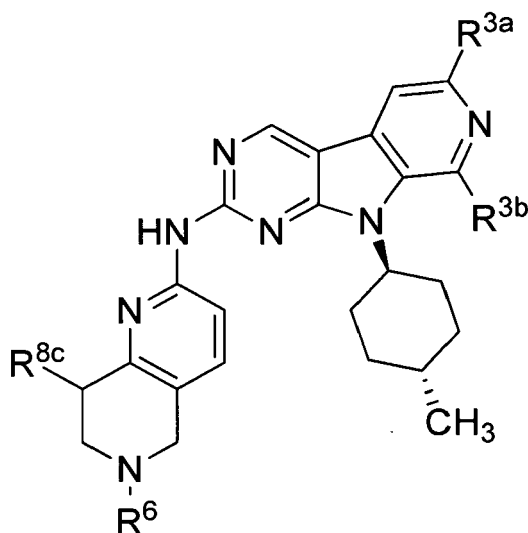
R^{8f} es -H.

En algunas de tales realizaciones, R^1 es un grupo de fórmula IA. En otras realizaciones, R^1 es un grupo de fórmula IB. En otras realizaciones, R^1 es un grupo de fórmula IC. En otras realizaciones, R^1 es un grupo de fórmula ID.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, R^6 se selecciona de -H, -(alquilo C_1-C_6), -C(=O)-(alquilo C_1-C_6), -C(=O)-C(=O)-OH, -C(=O)-NR'R'' o -S(=O)-NR'R'', en los que el grupo alquilo de los grupos -(alquilo C_1-C_6) y -C(=O)-(alquilo C_1-C_6) no está sustituido o está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, F, -S(=O)₂-(alquilo C_1-C_6), -O-(alquilo C_1-C_6), -NR'R'' o -CN.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, el compuesto es el aducto de glucurónido.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, el compuesto tiene la fórmula IIA



IIA

R^{3a} se selecciona de -H, -F o -Cl, -(alquilo C_1-C_3) u -O-(alquilo C_1-C_3);

R^{3b} es -H, halo, -OH, -O-(alquilo C_1-C_6), -(alquilo C_1-C_6) no sustituido, -NR'R'', -C(=O)-(alquilo C_1-C_6), -C(=O)-O-(alquilo C_1-C_6), -C(=O)-NR'R'' o un -(alquilo C_1-C_6) sustituido, en el que el -(alquilo C_1-C_6) sustituido está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, -OH, -OCH₃, -CN o -NO₂;

R^6 se selecciona de -H, -(alquilo C_1-C_6), -C(=O)-(alquilo C_1-C_6), -C(=O)-C(=O)-OH, -C(=O)-NR'R'' o -S(=O)-NR'R'', en los que el grupo alquilo de los grupos -(alquilo C_1-C_6) y -C(=O)-(alquilo C_1-C_6) no está sustituido o está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, F, -S(=O)₂-(alquilo C_1-C_6), -O-(alquilo C_1-C_6), -NR'R'' o -CN; y

R^{8c} se selecciona de -H, -OH, -(alquilo C_1-C_6) no sustituido o un -(alquilo C_1-C_6) sustituido, en el que el -(alquilo C_1-C_6) sustituido está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, halo u -O-(alquilo C_1-C_6).

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula IIA o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el estereoisómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del estereoisómero o la mezcla del mismo,

R^{3a} se selecciona de -H, -(alquilo C_1-C_3) u -O-(alquilo C_1-C_3);

R^{3b} es -H;

R^6 se selecciona de -H, -(alquilo C_1-C_6), $-C(=O)-(alquilo\ C_1-C_6)$ o $-C(=O)-C(=O)-OH$, en los que el grupo alquilo de los grupos $-(alquilo\ C_1-C_6)$ y $-C(=O)-(alquilo\ C_1-C_6)$ no está sustituido o está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, F, $-S(=O)_2-(alquilo\ C_1-C_6)$ u $-O-(alquilo\ C_1-C_6)$; y

5 R^{8c} se selecciona de -H, -(alquilo C_1-C_6) no sustituido u -OH.

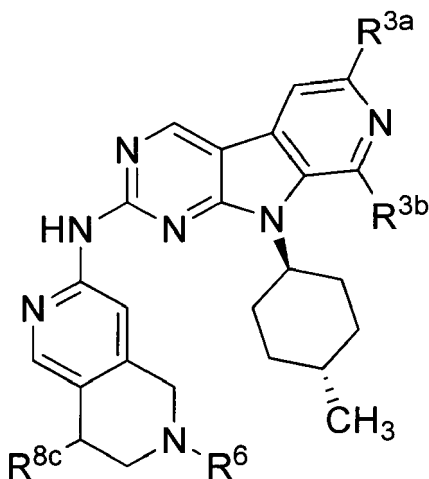
En algunas realizaciones del compuesto de fórmula IIA o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, R^{8c} se selecciona de -H, $-CH_3$ u -OH. En algunas de tales realizaciones, R^{8c} es -H.

10 En algunas realizaciones del compuesto de fórmula IIA o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, R^{3b} es -H.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula IIA o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, R^{3a} es -H u $-OCH_3$. En algunas de tales realizaciones, R^{3a} es -H.

15 En algunas realizaciones del compuesto de fórmula IIA o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, R^6 se selecciona de -H, $-C(=O)-CH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-C(=O)-CH_2OH$, $-C(=O)-C(=O)-OH$, $-CH_2CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CH_2S(=O)_2-CH_3$ o $-CH_2CH_2OCH_3$. En algunas realizaciones, R^6 es -H. En otras realizaciones, R^6 se selecciona de $-C(=O)-CH_3$ o $-C(=O)-CH_2OH$. En todavía otras realizaciones, R^6 se selecciona de $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$ o $-CH_2CH_2OCH_3$. En todavía otras realizaciones, R^6 se selecciona de $-CH_2CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2F$ o $-CH_2CH_2S(=O)_2-CH_3$. En algunas realizaciones de cualquiera de estas realizaciones, R^{3a} es -H y R^{3b} es -H. En todavía otras de tales realizaciones, R^{8c} es -H.

25 En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, el compuesto tiene la fórmula IIIA



IIIA

30 R^{3a} se selecciona de -H, -F o -Cl, -(alquilo C_1-C_3) u $-O-(alquilo\ C_1-C_3)$;

R^{3b} es -H, halo, -OH, $-O-(alquilo\ C_1-C_6)$, $-(alquilo\ C_1-C_6)$ no sustituido, $-NR'R''$, $-C(=O)-(alquilo\ C_1-C_6)$, $-C(=O)-O-(alquilo\ C_1-C_6)$, $-C(=O)-NR'R''$ o un $-(alquilo\ C_1-C_6)$ sustituido, en el que el $-(alquilo\ C_1-C_6)$ sustituido está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, -OH, $-OCH_3$, -CN o $-NO_2$;

35 R^6 se selecciona de -H, $-(alquilo\ C_1-C_6)$, $-C(=O)-(alquilo\ C_1-C_6)$, $-C(=O)-C(=O)-OH$, $-C(=O)-NR'R''$ o $-S(=O)-NR'R''$, en los que el grupo alquilo de los grupos $-(alquilo\ C_1-C_6)$ y $-C(=O)-(alquilo\ C_1-C_6)$ no está sustituido o está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, F, $-S(=O)_2-(alquilo\ C_1-C_6)$, $-O-(alquilo\ C_1-C_6)$, $-NR'R''$ o -CN; y

40 R^{8c} se selecciona de -H, -OH, $-(alquilo\ C_1-C_6)$ no sustituido o un $-(alquilo\ C_1-C_6)$ sustituido, en el que el $-(alquilo\ C_1-C_6)$ sustituido está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, halo u $-O-(alquilo\ C_1-C_6)$.

45 En algunas realizaciones del compuesto de fórmula IIIA o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo,

R^{3a} se selecciona de -H, $-(alquilo\ C_1-C_3)$ u $-O-(alquilo\ C_1-C_3)$;

R^{3b} es -H;

R⁶ se selecciona de -H, -(alquilo C₁-C₆), -C(=O)-(alquilo C₁-C₆) o -C(=O)-C(=O)-OH, en los que el grupo alquilo de los grupos -(alquilo C₁-C₆) y -C(=O)-(alquilo C₁-C₆) no está sustituido o está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, F, -S(=O)₂-(alquilo C₁-C₆) u -O-(alquilo C₁-C₆); y

R^{8c} se selecciona de -H, -(alquilo C₁-C₆) no sustituido u -OH.

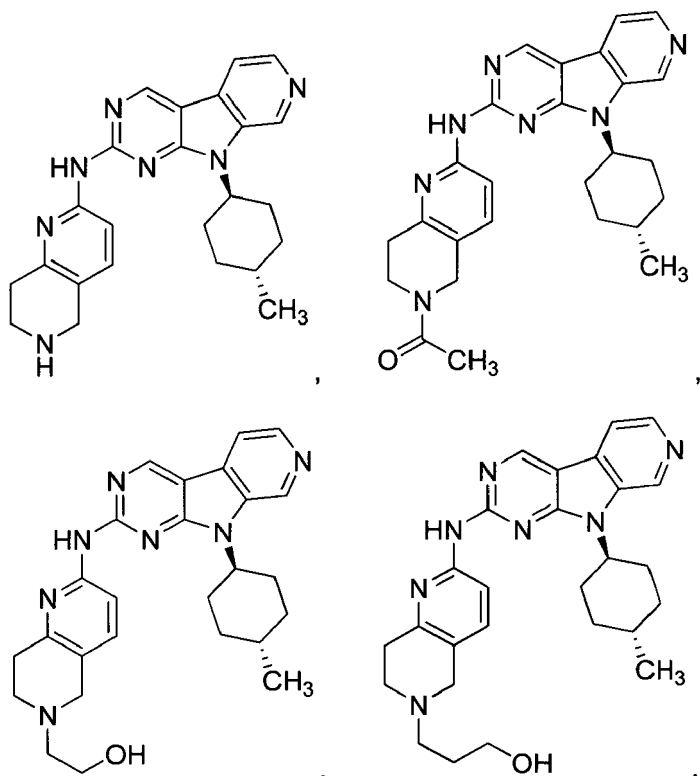
En algunas realizaciones del compuesto de fórmula IIIA o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, R^{8c} es-H.

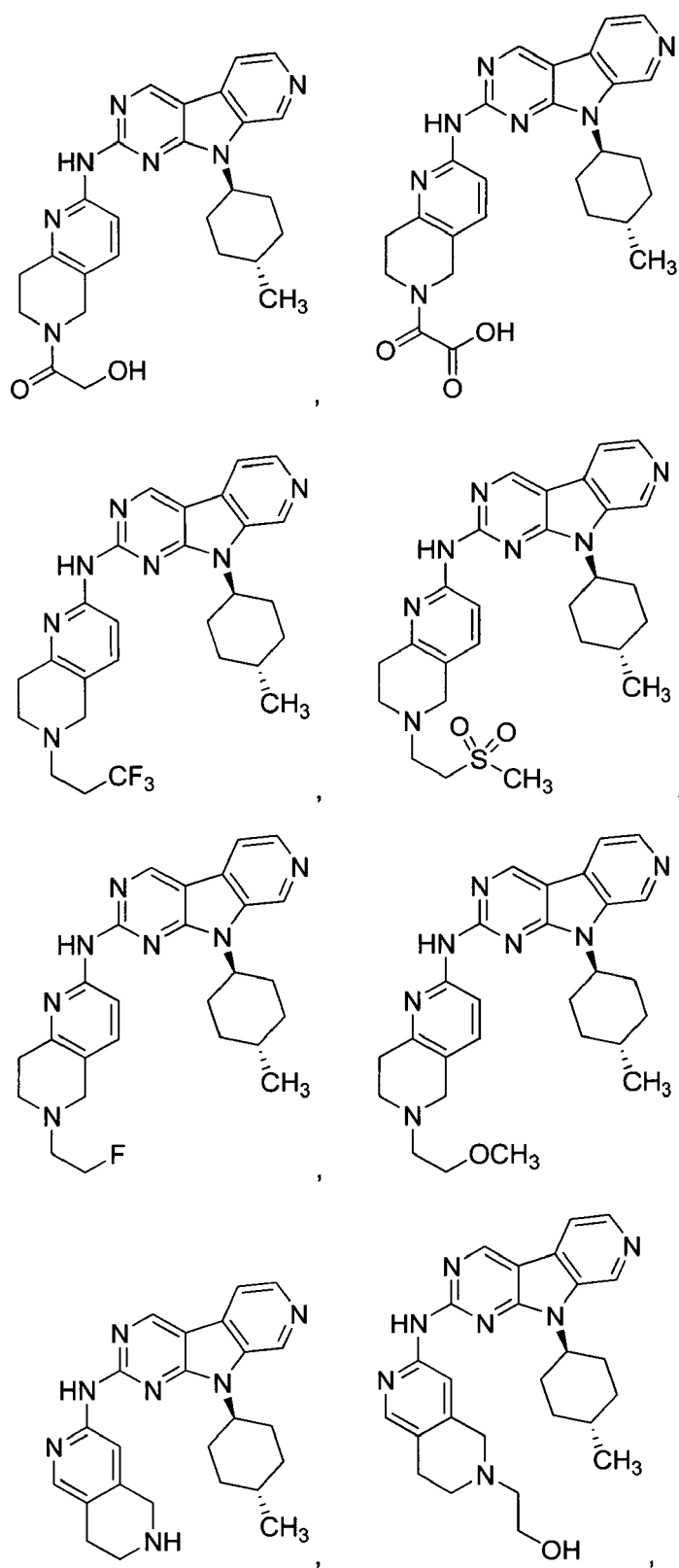
En algunas realizaciones del compuesto de fórmula IIIA o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, R^{3b} es-H.

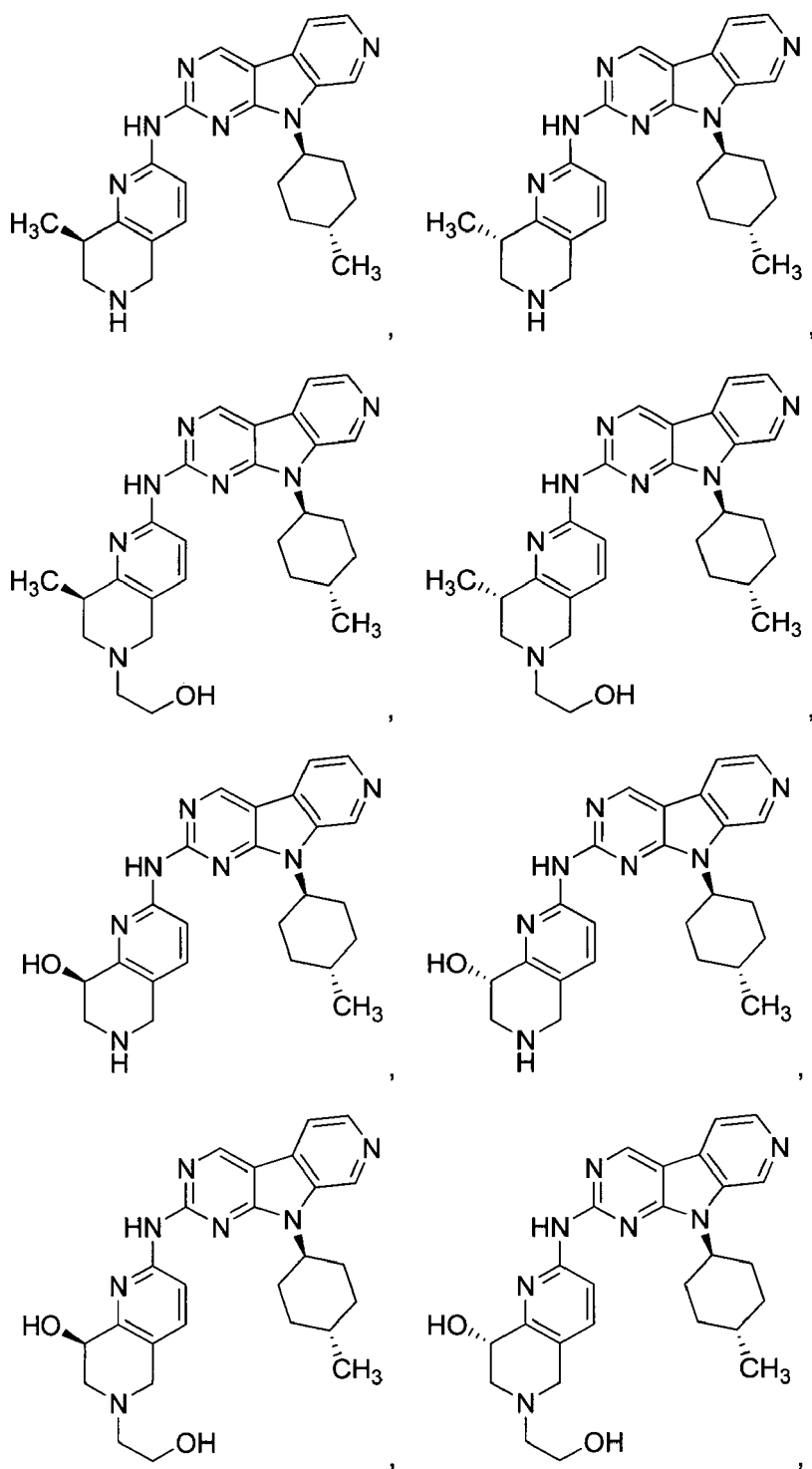
En algunas realizaciones del compuesto de fórmula IIIA o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, R^{3a} es -H u -OCH₃. En algunas de tales realizaciones, R^{3a} es -H

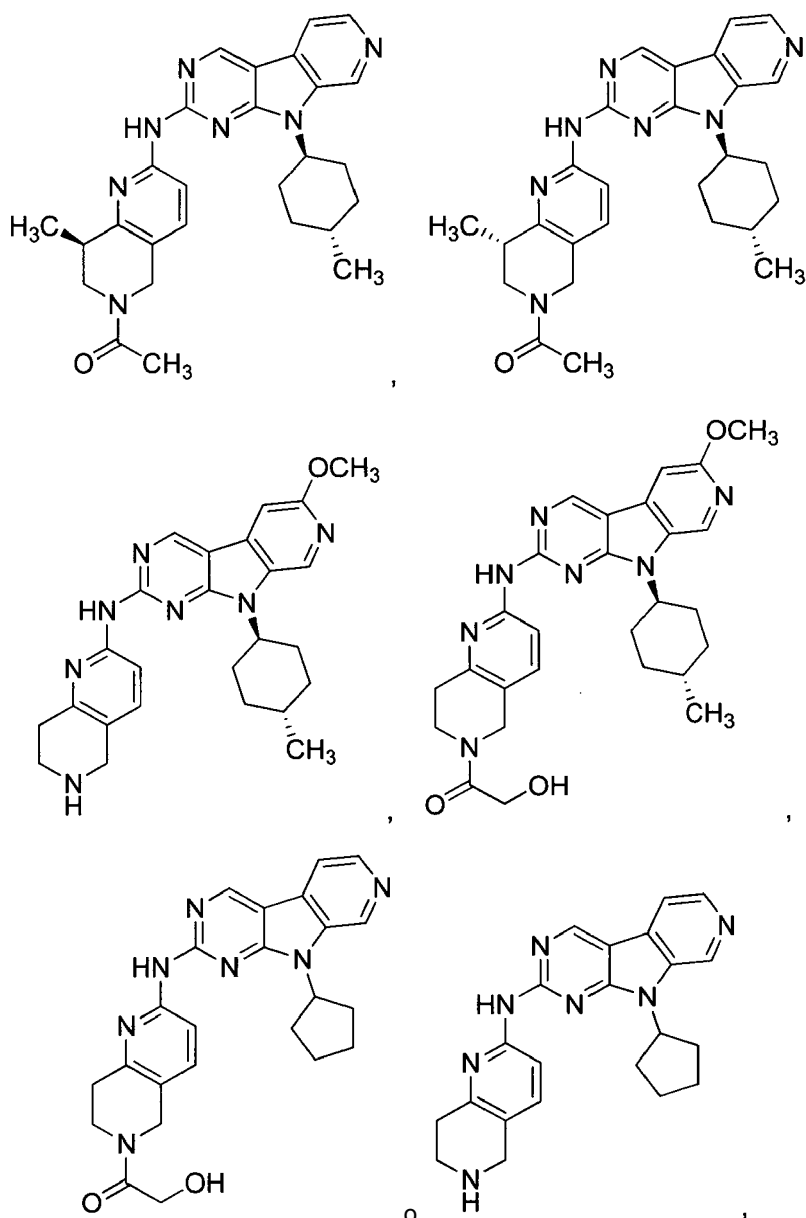
En algunas realizaciones del compuesto de fórmula IIIA o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, R⁶ se selecciona de -H, -C(=O)-CH₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH, -C(=O)-CH₂OH, -C(=O)-C(=O)-OH, -CH₂CH₂CF₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CH₂S(=O)₂-CH₃ o -CH₂CH₂OCH₃. En otras realizaciones, R⁶ es -H. En todavía otras realizaciones, R⁶ se selecciona de -C(=O)-CH₃ o -C(=O)-CH₂OH. En todavía otras realizaciones, R⁶ se selecciona de -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH o -CH₂CH₂OCH₃. En todavía realizaciones adicionales, R⁶ se selecciona de -CH₂CH₂CF₃, -CH₂CH₂F o -CH₂CH₂S(=O)₂-CH₃. En algunas realizaciones de cualquiera de estas realizaciones, R^{3a} es -H y R^{3b} es -H. En todavía otras de tales realizaciones, R^{8c} es -H.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula, el compuesto se selecciona de









o es una sal farmacéutica o un hidrato de los mismos. En algunas realizaciones, el compuesto está en forma neutra mientras que en otras, es una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas de tales realizaciones, la sal se selecciona de una sal de cloruro, una sal de metanosulfonato o una sal de bencenosulfonato. En algunas de tales realizaciones, la sal es una sal de cloruro. En otras realizaciones, la sal es una sal de metanosulfonato. En todavía otras realizaciones, el compuesto es una sal de bencenosulfonato. En otras realizaciones, el compuesto es un hidrato del compuesto neutro o de la sal. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el compuesto puede ser una sal de cloruro que es un monohidrato, un dihidrato o un trihidrato.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, el compuesto está en forma neutra.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, el compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas de tales realizaciones, la sal se selecciona de una sal de cloruro, una sal de metanosulfonato o una sal de bencenosulfonato. En algunas de tales realizaciones, la sal es una sal de cloruro. En otras realizaciones, la sal es una sal de metanosulfonato. En todavía otras realizaciones, el compuesto es una sal de bencenosulfonato.

También se proporcionan composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable, el hidrato o la mezcla del mismo según cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento. En algunas de tales realizaciones, el compuesto está presente en una cantidad eficaz para el

tratamiento de cáncer. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica incluye al menos un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto en forma neutra. En otras realizaciones, la composición farmacéutica incluye al menos un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de la sal farmacéuticamente aceptable. En algunas de tales realizaciones, la sal es una sal de cloruro. En otras realizaciones la sal es una sal de metanosulfonato. En todavía otras realizaciones, la sal es una sal de bencenosulfonato. En alguna de cualquiera de estas realizaciones, la composición farmacéutica incluye además al menos un segundo agente terapéutico. En algunas de tales realizaciones, el segundo agente terapéutico es uno que se usa en el tratamiento de cáncer. En algunas de tales realizaciones, el segundo agente terapéutico se usa en el tratamiento de leucemia mieloide aguda o cualquiera de los otros cánceres descritos a continuación. En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico se selecciona de arabinósido de citosina, daunorubicina, idarubicina, doxorubicina, ciclofosfamida, etopósido, carboplatino, fludarabina, mitoxantrona, dexametasona, rituximab, midostaurina, un factor estimulante de colonias de granulocitos, filgrastim, PEG-filgrastim, lenograstim, decitabina, azacitidina, paclitaxel, gemcitabina, difosfato de motesanib, panitumumab, un anticuerpo dirigido contra CD33 o un anticuerpo captador biespecífico de células T contra CD33. En otras realizaciones, el segundo agente terapéutico se selecciona de arabinósido de citosina, daunorubicina, idarubicina, doxorubicina, ciclofosfamida, etopósido, carboplatino, fludarabina, mitoxantrona, dexametasona, rituximab, midostaurina, un factor estimulante de colonias de granulocitos, filgrastim, PEG-filgrastim, lenograstim, decitabina, azacitidina, paclitaxel, gemcitabina, difosfato de motesanib, panitumumab. En todavía otras de tales realizaciones, el segundo agente terapéutico se selecciona de arabinósido de citosina, daunorubicina, idarubicina, doxorubicina, ciclofosfamida, etopósido, carboplatino, fludarabina, mitoxantrona, dexametasona, rituximab, midostaurina, decitabina, azacitidina, paclitaxel, gemcitabina o difosfato de motesanib. En algunas de tales realizaciones, el segundo agente terapéutico es arabinósido de citosina. En otras realizaciones, el segundo agente terapéutico es daunorubicina, idarubicina o doxorubicina. En todavía otras realizaciones, el segundo agente terapéutico es azacitidina o decitabina. En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico es una antraciclina. En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico es un inhibidor de aurora cinasas tal como *N*-(4-((3-(2-amino-4-piridinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(4-metil-2-tienil)-1-ftalazinamina u otro compuesto divulgado en el documento WO 2007/087276.

Se proporcionan además composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un portador farmacéuticamente aceptable, y una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición de materia de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento en combinación con al menos un compuesto adicional tal como un agente citotóxico o un compuesto que inhibe otra cinasa.

En otras realizaciones, la invención proporciona el compuesto de fórmula I o la sal farmacéuticamente aceptable, o el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, para su uso en un método de tratamiento de cáncer. En algunas de tales realizaciones, el cáncer es resistente a otros agentes tal como a un agente terapéutico de antraciclina. Tales métodos incluyen normalmente administrar a un sujeto una cantidad eficaz del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo de cualquiera de las realizaciones o una composición farmacéutica de cualquiera de las realizaciones. En algunas de tales realizaciones, el cáncer se selecciona de leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda síndrome mielodisplásico, mieloma múltiple, leucemia mieloide crónica, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, linfoma no Hodgkin, otro linfoma, otro mieloma u otra leucemia. Los ejemplos de otros cánceres que pueden tratarse con los compuestos de la presente invención incluyen linfoma de Burkitt y linfoma de células del manto. En algunas de tales realizaciones, el cáncer es leucemia mieloide aguda. En algunas de tales realizaciones, el sujeto es un paciente humano con FLT3 mutante tal como un paciente con leucemia mieloide aguda positiva para FLT3-ITD. En algunas de tales realizaciones, el método también puede incluir determinar si el paciente tiene leucemia mieloide aguda positiva para FLT3-ITD. Por ejemplo, un método de este tipo podría incluir obtener una muestra de un paciente y analizar si la muestra es positiva para FLT3-ITD. En otras de tales realizaciones, el sujeto es un paciente humano con leucemia mieloide aguda con FLT3 de tipo natural. En otra realización, el cáncer es leucemia linfoblástica aguda. En otras realizaciones, el cáncer se selecciona de cáncer de mama, cáncer colorrectal, carcinoma de pulmón de células pequeñas, de cabeza y cuello, glioblastoma, de páncreas, gastrointestinal, de hígado, de próstata, de ovario, de testículo, de endometrio, de vejiga, melanoma, osteosarcoma u otro sarcoma. En algunas realizaciones, el cáncer es positivo para Rb mientras que en otras realizaciones, el cáncer no es positivo para Rb. En algunas realizaciones, el sujeto es un mamífero, y en algunas realizaciones, es un paciente humano con cáncer. En algunas de tales realizaciones, el cáncer es un cáncer hematológico. En otras realizaciones, el cáncer es un tumor sólido. En algunas realizaciones, el método incluye administrar a un sujeto una cantidad eficaz del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo de cualquiera de las realizaciones o una composición farmacéutica de cualquiera de las realizaciones cuando el paciente es un paciente humano con cáncer con FLT3 mutante y en algunas de tales realizaciones es un paciente humano con cáncer con FLT3-ITD.

Tal como se indicó anteriormente, se ha encontrado que los compuestos de la invención son activos en células cancerosas, por ejemplo células de leucemia mieloide aguda, que son tanto de tipo natural como mutantes con respecto a FLT3. Por tanto, en algunas realizaciones, la invención proporciona el compuesto de fórmula I o la sal farmacéuticamente aceptable, o el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, para su uso en métodos para tratar cáncer en pacientes con FLT3 de tipo natural mientras que en otras realizaciones, la invención proporciona el compuesto de fórmula I o la sal farmacéuticamente aceptable, o el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, para su

uso en métodos para tratar cáncer en pacientes con FLT3 mutante. Tales métodos incluyen normalmente administrar a un sujeto tal como un paciente humano con cáncer una cantidad eficaz del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo de cualquiera de las realizaciones o una composición farmacéutica de cualquiera de las realizaciones. En algunas de tales realizaciones, el cáncer es leucemia mieloide aguda. En algunas de tales realizaciones, el sujeto es un paciente humano con FLT3 mutante tal como un paciente que da positivo en una prueba para detectar una leucemia mieloide aguda con FLT3 mutante. Los ejemplos de mutantes de FLT3 incluyen, pero no se limitan a, FLT3-ITD, FLT3 con mutaciones puntuales del bucle de activación tales como FLT3-D835Y, FLT3-D835H y FLT3-D835V, FLT3-K663Q y FLT3-N841I. Por tanto, en algunas realizaciones, el mutante de FLT3 es FLT3-ITD. En otras realizaciones, el mutante de FLT3 es FLT3-D835Y. En todavía otras realizaciones, el mutante de FLT3 es FLT3-D835H. En otras realizaciones, el mutante de FLT3 es FLT3-D835V. En todavía otras realizaciones, el mutante de FLT3 es FLT3-K663Q. En todavía otras de tales realizaciones, el mutante de FLT3 es FLT3-N841I. En algunas de tales realizaciones, el método puede incluir determinar si el paciente tiene leucemia mieloide aguda con FLT3 mutante. Por ejemplo, un método de este tipo podría incluir obtener una muestra de un paciente y analizar si la muestra da positivo en una prueba para detectar uno o más mutantes de FLT3. En algunas realizaciones, el método incluye administrar a un sujeto una cantidad eficaz del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo de cualquiera de las realizaciones o una composición farmacéutica de cualquiera de las realizaciones cuando el paciente es un paciente humano con cáncer con FLT3 mutante y en algunas de tales realizaciones es un paciente humano con cáncer con leucemia mieloide aguda.

En algunos métodos de tratamiento de cáncer, el paciente es un paciente humano con cáncer con un tumor sólido o hematológico en el que el tumor presenta baja expresión de p15^{INK4B} y/o baja de p16^{INK4A} y en algunas de tales realizaciones es un paciente humano con leucemia mieloide aguda en el que el tumor presenta baja expresión de p15^{INK4B} y/o baja de p16^{INK4A}. En algunas realizaciones, un tumor que presenta baja expresión de p15^{INK4B} y/o baja de p16^{INK4A} se determina usando un ensayo que mide los niveles de estas proteínas o ARNm o ambos y los compara con los niveles en un tumor mieloide normal. Este método también podría usarse para otros tipos de tumor. Un tumor que contiene menos cantidad de ARNm o proteínas de p15^{INK4B} y/o p16^{INK4A} o ambos que la que se encuentra en una célula normal sería uno que muestra baja expresión de p15^{INK4B} y/o p16^{INK4A}. En algunas realizaciones, el tumor incluye menos del 90%, menos del 80%, menos del 70%, menos del 60% o menos del 50% de p15^{INK4B} y/o p16^{INK4A} de lo que se produce en una célula normal.

Cualquiera de los métodos descritos en el presente documento puede incluir el uso de un segundo agente terapéutico tal como los descritos anteriormente. Por ejemplo, en una realización, la invención proporciona el compuesto de fórmula I o la sal farmacéuticamente aceptable, o el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, para su uso en un método de tratamiento de cáncer que incluye administrar a un sujeto (a) una cantidad eficaz del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo de cualquiera de las realizaciones o la composición farmacéutica de cualquiera de las realizaciones; y (b) al menos un segundo agente terapéutico usado en el tratamiento de cáncer. En algunas de tales realizaciones, el segundo agente terapéutico se usa en el tratamiento de leucemia mieloide aguda o cualquiera de los otros cánceres descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico se selecciona de arabinósido de citosina, daunorubicina, idarubicina, doxorubicina, ciclofosfamida, etopósido, carboplatino, fludarabina, mitoxantrona, dexametasona, rituximab, midostaurina, un factor estimulante de colonias de granulocitos, filgrastim, PEG-filgrastim, lenograstim, decitabina, azacitidina, paclitaxel, difosfato de motesanib, panitumumab, un anticuerpo dirigido contra CD33 o un anticuerpo captador biespecífico de células T contra CD33. En otras realizaciones, el segundo agente terapéutico se selecciona de arabinósido de citosina, daunorubicina, idarubicina, doxorubicina, ciclofosfamida, etopósido, carboplatino, fludarabina, mitoxantrona, dexametasona, rituximab, midostaurina, un factor estimulante de colonias de granulocitos, filgrastim, PEG-filgrastim, lenograstim, decitabina, azacitidina, paclitaxel, gemcitabina, difosfato de motesanib, panitumumab. En todavía otras de tales realizaciones, el segundo agente terapéutico se selecciona de arabinósido de citosina, daunorubicina, idarubicina, doxorubicina, ciclofosfamida, etopósido, carboplatino, fludarabina, mitoxantrona, dexametasona, rituximab, midostaurina, decitabina, azacitidina, paclitaxel, gemcitabina o difosfato de motesanib. En algunas de tales realizaciones, el segundo agente terapéutico es arabinósido de citosina. En otras realizaciones, el segundo agente terapéutico es daunorubicina, idarubicina o doxorubicina. En todavía otras realizaciones, el segundo agente terapéutico es azacitidina o decitabina. En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico es una antraciclina. En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico es un inhibidor de aurora cinasas tal como *N*-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(4-metil-2-tienil)-1-ftalazinamina u otro compuesto divulgado en el documento WO 2007/087276. En algunas realizaciones, el compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la mezcla del mismo de cualquiera de las realizaciones o la composición farmacéutica de cualquiera de las realizaciones se administra al sujeto tras administrarse el al menos un segundo agente terapéutico al sujeto. En otras realizaciones, el compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el hidrato del mismo o la mezcla del mismo de cualquiera de las realizaciones o la composición farmacéutica de cualquiera de las realizaciones se administra al sujeto antes de administrarse el al menos un segundo agente terapéutico al sujeto. En todavía otras realizaciones, el compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo de cualquiera de las realizaciones o la composición farmacéutica de cualquiera de las realizaciones se administra al sujeto al mismo tiempo que se administra el al menos un segundo agente terapéutico al sujeto.

Otros objetos, características y ventajas de la invención resultarán evidentes a los expertos en la técnica a partir de la siguiente descripción y las reivindicaciones.

Breve descripción de los dibujos

- 5 La figura 1 es un gráfico que muestra la actividad antitumoral dependiente de la dosis observada tras la dosificación dos veces al día (BID) con el ejemplo 5 en ratones desnudos CrTac:NCR-Foxn1^{nu} con tumores de xenoinjertos subcutáneos MOLM13.
- 10 La figura 2 es un gráfico que muestra la actividad antitumoral dependiente de la dosis observada tras la dosificación dos veces al día (BID) con el ejemplo 5 en ratones desnudos CrTac:NCR-Foxn1^{nu} con tumores de xenoinjertos subcutáneos Colo 205.
- 15 La figura 3 es un espectro de difracción de rayos X de polvo (XRPD) de la sal de clorhidrato del ejemplo 5 que muestra 2Theta (°) en el eje x y la intensidad (cuentas) en el eje y.

Descripción detallada de la invención

- 20 A menos que se indique de otro modo, ha de entenderse que todos los números que expresan cantidades de componentes, condiciones de reacción, etcétera, usados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones están modificados en todos los casos por el término “aproximadamente”. Por consiguiente, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos expuestos en la siguiente memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar dependiendo de la desviación hallada en sus respectivas mediciones de prueba.

- 25 Tal como se usa en el presente documento, si cualquier variable aparece más de una vez en una fórmula química, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Si la estructura química y el nombre químico discrepan, la estructura química es determinante de la identidad del compuesto. Los compuestos de la presente divulgación pueden contener uno o más centros quirales y/o dobles enlaces y por tanto, pueden existir como estereoisómeros, tales como isómeros de doble enlace (es decir, isómeros geométricos), enantiómeros o diastereómeros. Por consiguiente, cualquier estructura química dentro del alcance de la memoria descriptiva representada, en su totalidad o en parte, con una configuración relativa engloba todos los posibles enantiómeros y estereoisómeros de los compuestos ilustrados incluyendo la forma estereoisoméricamente pura (por ejemplo, geoméricamente pura, enantioméricamente pura o diastereoméricamente pura) y mezclas enantioméricas y estereoisoméricas. Las mezclas enantioméricas y estereoisoméricas pueden resolverse en los enantiómeros o estereoisómeros componentes usando técnicas de separación o técnicas de síntesis quiral conocidas por el experto en la técnica.

- 40 Determinados compuestos de la invención pueden presentar átomos de carbono asimétricos (centros ópticos) o dobles enlaces; se pretende que todos los racematos, enantiómeros, diastereómeros, isómeros geométricos e isómeros individuales estén englobados dentro del alcance de la invención. Además, se pretende que los atropisómeros y mezclas de los mismos tales como las que resultan de la rotación restringida alrededor de dos anillos aromáticos o heteroaromáticos unidos entre sí estén englobados dentro del alcance de la invención. Tal como se indicó anteriormente, diversos compuestos de la invención pueden contener uno o más centros quirales, y pueden existir como mezclas racémicas de enantiómeros, mezclas de diastereómeros o compuestos enantioméricamente puros. Esta invención engloba el uso de formas estereoméricamente puras de tales compuestos, así como el uso de mezclas de esas formas. Por ejemplo, pueden usarse mezclas que comprenden cantidades iguales o distintas de los enantiómeros de un compuesto particular de la invención en métodos y composiciones de la invención. Estos isómeros pueden sintetizarse de manera asimétrica o resolverse usando técnicas convencionales tales como columnas quirales o agentes de resolución quirales. Véanse, por ejemplo, Jacques, J., *et al.*, Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley-Interscience, Nueva York, 1981); Wilen, S. H., *et al.* (1997) Tetrahedron 33:2725; Eliel, E. L., Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); y Wilen, S. H., Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions pág. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. de Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972).

- 55 Tal como se usa en el presente documento y a menos que se indique de otro modo, el término “estereoisómero” o “estereoméricamente puro” significa un estereoisómero de un compuesto que está sustancialmente libre de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por ejemplo, un compuesto estereoméricamente puro que tiene un centro quiral estará sustancialmente libre del enantiómero opuesto del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro que tiene dos centros quirales estará sustancialmente libre de otros diastereómeros del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro típico comprende más de aproximadamente el 80% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 20% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más preferiblemente más de aproximadamente el 90% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 10% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, incluso más preferiblemente más de aproximadamente el 95% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 5% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, y lo más preferiblemente más de aproximadamente el 97% en

peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 3% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto. Si la estereoquímica de una estructura o una parte de una estructura no se indica con, por ejemplo, líneas en negrita o discontinuas, la estructura o parte de la estructura ha de interpretarse como que engloba todos los estereoisómeros de la misma. Un enlace trazado con una línea ondulada indica que están englobados ambos estereoisómeros.

Tal como saben los expertos en la técnica, determinados compuestos de la invención pueden existir en una o más formas tautoméricas. Dado que una estructura química sólo puede usarse para representar una forma tautomérica, se entenderá que por comodidad, la referencia a un compuesto de una fórmula estructural dada incluye tautómeros de la estructura representada por la fórmula estructural. Lo mismo es cierto con respecto a estereoisómeros a menos que se muestre o indique una estereoquímica específica. Por ejemplo, un compuesto de una fórmula específica incluye todos los estereoisómeros o mezclas de los mismos. De manera similar, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto incluye sales farmacéuticamente aceptables de todos los estereoisómeros individuales o mezclas de los mismos.

El término "solvato" se refiere al compuesto formado mediante la interacción de un disolvente y un compuesto. Solvatos adecuados son solvatos farmacéuticamente aceptables, tales como hidratos, incluyendo monohidratos y hemihidratos. El término hidrato se refiere a monohidratos, dihidratos y trihidratos.

Los compuestos de la invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen tales compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden radiomarcarse con isótopos radiactivos, tales como por ejemplo tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I) o carbono-14 (^{14}C). Los compuestos radiomarcados son útiles como agentes terapéuticos o profilácticos, reactivos de investigación, por ejemplo, reactivos de ensayo tales como los agentes de diagnóstico y ensayo de incorporación de ^{14}C -timidina, por ejemplo, agentes de obtención de imágenes *in vivo*. Se pretende que todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la invención, ya sean radiactivas o no, estén englobadas dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, si se dice que una variable es H o -H, esto significa que la variable también puede ser deuterio (D) o tritio (T).

Tal como se usan en el presente documento, los términos "que comprende" y "que incluye" y otras formas de estas palabras se usan en el presente documento en su sentido abierto, no limitativo. Por ejemplo, si se dice que una composición comprende A, B y C, entonces A, B y C están en la composición, pero D, E y/o F pueden estar también en la composición.

"CDK4" se refiere a cinasa dependiente de ciclina 4. Las cinasas dependientes de ciclina son una familia de serina/treonina cinasas que desempeñan importantes papeles en la función celular y la progresión del ciclo celular. CDK4 es una subunidad catalítica del complejo de proteína cinasa que es importante para la progresión de la fase G1 del ciclo celular. La actividad de CDK4 se restringe a la fase G1-S, que está controlada por las ciclinas de tipo D de subunidades reguladoras y el inhibidor de las CDK p16^{INK4A}. Se ha demostrado que CDK4 es responsable de la fosforilación del producto del gen del retinoblastoma (Rb). Se ha encontrado que todas las mutaciones en este gen así como en sus proteínas relacionadas incluyendo ciclinas de tipo D, p16^{INK4A} y Rb están asociadas con tumorigénesis en una variedad de cánceres.

"CDK6" se refiere a cinasa dependiente de ciclina 6. Las cinasas dependientes de ciclina son una familia de serina/treonina cinasas que desempeñan importantes papeles en la función celular y la progresión del ciclo celular. CDK6 es una subunidad catalítica de un complejo de proteína cinasa importante para la progresión de la fase G1 del ciclo celular y la transición G1/S. La actividad de CDK6 aparece por primera vez en la fase G1 intermedia, que está controlada por las subunidades reguladoras incluyendo ciclinas de tipo D y miembros de la familia INK4 de inhibidores de las CDK. También se ha mostrado que la cinasa CDK6 fosforila, y por tanto regula la actividad de, la proteína supresora tumoral Rb.

"FLT3" se refiere a tirosina cinasa receptora similar a FMS. FLT3 es un miembro de la familia de receptores tirosina cinasas de clase III. Las características estructurales de esta familia incluyen un dominio extracelular que contiene cinco dominios de tipo inmunoglobulina, un dominio transmembrana, un dominio yuxtamembrana y una región intracelular que contiene actividad tirosina cinasa. Se han identificado varias mutaciones en FLT3 y se ha mostrado que dan como resultado la activación constitutiva del receptor. En leucemia mieloide aguda, estas mutaciones son la alteración genética más común asociada con la enfermedad, constituyendo aproximadamente el 25% de los pacientes con LMA. Se ha mostrado que FLT3 fosforila y regula la actividad de STAT5.

"FLT3-ITD" se refiere a duplicación interna en tándem de FLT3. FLT3-ITD es una mutación somática en leucemia mieloide aguda con variación en la posición, la longitud y el número de duplicaciones del gen FLT3. Un paciente con leucemia mieloide aguda positiva para FLT3-ITD es un paciente con leucemia mieloide aguda en el que el gen FLT3 muestra esta duplicación.

La expresión "positivas para Rb" se refiere a células que expresan una proteína del retinoblastoma (Rb) funcional. Rb es un supresor tumoral que regula la progresión de células a través del ciclo celular en la transición G1-S. La fosforilación de Rb regula su actividad. Cuando Rb está en un estado hipofosforilado, impide la progresión del ciclo

celular y permite que lleve a cabo su función de supresión tumoral. Se ha mostrado que muchas células cancerosas contienen Rb mutado o deletado.

El término "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado monovalente saturado, de cadena ramificada o lineal derivado mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono individual de un alcano original. Los grupos alquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, metilo ($-\text{CH}_3$); etilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_3$); propilos tales como propan-1-ilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) y propan-2-ilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); y butilos tales como butan-1-ilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), butan-2-ilo, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 2-metil-propan-1-ilo ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2-metil-propan-2-ilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)_3$) y terc-butilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)_3$); y similares. En determinadas realizaciones, un grupo alquilo comprende de 1 a 20 átomos de carbono. En algunas realizaciones, los grupos alquilo incluyen de 1 a 6 átomos de carbono mientras que en otras realizaciones, los grupos alquilo incluyen de 1 a 4 o de 1 a 3 átomos de carbono. En todavía otras realizaciones, un grupo alquilo incluye 1 ó 2 átomos de carbono. Los grupos alquilo de cadena ramificada incluyen al menos 3 átomos de carbono e incluyen normalmente de 3 a 7, o en algunas realizaciones, de 3 a 6 átomos de carbono. Un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono puede denominarse un -alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) o grupo -alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono puede denominarse un -alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) y un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono puede denominarse un -alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$) o un alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$). Se aplica el mismo sistema de designación a los grupos alquilo con diferentes números de átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden estar sustituidos o pueden estar no sustituidos. En algunas realizaciones, los grupos alquilo no están sustituidos. En otras realizaciones, un grupo alquilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes. Por ejemplo, en algunas realizaciones, un grupo alquilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes mientras que en otra realización, un grupo alquilo puede estar sustituido, cuando lo permita la valencia, con de 1 a 5 sustituyentes.

El término "alcoxilo" se refiere a un radical $-\text{OR}$ en el que R representa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada tal como se definió anteriormente. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, metoxilo ($-\text{OCH}_3$), etoxilo ($-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), propoxilo ($-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), isopropoxilo ($-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), butoxilo ($-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), pentoxilo ($-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), t-butoxilo ($-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$) y similares. Los grupos alcoxilo típicos incluyen de 1 a 10 átomos de carbono, de 1 a 6 átomos de carbono, de 1 a 4 átomos de carbono, de 1 a 3 átomos de carbono o de 1 a 2 átomos de carbono en el grupo R. Los grupos alcoxilo que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono pueden designarse como grupos $-\text{O}(\text{-alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$. De manera similar, los grupos alcoxilo que incluyen de 1 a 3 átomos de carbono pueden designarse como grupos $-\text{O}(\text{-alquilo } \text{C}_1\text{-C}_3)$. Otros grupos alcoxilo pueden representarse usando la misma metodología.

El término "carboxilo" se refiere al radical $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ que puede escribirse alternativamente como $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-OH}$, $-\text{COOH}$ o $-\text{CO}_2\text{H}$. Cuando el átomo de H de un grupo carboxilo se elimina y se sustituye por un enlace a un grupo alquilo, el grupo puede escribirse como $-\text{C}(=\text{O})\text{-O-alquilo}$. Tales grupos típicos incluyen grupos alquilo con de 1 a 10 átomos de carbono, de 1 a 6 átomos de carbono, de 1 a 4 átomos de carbono, de 1 a 3 átomos de carbono o de 1 a 2 átomos de carbono. Los grupos $-\text{C}(=\text{O})\text{-O-alquilo}$ que incluyen grupos alquilo con de 1 a 6 átomos de carbono pueden designarse como grupos $-\text{C}(=\text{O})\text{-O}(\text{-alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$. De manera similar, tales grupos que incluyen grupos alquilo con de 1 a 4 o de 1 a 3 átomos de carbono pueden designarse respectivamente como grupos $-\text{C}(=\text{O})\text{-O}(\text{-alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$ y $-\text{C}(=\text{O})\text{-O}(\text{-alquilo } \text{C}_1\text{-C}_3)$. Otros de tales grupos pueden representarse usando la misma metodología.

El término "carbonilo" se refiere a un radical $-\text{C}(=\text{O})\text{-}$. Los grupos carbonilo puede unirse a grupos alquilo y escribirse como grupos $-\text{C}(=\text{O})\text{-alquilo}$ en los que alquilo tiene el significado expuesto anteriormente. Los grupos alquilo típicos en tales grupos $-\text{C}(=\text{O})\text{-alquilo}$ tienen de 1 a 10 átomos de carbono, de 1 a 6 átomos de carbono, de 1 a 4 átomos de carbono, de 1 a 3 átomos de carbono o de 1 a 2 átomos de carbono. Los grupos $-\text{C}(=\text{O})\text{-alquilo}$ con grupos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono pueden designarse como grupos $-\text{C}(=\text{O})\text{-(alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$. De manera similar, tales grupos en los que los grupos alquilo tienen de 1 a 4 o de 1 a 3 átomos de carbono pueden designarse respectivamente como grupos $-\text{C}(=\text{O})\text{-(alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$ y $-\text{C}(=\text{O})\text{-(alquilo } \text{C}_1\text{-C}_3)$. Otros de tales grupos pueden representarse usando la misma metodología.

El término "ciano" se refiere al radical $-\text{CN}$ que también puede escribirse como $-\text{C}\equiv\text{N}$.

El término "cicloalquilo" se refiere a un grupo alquilo cíclico saturado derivado mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono individual de un cicloalcano original. Los grupos cicloalquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano y similares. En determinadas realizaciones, el grupo cicloalquilo puede ser cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$, tal como, por ejemplo, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$. En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo es un grupo $\text{C}_5\text{-C}_7$ tal como un grupo ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Los grupos cicloalquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos.

El término "grupo bicíclico" se refiere a un grupo alquilo cíclico que incluye dos, tres o más anillos derivado mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono individual de un cicloalcano bicíclico original. Los grupos bicíclicos típicos incluyen, pero no se limitan a, adamantilo, norbornilo, decalinilo, octahidro-1H-indenilo, biciclo[2.2.2]octanilo, octahidropentalenilo, y similares. En determinadas realizaciones, el grupo bicíclico es un grupo bicíclico $\text{C}_6\text{-C}_{14}$, un grupo bicíclico $\text{C}_6\text{-C}_{10}$, un grupo bicíclico $\text{C}_7\text{-C}_{14}$, un grupo bicíclico $\text{C}_7\text{-C}_{10}$ o un grupo bicíclico de tipo similar. En algunas realizaciones, un grupo bicíclico es un grupo $\text{C}_7\text{-C}_{10}$. Los grupos cicloalquilo pueden estar

sustituídos o no sustituídos.

El término “grupo heterociclilo” se refiere a un grupo cicloalquilo, excepto en que en un grupo heterociclilo al menos un átomo de anillo se sustituye por un heteroátomo. Normalmente, los grupos heterociclilo se caracterizan por el número de miembros de anillo e incluyen 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O o S. En algunas realizaciones, el grupo heterociclilo puede tener de 3 a 10 miembros de anillo, desde 3 hasta 7 miembros de anillo o desde 5 hasta 7 miembros de anillo. En algunas realizaciones, un grupo heterociclilo es un anillo de 5 a 7 miembros que incluye 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O o S. Los ejemplos de los grupos heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, aziridinilo, azetidínilo, oxetanilo, tiatanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, pitrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, tetrahidro-2H-piranilo, tetrahidro-2H-tiopiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, azepanilo, oxepanilo, tiepanilo, y similares. Los grupos heterociclilo pueden estar sustituidos o no sustituidos. Algunos ejemplos de heterociclos sustituidos con alquilo incluyen N-metilmorfolinilo, N-metilpiperidinilo, N-etilpiperidinilo, N-metilpiperazinilo, N-propilpiperazinilo, 3-metilpiperidinilo, 2-metilpiperidinilo, y similares.

El término “halo” o “halógeno” se refiere a un grupo fluoro (-F), cloro (-Cl), bromo (-Br) o yodo (-I).

El término “haloalquilo” se refiere a un grupo alquilo tal como se definió anteriormente en el que al menos un átomo de hidrógeno se sustituye por un halógeno. Por tanto, el término “haloalquilo” incluye “monohaloalquilo” (un alquilo sustituido con un átomo de halógeno), “dihaloalquilo” (un alquilo sustituido con dos átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes) y “trihaloalquilo” (un alquilo sustituido con tres átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes). El término “polihaloalquilo” se refiere a un grupo alquilo que está sustituido con dos o más átomos de halógeno. El término “perhaloalquilo” significa, a menos que se establezca de otro modo, un grupo alquilo en el que cada uno de los átomos de hidrógeno se sustituye por un átomo de halógeno. Por ejemplo, el término “perhaloalquilo”, incluye, pero no se limita a, trifluorometilo (-CF₃), pentacloroetilo, 1,1,1-trifluoro-2-bromo-2-cloroetilo, y similares.

El término “hidroxilo” se refiere al grupo hidroxilo (-OH).

El término “nitro” se refiere a un radical de fórmula -NO₂.

El término “sulfonilo” se refiere a un radical -S(=O)₂·, o alternativamente -SO₂·. Los grupos sulfonilo se unen normalmente a grupos R y pueden escribirse como -S(=O)₂-R o como -SO₂-R en el que R es un grupo alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo, u otro grupo especificado tal como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos en los que R es un alquilo de cadena lineal, un alquilsulfonilo, incluyen, pero no se limitan a, metilsulfonilo (-S(=O)₂-CH₃), etilsulfonilo (-S(=O)₂-CH₂CH₃), propilsulfonilo (-S(=O)₂-CH₂CH₂CH₃), butilsulfonilo (-S(=O)₂-CH₂CH₂CH₂CH₃) y similares. Los grupos alquilsulfonilo típicos incluyen de 1 a 10 átomos de carbono, de 1 a 6 átomos de carbono, de 1 a 4 átomos de carbono, de 1 a 3 átomos de carbono o de 1 a 2 átomos de carbono en el grupo alquilo de R. Los grupos alquilsulfonilo que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono pueden designarse como grupos -S(=O)₂-(alquilo C₁-C₆). De manera similar, los grupos alquilsulfonilo que incluyen de 1 a 3 átomos de carbono pueden designarse como grupos -S(=O)₂-(alquilo C₁-C₃). Otros grupos alquilsulfonilo pueden describirse usando la misma metodología.

El término “amino” se refiere a un radical -NR'R" en el que R' y R" se eligen independientemente de -H o alquilo de cadena lineal o ramificada sustituido o no sustituido, cicloalquilo, u otro grupo especificado tal como se define en el presente documento. Cuando R' y R" son ambos -H, el grupo -NR'R" es un grupo -NH₂. Cuando uno de R' y R" es -H y el otro es un grupo alquilo, el -NR'R" es un -NH-alquilo que también puede designarse grupo -NH(alquilo) o -N(H)(alquilo). Cuando R' y R" son ambos grupos alquilo, los grupos alquilo pueden ser diferentes, y el grupo puede designarse como un grupo -N(alquilo)(alquilo). Si R' y R" son ambos grupos alquilo y los grupos alquilo son iguales, el grupo puede denominarse -N(alquilo)₂. Los grupos alquilo de R' y R" pueden designarse basándose en el número de átomos de carbono en el grupo alquilo. Por ejemplo, un grupo alquilo de R' o R" con de 1 a 6 átomos de carbono puede designarse como -(alquilo C₁-C₆). De manera similar, un grupo alquilo de R' o R" con de 1 a 4 átomos de carbono puede designarse como -(alquilo C₁-C₄). A modo de ejemplo no limitativo, un grupo -NR'R" en el que uno de R' y R" es un -H y el otro es un grupo alquilo con 1-4 átomos de carbono, puede denominarse grupo -NH(alquilo C₁-C₄) o grupo -N(H)(alquilo C₁-C₄). Puede usarse una metodología similar para describir diferentes grupos -NR'R". Los grupos alquilo de R' y R" típicos de grupos -NR'R" incluyen de 1 a 10 átomos de carbono, de 1 a 6 átomos de carbono, de 1 a 4 átomos de carbono, de 1 a 3 átomos de carbono o de 1 a 2 átomos de carbono.

El término “carboxamida” tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo de fórmula -C(=O)-NR'R" que también puede denominarse -C(=O)NR'R" en el que R' y R" se eligen independientemente de -H o alquilo de cadena lineal o ramificada sustituido o no sustituido, cicloalquilo, u otro grupo especificado tal como se define en el presente documento. Cuando R' y R" son ambos -H, la carboxamida puede escribirse como grupo -C(=O)NH₂ o -C(=O)-NH₂. Cuando uno de R' y R" es -H y el otro es un grupo alquilo, la carboxamida es un -C(=O)-NH-alquilo que también puede designarse como grupo -C(=O)-N(H)-alquilo, -C(=O)-N(H)(alquilo), -C(=O)N(H)-alquilo o -C(=O)N(H)(alquilo). Cuando R' y R" son ambos grupos alquilo, los grupos alquilo pueden ser diferentes, y el grupo puede designarse como grupo -C(=O)-N(alquilo)(alquilo) o como grupo -C(=O)N(alquilo)(alquilo). Si R' y R" son ambos grupos alquilo y los grupos alquilo son iguales, el grupo puede denominarse grupo -C(=O)-N(alquilo)₂ o

-C(=O)N(alquilo)₂. Los grupos alquilo de los grupos R' y R" pueden designarse basándose en el número de átomos de carbono en el grupo alquilo. Por ejemplo, un grupo alquilo de R' o R" con de 1 a 6 átomos de carbono puede designarse como -(alquilo C₁-C₆). De manera similar, un grupo alquilo de R' o R" con de 1 a 4 átomos de carbono puede designarse como -(alquilo C₁-C₄). A modo de ejemplo no limitativo, un grupo -C(=O)-NR'R" en el que uno de R' y R" es un -H y el otro es un grupo alquilo con 1-4 átomos de carbono, puede denominarse grupo -C(=O)-NH(alquilo C₁-C₄) o grupo -C(=O)-N(H)(alquilo C₁-C₄). Puede usarse una metodología similar para describir diferentes grupos -C(=O)-NR'R". Los grupos alquilo de R' y R" típicos incluyen de 1 a 10 átomos de carbono, de 1 a 6 átomos de carbono, de 1 a 4 átomos de carbono, de 1 a 3 átomos de carbono o de 1 a 2 átomos de carbono.

El término "sulfonamida" tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo de fórmula -S(=O)₂-NR'R" que también puede denominarse -S(=O)₂NR'R" en el que R' y R" se eligen independientemente de -H o alquilo de cadena lineal o ramificada sustituido o no sustituido, cicloalquilo, u otro grupo especificado tal como se define en el presente documento. Cuando R' y R" son ambos -H, la sulfonamida puede escribirse como grupo -S(=O)₂NH₂ o -S(=O)₂-NH₂. Cuando uno de R' y R" es -H y el otro es un grupo alquilo, la sulfonamida es -S(=O)₂-NH-alquilo que también puede designarse como grupo -S(=O)₂-N(H)-alquilo, -S(=O)₂-N(H)(alquilo), -S(=O)₂N(H)-alquilo o grupo -S(=O)₂N(H)(alquilo). Cuando R' y R" son ambos grupos alquilo, los grupos alquilo pueden ser diferentes, y el grupo puede designarse como grupo -S(=O)₂-N(alquilo)(alquilo) o como grupo -S(=O)₂N(alquilo)(alquilo). Si R' y R" son ambos grupos alquilo y los grupos alquilo son iguales, el grupo puede denominarse grupo -S(=O)₂-N(alquilo)₂ o -S(=O)₂N(alquilo)₂. Los grupos alquilo de R' y R" pueden designarse basándose en el número de átomos de carbono en el grupo alquilo. Por ejemplo, un grupo alquilo de R' o R" con de 1 a 6 átomos de carbono puede designarse como -(alquilo C₁-C₆). De manera similar, un grupo alquilo de R' o R" con de 1 a 4 átomos de carbono puede designarse como -(alquilo C₁-C₄). A modo de ejemplo no limitativo, un grupo -S(=O)₂-NR'R" en el que uno de R' y R" es un -H y el otro es un grupo alquilo con 1-4 átomos de carbono, puede denominarse grupo -S(=O)₂-NH(alquilo C₁-C₄) o grupo -S(=O)₂-N(H)(alquilo C₁-C₄). Puede usarse una metodología similar para describir diferentes grupos -S(=O)₂-NR'R". Los grupos alquilo de R' y R" típicos incluyen de 1 a 10 átomos de carbono, de 1 a 6 átomos de carbono, de 1 a 4 átomos de carbono, de 1 a 3 átomos de carbono o de 1 a 2 átomos de carbono.

"Enfermedad" se refiere a cualquier enfermedad, trastorno, estado, síntoma o indicación.

"Farmacéuticamente aceptable" se refiere a reconocido generalmente para su uso en animales, y más particularmente en humanos.

"Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto que es farmacéuticamente aceptable y que presenta la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Tales sales incluyen: (1) sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido salicílico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido etanodisulfónico y similares; o (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original o bien se sustituye por un ion de metal, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalinotérreo o un ion de aluminio; o bien se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina, diciclohexilamina, y similares. Varias formas de sal pueden existir como hidratos de manera que el uso del término sal se define generalmente para que incluya formas hidratadas y no hidratadas de la sal.

"Excipiente farmacéuticamente aceptable", "portador farmacéuticamente aceptable" o "adyuvante farmacéuticamente aceptable" se refieren, respectivamente, a un excipiente, portador o adyuvante con el que se administra al menos un compuesto de la presente divulgación. "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquiera de un diluyente, adyuvante, excipiente o portador con el que se administra al menos un compuesto de la presente divulgación.

"Estereoisómero" se refiere a un isómero que difiere en la disposición de los átomos constituyentes en el espacio. Los estereoisómeros que son imágenes especulares entre sí y ópticamente activos se denominan "enantiómeros", y los estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí y son ópticamente activos se denominan "diastereómeros".

"Sujeto" incluye mamíferos y humanos. Los términos "humano" y "sujeto" se usan de manera intercambiable en el presente documento.

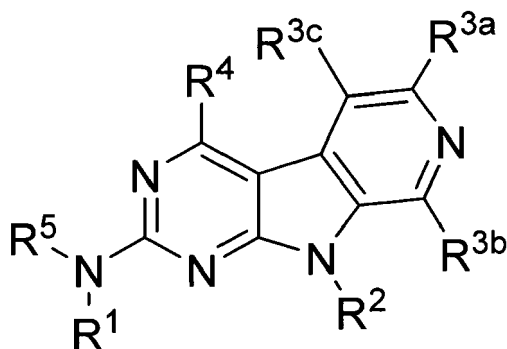
"Cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar una enfermedad, o al menos uno de los síntomas clínicos de una enfermedad o un trastorno, es suficiente para efectuar tal tratamiento para la enfermedad, el trastorno o síntoma. La "cantidad terapéuticamente eficaz" puede variar dependiendo del compuesto, la enfermedad, el trastorno y/o los síntomas de la enfermedad o el trastorno, la gravedad de la enfermedad, el trastorno y/o los síntomas de la enfermedad o el trastorno, la edad del sujeto que va a tratarse y/o el peso del sujeto que va a tratarse. Una cantidad apropiada en cualquier caso dado

puede ser fácilmente evidente para los expertos en la técnica o puede determinarse mediante experimentación de rutina.

“Tratar” o “tratamiento” de cualquier enfermedad o trastorno se refiere a detener o mejorar una enfermedad, un trastorno o al menos uno de los síntomas clínicos de una enfermedad o un trastorno, reducir el riesgo de adquirir una enfermedad, un trastorno o al menos uno de los síntomas clínicos de una enfermedad o un trastorno, reducir el desarrollo de una enfermedad, un trastorno o al menos uno de los síntomas clínicos de la enfermedad o el trastorno, o reducir el riesgo de desarrollar una enfermedad o un trastorno o al menos uno de los síntomas clínicos de una enfermedad o un trastorno. “Tratar” o “tratamiento” también se refiere a inhibir la enfermedad o el trastorno, o bien físicamente, (por ejemplo, estabilización de un síntoma perceptible), o bien fisiológicamente, (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico) o ambos, o inhibir al menos un parámetro físico que no puede ser perceptible para el sujeto. Además, “tratar” o “tratamiento” se refiere a retardar la aparición de la enfermedad o el trastorno o al menos síntomas del mismo en un sujeto que puede estar expuesto a o predispuesto a una enfermedad o un trastorno aunque el sujeto no experimenta aún ni presenta síntomas de la enfermedad o el trastorno.

A continuación se hará referencia en detalle a realizaciones de la presente divulgación.

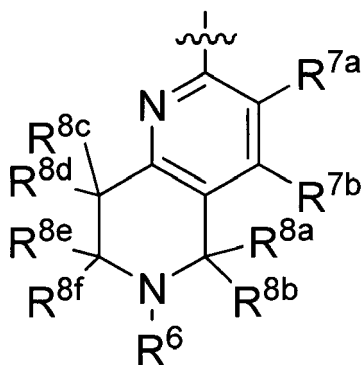
En un aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula I:



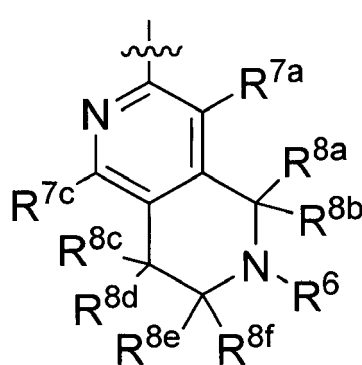
I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un hidrato del mismo o una mezcla del mismo, en la que:

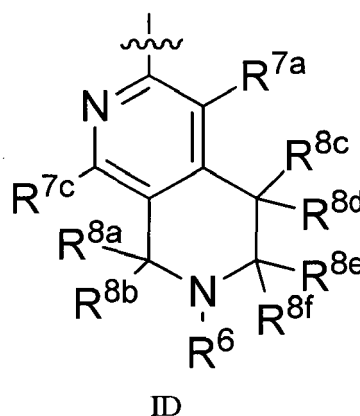
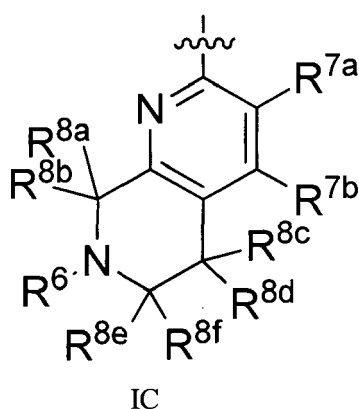
R¹ es un grupo de fórmula IA, fórmula IB, fórmula IC o fórmula ID



IA



IB



en las que el símbolo indica el punto de unión del grupo de fórmula IA, IB, IC o ID a la parte restante de la molécula;

5 R^2 es un grupo cicloalquilo C_5-C_7 , es un grupo heterociclilo de 5 a 7 miembros que tiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S o es un grupo bicíclico C_7-C_{10} ;

10 en el que el grupo cicloalquilo C_5-C_7 , el grupo heterociclilo de 5 a 7 miembros o el grupo bicíclico C_7-C_{10} no está sustituido o está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de -(alquilo C_1-C_6) no sustituido, -OH, halo, -O-(alquilo C_1-C_6), $-CO_2H$, $-C(=O)-O-(alquilo\ C_1-C_6)$, $-C(=O)-NR'R''$, $-NR'R''$ o un -(alquilo C_1-C_4) sustituido, en el que el -(alquilo C_1-C_4) sustituido está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, -OH, $-OCH_3$, $-S(=O)_2-CH_3$ o $-C(=O)-CH_3$;

15 R^{3a} se selecciona de -H, -F o -Cl, -(alquilo C_1-C_3) u -O-(alquilo C_1-C_3);

R^{3b} es -H, halo, -OH, -O-(alquilo C_1-C_6), -(alquilo C_1-C_6) no sustituido, $-NR'R''$, $-C(=O)-(alquilo\ C_1-C_6)$, $-C(=O)-O-(alquilo\ C_1-C_6)$, $-C(=O)-NR'R''$ o un -(alquilo C_1-C_6) sustituido, en el que el -(alquilo C_1-C_6) sustituido está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, -OH, $-OCH_3$, -CN o $-NO_2$;

20 R^{3c} es -H, -(alquilo C_1-C_3) o halo;

R^4 es -H;

25 R^5 es -H;

R^6 se selecciona de -H, -(alquilo C_1-C_6), $-C(=O)-(alquilo\ C_1-C_6)$, $-C(=O)-O-(alquilo\ C_1-C_6)$, $-C(=O)-C(=O)-OH$, $-C(=O)-NR'R''$ o $-S(=O)-NR'R''$, en los que el grupo alquilo de los grupos -(alquilo C_1-C_6), $-C(=O)-(alquilo\ C_1-C_6)$ y $-C(=O)-O-(alquilo\ C_1-C_6)$ no está sustituido o está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, F, $-S(=O)_2-(alquilo\ C_1-C_6)$, -O-(alquilo C_1-C_6), $-NR'R''$ o -CN;

R^{7a} es -H, $-CH_3$ o halo;

R^{7b} es -H, -(alquilo C_1-C_6) o halo; o R^{7b} está ausente si R^1 es un grupo de fórmula IB o fórmula ID;

35 R^{7c} es -H, -(alquilo C_1-C_6) no sustituido, halo, -O-(alquilo C_1-C_6), $-NO_2$, -CN, $-NR'R''$, $-CO_2H$, $-C(=O)-O-(alquilo\ C_1-C_6)$, $-C(=O)-NR'R''$ o un -(alquilo C_1-C_6) sustituido, en el que el -(alquilo C_1-C_6) sustituido está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, halo, -O-(alquilo C_1-C_6), -CN, $-NR'R''$ o $-S(=O)_2-CH_3$; o R^{7c} está ausente si R^1 es un grupo de fórmula IA o fórmula IC;

40 R^{8a} es -H, -(alquilo C_1-C_6) no sustituido o un -(alquilo C_1-C_6) sustituido, en el que el -(alquilo C_1-C_6) sustituido está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, halo u -O-(alquilo C_1-C_6);

45 R^{8b} es -H, -(alquilo C_1-C_6) no sustituido o un -(alquilo C_1-C_6) sustituido, en el que el -(alquilo C_1-C_6) sustituido está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, halo u -O-(alquilo C_1-C_6); o R^{8a} y R^{8b} , cuando se toman juntos, pueden representar =O;

50 R^{8c} se selecciona de -H, -OH, -(alquilo C_1-C_6) no sustituido o un -(alquilo C_1-C_6) sustituido, en el que el -(alquilo C_1-C_6) sustituido está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, halo u -O-(alquilo C_1-C_6);

R^{8d} es -H, -(alquilo C_1-C_6) no sustituido o un -(alquilo C_1-C_6) sustituido, en el que el -(alquilo C_1-C_6) sustituido está

sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, halo u -O-(alquilo C₁-C₆);

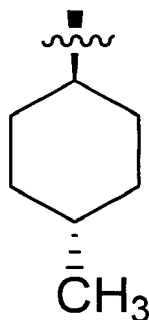
R^{8e} es -H, -(alquilo C₁-C₆) no sustituido o un -(alquilo C₁-C₆) sustituido, en el que el -(alquilo C₁-C₆) sustituido está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, halo u -O-(alquilo C₁-C₆);

R^{8f} es -H, -(alquilo C₁-C₆) no sustituido o un -(alquilo C₁-C₆) sustituido, en el que el -(alquilo C₁-C₆) sustituido está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, halo u -O-(alquilo C₁-C₆); o R^{8e} y R^{8f}, cuando se toman juntos, pueden representar =O; y

R' y R'' se seleccionan independientemente de -H, -(alquilo C₁-C₄) no sustituido o -(alquilo C₁-C₄) sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH o -F.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, R² es un grupo cicloalquilo C₅-C₇ que no está sustituido o está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de -(alquilo C₁-C₆) no sustituido, -OH, halo, -O-(alquilo C₁-C₆), -CO₂H, -C(=O)-O-(alquilo C₁-C₆), -C(=O)-NR'R'', -NR'R'' o un -(alquilo C₁-C₄) sustituido, en el que el -(alquilo C₁-C₄) sustituido está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, -OH, -OCH₃, -S(=O)₂-CH₃ o -C(=O)-CH₃.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, R² es un anillo de ciclohexilo no sustituido o sustituido. En algunas de tales realizaciones, R² es un grupo ciclohexilo sustituido con un grupo -(alquilo C₁-C₂). En todavía otras de tales realizaciones, R² es un grupo ciclohexilo sustituido con un grupo metilo. En algunas de tales realizaciones, R² es un grupo de fórmula



en la que el símbolo  indica el punto de unión a la parte restante de la molécula. En algunas realizaciones, R² es un grupo ciclohexilo no sustituido.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, R' y R'' se seleccionan independientemente de -H o -(alquilo C₁-C₄) no sustituido.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, R² es un anillo de ciclopentilo no sustituido o sustituido. En algunas de tales realizaciones, R² es un grupo ciclopentilo sustituido con un grupo -(alquilo C₁-C₂). En todavía otras de tales realizaciones, R² es un grupo ciclopentilo sustituido con un grupo metilo. En algunas de tales realizaciones, R² es un grupo ciclopentilo no sustituido.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, R¹ es un grupo de fórmula IA o IB. En algunas de tales realizaciones, R¹ es un grupo de fórmula IA. En otras de tales realizaciones, R¹ es un grupo de fórmula IB.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, R¹ es un grupo de fórmula IC o ID. En algunas de tales realizaciones, R¹ es un grupo de fórmula IC. En otras de tales realizaciones, R¹ es un grupo de fórmula ID.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo,

R² es un grupo cicloalquilo C₅-C₇ que no está sustituido o está sustituido con 1-3 grupos -(alquilo C₁-C₆);

R^{3a} se selecciona de -H, -(alquilo C₁-C₃) u -O-(alquilo C₁-C₃);

R^{3b} es -H;

R^{3c} es -H;

R⁴ es -H;

R⁵ es -H;

R⁶ se selecciona de -H, -(alquilo C₁-C₆), -C(=O)-(alquilo C₁-C₆) o -C(=O)-C(=O)-OH, en los que el grupo alquilo de los grupos -(alquilo C₁-C₆) y -C(=O)-(alquilo C₁-C₆) no está sustituido o está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, F, -S(=O)₂-(alquilo C₁-C₆) u -O-(alquilo C₁-C₆);

R^{7a} es -H;

R^{7b} es -H; o está ausente si R¹ es un grupo de fórmula IB o fórmula ID;

R^{7c} es -H; o está ausente si R¹ es un grupo de fórmula IA o fórmula IC;

R^{8a} es -H;

R^{8b} es -H;

R^{8c} se selecciona de -H, -OH o -(alquilo C₁-C₆) no sustituido;

R^{8a} es -H;

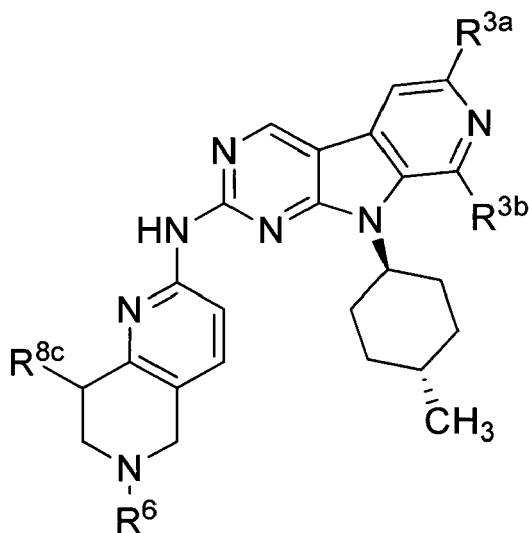
R^{8e} es -H; y R^{8f} es -H.

En algunas de tales realizaciones, R¹ es un grupo de fórmula IA. En otras realizaciones, R¹ es un grupo de fórmula IB. En otras realizaciones, R¹ es un grupo de fórmula IC. En otras realizaciones, R¹ es un grupo de fórmula ID.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, R⁶ se selecciona de -H, -(alquilo C₁-C₆), -C(=O)-(alquilo C₁-C₆), -C(=O)-C(=O)-OH, -C(=O)-NR'R'' o -S(=O)-NR'R'', en los que el grupo alquilo de los grupos -(alquilo C₁-C₆) y -C(=O)-(alquilo C₁-C₆) no está sustituido o está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, F, -S(=O)₂-(alquilo C₁-C₆), -O-(alquilo C₁-C₆), -NR'R'' o -CN. En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, R⁶ es -C(=O)-(alquilo C₁-C₆) y el alquilo está sustituido con un -NR'R''. En algunas de tales realizaciones, R⁶ se selecciona de -C(=O)-CH₂-N(CH₃)₂ o -C(=O)-CH₂-N(CH₂CH₃)₂.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, el compuesto es el aducto de glucurónido.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, el compuesto tiene la fórmula IIA



IIA

R^{3a} se selecciona de -H, -F o -Cl, -(alquilo C_1-C_3) u -O-(alquilo C_1-C_3);

R^{3b} es -H, halo, -OH, -O-(alquilo C_1-C_6), -(alquilo C_1-C_6) no sustituido, -NR'R'', -C(=O)-(alquilo C_1-C_6), -C(=O)-O-(alquilo C_1-C_6), -C(=O)-NR'R'' o un -(alquilo C_1-C_6) sustituido, en el que el -(alquilo C_1-C_6) sustituido está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, -OH, -OCH₃, -CN o -NO₂;

R^6 se selecciona de -H, -(alquilo C_1-C_6), -C(=O)-(alquilo C_1-C_6), -C(=O)-C(=O)-OH, -C(=O)-NR'R'' o -S(=O)-NR'R'', en los que el grupo alquilo de los grupos -(alquilo C_1-C_6) y -C(=O)-(alquilo C_1-C_6) no está sustituido o está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, F, -S(=O)₂-(alquilo C_1-C_6), -O-(alquilo C_1-C_6), -NR'R'' o -CN; y R^{8c} se selecciona de -H, -OH, -(alquilo C_1-C_6) no sustituido o un -(alquilo C_1-C_6) sustituido, en el que el -(alquilo C_1-C_6) sustituido está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, halo u -O-(alquilo C_1-C_6).

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula IIA o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el estereoisómero del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del estereoisómero o la mezcla del mismo,

R^{3a} se selecciona de -H, -(alquilo C_1-C_3) u -O-(alquilo C_1-C_3);

R^{3b} es -H;

R^6 se selecciona de -H, -(alquilo C_1-C_6), -C(=O)-(alquilo C_1-C_6) o -C(=O)-C(=O)-OH, en los que el grupo alquilo de los grupos -(alquilo C_1-C_6) y -C(=O)-(alquilo C_1-C_6) no está sustituido o está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, F, -S(=O)₂-(alquilo C_1-C_6) u -O-(alquilo C_1-C_6); y

R^{8c} se selecciona de -H, -(alquilo C_1-C_6) no sustituido u -OH.

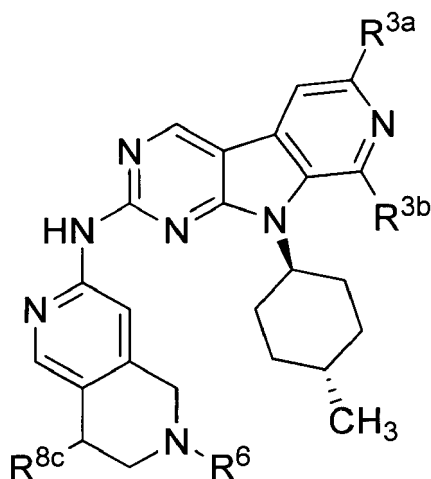
En algunas realizaciones del compuesto de fórmula IIA o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, R^{8c} se selecciona de -H, -CH₃ u -OH. En algunas de tales realizaciones, R^{8c} es -H.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula IIA o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, R^{3b} es -H.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula IIA o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, R^{3a} es -H u -OCH₃. En algunas de tales realizaciones, R^{3a} es -H.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula IIA o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, R^6 se selecciona de -H, -C(=O)-CH₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH, -C(=O)-CH₂OH, -C(=O)-C(=O)-OH, -CH₂CH₂CF₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CH₂S(=O)₂-CH₃ o -CH₂CH₂OCH₃. En algunas realizaciones, R^6 es -H. En otras realizaciones, R^6 se selecciona de -C(=O)-CH₃ o -C(=O)-CH₂OH. En todavía otras realizaciones, R^6 se selecciona de -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH o -CH₂CH₂OCH₃. En todavía otras realizaciones, R^6 se selecciona de -CH₂CH₂CF₃, -CH₂CH₂F o -CH₂CH₂S(=O)₂-CH₃. En algunas realizaciones de cualquiera de estas realizaciones, R^{3a} es -H y R^{3b} es -H. En todavía otras de tales realizaciones, R^{8c} es -H.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, el compuesto tiene la fórmula IIIA



IIIA

R^{3a} se selecciona de -H, -F o -Cl, -(alquilo C₁-C₃) u -O-(alquilo C₁-C₃);

R^{3b} es -H, halo, -OH, -O-(alquilo C₁-C₆), -(alquilo C₁-C₆) no sustituido, -NR'R", -C(=O)-(alquilo C₁-C₆), -C(=O)-O-(alquilo C₁-C₆), -C(=O)-NR'R" o un -(alquilo C₁-C₆) sustituido, en el que el -(alquilo C₁-C₆) sustituido está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, -OH, -OCH₃, -CN o -NO₂;

R⁶ se selecciona de -H, -(alquilo C₁-C₆), -C(=O)-(alquilo C₁-C₆), -C(=O)-C(=O)-OH, -C(=O)-NR'R" o -S(=O)-NR'R", en los que el grupo alquilo de los grupos -(alquilo C₁-C₆) y -C(=O)-(alquilo C₁-C₆) no está sustituido o está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, F, -S(=O)₂-(alquilo C₁-C₆), -O-(alquilo C₁-C₆), -NR'R" o -CN; y R^{8c} se selecciona de -H, -OH, -(alquilo C₁-C₆) no sustituido o un -(alquilo C₁-C₆) sustituido, en el que el -(alquilo C₁-C₆) sustituido está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, halo u -O-(alquilo C₁-C₆).

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula IIIA o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo,

R^{3a} se selecciona de -H, -(alquilo C₁-C₃) u -O-(alquilo C₁-C₃);

R^{3b} es -H;

R⁶ se selecciona de -H, -(alquilo C₁-C₆), -C(=O)-(alquilo C₁-C₆) o -C(=O)-C(=O)-OH, en los que el grupo alquilo de los grupos -(alquilo C₁-C₆) y -C(=O)-(alquilo C₁-C₆) no está sustituido o está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, F, -S(=O)₂-(alquilo C₁-C₆) u -O-(alquilo C₁-C₆); y

R^{8c} se selecciona de -H, -(alquilo C₁-C₆) no sustituido u -OH.

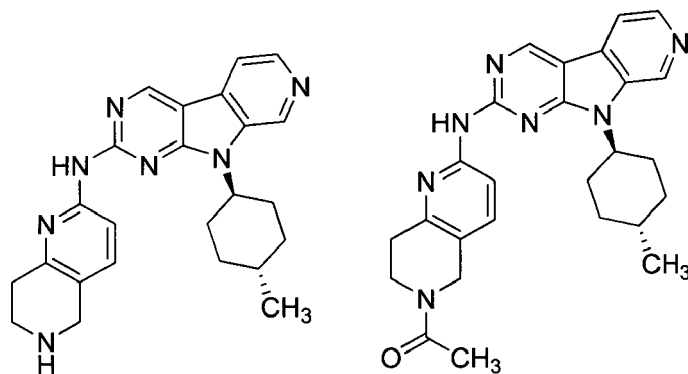
En algunas realizaciones del compuesto de fórmula IIIA o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, R^{8c} es -H.

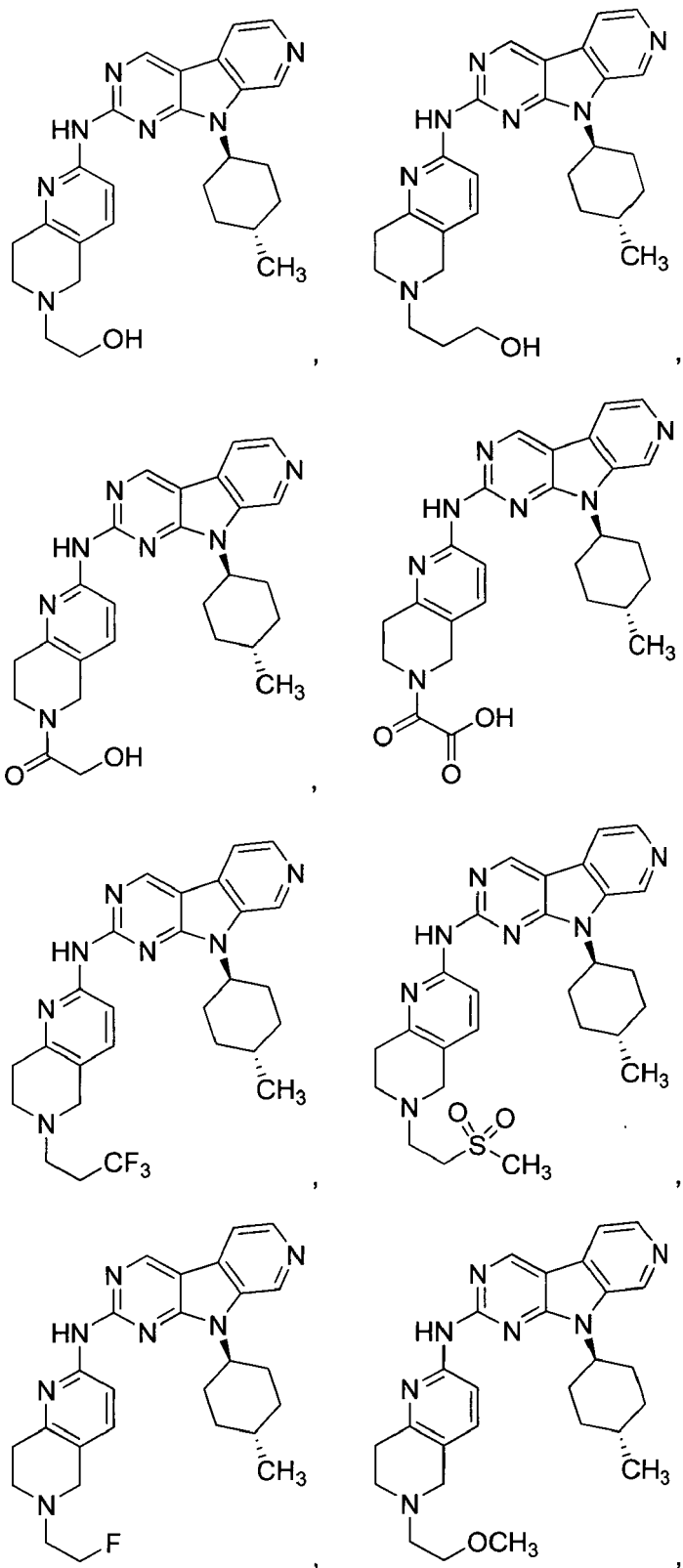
En algunas realizaciones del compuesto de fórmula IIIA o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, R^{3b} es -H.

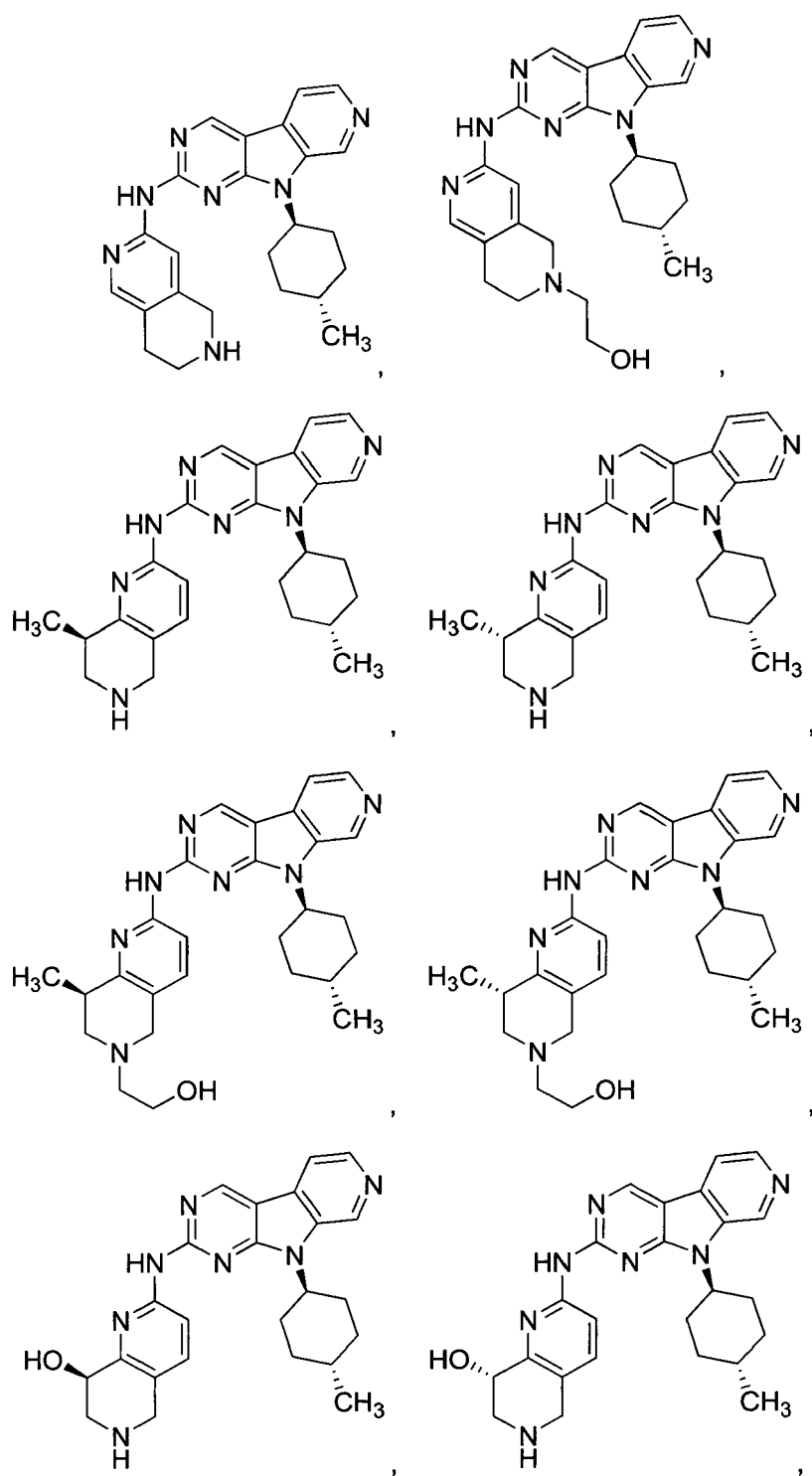
En algunas realizaciones del compuesto de fórmula IIIA o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, R^{3a} es -H u -OCH₃. En algunas de tales realizaciones, R^{3a} es -H

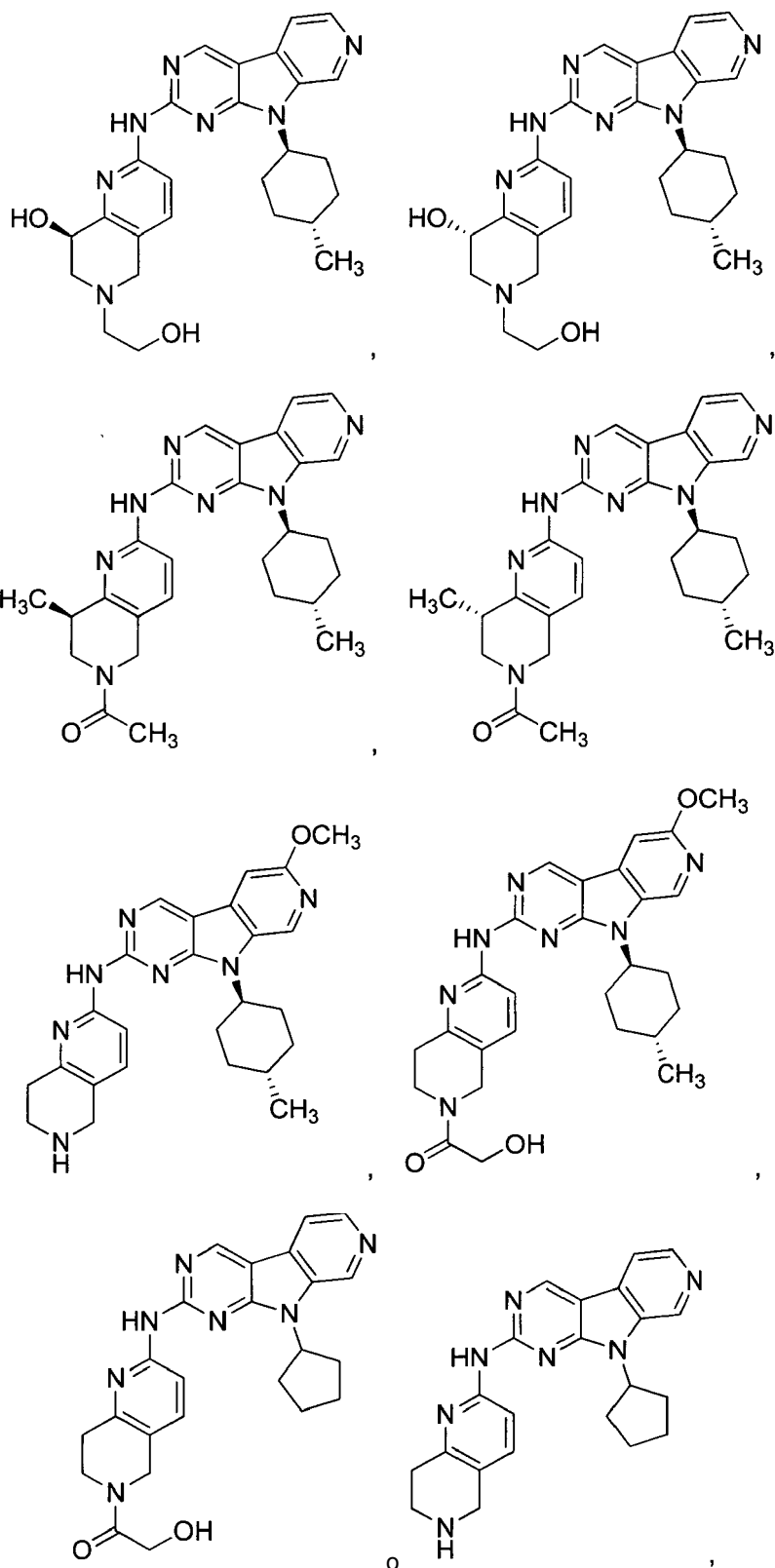
En algunas realizaciones del compuesto de fórmula IIIA o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, R⁶ se selecciona de -H, -C(=O)-CH₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH, -C(=O)-CH₂OH, -C(=O)-C(=O)-OH, -CH₂CH₂CF₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CH₂S(=O)₂-CH₃ o -CH₂CH₂OCH₃. En otras realizaciones, R⁶ es -H. En todavía otras realizaciones, R⁶ se selecciona de -C(=O)-CH₃ o -C(=O)-CH₂OH. En todavía otras realizaciones, R⁶ se selecciona de -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH o -CH₂CH₂OCH₃. En todavía otras realizaciones adicionales, R⁶ se selecciona de -CH₂CH₂CF₃, -CH₂CH₂F o -CH₂CH₂S(=O)₂-CH₃. En algunas realizaciones de cualquiera de estas realizaciones, R^{3a} es -H y R^{3b} es -H. En todavía otras de tales realizaciones, R^{8c} es -H.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula, el compuesto se selecciona de



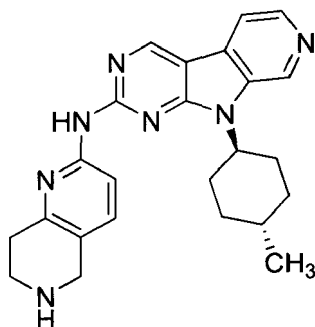






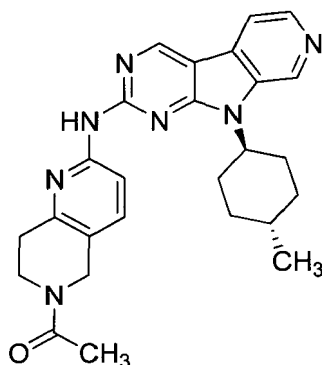
o es una sal farmacéutica o un hidrato de los mismos. En algunas realizaciones, el compuesto está en forma neutra mientras que en otras, es una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas de tales realizaciones, la sal se selecciona de una sal de cloruro, una sal de metanosulfonato o una sal de bencenosulfonato. En algunas de tales realizaciones, la sal es una sal de cloruro. En otras realizaciones, la sal es una sal de metanosulfonato. En todavía otras realizaciones, el compuesto es una sal de bencenosulfonato. En otras realizaciones, el compuesto es un hidrato del compuesto neutro o de la sal. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el compuesto puede ser una sal de cloruro que es un monohidrato, un dihidrato o un trihidrato.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I, el compuesto es



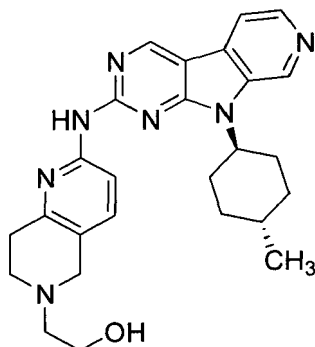
5 o es una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto está en forma neutra mientras que en otras, es una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas de tales realizaciones, la sal se selecciona de una sal de cloruro, una sal de metanosulfonato o una sal de bencenosulfonato. En algunas de tales realizaciones, la sal es una sal de cloruro. En otras realizaciones, la sal es una sal de metanosulfonato. En todavía otras realizaciones, el compuesto es una sal de bencenosulfonato. En otras realizaciones, el compuesto es un hidrato del compuesto neutro o de la sal tal como un monohidrato, un dihidrato o un trihidrato.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I, el compuesto es



15 o es una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto está en forma neutra mientras que en otras, es una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas de tales realizaciones, la sal se selecciona de una sal de cloruro, una sal de metanosulfonato o una sal de bencenosulfonato. En algunas de tales realizaciones, la sal es una sal de cloruro. En otras realizaciones, la sal es una sal de metanosulfonato. En todavía otras realizaciones, el compuesto es una sal de bencenosulfonato. En otras realizaciones, el compuesto es un hidrato del compuesto neutro o de la sal tal como un monohidrato, un dihidrato o un trihidrato.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I, el compuesto es

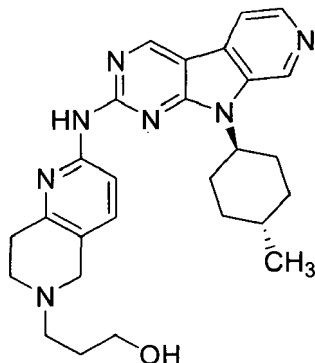


25 o es una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto está en forma neutra mientras que en otras, es una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas de tales realizaciones, la sal se selecciona de una sal de cloruro, una sal de metanosulfonato o una sal de bencenosulfonato. En algunas de tales realizaciones, la sal es una sal de cloruro. En otras realizaciones, la sal es una sal de metanosulfonato. En

todavía otras realizaciones, el compuesto es una sal de bencenosulfonato. En otras realizaciones, el compuesto es un hidrato del compuesto neutro o de la sal tal como un monohidrato, un dihidrato o un trihidrato.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I, el compuesto es

5

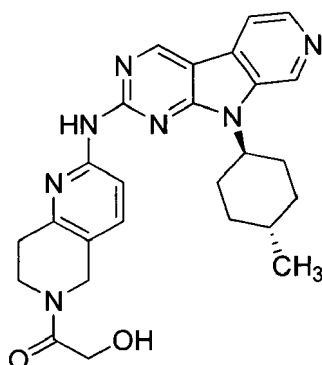


o es una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto está en forma neutra mientras que en otras, es una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas de tales realizaciones, la sal se selecciona de una sal de cloruro, una sal de metanosulfonato o una sal de bencenosulfonato. En algunas de tales realizaciones, la sal es una sal de cloruro. En otras realizaciones, la sal es una sal de metanosulfonato. En todavía otras realizaciones, el compuesto es una sal de bencenosulfonato. En otras realizaciones, el compuesto es un hidrato del compuesto neutro o de la sal tal como un monohidrato, un dihidrato o un trihidrato.

10

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I, el compuesto es

15

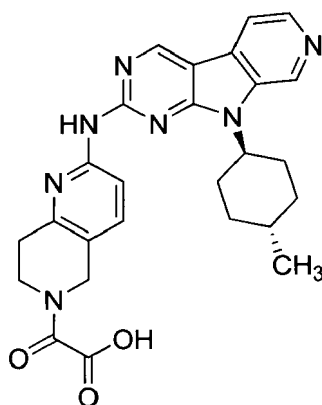


o es una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto está en forma neutra mientras que en otras, es una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas de tales realizaciones, la sal se selecciona de una sal de cloruro, una sal de metanosulfonato o una sal de bencenosulfonato. En algunas de tales realizaciones, la sal es una sal de cloruro. En otras realizaciones, la sal es una sal de metanosulfonato. En todavía otras realizaciones, el compuesto es una sal de bencenosulfonato. En otras realizaciones, el compuesto es un hidrato del compuesto neutro o de la sal tal como un monohidrato, un dihidrato o un trihidrato. En algunas de tales realizaciones, la sal es una sal de cloruro. En todavía otras realizaciones, el compuesto es el aducto de glucurónido en el que el glucurónido se une al átomo de O terminal del grupo $-C(=O)-CH_2-OH$.

20

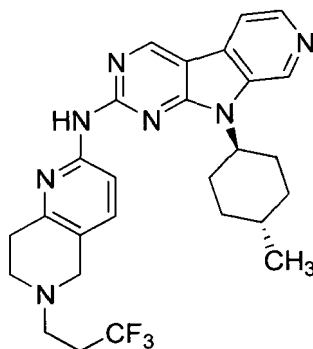
25

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I, el compuesto es



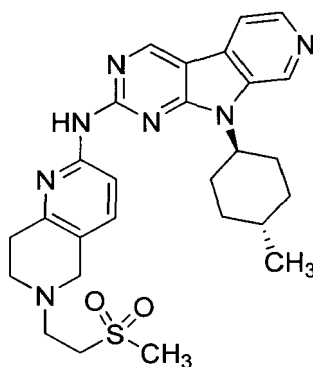
o es una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto está en forma neutra mientras que en otras, es una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas de tales realizaciones, la sal se selecciona de una sal de cloruro, una sal de metanosulfonato o una sal de bencenosulfonato. En algunas de tales realizaciones, la sal es una sal de cloruro. En otras realizaciones, la sal es una sal de metanosulfonato. En todavía otras realizaciones, el compuesto es una sal de bencenosulfonato. En otras realizaciones, el compuesto es un hidrato del compuesto neutro o de la sal tal como un monohidrato, un dihidrato o un trihidrato.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I, el compuesto es



o es una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto está en forma neutra mientras que en otras, es una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas de tales realizaciones, la sal se selecciona de una sal de cloruro, una sal de metanosulfonato o una sal de bencenosulfonato. En algunas de tales realizaciones, la sal es una sal de cloruro. En otras realizaciones, la sal es una sal de metanosulfonato. En todavía otras realizaciones, el compuesto es una sal de bencenosulfonato. En otras realizaciones, el compuesto es un hidrato del compuesto neutro o de la sal tal como un monohidrato, un dihidrato o un trihidrato.

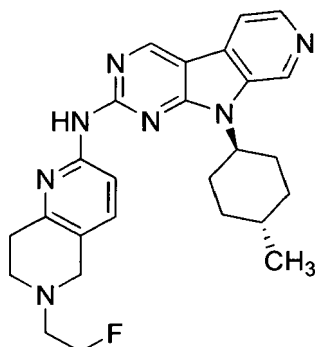
En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I, el compuesto es



o es una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto está en forma neutra mientras que en otras, es una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas de tales realizaciones, la sal se selecciona de una sal de cloruro, una sal de metanosulfonato o una sal de bencenosulfonato. En algunas de tales realizaciones, la sal es una sal de cloruro. En otras realizaciones, la sal es una sal de metanosulfonato. En todavía otras realizaciones, el compuesto es una sal de bencenosulfonato. En otras realizaciones, el compuesto es

un hidrato del compuesto neutro o de la sal tal como un monohidrato, un dihidrato o un trihidrato.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I, el compuesto es



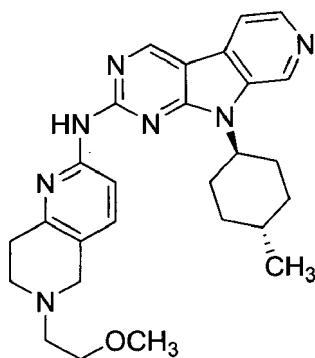
5

o es una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto está en forma neutra mientras que en otras, es una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas de tales realizaciones, la sal se selecciona de una sal de cloruro, una sal de metanosulfonato o una sal de bencenosulfonato. En algunas de tales realizaciones, la sal es una sal de cloruro. En otras realizaciones, la sal es una sal de metanosulfonato. En todavía otras realizaciones, el compuesto es una sal de bencenosulfonato. En otras realizaciones, el compuesto es un hidrato del compuesto neutro o de la sal tal como un monohidrato, un dihidrato o un trihidrato.

10

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I, el compuesto es

15

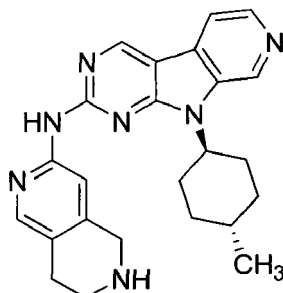


o es una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto está en forma neutra mientras que en otras, es una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas de tales realizaciones, la sal se selecciona de una sal de cloruro, una sal de metanosulfonato o una sal de bencenosulfonato. En algunas de tales realizaciones, la sal es una sal de cloruro. En otras realizaciones, la sal es una sal de metanosulfonato. En todavía otras realizaciones, el compuesto es una sal de bencenosulfonato. En otras realizaciones, el compuesto es un hidrato del compuesto neutro o de la sal tal como un monohidrato, un dihidrato o un trihidrato.

20

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I, el compuesto es

25

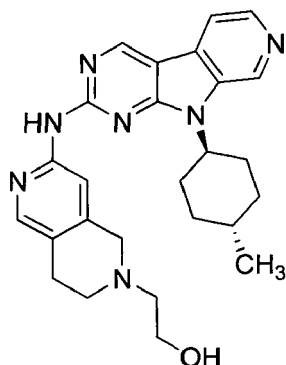


o es una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto está en forma neutra mientras que en otras, es una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas de tales realizaciones, la sal se selecciona de una sal de cloruro, una sal de metanosulfonato o una sal de bencenosulfonato. En algunas de tales realizaciones, la sal es una sal de cloruro. En otras realizaciones, la sal es una sal de metanosulfonato. En todavía otras realizaciones, el compuesto es una sal de bencenosulfonato. En otras realizaciones, el compuesto es

30

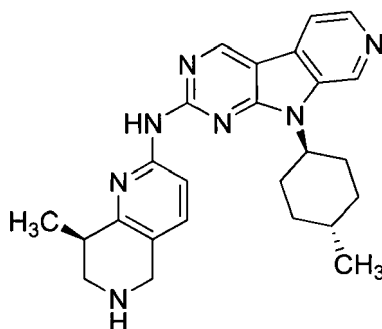
un hidrato del compuesto neutro o de la sal tal como un monohidrato, un dihidrato o un trihidrato.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I, el compuesto es



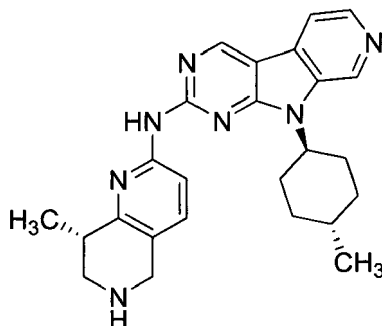
o es una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto está en forma neutra mientras que en otras, es una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas de tales realizaciones, la sal se selecciona de una sal de cloruro, una sal de metanosulfonato o una sal de bencenosulfonato. En algunas de tales realizaciones, la sal es una sal de cloruro. En otras realizaciones, la sal es una sal de metanosulfonato. En todavía otras realizaciones, el compuesto es una sal de bencenosulfonato. En otras realizaciones, el compuesto es un hidrato del compuesto neutro o de la sal tal como un monohidrato, un dihidrato o un trihidrato.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I, el compuesto es



o es una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto está en forma neutra mientras que en otras, es una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas de tales realizaciones, la sal se selecciona de una sal de cloruro, una sal de metanosulfonato o una sal de bencenosulfonato. En algunas de tales realizaciones, la sal es una sal de cloruro. En otras realizaciones, la sal es una sal de metanosulfonato. En todavía otras realizaciones, el compuesto es una sal de bencenosulfonato. En otras realizaciones, el compuesto es un hidrato del compuesto neutro o de la sal tal como un monohidrato, un dihidrato o un trihidrato.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I, el compuesto es

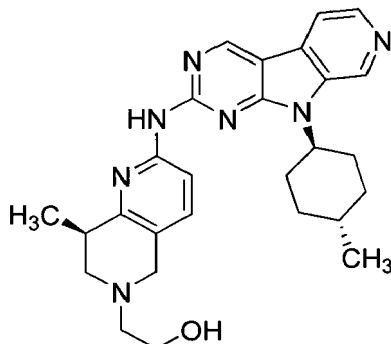


o es una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto está en forma neutra mientras que en otras, es una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas de tales realizaciones, la sal se selecciona de una sal de cloruro, una sal de metanosulfonato o una sal de bencenosulfonato. En algunas de tales realizaciones, la sal es una sal de cloruro. En otras realizaciones, la sal es una sal de metanosulfonato. En

todavía otras realizaciones, el compuesto es una sal de bencenosulfonato. En otras realizaciones, el compuesto es un hidrato del compuesto neutro o de la sal tal como un monohidrato, un dihidrato o un trihidrato.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I, el compuesto es

5

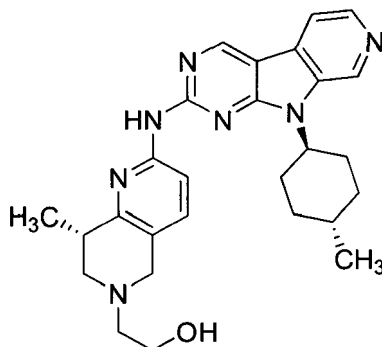


o es una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto está en forma neutra mientras que en otras, es una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas de tales realizaciones, la sal se selecciona de una sal de cloruro, una sal de metanosulfonato o una sal de bencenosulfonato. En algunas de tales realizaciones, la sal es una sal de cloruro. En otras realizaciones, la sal es una sal de metanosulfonato. En todavía otras realizaciones, el compuesto es una sal de bencenosulfonato. En otras realizaciones, el compuesto es un hidrato del compuesto neutro o de la sal tal como un monohidrato, un dihidrato o un trihidrato.

10

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I, el compuesto es

15

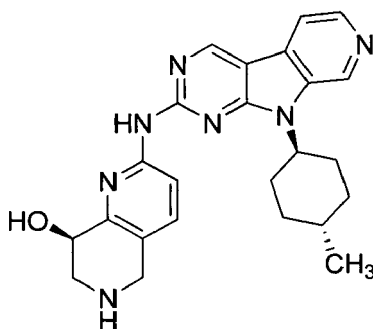


o es una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto está en forma neutra mientras que en otras, es una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas de tales realizaciones, la sal se selecciona de una sal de cloruro, una sal de metanosulfonato o una sal de bencenosulfonato. En algunas de tales realizaciones, la sal es una sal de cloruro. En otras realizaciones, la sal es una sal de metanosulfonato. En todavía otras realizaciones, el compuesto es una sal de bencenosulfonato. En otras realizaciones, el compuesto es un hidrato del compuesto neutro o de la sal tal como un monohidrato, un dihidrato o un trihidrato.

20

25

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I, el compuesto es

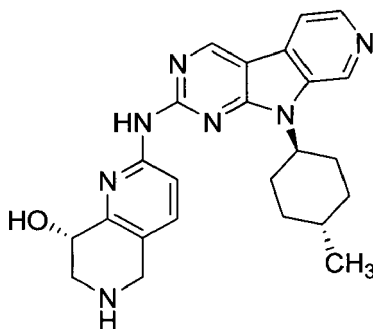


o es una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto está en forma neutra mientras que en otras, es una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas de tales realizaciones, la sal se selecciona de una sal de cloruro, una sal de metanosulfonato o una sal de bencenosulfonato. En algunas de

30

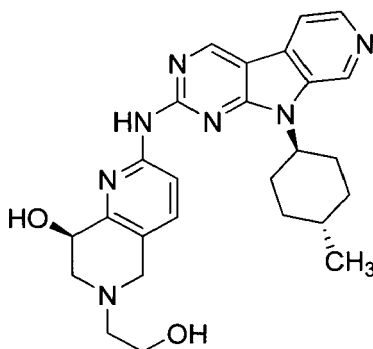
tales realizaciones, la sal es una sal de cloruro. En otras realizaciones, la sal es una sal de metanosulfonato. En todavía otras realizaciones, el compuesto es una sal de bencenosulfonato. En otras realizaciones, el compuesto es un hidrato del compuesto neutro o de la sal tal como un monohidrato, un dihidrato o un trihidrato.

5 En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I, el compuesto es



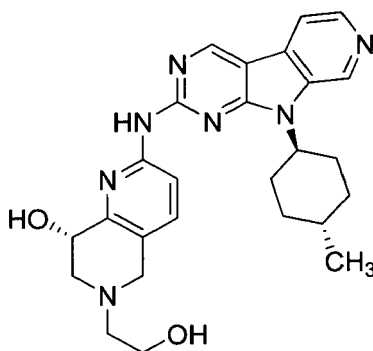
10 o es una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto está en forma neutra mientras que en otras, es una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas de tales realizaciones, la sal se selecciona de una sal de cloruro, una sal de metanosulfonato o una sal de bencenosulfonato. En algunas de tales realizaciones, la sal es una sal de cloruro. En otras realizaciones, la sal es una sal de metanosulfonato. En todavía otras realizaciones, el compuesto es una sal de bencenosulfonato. En otras realizaciones, el compuesto es un hidrato del compuesto neutro o de la sal tal como un monohidrato, un dihidrato o un trihidrato.

15 En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I, el compuesto es



20 o es una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto está en forma neutra mientras que en otras, es una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas de tales realizaciones, la sal se selecciona de una sal de cloruro, una sal de metanosulfonato o una sal de bencenosulfonato. En algunas de tales realizaciones, la sal es una sal de cloruro. En otras realizaciones, la sal es una sal de metanosulfonato. En todavía otras realizaciones, el compuesto es una sal de bencenosulfonato. En otras realizaciones, el compuesto es un hidrato del compuesto neutro o de la sal tal como un monohidrato, un dihidrato o un trihidrato.

25 En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I, el compuesto es

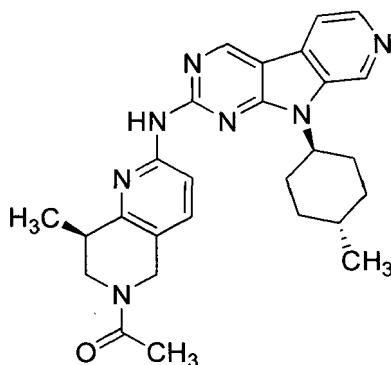


30 o es una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto está en forma neutra mientras que en otras, es una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas de tales realizaciones, la

sal se selecciona de una sal de cloruro, una sal de metanosulfonato o una sal de bencenosulfonato. En algunas de tales realizaciones, la sal es una sal de cloruro. En otras realizaciones, la sal es una sal de metanosulfonato. En todavía otras realizaciones, el compuesto es una sal de bencenosulfonato. En otras realizaciones, el compuesto es un hidrato del compuesto neutro o de la sal tal como un monohidrato, un dihidrato o un trihidrato.

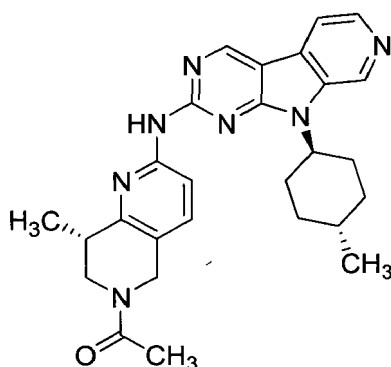
5

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I, el compuesto es



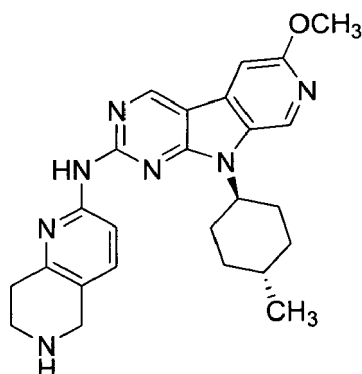
- 10 o es una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto está en forma neutra mientras que en otras, es una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas de tales realizaciones, la sal se selecciona de una sal de cloruro, una sal de metanosulfonato o una sal de bencenosulfonato. En algunas de tales realizaciones, la sal es una sal de cloruro. En otras realizaciones, la sal es una sal de metanosulfonato. En todavía otras realizaciones, el compuesto es una sal de bencenosulfonato. En otras realizaciones, el compuesto es un hidrato del compuesto neutro o de la sal tal como un monohidrato, un dihidrato o un trihidrato.
- 15

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I, el compuesto es



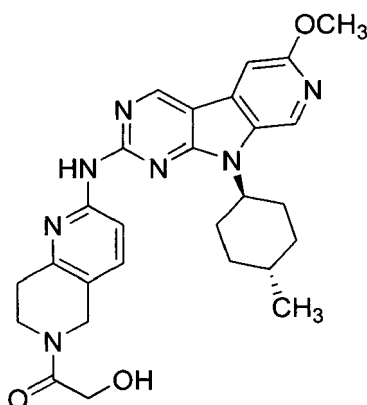
- 20 o es una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto está en forma neutra mientras que en otras, es una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas de tales realizaciones, la sal se selecciona de una sal de cloruro, una sal de metanosulfonato o una sal de bencenosulfonato. En algunas de tales realizaciones, la sal es una sal de cloruro. En otras realizaciones, la sal es una sal de metanosulfonato. En todavía otras realizaciones, el compuesto es una sal de bencenosulfonato. En otras realizaciones, el compuesto es un hidrato del compuesto neutro o de la sal tal como un monohidrato, un dihidrato o un trihidrato.
- 25

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I, el compuesto es



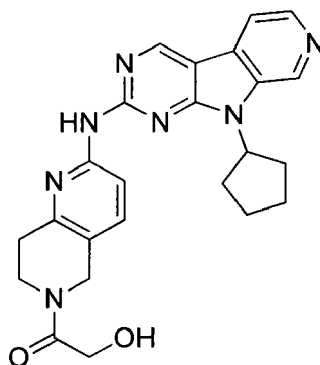
o es una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto está en forma neutra mientras que en otras, es una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas de tales realizaciones, la sal se selecciona de una sal de cloruro, una sal de metanosulfonato o una sal de benzenosulfonato. En algunas de tales realizaciones, la sal es una sal de cloruro. En otras realizaciones, la sal es una sal de metanosulfonato. En todavía otras realizaciones, el compuesto es una sal de benzenosulfonato. En otras realizaciones, el compuesto es un hidrato del compuesto neutro o de la sal tal como un monohidrato, un dihidrato o un trihidrato.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I, el compuesto es



o es una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto está en forma neutra mientras que en otras, es una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas de tales realizaciones, la sal se selecciona de una sal de cloruro, una sal de metanosulfonato o una sal de benzenosulfonato. En algunas de tales realizaciones, la sal es una sal de cloruro. En otras realizaciones, la sal es una sal de metanosulfonato. En todavía otras realizaciones, el compuesto es una sal de benzenosulfonato. En otras realizaciones, el compuesto es un hidrato del compuesto neutro o de la sal tal como un monohidrato, un dihidrato o un trihidrato.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I, el compuesto es

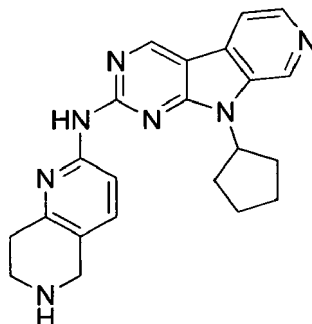


o es una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto está en forma neutra mientras que en otras, es una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas de tales realizaciones, la sal se selecciona de una sal de cloruro, una sal de metanosulfonato o una sal de benzenosulfonato. En algunas de tales realizaciones, la sal es una sal de cloruro. En otras realizaciones, la sal es una sal de metanosulfonato. En

todavía otras realizaciones, el compuesto es una sal de bencenosulfonato. En otras realizaciones, el compuesto es un hidrato del compuesto neutro o de la sal tal como un monohidrato, un dihidrato o un trihidrato.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I, el compuesto es

5

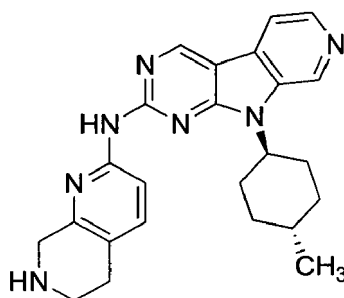


o es una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto está en forma neutra mientras que en otras, es una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas de tales realizaciones, la sal se selecciona de una sal de cloruro, una sal de metanosulfonato o una sal de bencenosulfonato. En algunas de tales realizaciones, la sal es una sal de cloruro. En otras realizaciones, la sal es una sal de metanosulfonato. En todavía otras realizaciones, el compuesto es una sal de bencenosulfonato. En otras realizaciones, el compuesto es un hidrato del compuesto neutro o de la sal tal como un monohidrato, un dihidrato o un trihidrato.

10

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I, el compuesto es

15

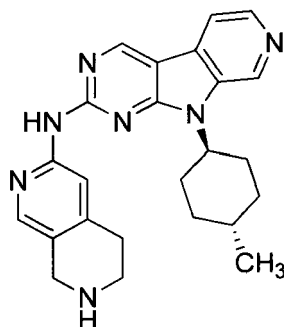


o es una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto está en forma neutra mientras que en otras, es una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas de tales realizaciones, la sal se selecciona de una sal de cloruro, una sal de metanosulfonato o una sal de bencenosulfonato. En algunas de tales realizaciones, la sal es una sal de cloruro. En otras realizaciones, la sal es una sal de metanosulfonato. En todavía otras realizaciones, el compuesto es una sal de bencenosulfonato. En otras realizaciones, el compuesto es un hidrato del compuesto neutro o de la sal tal como un monohidrato, un dihidrato o un trihidrato.

20

25

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I, el compuesto es

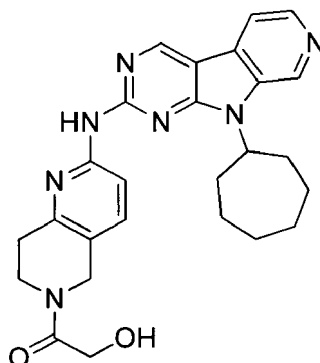


o es una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto está en forma neutra mientras que en otras, es una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas de tales realizaciones, la sal se selecciona de una sal de cloruro, una sal de metanosulfonato o una sal de bencenosulfonato. En algunas de tales realizaciones, la sal es una sal de cloruro. En otras realizaciones, la sal es una sal de metanosulfonato. En todavía otras realizaciones, el compuesto es una sal de bencenosulfonato. En otras realizaciones, el compuesto es un hidrato del compuesto neutro o de la sal tal como un monohidrato, un dihidrato o un trihidrato.

30

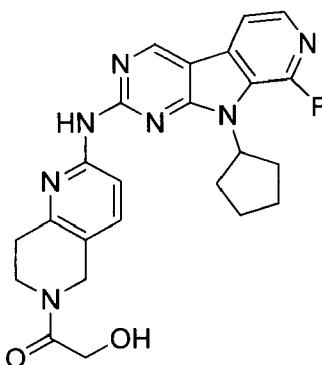
35

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I, el compuesto es



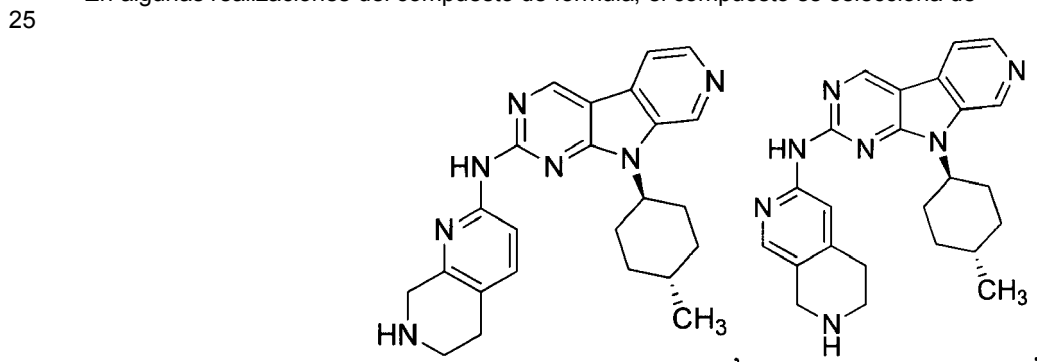
5 o es una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto está en forma neutra mientras que en otras, es una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas de tales realizaciones, la sal se selecciona de una sal de cloruro, una sal de metanosulfonato o una sal de bencenosulfonato. En algunas de tales realizaciones, la sal es una sal de cloruro. En otras realizaciones, la sal es una sal de metanosulfonato. En 10 todavía otras realizaciones, el compuesto es una sal de bencenosulfonato. En otras realizaciones, el compuesto es un hidrato del compuesto neutro o de la sal tal como un monohidrato, un dihidrato o un trihidrato.

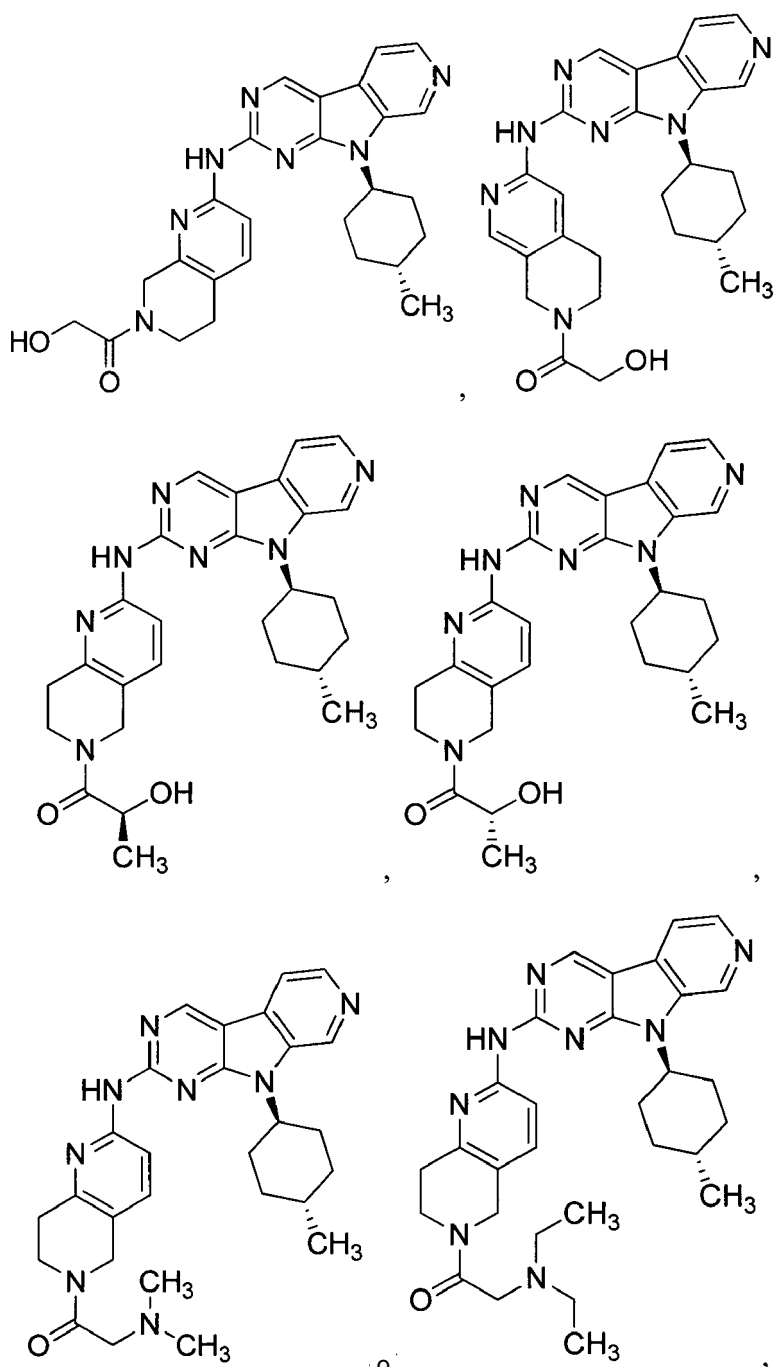
En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I, el compuesto es



15 o es una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto está en forma neutra mientras que en otras, es una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas de tales realizaciones, la sal se selecciona de una sal de cloruro, una sal de metanosulfonato o una sal de bencenosulfonato. En algunas de tales realizaciones, la sal es una sal de cloruro. En otras realizaciones, la sal es una sal de metanosulfonato. En 20 todavía otras realizaciones, el compuesto es una sal de bencenosulfonato. En otras realizaciones, el compuesto es un hidrato del compuesto neutro o de la sal tal como un monohidrato, un dihidrato o un trihidrato.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula, el compuesto se selecciona de





o es una sal farmacéutica o un hidrato de los mismos. En algunas realizaciones, el compuesto está en forma neutra mientras que en otras, es una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas de tales realizaciones, la sal se selecciona de una sal de cloruro, una sal de metanosulfonato o una sal de benzenosulfonato. En algunas de tales realizaciones, la sal es una sal de cloruro. En otras realizaciones, la sal es una sal de metanosulfonato. En todavía otras realizaciones, el compuesto es una sal de benzenosulfonato. En otras realizaciones, el compuesto es un hidrato del compuesto neutro o de la sal tal como un monohidrato, un dihidrato o un trihidrato.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, el compuesto está en forma neutra. En algunas de tales realizaciones, el compuesto está en forma hidratada tal como un monohidrato, un dihidrato o un trihidrato.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, el compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato del mismo. En algunas realizaciones, la sal se selecciona de una sal de cloruro, citrato, tartrato, salicilato, etanosulfonato, metanosulfonato, benzenosulfonato (besilato), tosilato, fosfato, sulfato o etanodisulfonato. En algunas de tales

realizaciones, la sal se selecciona de una sal de cloruro, una sal de metanosulfonato o una sal de bencenosulfonato. En algunas realizaciones, la sal se selecciona de un cloruro, citrato, tartrato, salicilato, etanosulfonato, bencenosulfonato, tosilato, fosfato, sulfato (1/2 equivalente), sulfato (1 equivalente), etanodisulfonato, (1/2 equivalente) o un etanodisulfonato (1 equivalente). En algunas de tales realizaciones, la sal se selecciona de una sal de cloruro, una sal de metanosulfonato o una sal de bencenosulfonato. En algunas de tales realizaciones, la sal es una sal de cloruro. En otras realizaciones, la sal es una sal de metanosulfonato. En todavía otras realizaciones, el compuesto es una sal de bencenosulfonato. En cualquiera de estas realizaciones, la sal puede ser un hidrato tal como un monohidrato, un dihidrato o un trihidrato. En algunas realizaciones, la sal no es un hidrato.

También se proporcionan composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo según cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento. En algunas de tales realizaciones, el compuesto está presente en una cantidad eficaz para el tratamiento de cáncer. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica incluye al menos un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto en forma neutra tal como en forma anhidra o como hidrato. En otras realizaciones, la composición farmacéutica incluye al menos un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de la sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato de la misma. En algunas de tales realizaciones, la sal es una sal de cloruro. En otras realizaciones la sal es una sal de metanosulfonato. En todavía otras realizaciones, la sal es una sal de bencenosulfonato. En alguna de cualquiera de estas realizaciones, la composición farmacéutica incluye además al menos un segundo agente terapéutico. En algunas de tales realizaciones, el segundo agente terapéutico es uno que se usa en el tratamiento de cáncer. En algunas de tales realizaciones, el segundo agente terapéutico se usa en el tratamiento de leucemia mieloide aguda o cualquiera de los otros cánceres descritos a continuación. En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico se selecciona de arabinósido de citosina, daunorubicina, idarubicina, doxorubicina, ciclofosfamida, etopósido, carboplatino, fludarabina, mitoxantrona, dexametasona, rituximab, midostaurina, un factor estimulante de colonias de granulocitos, filgrastim, PEG-filgrastim, lenograstim, decitabina, azacitidina, paclitaxel, gemcitabina, difosfato de motesanib, panitumumab, un anticuerpo dirigido contra CD33 o un anticuerpo captador biespecífico de células T contra CD33. En otras realizaciones, el segundo agente terapéutico se selecciona de arabinósido de citosina, daunorubicina, idarubicina, doxorubicina, ciclofosfamida, etopósido, carboplatino, fludarabina, mitoxantrona, dexametasona, rituximab, midostaurina, un factor estimulante de colonias de granulocitos, filgrastim, PEG-filgrastim, lenograstim, decitabina, azacitidina, paclitaxel, gemcitabina, difosfato de motesanib, panitumumab. En todavía otras de tales realizaciones, el segundo agente terapéutico se selecciona de arabinósido de citosina, daunorubicina, idarubicina, doxorubicina, ciclofosfamida, etopósido, carboplatino, fludarabina, mitoxantrona, dexametasona, rituximab, midostaurina, decitabina, azacitidina, paclitaxel, gemcitabina o difosfato de motesanib. En algunas de tales realizaciones, el segundo agente terapéutico es arabinósido de citosina. En otras realizaciones, el segundo agente terapéutico es daunorubicina, idarubicina o doxorubicina. En todavía otras realizaciones, el segundo agente terapéutico es azacitidina o decitabina. En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico es una antraciclina. En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico es un inhibidor de aurora cinasas tal como *N*-(4-((3-(2-amino-4-piridinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(4-metil-2-tienil)-1-ftalazinamina u otro compuesto divulgado en el documento WO 2007/087276.

Se proporcionan además composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un portador farmacéuticamente aceptable, y una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición de materia de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento en combinación con al menos un compuesto adicional tal como un agente citotóxico o un compuesto que inhibe otra cinasa.

En otras realizaciones, la invención proporciona el compuesto de fórmula I o la sal farmacéuticamente aceptable, o el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, para su uso en un método de tratamiento de cáncer. En algunas de tales realizaciones, el cáncer es resistente a otros agentes tal como a un agente terapéutico de antraciclina. Tales métodos incluyen normalmente administrar a un sujeto una cantidad eficaz del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo de cualquiera de las realizaciones o una composición farmacéutica de cualquiera de las realizaciones. En algunas de tales realizaciones, el cáncer se selecciona de leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda síndrome mielodisplásico, mieloma múltiple, leucemia mieloide crónica, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, linfoma no Hodgkin, otro linfoma, otro mieloma u otra leucemia. Los ejemplos de otros cánceres que pueden tratarse con los compuestos de la presente invención incluyen linfoma de Burkitt y linfoma de células del manto. En algunas de tales realizaciones, el cáncer es leucemia mieloide aguda. En algunas de tales realizaciones, el sujeto es un paciente con leucemia mieloide aguda que tiene 60 años de edad o más. En algunas de tales realizaciones, el sujeto es un paciente con leucemia mieloide aguda que tiene 70 años de edad o más. En algunas realizaciones, el sujeto es un paciente humano con FLT3 mutante tal como un paciente con leucemia mieloide aguda positiva para FLT3-ITD. En algunas de tales realizaciones, el método también puede incluir determinar si el paciente tiene leucemia mieloide aguda positiva para FLT3-ITD. Por ejemplo, un método de este tipo podría incluir obtener una muestra de un paciente y analizar si la muestra es positiva para FLT3-ITD. En otras de tales realizaciones, el sujeto es un paciente humano con leucemia mieloide aguda con FLT3 de tipo natural. En otra realización, el cáncer es leucemia linfoblástica aguda. En otras realizaciones, el cáncer se selecciona de cáncer de mama, cáncer colorrectal, carcinoma de pulmón de células pequeñas, de cabeza y cuello, glioblastoma, de páncreas, gastrointestinal, de hígado, de próstata, de

ovario, de testículo, de endometrio, de vejiga, melanoma, osteosarcoma u otro sarcoma. En algunas realizaciones, el cáncer es positivo para Rb mientras que en otras realizaciones, el cáncer no es positivo para Rb. En algunas realizaciones, el sujeto es un mamífero, y en algunas realizaciones, es un paciente humano con cáncer. En algunas de tales realizaciones, el cáncer es un cáncer hematológico. En otras realizaciones, el cáncer es un tumor sólido. En algunas realizaciones, el método incluye administrar a un sujeto una cantidad eficaz del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo de cualquiera de las realizaciones o una composición farmacéutica de cualquiera de las realizaciones cuando el paciente es un paciente humano con cáncer con FLT3 mutante y en algunas de tales realizaciones es un paciente humano con cáncer con FLT3-ITD. En algunas realizaciones, el método incluye administrar a un sujeto una cantidad eficaz del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo de cualquiera de las realizaciones o una composición farmacéutica de cualquiera de las realizaciones cuando el paciente es un paciente humano con cáncer con niveles elevados de ligando de FLT3, por ejemplo un paciente humano con leucemia mieloide aguda que tiene niveles elevados de ligando de FLT3.

Tal como se indicó anteriormente, se ha encontrado que los compuestos de la invención son activos en células cancerosas, por ejemplo células de leucemia mieloide aguda, que son tanto de tipo natural como mutantes con respecto a FLT3. Por tanto, en algunas realizaciones, la invención proporciona el compuesto de fórmula I o la sal farmacéuticamente aceptable, o el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, para su uso en métodos para tratar cáncer en pacientes con FLT3 de tipo natural mientras que en otras realizaciones, la invención proporciona el compuesto de fórmula I o la sal farmacéuticamente aceptable, o el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, para su uso en métodos para tratar cáncer en pacientes con FLT3 mutante. Tales métodos incluyen normalmente administrar a un sujeto tal como un paciente humano con cáncer una cantidad eficaz del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo de cualquiera de las realizaciones o una composición farmacéutica de cualquiera de las realizaciones. En algunas de tales realizaciones, el cáncer es leucemia mieloide aguda. En algunas de tales realizaciones, el sujeto es un paciente humano con FLT3 mutante tal como un paciente que da positivo en una prueba para detectar una leucemia mieloide aguda con FLT3 mutante. Los ejemplos de mutantes de FLT3 incluyen, pero no se limitan a, FLT3-ITD, FLT3 con mutaciones puntuales del bucle de activación tales como FLT3-D835Y, FLT3-D835H y FLT3-D835V, FLT3-K663Q y FLT3-N841I. Por tanto, en algunas realizaciones, el mutante de FLT3 es FLT3-ITD. En otras realizaciones, el mutante de FLT3 es FLT3-D835Y. En todavía otras realizaciones, el mutante de FLT3 es FLT3-D835H. En otras realizaciones, el mutante de FLT3 es FLT3-D835V. En todavía otras realizaciones, el mutante de FLT3 es FLT3-K663Q. En todavía otras de tales realizaciones, el mutante de FLT3 es FLT3-N841I. En algunas de tales realizaciones, el método puede incluir determinar si el paciente tiene leucemia mieloide aguda con FLT3 mutante. Por ejemplo, un método de este tipo podría incluir obtener una muestra de un paciente y analizar si la muestra da positivo en una prueba para detectar uno o más mutantes de FLT3. En algunas realizaciones, el método incluye administrar a un sujeto una cantidad eficaz del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo de cualquiera de las realizaciones o una composición farmacéutica de cualquiera de las realizaciones cuando el paciente es un paciente humano con cáncer con FLT3 mutante y en algunas de tales realizaciones es un paciente humano con cáncer con leucemia mieloide aguda.

En algunos métodos de tratamiento de cáncer, el paciente es un paciente humano con cáncer con un tumor sólido o hematológico en el que el tumor presenta baja expresión de p15^{INK4B} y/o baja de p16^{INK4A} y en algunas de tales realizaciones es un paciente humano con leucemia mieloide aguda en el que el tumor presenta baja expresión de p15^{INK4B} y/o baja de p16^{INK4A}. En algunas realizaciones, un tumor que presenta baja expresión de p15^{INK4B} y/o baja de p16^{INK4A} se determina usando un ensayo que mide los niveles de estas proteínas o ARNm o ambos y los compara con los niveles en un tumor mieloide normal. Este método también podría usarse para otros tipos de tumor. Un tumor que contiene menos cantidad de ARNm o proteínas de p15^{INK4B} y/o p16^{INK4A} o ambos que la que se encuentra en una célula normal sería uno que muestra baja expresión de p15^{INK4B} y/o p16^{INK4A}. En algunas realizaciones, el tumor incluye menos del 90%, menos del 80%, menos del 70%, menos del 60% o menos del 50% de p15^{INK4B} y/o p16^{INK4A} de lo que se produce en una célula normal tal como una célula C34⁺ tomada de médula ósea sana.

Pueden usarse diversos ensayos para evaluar si un paciente particular tiene FLT3 de tipo natural o mutante. Por ejemplo, LabPMM (San Diego, CA), una filial de Invivoscribe Technologies, Inc. (San Diego, CA) es una fuente comercial que proporciona servicios de ensayo tales como ensayos de mutación FLT3-ITD y D835. Tales ensayos pueden usarse según la invención para examinar pacientes o determinar si un paciente, tal como un paciente con leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda o síndrome mielodisplásico tiene o da positivo en una prueba para detectar mutaciones de FLT3 tales como FLT3-ITD o para detectar mutaciones en el codón para el residuo de ácido aspártico en la posición 835 (D835) en el dominio cinasa de FLT3 tal como en las mutaciones FLT3-D835Y y FLT3-D-835H. Véase también la patente estadounidense n.º 6.846.630.

Matsuno *et al.* describen ensayos para determinar la expresión de ARNm de p15 por y pueden usarse según la invención para examinar o acceder a pacientes o tumores para detectar la expresión de p15^{INK4B}. Matsuno *et al.* "p15 mRNA expression detected by real-time quantitative reverse transcriptase-polymerase chain reaction correlates with the methylation density of the gene in adult acute leukemia", *Leukemia Res.*, 29(5), págs. 557-564 (2005). El ensayo descrito en esta publicación es un ensayo cuantitativo de la expresión de ARNm de p15 en células de la médula

ósea usando la reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa en tiempo real. Además, estas referencias describen la cuantificación de la expresión de ARNm de p15 en controles normales.

De Jonge *et al.* describen ensayos para determinar la expresión de ARNm de p16 y pueden usarse según la invención para examinar o acceder a pacientes o tumores para detectar la expresión de p16^{INK4A}. De Jonge *et al.* "LMA at older age: age related gene expression profiles reveal a paradoxical down-regulation of P16^{INK4A} mRNA with prognostic significance", *Blood*, 114(14), págs. 2869-2877 (2012). El ensayo descrito en esta publicación usa la reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa (RT-PCR) cuantitativa. Para verificar los perfiles de expresión del gen, se realizaron estudios de RT-PCR cuantitativa usando células CD34⁺ derivadas de médula ósea sana y muestras de LMA de personas de diversas edades. Se determinaron los niveles de expresión de p16^{INK4B} en las células CD34⁺ aisladas derivadas de médula ósea sana y derivadas de muestras de LMA.

FLT3 de tipo natural significa la proteína codificada por la secuencia de ácido nucleico de número de registro Gen Bank BC144040.1. FLT3 mutante es cualquier secuencia de FLT3 que difiere de la secuencia de aminoácidos de FLT3 de tipo natural (número de registro UniProtKB/Swiss-Prot P36888). Los ejemplos de mutantes de FLT3 incluyen, pero no se limitan a FLT3-ITD, FLT3-D835Y, FLT3-D835H, FLT3-D835V, FLT3-K663Q y FLT3-N841I.

Cualquiera de los métodos descritos en el presente documento puede incluir el uso de un segundo agente terapéutico tal como los descritos anteriormente. Por ejemplo, en una realización, la invención proporciona el compuesto de fórmula I o la sal farmacéuticamente aceptable, o el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, para su uso en un método de tratamiento de cáncer que incluye administrar a un sujeto (a) una cantidad eficaz del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo de cualquiera de las realizaciones o la composición farmacéutica de cualquiera de las realizaciones; y (b) al menos un segundo agente terapéutico usado en el tratamiento de cáncer. En algunas de tales realizaciones, el segundo agente terapéutico se usa en el tratamiento de leucemia mieloide aguda o cualquiera de los otros cánceres descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico se selecciona de arabinósido de citosina, daunorubicina, idarubicina, doxorubicina, ciclofosfamida, etopósido, carboplatino, fludarabina, mitoxantrona, dexametasona, rituximab, midostaurina, un factor estimulante de colonias de granulocitos, filgrastim, PEG-filgrastim, lenograstim, decitabina, azacitidina, paclitaxel, gemcitabina, difosfato de motesanib, panitumumab, un anticuerpo dirigido contra CD33 o un anticuerpo captador biespecífico de células T contra CD33. En otras realizaciones, el segundo agente terapéutico se selecciona de arabinósido de citosina, daunorubicina, idarubicina, doxorubicina, ciclofosfamida, etopósido, carboplatino, fludarabina, mitoxantrona, dexametasona, rituximab, midostaurina, un factor estimulante de colonias de granulocitos, filgrastim, PEG-filgrastim, lenograstim, decitabina, azacitidina, paclitaxel, gemcitabina, difosfato de motesanib, panitumumab. En todavía otras de tales realizaciones, el segundo agente terapéutico se selecciona de arabinósido de citosina, daunorubicina, idarubicina, doxorubicina, ciclofosfamida, etopósido, carboplatino, fludarabina, mitoxantrona, dexametasona, rituximab, midostaurina, decitabina, azacitidina, paclitaxel, gemcitabina o difosfato de motesanib. En algunas de tales realizaciones, el segundo agente terapéutico es arabinósido de citosina. En otras realizaciones, el segundo agente terapéutico es daunorubicina, idarubicina o doxorubicina. En todavía otras realizaciones, el segundo agente terapéutico es azacitidina o decitabina. En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico es una antraciclina. En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico es un inhibidor de aurora cinasas tal como *N*-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(4-metil-2-tienil)-1-ftalazinamina u otro compuesto divulgado en el documento WO 2007/087276. En algunas realizaciones, el compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo de cualquiera de las realizaciones o la composición farmacéutica de cualquiera de las realizaciones se administra al sujeto tras administrarse el al menos un segundo agente terapéutico al sujeto. En otras realizaciones, el compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo de cualquiera de las realizaciones o la composición farmacéutica de cualquiera de las realizaciones se administra al sujeto antes de administrarse el al menos un segundo agente terapéutico al sujeto. En todavía otras realizaciones, el compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo de cualquiera de las realizaciones o la composición farmacéutica de cualquiera de las realizaciones se administra al sujeto al mismo tiempo que se administra el al menos un segundo agente terapéutico al sujeto.

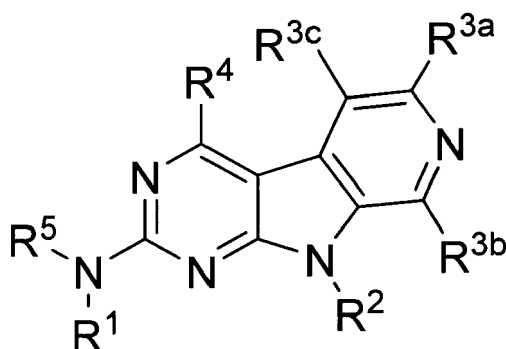
En otra realización, la invención proporciona el compuesto de fórmula I o la sal farmacéuticamente aceptable, o el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, para su uso en un método de tratamiento de un trastorno relacionado con la proliferación en un mamífero que lo necesita. Tales métodos incluyen administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, una sal, un hidrato o una mezcla de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento o una composición farmacéutica que comprende el compuesto, sal, hidrato o mezcla. Otra realización de la invención se refiere al compuesto de fórmula I o la sal farmacéuticamente aceptable, o el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, para su uso en un método que comprende tratar el crecimiento celular anómalo administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, sal, hidrato o mezcla de la invención o una composición farmacéutica de la invención a un sujeto que lo necesita. En algunas realizaciones, la invención proporciona el compuesto, sal, hidrato o mezcla de cualquiera de las realizaciones o una composición farmacéutica de la invención para su uso en un método para tratar crecimiento celular anómalo. El crecimiento celular anómalo puede ser un crecimiento benigno o un crecimiento maligno. En particular, el crecimiento celular anómalo puede ser un carcinoma, sarcoma, linfoma o leucemia. En una realización de este método, el crecimiento celular anómalo es un cáncer, incluyendo, pero sin limitarse a, cáncer de pulmón, cáncer de hueso, cáncer de páncreas, cáncer de piel,

cáncer de cabeza o cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de útero, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma de endometrio, carcinoma de cuello uterino, carcinoma de vagina, carcinoma de vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer de intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de tiroides, cáncer de paratiroides, cáncer de glándula suprarrenal, sarcoma de tejido blando, cáncer de uretra, cáncer de pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, linfomas linfocíticos, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de pelvis renal, neoplasias del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, tumores del eje espinal, glioma del tronco encefálico, adenoma hipofisario, o una combinación de uno o más de los cánceres anteriores. La invención también proporciona el compuesto de fórmula I o la sal farmacéuticamente aceptable, o el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, para su uso en un método para tratar cáncer, en el que el cáncer se selecciona de carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma de pulmón de células no pequeñas, cáncer de esófago, cáncer de riñón, cáncer de páncreas, melanoma, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, sarcoma, cáncer de estómago, colangiocarcinoma, mesotelioma o cáncer de próstata. En otra realización, el crecimiento celular anómalo es una enfermedad proliferativa benigna, incluyendo, pero sin limitarse a, psoriasis, hipertrofia prostática benigna o reestenosis.

Realizaciones adicionales

Las realizaciones enumeradas a continuación se presentan en forma numerada por comodidad y son adicionales a las realizaciones descritas anteriormente.

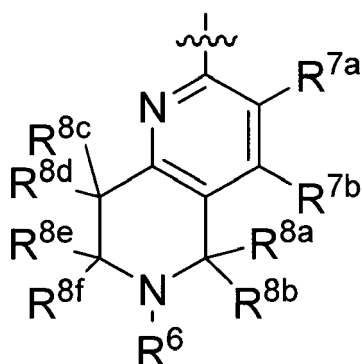
1. Un compuesto de fórmula I:



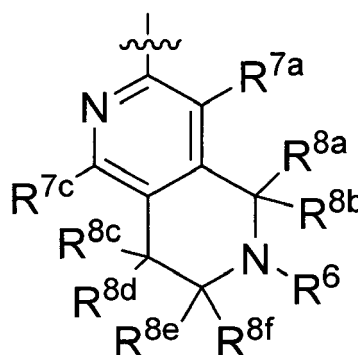
I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un hidrato del mismo o una mezcla del mismo, en la que:

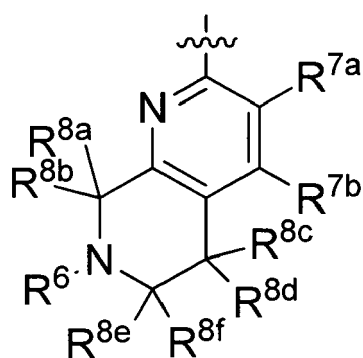
R¹ es un grupo de fórmula IA, fórmula IB, fórmula IC o fórmula ID



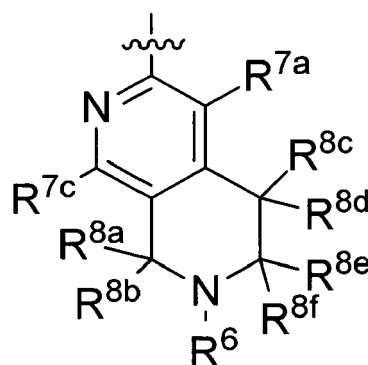
IA



IB



IC



ID

en las que el símbolo  indica el punto de unión del grupo de fórmula IA, IB, IC o ID a la parte restante de la molécula;

- 5 R^2 es un grupo cicloalquilo C_5-C_7 , es un grupo heterociclilo de 5 a 7 miembros que incluye 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o es un grupo bicíclico C_7-C_{10} ; en el que el grupo cicloalquilo C_5-C_7 , el grupo heterociclilo de 5 a 7 miembros o el grupo bicíclico C_7-C_{10} no está sustituido o está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de -(alquilo C_1-C_6) no sustituido, -OH, halo, -O-(alquilo C_1-C_6), $-CO_2H$, $-C(=O)-O-(alquilo\ C_1-C_6)$, $-C(=O)-NR'R''$, $-NR'R''$ o un -(alquilo C_1-C_4) sustituido, en el que el -(alquilo C_1-C_4) sustituido está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, -OH, $-OCH_3$, $-S(=O)_2-CH_3$ o $-C(=O)-CH_3$;

R^{3a} se selecciona de -H, -F o -Cl, -(alquilo C_1-C_3) u -O-(alquilo C_1-C_3);

- 15 R^{3b} es -H, halo, -OH, -O-(alquilo C_1-C_6), -(alquilo C_1-C_6) no sustituido, $-NR'R''$, $-C(=O)-(alquilo\ C_1-C_6)$, $-C(=O)-O-(alquilo\ C_1-C_6)$, $-C(=O)-NR'R''$ o un -(alquilo C_1-C_6) sustituido, en el que el -(alquilo C_1-C_6) sustituido está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, -OH, $-OCH_3$, -CN o $-NO_2$;

R^{3c} es -H, -(alquilo C_1-C_3) o halo;

- 20 R^4 es -H;

R^5 es -H;

- 25 R^6 se selecciona de -H, -(alquilo C_1-C_6), $-C(=O)-(alquilo\ C_1-C_6)$, $-C(=O)-O-(alquilo\ C_1-C_6)$, $-C(=O)-C(=O)-OH$, $-C(=O)-NR'R''$ o $-S(=O)-NR'R''$, en los que el grupo alquilo de los grupos -(alquilo C_1-C_6), $-C(=O)-(alquilo\ C_1-C_6)$ y $-C(=O)-O-(alquilo\ C_1-C_6)$ no está sustituido o está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, F, $-S(=O)_2-(alquilo\ C_1-C_6)$, -O-(alquilo C_1-C_6), $-NR'R''$ o -CN;

- 30 R^{7a} es -H, $-CH_3$ o halo;

R^{7b} es -H, -(alquilo C_1-C_6) o halo; o R^{7b} está ausente si R^1 es un grupo de fórmula IB o fórmula ID;

- 35 R^{7c} es -H, -(alquilo C_1-C_6) no sustituido, halo, -O-(alquilo C_1-C_6), $-NO_2$, -CN, $-NR'R''$, $-CO_2H$, $-C(=O)-O-(alquilo\ C_1-C_6)$, $-C(=O)-NR'R''$ o un -(alquilo C_1-C_6) sustituido, en el que el -(alquilo C_1-C_6) sustituido está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, halo, -O-(alquilo C_1-C_6), -CN, $-NR'R''$ o $-S(=O)_2-CH_3$; o R^{7c} está ausente si R^1 es un grupo de fórmula IA o fórmula IC;

- 40 R^{8a} es -H, -(alquilo C_1-C_6) no sustituido o un -(alquilo C_1-C_6) sustituido, en el que el -(alquilo C_1-C_6) sustituido está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, halo u -O-(alquilo C_1-C_6);

R^{8b} es -H, -(alquilo C_1-C_6) no sustituido o un -(alquilo C_1-C_6) sustituido, en el que el -(alquilo C_1-C_6) sustituido está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, halo u -O-(alquilo C_1-C_6); o R^{8a} y R^{8b} , cuando se toman juntos, pueden representar =O;

- 45 R^{8c} se selecciona de -H, -OH, -(alquilo C_1-C_6) no sustituido o un -(alquilo C_1-C_6) sustituido, en el que el -(alquilo C_1-C_6) sustituido está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, halo u -O-(alquilo C_1-C_6);

- 50 R^{8d} es -H, -(alquilo C_1-C_6) no sustituido o un -(alquilo C_1-C_6) sustituido, en la que el (alquilo C_1-C_6) sustituido está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, halo u -O-(alquilo C_1-C_6);

R^{8e} es -H, -(alquilo C_1-C_6) no sustituido o un -(alquilo C_1-C_6) sustituido, en el que el -(alquilo C_1-C_6) sustituido está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, halo u -O-(alquilo C_1-C_6);

R^{8f} es -H, -(alquilo C_1-C_6) no sustituido o un -(alquilo C_1-C_6) sustituido, en el que el -(alquilo C_1-C_6) sustituido está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, halo u -O-(alquilo C_1-C_6); o R^{8e} y R^{8f} , cuando se toman juntos, pueden representar =O; y

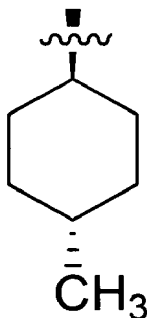
R' y R'' se seleccionan independientemente de -H, -(alquilo C_1-C_4) no sustituido o -(alquilo C_1-C_4) sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH o -F.

2. El compuesto de la realización 1 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, en los que R^2 es un grupo cicloalquilo C_5-C_7 que no está sustituido o está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de -(alquilo C_1-C_6) no sustituido, -OH, halo, -O-(alquilo C_1-C_6), $-CO_2H$, $-C(=O)-O$ -(alquilo C_1-C_6), $-C(=O)-NR'R''$, $-NR'R''$ o un -(alquilo C_1-C_4) sustituido, en el que el -(alquilo C_1-C_4) sustituido está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, -OH, $-OCH_3$, $-S(=O)_2-CH_3$ o $-C(=O)-CH_3$.

3. El compuesto de la realización 1 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, en los que R^2 es un anillo de ciclohexilo no sustituido o sustituido.

4. El compuesto de la realización 3 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, en los que R^2 es un grupo ciclohexilo sustituido con un grupo -(alquilo C_1-C_2).

5. El compuesto de la realización 4 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, en los que R^2 es un grupo de fórmula



en la que el símbolo  indica el punto de unión a la parte restante de la molécula.

6. El compuesto de la realización 1 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, en los que R^2 es un anillo de ciclopentilo no sustituido o sustituido.

7. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-6 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, en los que R^1 es un grupo de fórmula IA o IB.

8. El compuesto de la realización 7 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, en los que R^1 es un grupo de fórmula IA.

9. El compuesto de la realización 7 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, en los que R^1 es un grupo de fórmula IB.

10. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-6 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, en los que R^1 es un grupo de fórmula IC o ID.

11. El compuesto de la realización 10 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, en los que R^1 es un grupo de fórmula IC.

12. El compuesto de la realización 10 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, en los que R^1 es un grupo de fórmula ID.

13. El compuesto de la realización 1, en el que:

R^2 es un grupo cicloalquilo C_5-C_7 que no está sustituido o está sustituido con 1-3 grupos -(alquilo C_1-C_6);

R^{3a} se selecciona de-H, -(alquilo C₁-C₃) u -O-(alquilo C₁-C₃);

R^{3b} es -H;

5 R^{3c} es -H;

R⁴ es -H;

R⁵ es -H;

10 R⁶ se selecciona de -H, -(alquilo C₁-C₆), -C(=O)-(alquilo C₁-C₆) o -C(=O)-C(=O)-OH, en los que el grupo alquilo de los grupos -(alquilo C₁-C₆) y -C(=O)-(alquilo C₁-C₆) no está sustituido o está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de-OH, F, -S(=O)₂-(alquilo C₁-C₆) u -O-(alquilo C₁-C₆);

15 R^{7a} es-H;

R^{7b} es -H; o está ausente si R¹ es un grupo de fórmula IB o fórmula ID;

R^{7c} es -H; o está ausente si R¹ es un grupo de fórmula IA o fórmula IC;

20 R^{8a} es -H;

R^{8b} es -H;

25 R^{8c} se selecciona de -H, -OH o -(alquilo C₁-C₆) no sustituido;

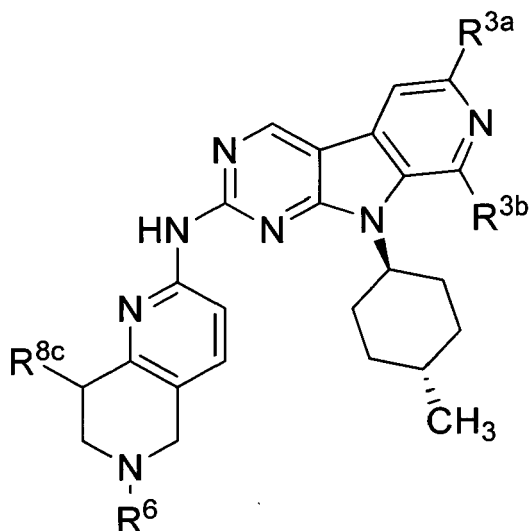
R^{8d} es -H;

R^{8e} es -H; y

30 R^{8f} es -H,

o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo.

35 14. El compuesto de la realización 1, en el que el compuesto tiene la fórmula IIA



IIA

o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo,

40 en la que:

R^{3a} se selecciona de -H, -F o -Cl, -(alquilo C₁-C₃) u -O-(alquilo C₁-C₃);

45 R^{3b} es -H, halo, -OH, -O-(alquilo C₁-C₆), -(alquilo C₁-C₆) no sustituido, -NR'R'', -C(=O)-(alquilo C₁-C₆), -C(=O)-O-(alquilo C₁-C₆), -C(=O)-NR'R'' o un -(alquilo C₁-C₆) sustituido, en el que el -(alquilo C₁-C₆) sustituido está sustituido

con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, -OH, -OCH₃, -CN o -NO₂;

R⁶ se selecciona de -H, -(alquilo C₁-C₆), -C(=O)-(alquilo C₁-C₆), -C(=O)-C(=O)-OH, -C(=O)-NR'R'' o -S(=O)-NR'R'', en los que el grupo alquilo de los grupos -(alquilo C₁-C₆) y -C(=O)-(alquilo C₁-C₆) no está sustituido o está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, F, -S(=O)₂-(alquilo C₁-C₆), -O-(alquilo C₁-C₆), -NR'R'' o -CN; y

R^{8c} se selecciona de -H, -OH, -(alquilo C₁-C₆) no sustituido o un -(alquilo C₁-C₆) sustituido, en el que el -(alquilo C₁-C₆) sustituido está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, halo u -O-(alquilo C₁-C₆).

15. El compuesto de la realización 14, en el que:

R^{3a} se selecciona de -H, -(alquilo C₁-C₃) u -O-(alquilo C₁-C₃);

R^{3b} es -H;

R⁶ se selecciona de -H, -(alquilo C₁-C₆), -C(=O)-(alquilo C₁-C₆) o -C(=O)-C(=O)-OH, en los que el grupo alquilo de los grupos -(alquilo C₁-C₆) y -C(=O)-(alquilo C₁-C₆) no está sustituido o está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, F, -S(=O)₂-(alquilo C₁-C₆) u -O-(alquilo C₁-C₆); y

R^{8c} se selecciona de -H, -(alquilo C₁-C₆) no sustituido u -OH, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo.

16. El compuesto de la realización 14 o la realización 15 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, en los que R^{8c} se selecciona de -H, -CH₃ u -OH.

17. El compuesto de la realización 16 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, en los que R^{8c} es -H.

18. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 14-17 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, en los que R^{3a} es -H u -OCH₃.

19. El compuesto de la realización 18 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, en los que R^{3a} es -H.

20. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 14-19 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, en los que R⁶ se selecciona de -H, -C(=O)-CH₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH, -C(=O)-CH₂OH, -C(=O)-C(=O)-OH, -CH₂CH₂CF₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CH₂S(=O)₂-CH₃ o -CH₂CH₂OCH₃.

21. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 14-19 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, en los que R⁶ es -H.

22. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 14-19 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, en los que R⁶ se selecciona de -C(=O)-CH₃ o -C(=O)-CH₂OH.

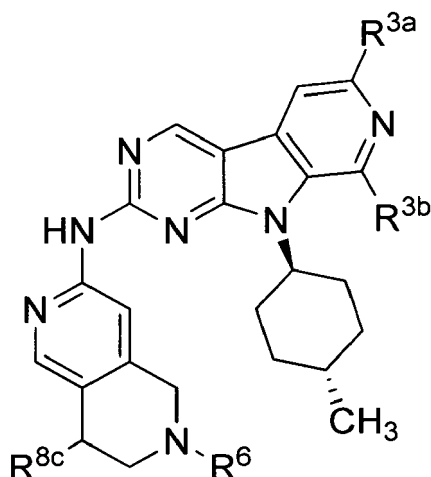
23. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 14-19 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, en los que R⁶ se selecciona de -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH o -CH₂CH₂OCH₃.

24. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 14-19 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, en los que R⁶ se selecciona de -CH₂CH₂CF₃, -CH₂CH₂F o -CH₂CH₂S(=O)₂-CH₃.

25. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 14-19 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, en los que R⁶ es -C(=O)-(alquilo C₁-C₆) y el alquilo está sustituido con un -NR'R''.

26. El compuesto de la realización 25 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, en los que R⁶ es -C(=O)-CH₂-N(CH₃)₂ o -C(=O)-CH₂-N(CH₂CH₃)₂.

27. El compuesto de la realización 1, en el que el compuesto tiene la fórmula IIIA



IIIA

o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo,

5 en la que:

R^{3a} se selecciona de -H, -F o -Cl, -(alquilo C_1-C_3) u -O-(alquilo C_1-C_3);

10 R^{3b} es -H, halo, -OH, -O-(alquilo C_1-C_6), -(alquilo C_1-C_6) no sustituido, -NR'R'', -C(=O)-(alquilo C_1-C_6), -C(=O)-O-(alquilo C_1-C_6), -C(=O)-NR'R'' o un -(alquilo C_1-C_6) sustituido, en el que el -(alquilo C_1-C_6) sustituido está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, -OH, -OCH₃, -CN o -NO₂;

15 R^6 se selecciona de -H, -(alquilo C_1-C_6), -C(=O)-(alquilo C_1-C_6), -C(=O)-C(=O)-OH, -C(=O)-NR'R'' o -S(=O)-NR'R'', en los que el grupo alquilo de los grupos -(alquilo C_1-C_6) y -C(=O)-(alquilo C_1-C_6) no está sustituido o está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, F, -S(=O)₂-(alquilo C_1-C_6), -O-(alquilo C_1-C_6), -NR'R'' o -CN; y

20 R^{8c} se selecciona de -H, -OH, -(alquilo C_1-C_6) no sustituido o un -(alquilo C_1-C_6) sustituido, en el que el -(alquilo C_1-C_6) sustituido está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, halo u -O-(alquilo C_1-C_6).

28. El compuesto de la realización 27, en el que:

25 R^{3a} se selecciona de -H, -(alquilo C_1-C_3) u -O-(alquilo C_1-C_3);

R^{3b} es -H;

30 R^6 se selecciona de -H, -(alquilo C_1-C_6), -C(=O)-(alquilo C_1-C_6) o -C(=O)-C(=O)-OH, en los que el grupo alquilo de los grupos -(alquilo C_1-C_6) y -C(=O)-(alquilo C_1-C_6) no está sustituido o está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, F, -S(=O)₂-(alquilo C_1-C_6) u -O-(alquilo C_1-C_6); y

R^{8c} se selecciona de -H, -(alquilo C_1-C_6) no sustituido u -OH,

o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo,.

35 29. El compuesto de la realización 27 o la realización 28 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, en los que R^{8c} es -H.

40 30. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 27-29 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, en los que R^{3a} es -H u -OCH₃.

31. El compuesto de la realización 30 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, en los que R^{3a} es -H.

45 32. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 27-31 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, en los que R^6 se selecciona de -H, -C(=O)-CH₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH, -C(=O)-CH₂OH, -C(=O)-C(=O)-OH, -CH₂CH₂CF₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CH₂S(=O)₂-CH₃ o -CH₂CH₂OCH₃.

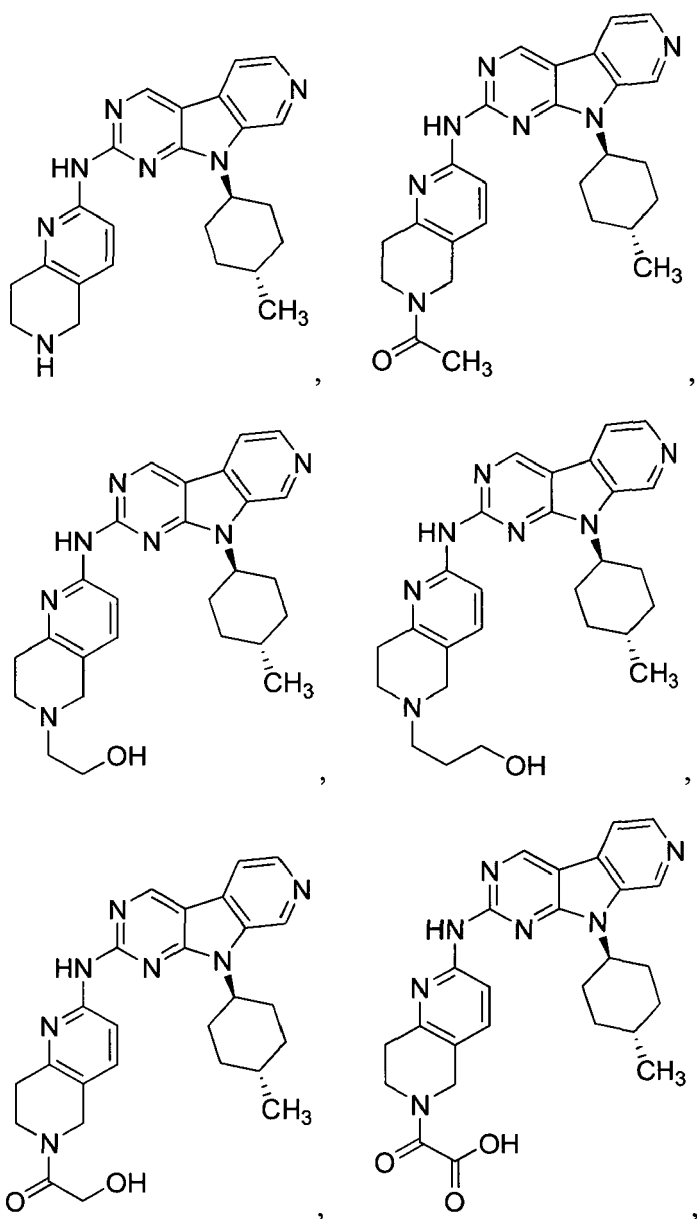
33. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 27-31 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, en los que R⁶ es -H.

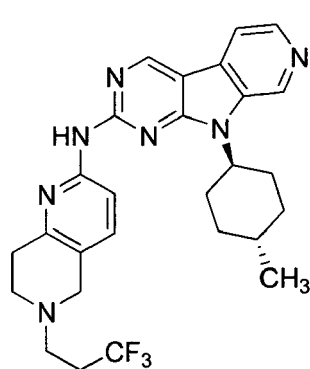
34. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 27-31 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, en los que R^6 se selecciona de $-C(=O)-CH_3$ o $-C(=O)-CH_2OH$.

35. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 27-31 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, en los que R⁶ se selecciona de -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH o -CH₂CH₂OCH₃.

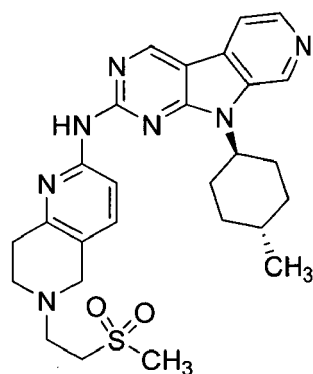
36. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 27-31 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, en los que R⁶ se selecciona de -CH₂CH₂CF₃, -CH₂CH₂F o -CH₂CH₂S(=O)₂-CH₃.

37. El compuesto de la realización 1, en el que el compuesto se selecciona de

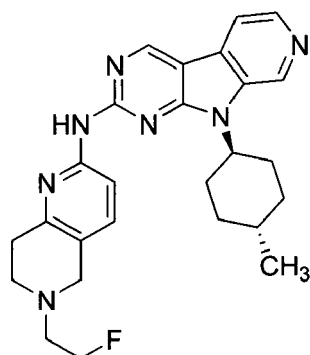




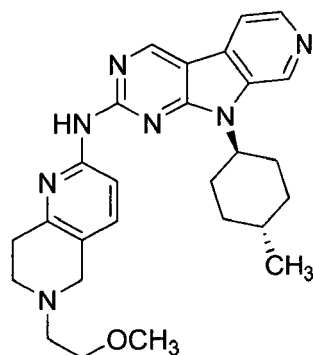
,



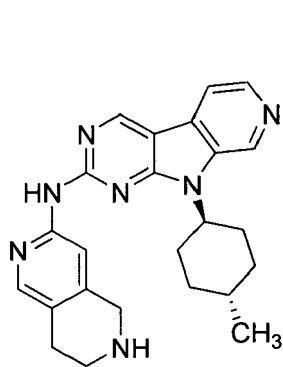
,



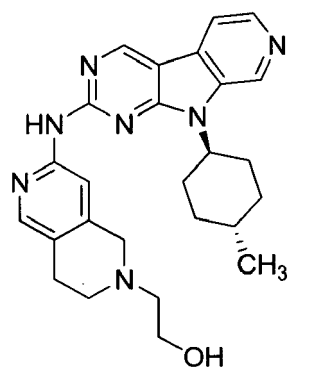
,



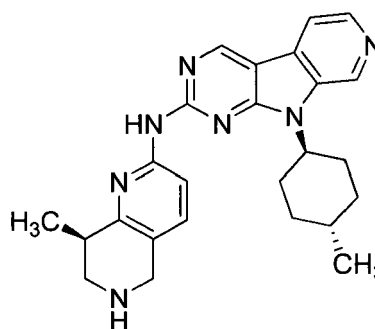
,



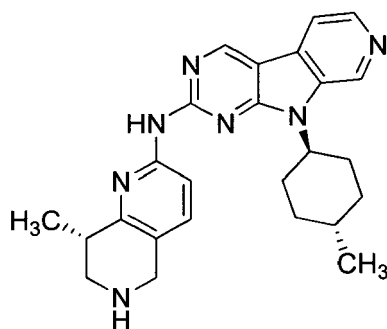
,



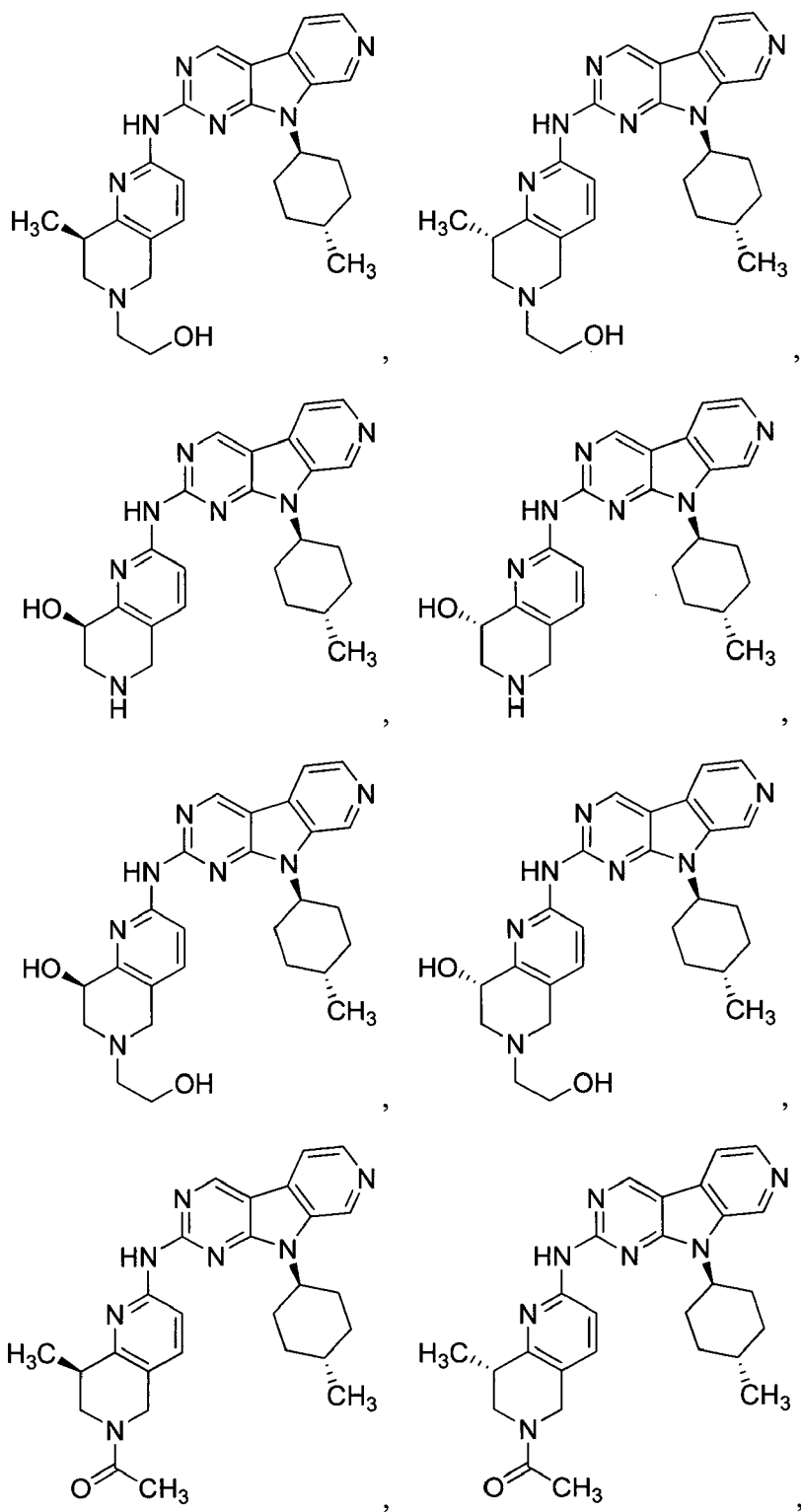
,

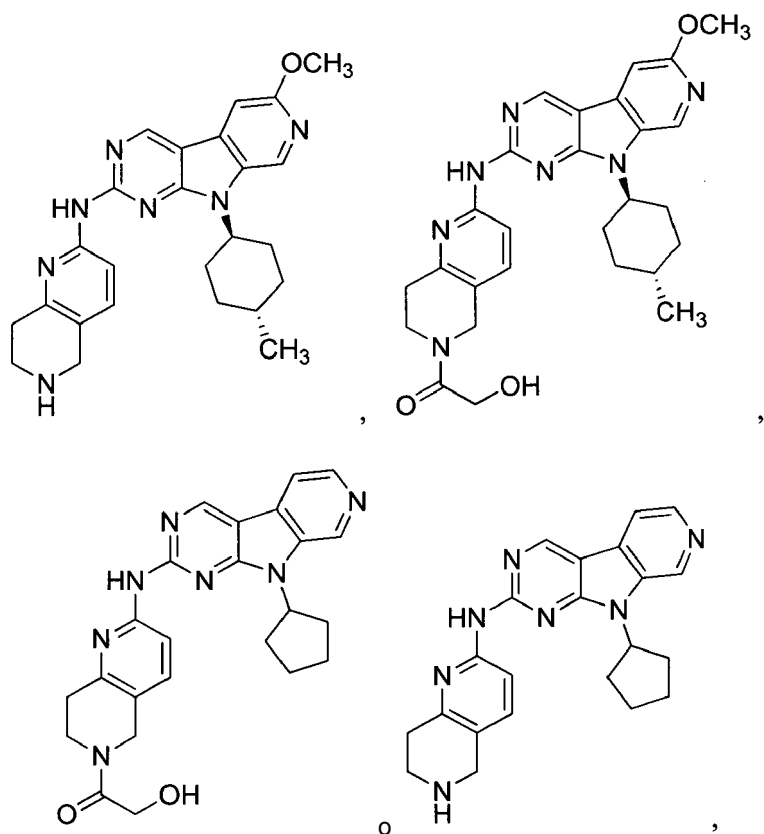


,



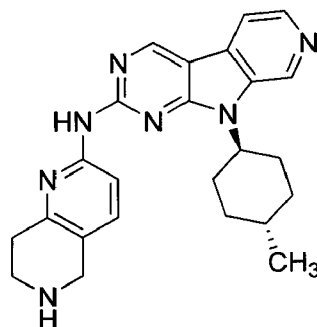
,





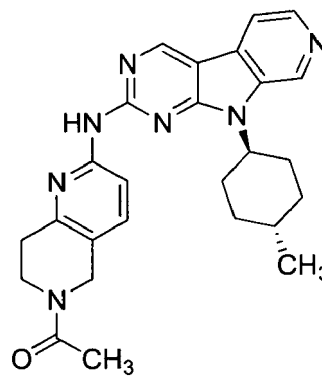
5 o la sal farmacéuticamente aceptable o el hidrato del mismo.

38. El compuesto de la realización 1, en el que el compuesto es



10 o la sal farmacéuticamente aceptable o el hidrato del mismo.

39. El compuesto de la realización 1, en el que el compuesto es

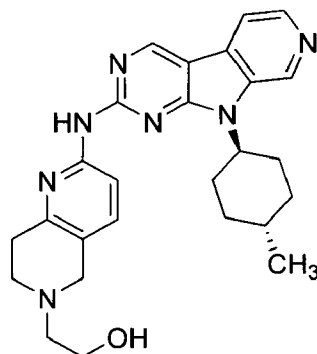


15

o la sal farmacéuticamente aceptable o el hidrato del mismo.

40. El compuesto de la realización 1, en el que el compuesto es

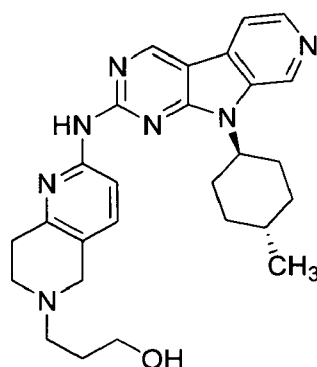
5



o la sal farmacéuticamente aceptable o el hidrato del mismo.

41. El compuesto de la realización 1, en el que el compuesto es

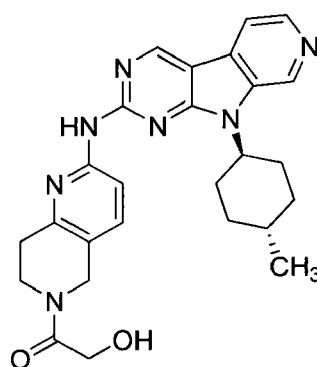
10



o la sal farmacéuticamente aceptable o el hidrato del mismo.

42. El compuesto de la realización 1, en el que el compuesto es

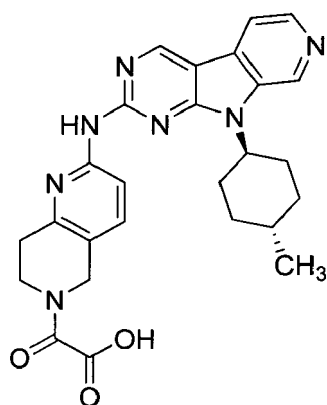
15



o la sal farmacéuticamente aceptable o el hidrato del mismo.

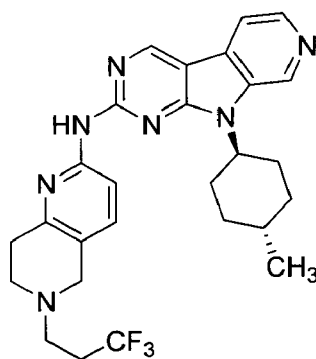
43. El compuesto de la realización 1, en el que el compuesto es

20



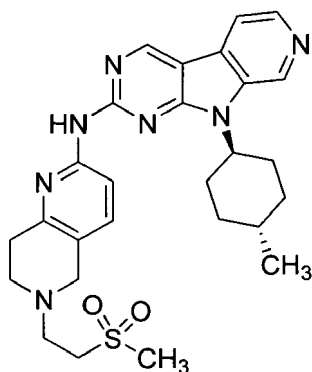
o la sal farmacéuticamente aceptable o el hidrato del mismo.

5 44. El compuesto de la realización 1, en el que el compuesto es



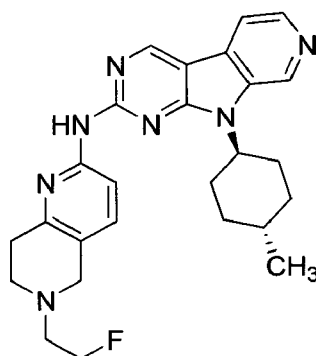
o la sal farmacéuticamente aceptable o el hidrato del mismo.

10 45. El compuesto de la realización 1, en el que el compuesto es



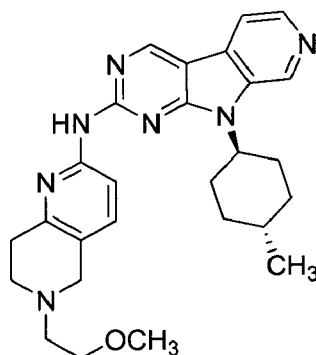
15 o la sal farmacéuticamente aceptable o el hidrato del mismo.

46. El compuesto de la realización 1, en el que el compuesto es



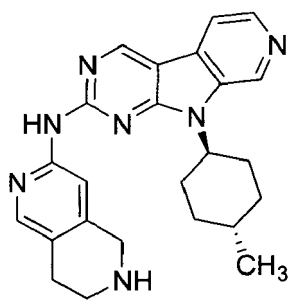
o la sal farmacéuticamente aceptable o el hidrato del mismo.

5 47. El compuesto de la realización 1, en el que el compuesto es



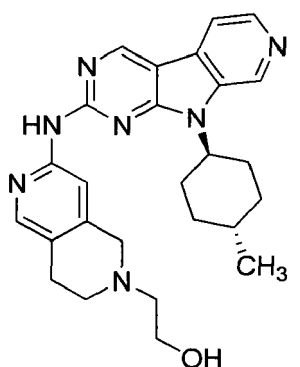
o la sal farmacéuticamente aceptable o el hidrato del mismo.

10 48. El compuesto de la realización 1, en el que el compuesto es



15 o la sal farmacéuticamente aceptable o el hidrato del mismo.

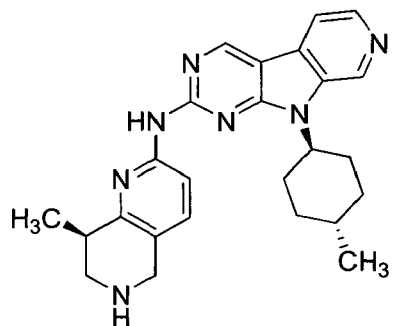
49. El compuesto de la realización 1, en el que el compuesto es



o la sal farmacéuticamente aceptable o el hidrato del mismo.

50. El compuesto de la realización 1, en el que el compuesto es

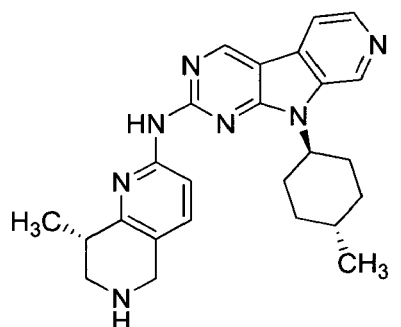
5



o la sal farmacéuticamente aceptable o el hidrato del mismo.

51. El compuesto de la realización 1, en el que el compuesto es

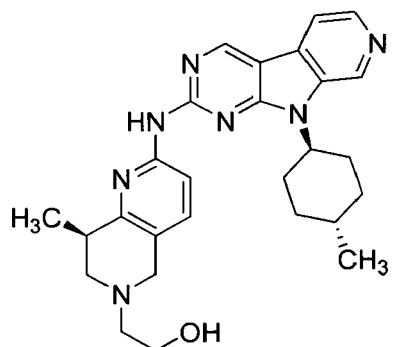
10



o la sal farmacéuticamente aceptable o el hidrato del mismo.

52. El compuesto de la realización 1, en el que el compuesto es

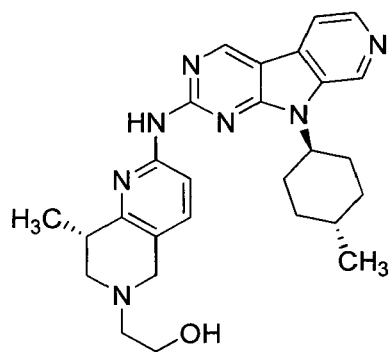
15



o la sal farmacéuticamente aceptable o el hidrato del mismo.

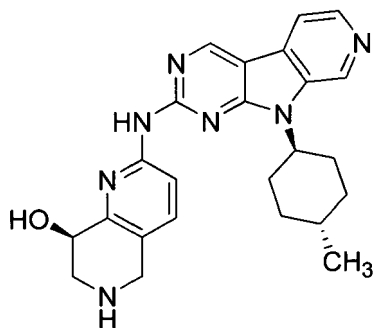
53. El compuesto de la realización 1, en el que el compuesto es

20



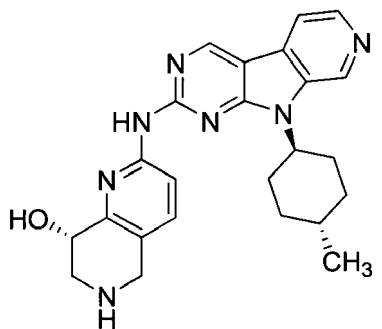
o la sal farmacéuticamente aceptable o el hidrato del mismo.

5 54. El compuesto de la realización 1, en el que el compuesto es



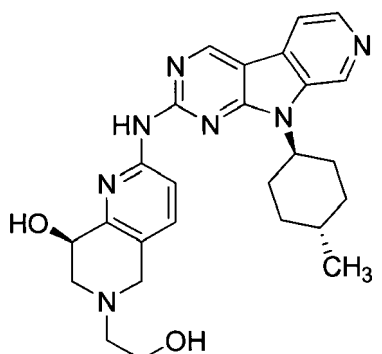
o la sal farmacéuticamente aceptable o el hidrato del mismo.

10 55. El compuesto de la realización 1, en el que el compuesto es



15 o la sal farmacéuticamente aceptable o el hidrato del mismo.

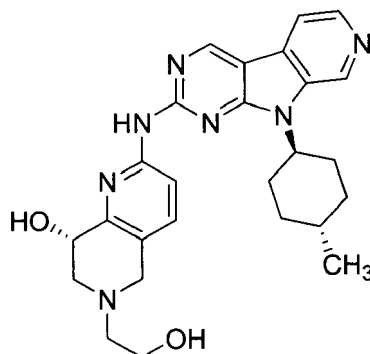
56. El compuesto de la realización 1, en el que el compuesto es



20

o la sal farmacéuticamente aceptable o el hidrato del mismo.

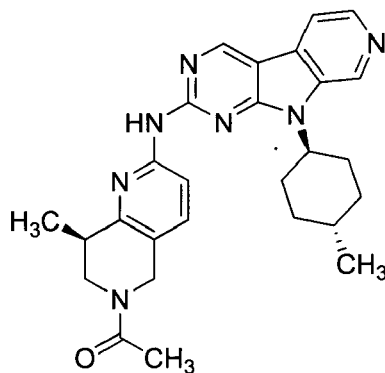
57. El compuesto de la realización 1, en el que el compuesto es



5

o la sal farmacéuticamente aceptable o el hidrato del mismo.

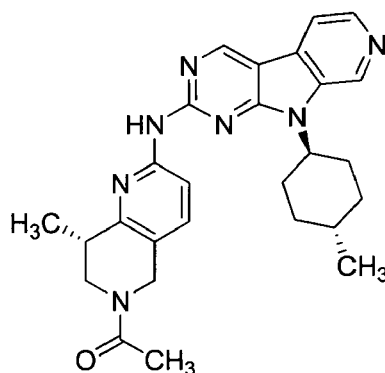
58. El compuesto de la realización 1, en el que el compuesto es



10

o la sal farmacéuticamente aceptable o el hidrato del mismo.

59. El compuesto de la realización 1, en el que el compuesto es

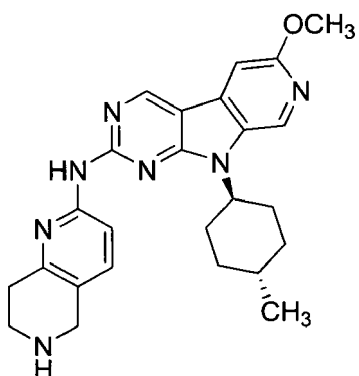


15

o la sal farmacéuticamente aceptable o el hidrato del mismo.

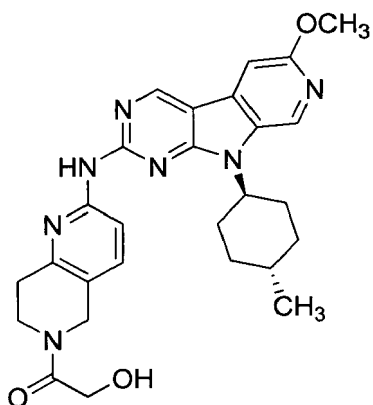
60. El compuesto de la realización 1, en el que el compuesto es

20



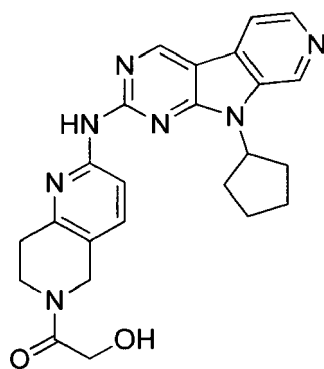
o la sal farmacéuticamente aceptable o el hidrato del mismo.

5 61. El compuesto de la realización 1, en el que el compuesto es



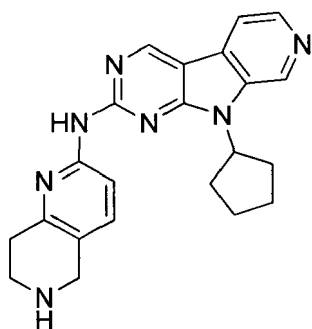
o la sal farmacéuticamente aceptable o el hidrato del mismo.

10 62. El compuesto de la realización 1, en el que el compuesto es



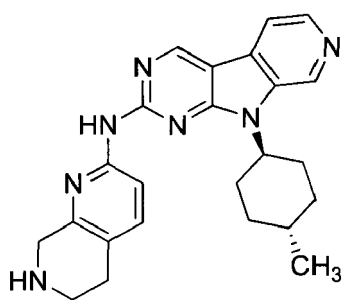
15 o la sal farmacéuticamente aceptable o el hidrato del mismo.

63. El compuesto de la realización 1, en el que el compuesto es



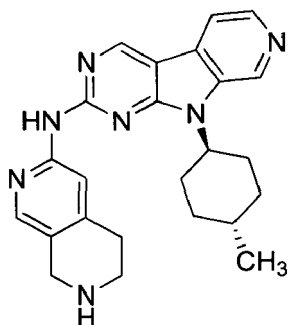
o la sal farmacéuticamente aceptable o el hidrato del mismo.

64. El compuesto de la realización 1, en el que el compuesto es



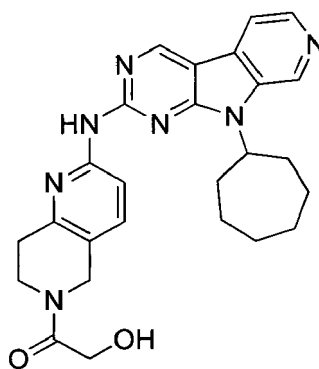
o la sal farmacéuticamente aceptable o el hidrato del mismo.

65. El compuesto de la realización 1, en el que el compuesto es



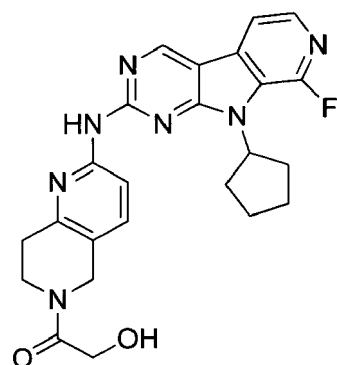
o la sal farmacéuticamente aceptable o el hidrato del mismo.

66. El compuesto de la realización 1, en el que el compuesto es



o la sal farmacéuticamente aceptable o el hidrato del mismo.

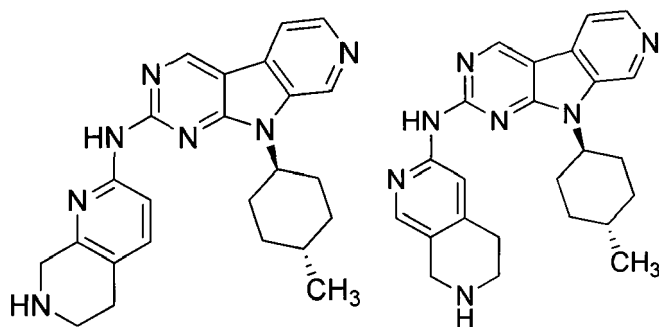
67. El compuesto de la realización 1, en el que el compuesto es



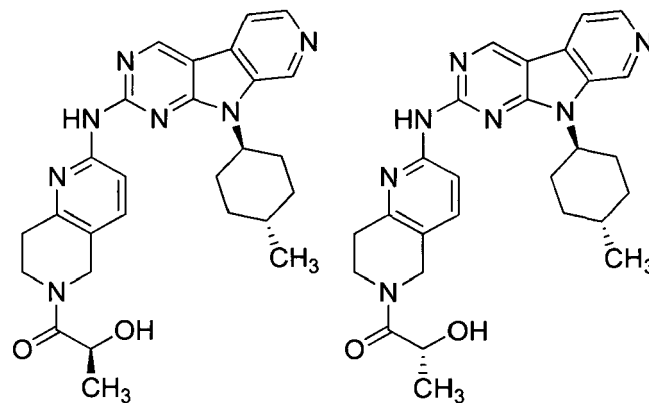
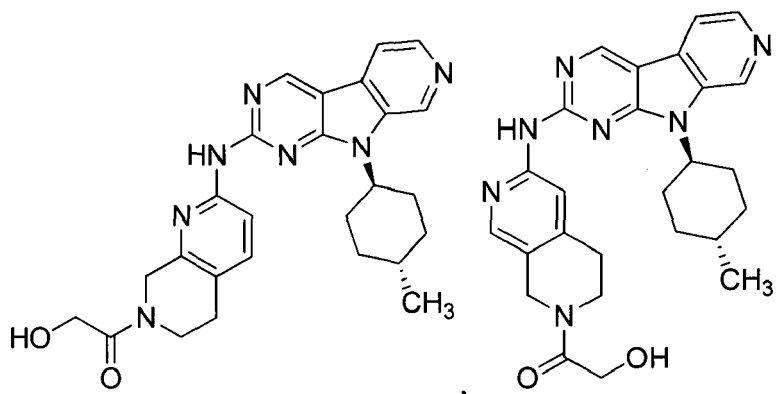
5

o la sal farmacéuticamente aceptable o el hidrato del mismo.

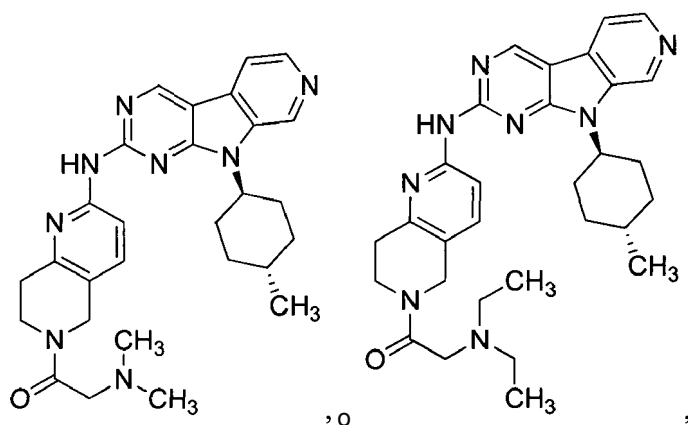
68. El compuesto de la realización 1, en el que el compuesto se selecciona de



10

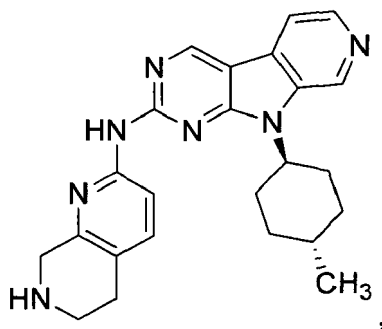


15



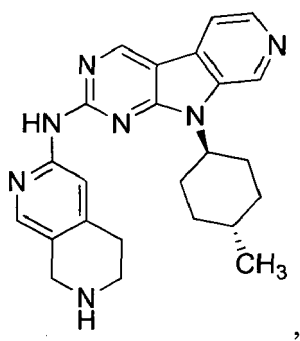
o la sal farmacéuticamente aceptable o el hidrato del mismo.

5 69. El compuesto de la realización 1, en el que el compuesto es



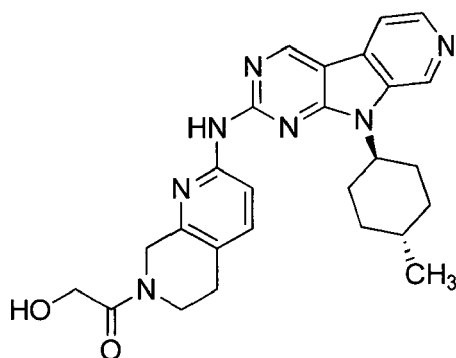
o la sal farmacéuticamente aceptable o el hidrato del mismo.

10 70. El compuesto de la realización 1, en el que el compuesto es



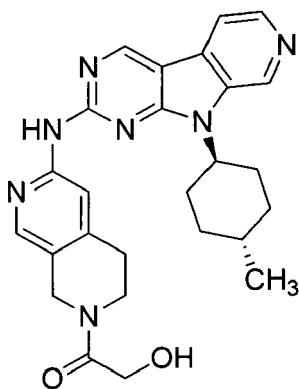
15 o la sal farmacéuticamente aceptable o el hidrato del mismo.

71. El compuesto de la realización 1, en el que el compuesto es



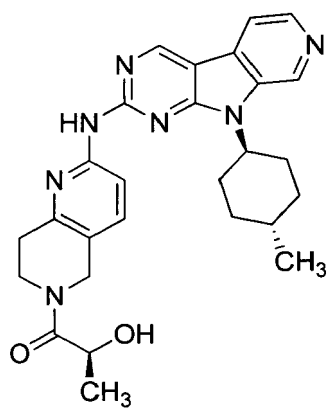
o la sal farmacéuticamente aceptable o el hidrato del mismo.

- 5 72. El compuesto de la realización 1, en el que el compuesto es



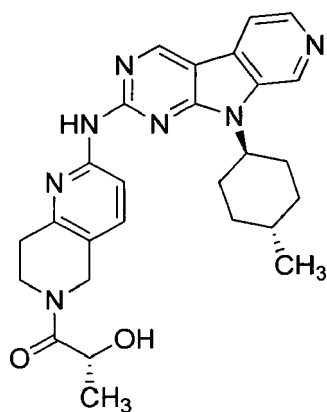
o la sal farmacéuticamente aceptable o el hidrato del mismo.

- 10 73. El compuesto de la realización 1, en el que el compuesto es



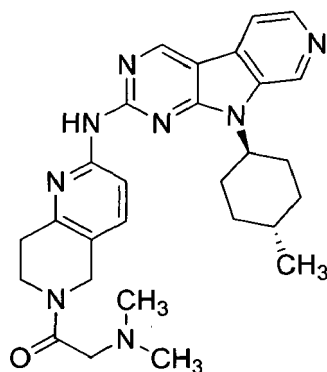
- 15 o la sal farmacéuticamente aceptable o el hidrato del mismo.

74. El compuesto de la realización 1, en el que el compuesto es



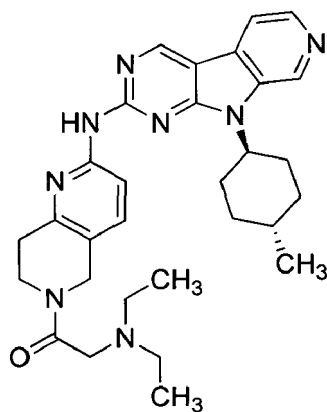
o la sal farmacéuticamente aceptable o el hidrato del mismo.

5 75. El compuesto de la realización 1, en el que el compuesto es



o la sal farmacéuticamente aceptable o el hidrato del mismo.

10 76. El compuesto de la realización 1, en el que el compuesto es



15 o la sal farmacéuticamente aceptable o el hidrato del mismo.

77. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-76 en forma neutra.

20 78. La sal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las realizaciones 1-76.

79. La sal farmacéuticamente aceptable de la realización 78, en la que la sal farmacéuticamente aceptable se selecciona de una sal de cloruro, una sal de metanosulfonato o una sal de bencenosulfonato.

25 80. La sal farmacéuticamente aceptable de la realización 78, en la que la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de cloruro.

81. La sal farmacéuticamente aceptable de la realización 78, en la que la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de metanosulfonato.
- 5 82. La sal farmacéuticamente aceptable de la realización 78, en la que la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de bencenosulfonato.
- 10 83. Una composición farmacéutica, comprendiendo la composición farmacéutica una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo según una cualquiera de las realizaciones 1-82 y al menos un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 15 84. El compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo de una cualquiera de las realizaciones 1-82 o la composición farmacéutica de la realización 83 para su uso en un método de tratamiento de cáncer, comprendiendo el método: administrar a un sujeto una cantidad eficaz del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo de una cualquiera de las realizaciones 1-82 o la composición farmacéutica de la realización 83.
- 20 85. El compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo de una cualquiera de las realizaciones 1-82 o la composición farmacéutica de la realización 83 para su uso en un método de tratamiento de cáncer según la realización 84, en los que el cáncer se selecciona de leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, síndrome mielodisplásico, mieloma múltiple, leucemia mieloide crónica, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, linfoma no Hodgkin, otro linfoma, otro mieloma u otra leucemia.
- 25 86. El compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo de una cualquiera de las realizaciones 1-82 o la composición farmacéutica de la realización 83 para su uso en un método de tratamiento de cáncer según la realización 85, en los que el cáncer es leucemia mieloide aguda.
- 30 87. El compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo de una cualquiera de las realizaciones 1-82 o la composición farmacéutica de la realización 83 para su uso en un método de tratamiento de cáncer según la realización 84, en los que el cáncer se selecciona de cáncer de mama, cáncer colorrectal, carcinoma de pulmón de células pequeñas, de cabeza y cuello, glioblastoma, de páncreas, gastrointestinal, de hígado, de próstata, de ovario, de testículo, de endometrio, de vejiga, melanoma, osteosarcoma u otro sarcoma.
- 35 88. El compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo de una cualquiera de las realizaciones 1-82 o la composición farmacéutica de la realización 83 para su uso en un método de tratamiento de cáncer según una cualquiera de las realizaciones 84-88, en los que el cáncer es positivo para Rb.
- 40 89. El compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo de una cualquiera de las realizaciones 1-82 o la composición farmacéutica de la realización 83 para su uso en un método de tratamiento de cáncer según la realización 84, en los que el sujeto es un paciente humano, y el cáncer es un cáncer hematológico.
- 45 90. El compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo de una cualquiera de las realizaciones 1-82 o la composición farmacéutica de la realización 83 para su uso en un método de tratamiento de cáncer, comprendiendo el método: administrar a un sujeto
- 50 (a) una cantidad eficaz del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo de una cualquiera de las realizaciones 1-82 o la composición farmacéutica de la realización 83; y
- (b) al menos un segundo agente terapéutico usado en el tratamiento de cáncer.
- 55 91. El compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo de una cualquiera de las realizaciones 1-82 o la composición farmacéutica de la realización 83 para su uso en un método de tratamiento de cáncer según la realización 90, en los que el segundo agente terapéutico es arabinósido de citosina, daunorubicina, idarubicina, doxorubicina, ciclofosfamida, etopósido, carboplatino, fludarabina, mitoxantrona, dexametasona, rituximab, midostaurina, un factor estimulante de colonias de granulocitos, filgrastim, PEG-filgrastim, lenograstim, decitabina, azacitidina, paclitaxel, gemcitabina, difosfato de motesanib, panitumumab, un anticuerpo dirigido contra CD33 o un anticuerpo captador biespecífico de células T contra CD33.
- 60 92. El compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo de una cualquiera de las realizaciones 1-82 o la composición farmacéutica de la realización 83 para su uso en un método de tratamiento de cáncer según la realización 90, en los que el segundo agente terapéutico es arabinósido de citosina.
- 65 93. El compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo de una cualquiera de las realizaciones 1-82 o la composición farmacéutica de la realización 83 para su uso en un método de

tratamiento de cáncer según la realización 90, en los que el segundo agente terapéutico es un agente usado en el tratamiento de leucemia mieloide aguda.

94. El compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo de una cualquiera de las realizaciones 1-82 o la composición farmacéutica de la realización 83 para su uso en un método de tratamiento de cáncer según una cualquiera de las realizaciones 90-93, en los que la cantidad eficaz del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo de una cualquiera de las realizaciones 1-82 o la composición farmacéutica de la realización 83 se administra al sujeto tras administrarse el al menos un segundo agente terapéutico al sujeto.

95. El compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo de una cualquiera de las realizaciones 1-82 o la composición farmacéutica de la realización 83 para su uso en un método de tratamiento de cáncer según una cualquiera de las realizaciones 90-93, en los que la cantidad eficaz del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo de una cualquiera de las realizaciones 1-82 o la composición farmacéutica de la realización 83 se administra al sujeto antes de administrarse el al menos un segundo agente terapéutico al sujeto.

96. El compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo de una cualquiera de las realizaciones 1-82 o la composición farmacéutica de la realización 83 para su uso en un método de tratamiento de cáncer según una cualquiera de las realizaciones 90-93, en los que la cantidad eficaz del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo de una cualquiera de las realizaciones 1-82 o la composición farmacéutica de la realización 83 se administra al sujeto al mismo tiempo que se administra el al menos un segundo agente terapéutico al sujeto.

97. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-82 o la sal farmacéuticamente aceptable, o el hidrato del mismo o la mezcla del mismo o la composición farmacéutica de la realización 83 para su uso en un método de tratamiento de cáncer.

98. El compuesto de la realización 97 o la sal farmacéuticamente aceptable, o el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, para su uso en un método de tratamiento de cáncer, en los que el cáncer se selecciona de leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, síndrome mielodisplásico, mieloma múltiple, leucemia mieloide crónica, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, linfoma no Hodgkin, otro linfoma, otro mieloma u otra leucemia.

99. El compuesto de la realización 97 o la sal farmacéuticamente aceptable, o el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, para su uso en un método de tratamiento de cáncer, en los que el cáncer es leucemia mieloide aguda.

100. El compuesto de la realización 97 o la sal farmacéuticamente aceptable, o el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, para su uso en un método de tratamiento de cáncer, en los que el cáncer se selecciona de cáncer de mama, cáncer colorrectal, carcinoma de pulmón de células pequeñas, de cabeza y cuello, glioblastoma, de páncreas, gastrointestinal, de hígado, de próstata, de ovario, de testículo, de endometrio, de vejiga, melanoma, osteosarcoma u otro sarcoma.

101. El compuesto de la realización 97 o la sal farmacéuticamente aceptable, o el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, para su uso en un método de tratamiento de cáncer, en los que el cáncer es positivo para Rb.

102. El compuesto de la realización 97 o la sal farmacéuticamente aceptable, o el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, en los que el compuesto es para su uso en un método de tratamiento de un paciente humano con cáncer, y el cáncer es un cáncer hematológico.

103. El compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo de una cualquiera de las realizaciones 1-82 o la composición farmacéutica de la realización 83 para su uso en un método de tratamiento de cáncer, comprendiendo el tratamiento de cáncer: administrar a un sujeto

(a) una cantidad eficaz del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo de una cualquiera de las realizaciones 1-82 o la composición farmacéutica de la realización 83; y

(b) al menos un segundo agente terapéutico usado en el tratamiento de cáncer.

104. El compuesto de la realización 103 o la sal farmacéuticamente aceptable, o el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, para su uso en un método de tratamiento de cáncer en los que el segundo agente terapéutico es arabinósido de citosina, daunorubicina, idarubicina, doxorubicina, ciclofosfamida, etopósido, carboplatino, fludarabina, mitoxantrona, dexametasona, rituximab, midostaurina, un factor estimulante de colonias de granulocitos, filgrastim, PEG-filgrastim, lenograstim, decitabina, azacitidina, paclitaxel, gemcitabina, difosfato de motesanib, panitumumab, un anticuerpo dirigido contra CD33 o un anticuerpo captador biespecífico de células T contra CD33.

105. El compuesto de la realización 103 o la sal farmacéuticamente aceptable, o el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, para su uso en un método de tratamiento de cáncer en los que el segundo agente terapéutico es arabinósido de citosina.

5 106. El compuesto de la realización 103 o la sal farmacéuticamente aceptable, o el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, para su uso en un método de tratamiento de cáncer en los que el segundo agente terapéutico es un agente usado en el tratamiento de leucemia mieloide aguda.

10 107. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 103-108 o la sal farmacéuticamente aceptable, o el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, para su uso en un método de tratamiento de cáncer en los que la cantidad eficaz del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la mezcla del mismo de una cualquiera de las realizaciones 1-82 o la composición farmacéutica de la realización 83 se administra al sujeto tras administrarse el al menos un segundo agente terapéutico al sujeto.

15 108. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 103-106 o la sal farmacéuticamente aceptable, o el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, para su uso en un método de tratamiento de cáncer en los que la cantidad eficaz del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la mezcla del mismo de una cualquiera de las realizaciones 1-82 o la composición farmacéutica de la realización 83 se administra al sujeto antes de administrarse el al menos un segundo agente terapéutico al sujeto.

20 109. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 103-106 o la sal farmacéuticamente aceptable, o el hidrato del mismo o la mezcla del mismo, para su uso en un método de tratamiento de cáncer en los que la cantidad eficaz del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la mezcla del mismo de una cualquiera de las realizaciones 1-74 o la composición farmacéutica de la realización 75 se administra al sujeto al mismo tiempo que se administra el al menos un segundo agente terapéutico al sujeto.

30 Las composiciones farmacéuticas o composiciones para la administración de los compuestos de esta invención pueden presentarse de manera conveniente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica. Todos los métodos incluyen la etapa de poner en asociación el principio activo con el portador que constituye uno o más componentes auxiliares. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan poniendo en asociación de manera uniforme e íntima el principio activo con un portador líquido o un portador sólido finamente dividido o ambos, y entonces, si es necesario, conformar el producto para dar la formulación deseada. En la composición farmacéutica, el compuesto activo objeto se incluye en una cantidad suficiente como para producir el efecto deseado sobre el proceso o estado de enfermedades.

35 Las composiciones farmacéuticas que contienen el principio activo pueden estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, como comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, gránulos o polvos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Pueden prepararse composiciones destinadas para uso oral según cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas. Tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados de agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables. Los comprimidos contienen el principio activo en mezcla con otros excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y disgregación, por ejemplo, almidón de maíz o ácido alginico; agentes de unión, por ejemplo almidón, gelatina o goma arábiga y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden no estar recubiertos o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas para retardar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de ese modo una acción sostenida a lo largo de un periodo más prolongado. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También pueden recubrirse mediante las técnicas descritas en las patentes estadounidenses n.^{os} 4.256.108, 4.160.452 y 4.265.874 para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para liberación controlada.

55 También pueden presentarse composiciones para uso oral como cápsulas de gelatina dura en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el principio activo se mezcla con agua o un medio de aceite, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

60 Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga; agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfátido que se produce de manera natural, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxietanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietileno-sorbitol, o productos de condensación

de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polioxietileno-sorbitano. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Pueden formularse suspensiones oleosas mediante la suspensión del principio activo en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de maní, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes tales como los expuestos anteriormente, y agentes aromatizantes para proporcionar una preparación oral agradable. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Gránulos y polvos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el principio activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Se ejemplifican agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados mediante los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de maní o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de estos. Agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas que se producen de manera natural, por ejemplo goma arábica o goma tragacanto, fosfátidos que se producen de manera natural, por ejemplo soja, lecitina y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitano, y productos de condensación dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietileno-sorbitano. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y aromatizantes.

Pueden formularse jarabes y elixires con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales composiciones también pueden contener un demulcente, un conservante y agentes edulcorantes y aromatizantes.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse según la técnica conocida usando los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico aceptable por vía parenteral, por ejemplo como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer y disolución isotónica de sodio cloruro. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite fijo insípido incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, ácidos grasos tales como ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

Las composiciones farmacéuticas también pueden administrarse en forma de supositorios para administración rectal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a las temperaturas habituales pero líquido a la temperatura rectal y, por tanto, se fundirá en el recto liberando el fármaco. Tales materiales incluyen, por ejemplo, manteca de cacao y polietilenglicoles.

Para uso tópico, se emplean cremas, pomadas, gelatinas, disoluciones o suspensiones, etc., que contienen los compuestos de la invención. Tal como se usa en el presente documento, aplicación tópica también pretende incluir el uso de colutorios y gargarismos.

Los compuestos de la invención pueden usarse para tratar o prevenir diversos trastornos relacionados con cinasas. Por tanto, la presente invención proporciona los compuestos de la invención para su uso en métodos para tratar o prevenir tales trastornos. En algunas realizaciones, la invención proporciona los compuestos de la invención para su uso en un método para tratar un trastorno mediado por cinasas en un sujeto que incluye administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las realizaciones de la invención o una composición farmacéutica al sujeto. En algunas realizaciones, el sujeto es un mamífero, y en algunas de tales realizaciones es un humano. En algunas realizaciones, el trastorno está mediado por complejo de FLT3, CDK4 y/o CDK6. En algunas de tales realizaciones, el trastorno está mediado por CDK4 y/o CDK6. En otras realizaciones, la enfermedad está mediada por FLT3. En algunas realizaciones, la administración del compuesto, sal o composición farmacéutica produce inhibición de CDK4 y FLT3. En algunas realizaciones, el trastorno es cáncer. Por tanto, la presente invención proporciona los compuestos de la invención para su uso en métodos para tratar o prevenir estados patológicos mediados por CDK4 y FLT3, tales como cáncer. En algunas realizaciones, el cáncer es un tumor tal como un tumor sólido. Sin embargo, en otras realizaciones, el cáncer es un cáncer hematológico. En algunas realizaciones, el cáncer es leucemia mieloide aguda. En algunas realizaciones, el trastorno está mediado por la expresión de p16 y p15 y en algunas de tales realizaciones se correlaciona con bajos niveles de expresión de p15^{INK4B} y/o p16^{INK4A}.

Tal como se describió anteriormente, los compuestos de la invención también pueden usarse para tratar trastornos relacionados con la proliferación. Por tanto, la invención proporciona además los compuestos de la invención para su uso en métodos para tratar tales trastornos relacionados con la proliferación en un sujeto. Tales métodos incluyen administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o la composición farmacéutica de cualquiera de las realizaciones. En algunas realizaciones, el sujeto es un mamífero. En algunas de tales realizaciones, el mamífero es un humano. En algunas realizaciones, el trastorno relacionado con la proliferación es crecimiento celular anómalo. En otras realizaciones, el trastorno es inflamación o un trastorno relacionado con inflamación. En todavía otras realizaciones, el trastorno es una enfermedad metabólica tal como diabetes. En todavía otras realizaciones, el trastorno es cáncer. En algunas de tales realizaciones, el cáncer es un tumor sólido. En otras de tales realizaciones, el cáncer es un cáncer hematológico y, en algunas de tales realizaciones, es leucemia mieloide aguda.

La magnitud de una dosis profiláctica o terapéutica de un compuesto de cualquiera de las realizaciones o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o estereoisómero del mismo en el tratamiento a corto plazo o prolongado o la prevención de un cáncer u otra enfermedad o estado variará con la naturaleza y agresividad del estado, y la vía por la que se administra el principio activo. La dosis, y en algunos casos la frecuencia de dosis, también variará según el estado que vaya a tratarse, la edad, el peso corporal y la respuesta del paciente individual. Los expertos en la técnica pueden seleccionar fácilmente pautas posológicas adecuadas con la consideración debida de tales factores. En una realización, la dosis administrada depende del compuesto específico que va a usarse, y el peso y el estado del paciente. En general, la dosis diaria está en el intervalo de desde aproximadamente 0,001 hasta 100 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 1 a 25 mg/kg, más preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 mg/kg. Para el tratamiento de humanos que tienen un cáncer, se administran de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 15 g al día se administra en de aproximadamente una a cuatro divisiones al día, preferiblemente de 10 mg a 12 g al día, más preferiblemente desde 40 mg hasta 500 mg al día. En una realización, los compuestos de la invención se administran desde 40 mg hasta 500 mg al día en de aproximadamente una a cuatro divisiones al día. Adicionalmente, la dosis diaria recomendada puede administrarse en ciclos como agentes individuales o en combinación con otros agentes terapéuticos. En una realización, la dosis diaria se administra en una única dosis en dosis divididas en partes iguales. En una realización relacionada, la dosis diaria recomendada puede administrarse una vez a la semana, dos veces a la semana, tres veces a la semana, cuatro veces a la semana o cinco veces a la semana. En algunas realizaciones, un compuesto o una composición farmacéutica de la invención se dosifica QD mientras que en otras realizaciones se dosifica BID.

Los compuestos de la invención pueden administrarse para proporcionar una distribución sistémica del compuesto dentro del paciente. Por tanto, en algunas realizaciones, los compuestos de la invención se administran para producir un efecto sistémico en el cuerpo.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente a un sitio afectado por un estado, como, por ejemplo, en el tratamiento de una zona accesible de la piel o un cáncer de esófago.

Tal como se indicó anteriormente, los compuestos de la invención pueden administrarse por medio de administración oral, mucosa (incluyendo sublingual, bucal, rectal, nasal o vaginal), parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, inyección en bolo, intraarterial o intravenosa), transdérmica o tópica. En algunas realizaciones, los compuestos de la invención se administran por medio de administración mucosa (incluyendo sublingual, bucal, rectal, nasal o vaginal), parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, inyección en bolo, intraarterial o intravenosa), transdérmica o tópica. En otras realizaciones, los compuestos de la invención se administran por medio de administración oral. En todavía otras realizaciones, los compuestos de la invención no se administran por medio de administración oral.

Pueden aplicarse diferentes cantidades terapéuticamente eficaces para diferentes estados, tal como conocerán fácilmente los expertos habituales en la técnica. De manera similar, también están englobadas cantidades suficientes para tratar o prevenir tales estados, pero insuficientes para provocar, o suficientes para reducir, efectos adversos asociados con terapias convencionales por las cantidades de dosificación y los programas de frecuencia de dosis descritos anteriormente.

Los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con al menos otro agente terapéutico, por ejemplo con un segundo agente terapéutico. Los ejemplos de agentes terapéuticos adicionales incluyen, pero no se limitan a, antibióticos, agentes antieméticos, antidepresivos, agentes antifúngicos, agentes antiinflamatorios, agentes antineoplásicos, agentes antivirales, agentes citotóxicos y otros agentes anticancerígenos, agentes inmunomoduladores, interferones alfa, interferones β , agentes alquilantes, hormonas y citocinas. En una realización, la invención proporciona los compuestos de la invención para su uso en un método de tratamiento de cáncer que engloba la administración de un agente terapéutico adicional que demuestra actividad anticancerígena. En otra realización, se administra un agente terapéutico adicional que demuestra actividad citotóxica a un sujeto tal como un paciente con cáncer. En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico se selecciona de arabinósido de citosina, daunorubicina, idarubicina, doxorubicina, ciclofosfamida, etopósido, carboplatino, fludarabina, mitoxantrona, dexametasona, rituximab, midostaurina, un factor estimulante de colonias de granulocitos, filgrastim, PEG-filgrastim,

lenograstim, decitabina, azacitidina, paclitaxel, gemcitabina, difosfato de motesanib, panitumumab, un anticuerpo dirigido contra CD33 o un anticuerpo captador biespecífico de células T contra CD33. En otras realizaciones, el segundo agente terapéutico se selecciona de arabinósido de citosina, daunorubicina, idarubicina, doxorubicina, ciclofosfamida, etopósido, carboplatino, fludarabina, mitoxantrona, dexametasona, rituximab, midostaurina, un factor estimulante de colonias de granulocitos, filgrastim, PEG-filgrastim, lenograstim, decitabina, azacitidina, paclitaxel, gemcitabina, difosfato de motesanib, panitumumab. En todavía otras de tales realizaciones, el segundo agente terapéutico se selecciona de arabinósido de citosina, daunorubicina, idarubicina, doxorubicina, ciclofosfamida, etopósido, carboplatino, fludarabina, mitoxantrona, dexametasona, rituximab, midostaurina, decitabina, azacitidina, paclitaxel, gemcitabina o difosfato de motesanib. En algunas de tales realizaciones, el segundo agente terapéutico es arabinósido de citosina. En otras realizaciones, el segundo agente terapéutico es daunorubicina, idarubicina o doxorubicina. En todavía otras realizaciones, el segundo agente terapéutico es azacitidina o decitabina.

Los compuestos de la invención y el otro agente terapéutico pueden actuar de manera aditiva o, preferiblemente, de manera sinérgica. En algunas realizaciones, una composición que comprende un compuesto de la invención se administra de manera concurrente a la administración de otro agente terapéutico, que puede formar parte de la misma composición o puede estar en una composición diferente de la que comprende el compuesto de la invención. En otras realizaciones, un compuesto de la invención se administra antes de, o posteriormente a, la administración de otro agente terapéutico. En todavía otras realizaciones, un compuesto de la invención se administra a un paciente que no se ha sometido anteriormente o que no está sometiéndose en ese momento a tratamiento con otro agente terapéutico. Un compuesto de la invención puede administrarse a un sujeto que ha tenido, está sometiéndose en ese momento o está programado para recibir radioterapia. En algunas de tales realizaciones, el sujeto es un paciente con cáncer.

Cuando se administran como una combinación, los agentes terapéuticos pueden formularse como composiciones independientes que se administran al mismo tiempo o secuencialmente en diferentes momentos, o los agentes terapéuticos pueden administrarse como una única composición. La expresión “coterapia” (o “terapia de combinación”), en la definición del uso de un compuesto de la presente invención y otro agente farmacéutico, pretende abarcar la administración de cada agente de manera secuencial en un régimen que proporcionará efectos beneficiosos de la combinación de fármacos, y pretende abarcar también la administración conjunta de estos agentes de manera sustancialmente simultánea, tal como en una única cápsula que tiene una razón fija de esos agentes activos o en múltiples cápsulas independientes para cada agente. Específicamente, la administración de compuestos de la presente invención puede ser junto con terapias adicionales conocidas por los expertos en la técnica en la prevención o el tratamiento de neoplasia, tal como con radioterapia o con agentes citostáticos o citotóxicos.

Si se formulan como una dosis fija, tales productos de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro de los intervalos de dosificación aceptados. Los compuestos de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento también pueden administrarse secuencialmente con agentes citotóxicos o anticancerígenos conocidos cuando una formulación de combinación es inapropiada. La invención no está limitada en la secuencia de administración ya que los compuestos de la invención pueden administrarse o bien antes de, simultáneamente a, o bien tras la administración de un agente citotóxico o anticancerígeno conocido.

Hay un gran número de agentes antineoplásicos disponibles en uso comercial, en evaluación clínica y en desarrollo preclínico, que pueden seleccionarse para el tratamiento de neoplasia mediante quimioterapia con fármacos en combinación. Tales agentes antineoplásicos se clasifican en varias categorías principales, concretamente, agentes de tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes antimetabolito, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes de tipo interferón y una categoría de agentes variados.

Una primera familia de agentes antineoplásicos que pueden usarse en combinación con compuestos de la presente invención consiste en agentes antineoplásicos de tipo antimetabolito/inhibidores de la timidilato sintasa. Pueden seleccionarse agentes antineoplásicos antimetabolito adecuados de, pero sin limitarse a, el grupo que consiste en 5-FU-fibrinógeno, ácido acantifólico, aminotiadiazol, brequinar sódico, carmofur, CGP-30694 de Ciba-Geigy, ciclopentilcitosina, fosfato-estearato 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, 5-fluorouracilo, N-(2'-furanidil)-5-fluorouracilo, FO-152 de Daiichi Seiyaku, isopropilpirrolizina, LY-188011 de Lilly, LY-264618 de Lilly, metobenzaprim, metotrexato, MZPES de Wellcome, norespermidina, NSC-127716 de NCI, NSC-264880 de NCI, NSC-39661 de NCI, NSC-612567 de NCI, PALA de Warner-Lambert, pentostatina, piritrexim, plicamicina, PL-AC de Asahi Chemical, TAC-788 de Takeda, tioguanina, tiazofurina, TIF de Erbamont, trimetrexato, inhibidores de la tirosina cinasa, UFT de Taiho y uricitina.

Una segunda familia de agentes antineoplásicos que pueden usarse en combinación con compuestos de la presente invención consiste en agentes antineoplásicos de tipo alquilante. Pueden seleccionarse agentes antineoplásicos de tipo alquilante adecuados de, pero sin limitarse a, el grupo que consiste en 254-S de Shionogi, análogos de aldofosfamida, alretamina, anaxirona, BBR-2207 de Boehringer Mannheim, bestrabucilo, budotitano, CA-102 de Wakunaga, carboplatino, carmustina, Chinoin-139, Chinoin-153, clorambucilo, cisplatino, ciclofosfamida, CL-286558

de American Cyanamid, CY-233 de Sanofi, ciplatato, D-19-384 de Degussa, DACHP(Myrr)2 de Sumimoto, difenilespiromustina, diplatino citostático, derivados de distamicina de Erba, DWA-2114R de Chugai, ITI E09, elmustina, FCE-24517 de Erbamont, fosfato sódico de estramustina, fotemustina, G-6-M de Unimed, GYKI-17230 de Chinoin, hepsulfam, ifosfamida, iproplatino, lomustina, mafosfamida, mitolactol, NK-121 de Nippon Kayaku, NSC-264395 de NCI, NSC-342215 de NCI, oxaliplatino, PCNU de Upjohn, prednimustina, PTT-119 de Proter, ranimustina, semustina, SK&F-101772 de SmithKline, SN-22 de Yakult Honsha, espiromustina, TA-077 de Tanabe Seiyaku, tauromustina, temozolomida, teroxirona, tetraplatino y trimelamol.

Una tercera familia de agentes antineoplásicos que pueden usarse en combinación con compuestos de la presente invención consiste en agentes antineoplásicos de tipo antibiótico. Pueden seleccionarse agentes antineoplásicos de tipo antibiótico adecuados de, pero sin limitarse a, el grupo que consiste en 4181-A de Taiho, aclarubicina, actinomicina D, actinoplanona, ADR-456 de Erbamont, derivado de aeroplisinina, AN-201-II de Ajinomoto, AN-3 de Ajinomoto, anisomicinas de Nippon Soda, antraciclina, azinomicina-A, bisucaberina, BL-6859 de Bristol-Myers, BMY-25067 de Bristol-Myers, BMY-25551 de Bristol-Myers, BMY-26605 de Bristol-Myers, BMY-27557 de Bristol-Myers, BMY-28438 de Bristol-Myers, sulfato de bleomicina, briostatina-1, C-1027 de Taiho, caliqueamicina, cromoximicina, dactinomicina, daunorubicina, DC-102 de Kyowa Hakko, DC-79 de Kyowa Hakko, DC-88A de Kyowa Hakko, DC89-A1 de Kyowa Hakko, DC92-B de Kyowa Hakko, ditrisarubicina B, DOB-41 de Shionogi, doxorubicina, doxorubicina-fibrinógeno, elsamicin-A, epirubicina, erbstatina, esorubicina, esperamicina-A1, esperamicina-Alb, FCE-21954 de Erbamont, FK-973 de Fujisawa, fostriecina, FR-900482 de Fujisawa, glidobactina, gregatina-A, grincamicina, herbimicina, idarubicina, iludinas, kzasumicina, kesarirodinas, 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 Cyanamid, ME 2303 de Meiji Seika, menogarilo, mitomicina, mitoxantrona, M-TAG de SmithKline, neoenactina, NK-313 de Nippon Kayaku, NKT-01 de Nippon Kayaku, NSC-357704 de SRI International, oxalisina, oxaunomicina, peplomicina, pilatina, pirarubicina, porotramicina, pirindanicina A, RA-I de Tobishi, rapamicina, rizoxina, rodorubicina, sibanomicina, siwenmicina, SM-5887 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 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 zorubicina.

Una cuarta familia de agentes antineoplásicos que pueden usarse en combinación con compuestos de la presente invención consiste en una familia variada de agentes antineoplásicos, incluyendo agentes que interaccionan con la tubulina, inhibidores de la topoisomerasa II, inhibidores de la topoisomerasa I y agentes hormonales, seleccionados de, pero sin limitarse a, el grupo que consiste en α -caroteno, α -difluorometil-arginina, acitretina, AD-5 de Biotec, AHC-52 de Kyorin, alstonina, amonafida, anfetinilo, amsacrina, Angiostat, ankinomicina, antineoplaston A10, antineoplaston A2, antineoplaston A3, antineoplaston A5, antineoplaston AS2-1, APD de Henkel, glicinato de afidicolina, asparaginas, Avarol, bacarina, batracilina, benflurón, benzotript, BIM-23015 de Ipsen-Beaufour, bisantreno, BMY-40481 de Bristol-Myers, boro-10 de Vestar, bromofosfamida, BW-502 de Wellcome, BW-773 de Wellcome, caracemida, clorhidrato de carmetizol, CDAF de Ajinomoto, clorsulfaquinoxalona, CHX-2053 de Chemex, CHX-100 de Chemex, CI-921 de Warner-Lambert, CI-937 de Warner-Lambert, CI-941 de Warner-Lambert, CI-958 de Warner-Lambert, clafenur, claviridenona, compuesto 1259 de ICN, compuesto 4711 de ICN, Contracan, CPT-11 de Yakult Honsha, crisnatol, curaderm, citocalasina B, citarabina, citocitina, D-609 de Merz, maleato de DABIS, dacarbazina, datelipinio, didemnina-B, éter de dihematoporfirina, dihidrolenperona, dinalina, distamicina, DM-341 de Toyo Pharmar, DM-75 de Toyo Pharmar, DN-9693 de Daiichi Seiyaku, docetaxel, eliprabina, acetato de eliptinio, EPMTc de Tsumura, las epotilonas, ergotamina, etopósido, etretinato, fenretinida, FR-57704 de Fujisawa, nitrato de galio, genkwadafnina, GLA-43 de Chugai, GR-63178 de Glaxo, grifolán, NMF-5N, hexadecilfosfocolina, HO-221 de Green Cross, homoharringtonina, hidroxiurea, ICRF-187 de BTG, ilmofofina, isoglutamina, isotretinoína, JI-36 de Otsuka, K-477 de Ramot, K-76COONa de Otsuka, K-AM de Kureha Chemical, KI-8110 de MECT Corp, L-623 de American Cyanamid, leucoregulina, lonidamina, LU-23-112 de Lundbeck, LY-186641 de Lilly, MAP de NCI (US), maricina, MDL-27048 de Merrel Dow, MEDR-340 de Medco, merbarona, derivados de merocianina, metilnilinoacridina, MGI-136 de Molecular Genetics, minactivina, mitonafida, mitoquidona mopidamol, motretinida, MST-16 de Zenyaku Kogyo, N-(retinoil)aminoácidos, N-021 de Nisshin Flour Milling, deshidroalaninas N-aciladas, nafazatrom, NCU-190 de Taisho, derivado de nocodazol, Normosang, NSC-145813 de NCI, NSC-361456 de NCI, NSC-604782 de NCI, NSC-95580 de NCI, ocreotida, ONO-112 de Ono, oquizanocina, Org-10172 de Akzo, paclitaxel, pancratistatina, pazeliptina, PD-111707 de Warner-Lambert, PD-115934 de Warner-Lambert, PD-131141 de Warner-Lambert, PE-1001 de Pierre Fabre, péptido D de ICRT, piroxantrona, polihematoporfirina, ácido polipreico, porfirina de Efamol, probimano, procabazina, proglumida, proteasa nexina I de Vitvitr, RA-700 de Tobishi, razoxano, RBS de Sapporo Breweries, restrictina-P, reteliptina, ácido retinoico, RP-49532 de Rhone-Poulenc, RP-56976 de Rhone-Poulenc, SK&F-104864 de SmithKline, SM-108 de Sumitomo, SMANCS de Kuraray, SP-10094 de SeaPharm, espatol, derivados de espirociclopropano, espirogermanio, Unimed, SS-554 de SS Pharmaceutical, estripoldinona, estipoldiona, SUN 0237 de Suntory, SUN 2071 de Suntory, superóxido dismutasa, T-506 de Toyama, T-680 de Toyama, taxol, TEI-0303 de Teijin, tenipósido, taliblastina, TJB-29 de Eastman Kodak, tocotrienol, topotecán, topostina, TT-82 de Teijin, UCN-01 de Kyowa Hakko, UCN-1028 de Kyowa Hakko, ucraina, USB-006 de Eastman Kodak, sulfato de vinblastina, vincristina, vindesina, vinastramida, vinorelbina, vintriptol, vinzolidina, witanolidas y YM-534 de Yamanouchi.

Alternativamente, los presentes compuestos también pueden usarse en coterapias con otros agentes antineoplásicos, tales como acemanano, aclarubicina, aldesleucina, alemtuzumab, alitretinoína, altretamina, amifostina, ácido aminolevulínico, amrubicina, amsacrina, anagrelida, anastrozol, ANCER, ancestim, ARGLABIN, trióxido de arsénico, BAM 002 (Novelos), bexaroteno, bicalutamida, broxuridina, capecitabina, celmoleucina, cetorelix, cladribina, clotrimazol, ocfosfato de citarabina, DA 3030 (Dong-A), daclizumab, denileucina diftiox, desloreline, dextrazoxano, dilazep, docetaxel, docosanol, doxercalciferol, doxifluridina, doxorubicina, bromocriptina, carmustina, citarabina, fluorouracilo, HIT diclofenaco, interferón alfa, daunorubicina, doxorubicina, tretinoína, edelfosina, edrecolomab, eflornitina, emitefur, epirubicina, epoetina beta, fosfato de etopósido, exemestano, exisulind, fadrozol, filgrastim, finasterida, fosfato de fludarabina, formestano, fotemustina, nitrato de galio, gemcitabina, gemtuzumab zogamicina, combinación de gimeracil/oteracil/tegafur, glicopina, goserelina, heptaplatino, gonadotropina coriónica humana, alfa-fetoproteína fetal humana, ácido ibandrónico, idarubicina (imiquimod, interferón alfa, interferón alfa, natural, interferón alfa-2, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-N1, interferón alfa-n3, interferón alfacon-1, interferón alfa, natural, interferón beta, interferón beta-1a, interferón beta-1b, interferón gamma, interferón gamma-1a natural, interferón gamma-1b, interleucina-1 beta, iobenguano, irinotecán, irsogladina, lanreotida, LC 9018 (Yakult), leflunomida, lenograstim, sulfato de lentinano, letrozol, exemestano, leucocitario, leuporelina, levamisol + fluorouracilo, liarozol, lobaplatino, lonidamina, lovastatina, masoprocol, melarsoprol, metoclopramida, mifepristona, miltefosina, mirimostim, ARN bicatenario con apareamiento erróneo, mitoguazona, mitolactol, mitoxantrona, molgramostim, nafarelina, naloxona + pentazocina, nartogastim, nedaplatino, nilutamida, noscapina, proteína estimulante de la eritropoyesis novedosa, NSC 631570 octreotida, oprelvekina, osaterona, oxaliplatino, paclitaxel, ácido pamidróico, pegaspargasa, peginterferon alfa-2b, polisulfato sódico de pentosano, pentostatina, picibanilo, pirarubicina, anticuerpo policlonal anti-timocitos de conejo, polietilenglicol-interferón alfa-2a, porfímero sódico, raloxifeno, raltitrexed, rasburicasa, etidronato de renio Re 186, retinamida RII, rituximab, romurtida, samario (153 Sm) leixidronam, sargramostim, sizofirano, sobuzoxano, sonermina, cloruro de estroncio-89, suramina, tasonermina, tazaroteno, tegafur, temoporfina, temozolomida, tenipósido, tetraclorodecaóxido, talidomida, timalfasina, tiotropina alfa, topotecán, toremifeno, tositumomab-yodo 131, trastuzumab, treosulfano, tretinoína, trilostano, trimetrexato, triptorelina, factor de necrosis tumoral alfa, natural, ubenimex, vacuna contra el cáncer de vejiga, vacuna de Maruyama, vacuna de lisado de melanoma, valrubicina, verteporfina, vinorelbina, VIRULIZIN, zinostatina estimalámero o ácido zoledrónico; abarelix; AE 941 (Aeterna), ambamustina, oligonucleótido antisentido, bcl-2 (Genta), APC 8015 (Dendreon), cetuximab, decitabina, dexaminoglutetimida, diazicuona, EL 532 (Elan), EM 800 (Endorecherche), eniluracilo, etanidazol, fenretinida, filgrastim SD01 (Amgen), fulvestrant, galocitabina, inmunógeno gastrina 17, terapia génica con HLA-B7 (Vical), factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, diclorhidrato de histamina, ibritumomab tiuxetán, ilomastat, IM 862 (Cytran), interleucina-2, iproxifeno, LDI 200 (Milkhaus), leridistim, lintuzumab, AcM contra CA 125 (Biomira), AcM contra el cáncer (Japan Pharmaceutical Development), AcM contra HER-2 y Fc (Medarex), AcM 105AD7 idiopático (CRC Technology), AcM contra CEA idiopático (Trilex), AcM LYM-1-yodo 131 (Techniclone), AcM contra mucina epitelial polimórfica-itro 90 (Antisoma), marimastat, menogacril, mitumomab, motexafin gadolinio, MX 6 (Galderma), nelarabina, nolatrexed, proteína P 30, pegvisomant, pemetrexed, porfiomicina, prinomastat, RL 0903 (Shire), rubitecán, satraplatino, fenilacetato de sodio, ácido esparfósico, SRL 172 (SR Pharma), SU 5416 (SUGEN), TA 077 (Tanabe), tetratiomolibdato, taliblastina, trombopoyetina, etiopurpurina de etilestaño, tirapazamina, vacuna contra el cáncer (Biomira), vacuna contra el melanoma (Universidad de Nueva York), vacuna contra el melanoma (Instituto Sloan Kettering), vacuna de oncolisado de melanoma (Colegio Médico de Nueva York), vacuna de lisados celulares de melanoma virales (Hospital Royal Newcastle) o valsopodar.

Los compuestos de la invención pueden usarse además con inhibidores de VEGFR. Otros compuestos descritos en las siguientes patentes y solicitudes de patente pueden usarse en terapia de combinación: documentos US 6.258.812, US 2003/0105091, WO 01/37820, US 6.235.764, WO 01/32651, US 6.630.500, US 6.515.004, US 6.713.485, US 5.521.184, US 5.770.599, US 5.747.498, WO 02/68406, WO 02/66470, WO 02/55501, WO 04/05279, WO 04/07481, WO 04/07458, WO 04/09784, WO 02/59110, WO 99/45009, WO 00/59509, WO 99/61422, US 5.990.141, WO 00/12089 y WO 00/02871.

En algunas realizaciones, la combinación comprende una composición de la presente invención en combinación con al menos un agente antiangiogénico. Los agentes incluyen, pero no se limitan a, composiciones químicas preparadas de manera sintética *in vitro*, anticuerpos, regiones de unión a antígeno, radionúclidos, y combinaciones y conjugados de los mismos. Un agente puede ser un agonista, antagonista, modulador alostérico, toxina o, más generalmente, puede actuar inhibiendo o estimulando su diana (por ejemplo, activación o inhibición de receptor o enzima) y promoviendo de ese modo la muerte celular o deteniendo el crecimiento celular.

Los agentes antitumorales a modo de ejemplo incluyen HERCEPTIN™ (trastuzumab), que puede usarse para tratar cáncer de mama y otras formas de cáncer, y RITUXAN™ (rituximab), ZEVALIN™ (ibritumomab tiuxetán) y LYMPHOCIDE™ (epratuzumab), que pueden usarse para tratar linfoma no Hodgkin y otras formas de cáncer, GLEEVEC™ que puede usarse para tratar leucemia mieloide crónica y tumores del estroma gastrointestinal, y BEXXAR™ (yodo 131 tositumomab) que puede usarse para el tratamiento de linfoma no Hodgkin.

Los agentes antiangiogénicos a modo de ejemplo incluyen ERBITUX™ (IMC-C225), agentes inhibidores de KDR (receptor de dominio cinasa) (por ejemplo, anticuerpos y regiones de unión a antígeno que se unen específicamente al receptor de dominio cinasa), agentes anti-VEGF (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se

unen específicamente a VEGF, o receptores de VEGF solubles o una región de unión a ligando de los mismos) tales como AVASTIN™ o VEGF-TRAP™, y agentes de receptores anti-VEGF (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente al mismo), agentes inhibidores de EGFR (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente al mismo) tales como ABX-EGF (panitumumab), IRESSA™ (gefitinib), TARCEVA™ (erlotinib), agentes anti-Ang1 y anti-Ang2 (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a los mismos o a sus receptores, por ejemplo, Tie2/Tek) y agentes inhibidores anti-Tie2 cinasa (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a la misma). Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden incluir uno o más agentes (por ejemplo, anticuerpos, regiones de unión a antígeno o receptores solubles) que se unen específicamente y inhiben la actividad de factores de crecimiento, tales como antagonistas del factor de crecimiento de hepatocitos (HGF, también conocido como factor de dispersión) y anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a su receptor "c-met".

Otros agentes antiangiogénicos incluyen Campath, IL-8, B-FGF, antagonistas de Tek (Ceretti *et al.*, publicación estadounidense n.º 2003/0162712; patente estadounidense n.º 6.413.932), agentes anti-TWEAK (por ejemplo, anticuerpos que se unen específicamente o regiones de unión a antígeno, o antagonistas del receptor de TWEAK soluble; véase, Wiley, patente estadounidense n.º 6.727.225), dominio desintegrina de ADAM para antagonizar la unión de integrina a sus ligandos (Fanslow *et al.*, publicación estadounidense n.º 2002/0042368), anticuerpos anti-efrina y/o anti-receptor eph que se unen específicamente o regiones de unión a antígeno (patentes estadounidenses n.ºs 5.981.245; 5.728.813; 5.969.110; 6.596.852; 6.232.447; 6.057.124 y miembros de la familia de patentes de las mismas) y antagonistas anti-PDGF-BB (por ejemplo, anticuerpos que se unen específicamente o regiones de unión a antígeno) así como anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a ligandos de PDGF-BB, y agentes inhibidores de PDGFR cinasas (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a las mismas).

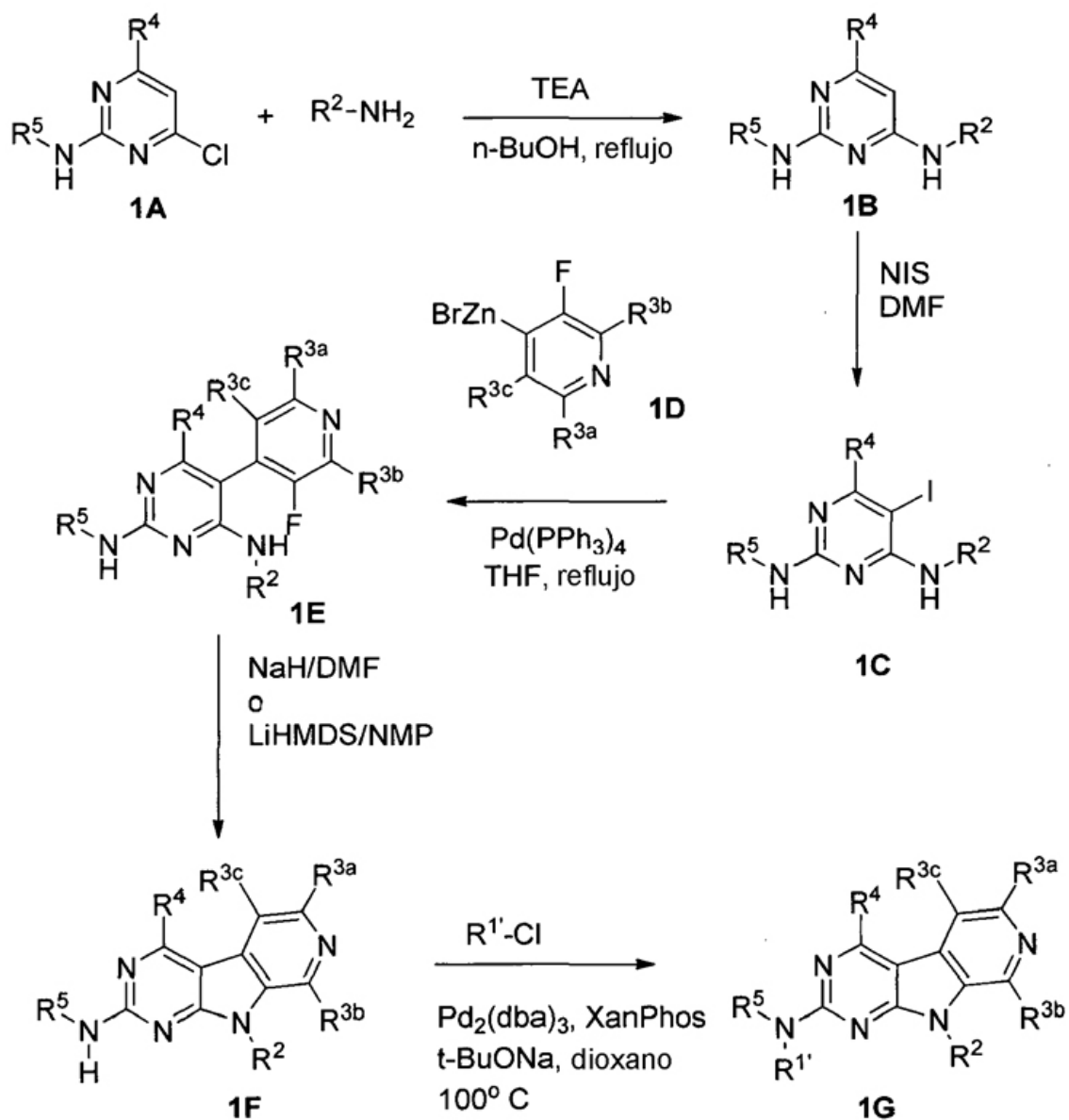
Los agentes antiangiogénicos/antitumorales adicionales incluyen: SD-7784 (Pfizer, EE.UU.); cilengitida (Merck KGaA, Alemania, documento EPO 770622); pegaptanib octasódico (Gilead Sciences, EE.UU.); Alphastatin (BioActa, R.U.); M-PGA (Celgene, EE.UU., documento US 5712291); ilomastat (Arriva, EE.UU., documento US 5892112); emaxanib (Pfizer, EE.UU., documento US 5792783); vatalanib (Novartis, Suiza); 2-metoxiestradiol (EntreMed, EE.UU.); TLC ELL-12 (Elan, Irlanda); acetato de anecortavo (Alcon, EE.UU.); AcM alfa-D148 (Amgen, EE.UU.); CEP-7055 (Cephalon, EE.UU.); AcM anti-Vn (Crucell, Países Bajos) DAC:antiangiogénico (ConjuChem, Canadá); angiocidina (InKine Pharmaceutical, EE.UU.); KM-2550 (Kyowa Hakko, Japón); SU-0879 (Pfizer, EE.UU.); CGP-79787 (Novartis, Suiza, documento EP 970070); tecnología ARGENT (Ariad, EE.UU.); YIGSR-Stealth (Johnson & Johnson, EE.UU.); fragmento de fibrinógeno-E (BioActa, R.U.); inhibidor de la angiogénesis (Trigen, R.U.); TBC-1635 (Encysive Pharmaceuticals, EE.UU.); SC-236 (Pfizer, EE.UU.); ABT-567 (Abbott, EE.UU.); metastatina (EntreMed, EE.UU.); inhibidor de la angiogénesis (Tripep, Suecia); maspina (Sosei, Japón); 2-metoxiestradiol (Oncology Sciences Corporation, EE.UU.); ER-68203-00 (IVAX, EE.UU.); Benefin (Lane Labs, EE.UU.); Tz-93 (Tsumura, Japón); TAN-1120 (Takeda, Japón); FR-111142 (Fujisawa, Japón, documento JP 02233610); factor plaquetario 4 (RepliGen, EE.UU., documento EP 407122); antagonista del factor de crecimiento endotelial vascular (Boreau, Dinamarca); terapia contra el cáncer (Universidad de Carolina del Sur, EE.UU.); bevacizumab (DCIp) (Genentech, EE.UU.); inhibidores de la angiogénesis (SUGEN, EE.UU.); XL 784 (Exelixis, EE.UU.); XL 647 (Exelixis, EE.UU.); AcM, integrina alfa5beta3, segunda generación (Applied Molecular Evolution, EE.UU. y MedImmune, EE.UU.); terapia génica, retinopatía (Oxford BioMedica, R.U.); clorhidrato de enzastaurina (USAN) (Lilly, EE.UU.); CEP 7055 (Cephalon, EE.UU. y Sanofi-Synthelabo, Francia); BC 1 (Instituto Genovés de Investigación del Cáncer, Italia); inhibidor de la angiogénesis (Alchemia, Australia); antagonista de VEGF (Regeneron, EE.UU.); agente antiangiogénico derivado de rBPI 21 y BPI (XOMA, EE.UU.); PI 88 (Progen, Australia); cilengitida (DCIp) (Merck KGaA, Alemania; Universidad Técnica de Múnich, Alemania, Fundación de Investigación y Clínica Scripps, EE.UU.); cetuximab (DCI) (Aventis, Francia); AVE 8062 (Ajinomoto, Japón); AS 1404 (Cancer Research Laboratory, Nueva Zelanda); SG 292 (Telios, EE.UU.); endostatina (Hospital Infantil de Boston, EE.UU.); ATN 161 (Attenuon, EE.UU.); ANGIOSTATINA (Hospital Infantil de Boston, EE.UU.); 2-metoxiestradiol (Hospital Infantil de Boston, EE.UU.); ZD 6474 (AstraZeneca, R.U.); ZD 6126 (Angiogene Pharmaceuticals, R.U.); PPI 2458 (Praecis, EE.UU.); AZD 9935 (AstraZeneca, R.U.); AZD 2171 (AstraZeneca, R.U.); vatalanib (DCIp) (Novartis, Suiza y Schering AG, Alemania); inhibidores de la ruta del factor tisular (EntreMed, EE.UU.); pegaptanib (DCIp) (Gilead Sciences, EE.UU.); xantorizol (Universidad de Yonsei, Corea del Sur); vacuna, a base de genes, VEGF-2 (Fundación de Investigación y Clínica Scripps, EE.UU.); SPV5.2 (Supratek, Canadá); SDX 103 (Universidad de California en San Diego, EE.UU.); PX 478 (ProIX, EE.UU.); METASTATINA (EntreMed, EE.UU.); troponina I (Universidad de Harvard, EE.UU.); SU 6668 (SUGEN, EE.UU.); OXI 4503 (OXIGENE, EE.UU.); o-guanidinas (Dimensional Pharmaceuticals, EE.UU.); motuporamina C (Universidad de la Columbia Británica, Canadá); CDP 791 (Celltech Group, R.U.); atiprimod (DCIp) (GlaxoSmithKline, R.U.); E 7820 (Eisai, Japón); CYC 381 (Universidad de Harvard, EE.UU.); AE 941 (Aeterna, Canadá); vacuna, angiogénesis (EntreMed, EE.UU.); inhibidor del activador de plasminógeno de tipo urocinasa (Dendreon, EE.UU.); oglufanida (DCIp) (Melmotte, EE.UU.); inhibidores de HIF-1alfa (Xenova, R.U.); CEP 5214 (Cephalon, EE.UU.); BAY RES 2622 (Bayer, Alemania); Angiocidin (InKine, EE.UU.); A6 (Angstrom, EE.UU.); KR 31372 (Instituto Coreano de Investigación de Tecnología Química, Corea del Sur); GW 2286 (GlaxoSmithKline, R.U.); EHT 0101 (ExonHit, Francia); CP 868596 (Pfizer, EE.UU.); CP 564959 (OSI, EE.UU.); CP 547632 (Pfizer, EE.UU.); 786034 (GlaxoSmithKline, R.U.); KRN 633 (Kirin Brewery, Japón); sistema de administración de fármacos, intraocular, 2-metoxiestradiol (EntreMed, EE.UU.); anginex (Universidad de Maastricht, Países Bajos y Universidad

de Minnesota, EE.UU.); ABT 510 (Abbott, EE.UU.); AAL 993 (Novartis, Suiza); VEGI (ProteomTech, EE.UU.); inhibidores del factor de necrosis tumoral-alfa (Instituto Nacional del Envejecimiento, EE.UU.); SU 11248 (Pfizer, EE.UU. y SUGEN EE.UU.); ABT 518 (Abbott, EE.UU.); YH16 (Yantai Rongchang, China); S-3APG (Hospital Infantil de Boston, EE.UU. y EntreMed, EE.UU.); AcM, KDR (ImClone Systems, EE.UU.); AcM, alfa5 beta1 (Protein Design, EE.UU.); inhibidor de KDR cinasa (Celltech Group, R.U. y Johnson & Johnson, EE.UU.); GFB 116 (Universidad del Sur de Florida, EE.UU. y Universidad de Yale, EE.UU.); CS 706 (Sankyo, Japón); profármaco de combretastatina A4 (Universidad Estatal de Arizona, EE.UU.); condroitinasa AC (IBEX, Canadá); BAY RES 2690 (Bayer, Alemania); AGM 1470 (Universidad de Harvard, EE.UU., Takeda, Japón y TAP, EE.UU.); AG 13925 (Agouron, EE.UU.); tetratiomolibdato (Universidad de Michigan, EE.UU.); GCS 100 (Universidad Estatal de Wayne, EE.UU.) CV 247 (Ivy Medical, R.U.); CKD 732 (Chong Kun Dang, Corea del Sur); AcM, factor de crecimiento endotelial vascular (Xenova, R.U.); irsogladina (DCI) (Nippon Shinyaku, Japón); RG 13577 (Aventis, Francia); WX 360 (Wilex, Alemania); escualamina (DCIp) (Genaera, EE.UU.); RPI 4610 (Sirna, EE.UU.); terapia contra el cáncer (Marinova, Australia); inhibidores de heparanasa (InSight, Israel); KL 3106 (Kolon, Corea del Sur); Honokiol (Universidad de Emory, EE.UU.); ZK CDK (Schering AG, Alemania); ZK Angio (Schering AG, Alemania); ZK 229561 (Novartis, Suiza y Schering AG, Alemania); XMP 300 (XOMA, EE.UU.); VGA 1102 (Taisho, Japón); moduladores del receptor de VEGF (Pharmacopeia, EE.UU.); antagonistas de VE-cadherina-2 (ImClone Systems, EE.UU.); vasostatina (Institutos Nacionales de Salud, EE.UU.); vacuna, Flk-1 (ImClone Systems, EE.UU.); TZ 93 (Tsumura, Japón); tumstatina (Hospital Beth Israel, EE.UU.); FLT1 soluble truncado (receptor 1 del factor de crecimiento endotelial vascular) (Merck & Co, EE.UU.); ligandos de Tie-2 (Regeneron, EE.UU.); e inhibidor de trombospondina 1 (Fundación Allegheny sobre Salud, Educación e Investigación, EE.UU.).

Alternativamente, los presentes compuestos también pueden usarse en coterapias con otros agentes antineoplásicos, tales como antagonistas de VEGF, otros inhibidores de cinasas incluyendo inhibidores de p38, inhibidores de aurora cinasa, inhibidores de c-met, inhibidores de KDR, inhibidores de EGF e inhibidores de CDK, inhibidores de TNF, inhibidores de metaloproteinasas de la matriz (MMP), inhibidores de COX-2 incluyendo celecoxib, AINE o inhibidores de $\alpha_v\beta_3$.

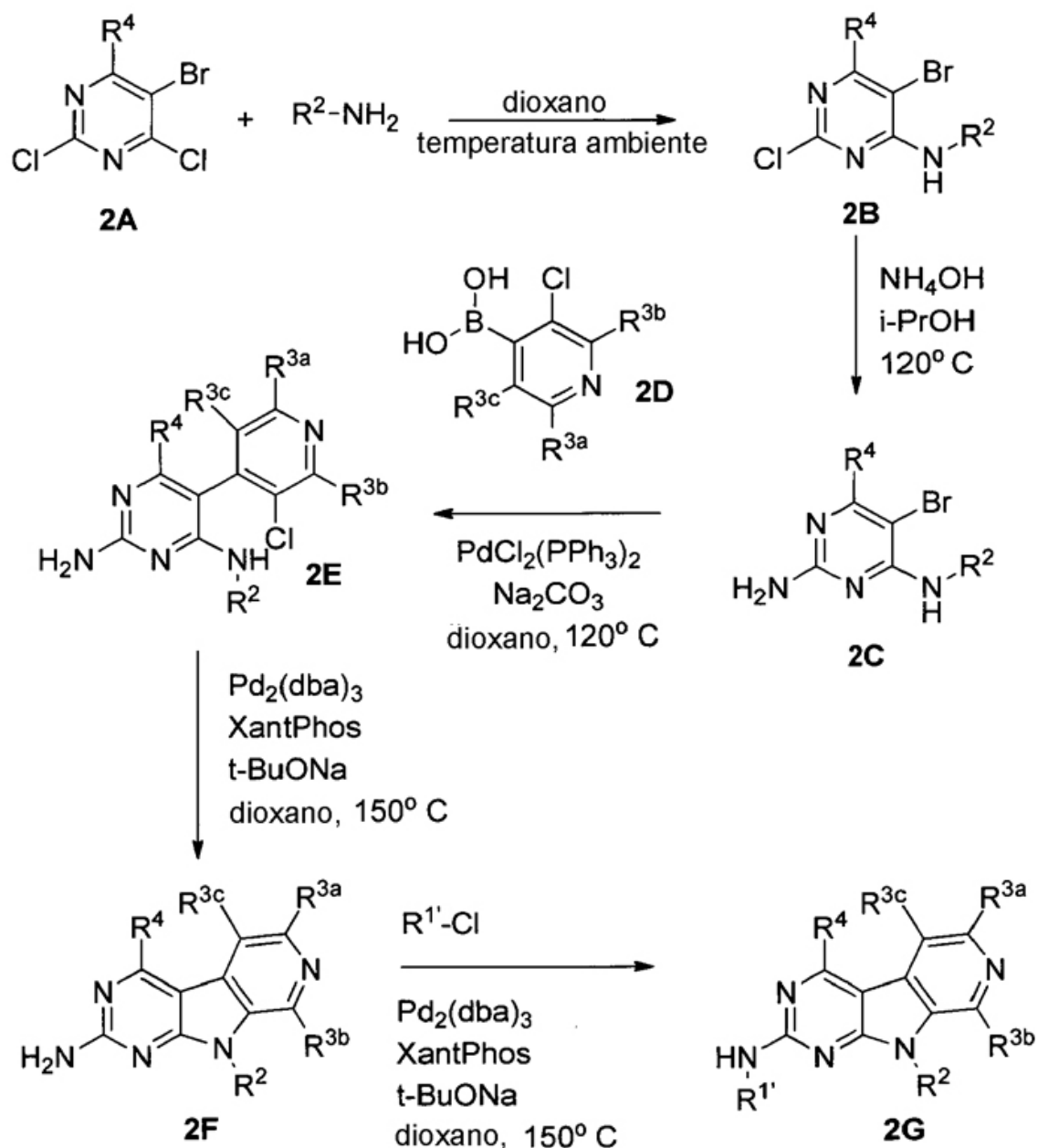
Los compuestos de la invención pueden prepararse usando las rutas de síntesis generales mostradas en los siguientes esquemas y descritas más completamente en los ejemplos.

Esquema 1



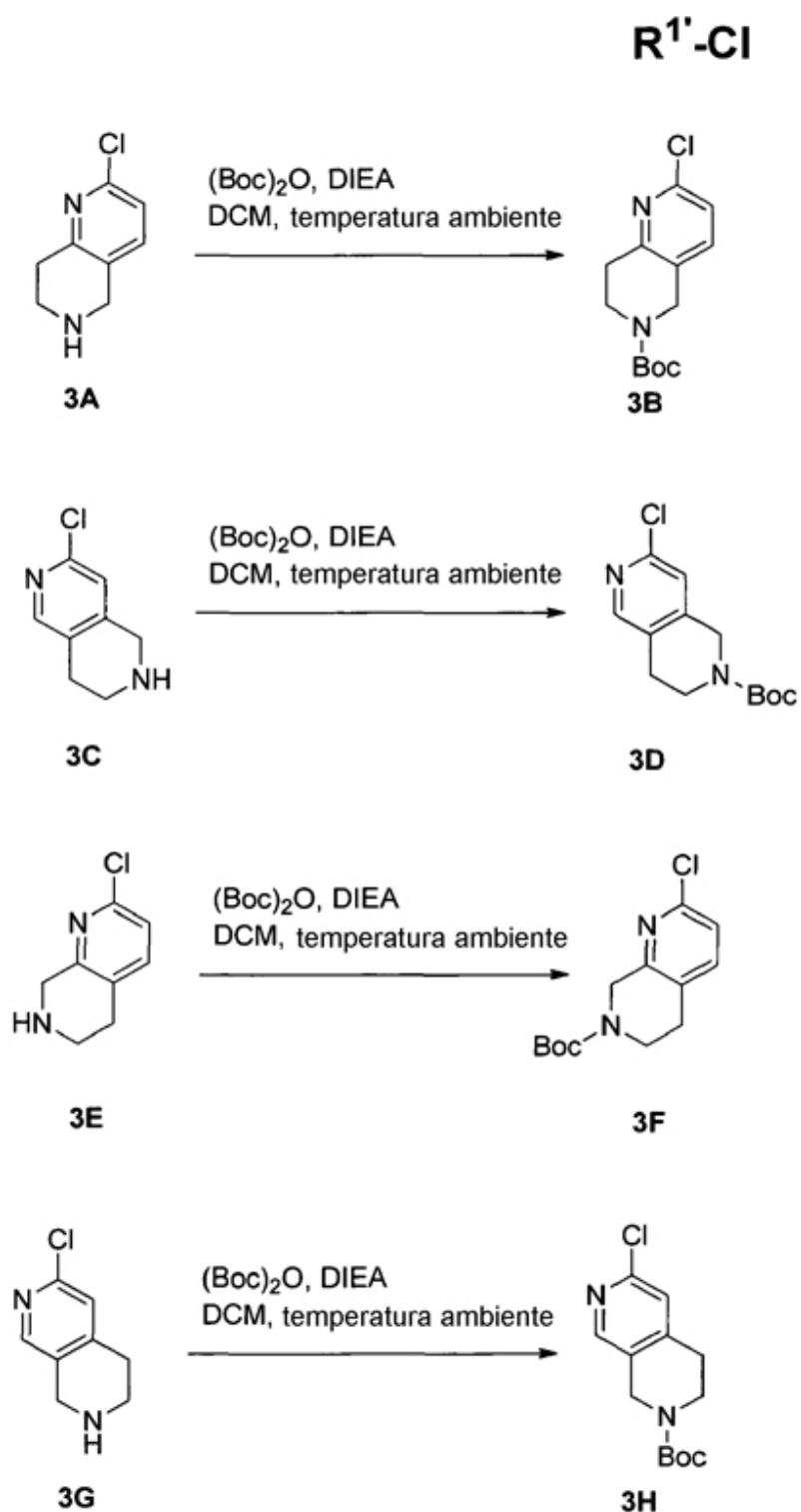
El esquema 1 ilustra cómo pueden prepararse los compuestos de la invención partiendo de la cloropirimidina 1A. La reacción de la cloropirimidina 1A con una amina apropiada proporciona la diaminopirimidina 1B que puede yodarse para formar 1C con N-yodosuccinimida. La yodopirimidina 1C puede hacerse reaccionar con el reactivo de zinc 1D apropiado para formar el producto intermedio bicíclico no condensado 1E que entonces puede ciclarse para formar el reactivo 1F útil. La reacción de 1F con precursores o grupos R¹ protegidos y clorosustituidos adecuados (véase el esquema 3) puede usarse para convertir 1F en 1G que entonces puede convertirse en diversos compuestos de la invención tal como se muestra en el esquema 4.

Esquema 2



El esquema 2 proporciona una ruta alternativa que muestra cómo pueden prepararse los compuestos de la invención partiendo de la bromodichloropirimidina 2A. La reacción de la bromodichloropirimidina 2A con una amina apropiada proporciona la aminobromocloropirimidina 2B que puede convertirse en la diaminobromopirimidina 2C mediante reacción con hidróxido de amonio en isopropanol. La diaminobromopirimidina 2C puede hacerse reaccionar con el reactivo de ácido borónico 2D para formar el producto intermedio bicíclico no condensado 2E que entonces puede ciclarse para formar el reactivo 2F útil. La reacción de 2F con precursores o grupos R¹ protegidos y clorosustituídos adecuados (véase el esquema 3) puede usarse para convertir 2F en 2G que entonces puede convertirse en diversos compuestos de la invención tal como se muestra en el esquema 4.

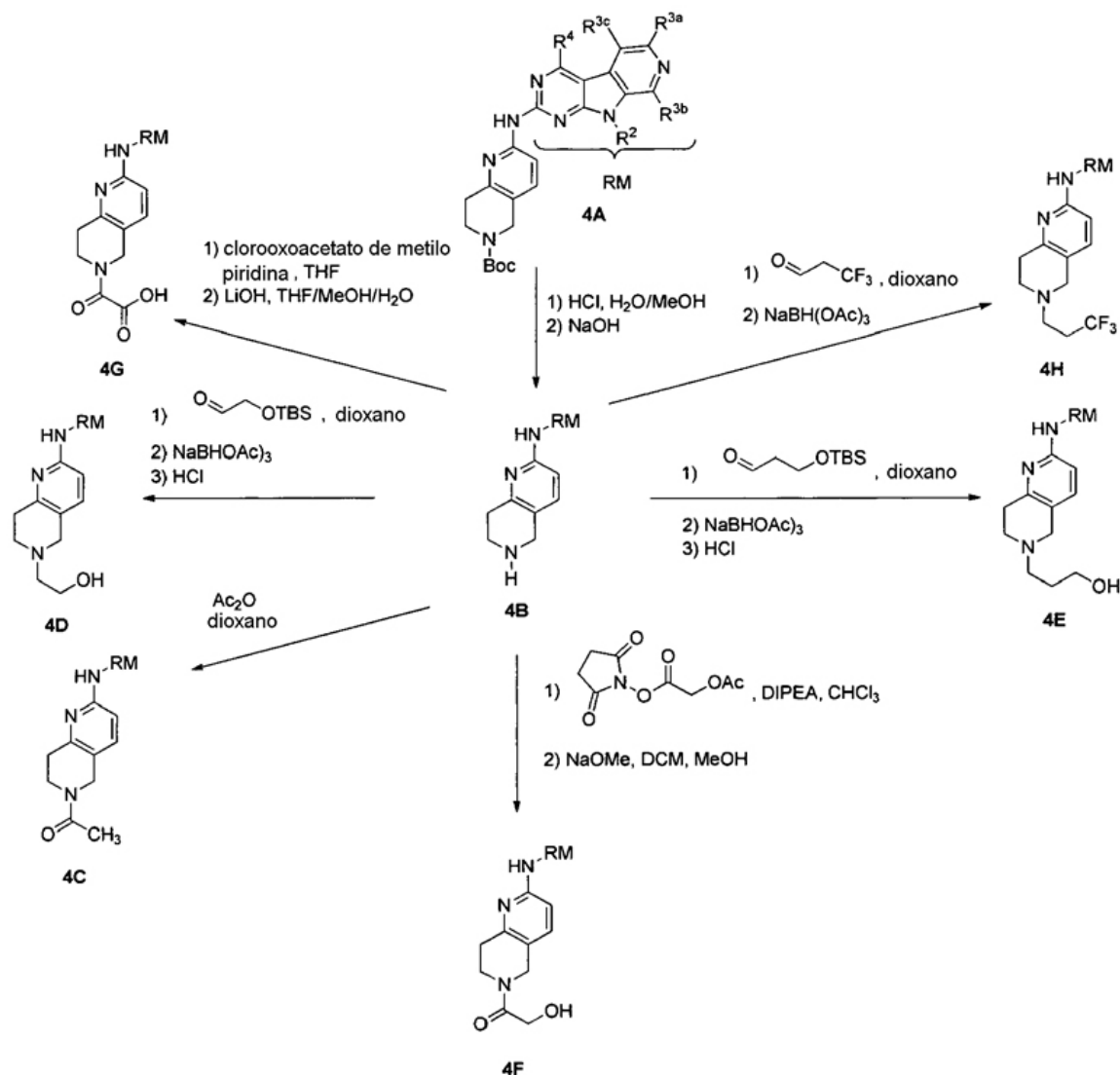
Esquema 3



El esquema 3 muestra cómo pueden prepararse diversos compuestos R^{1'}-Cl protegidos con Boc a partir de la amina de partida. Los compuestos clorosustituídos protegidos con Boc 3B, 3D, 3F y 3H son reactivos útiles para preparar compuestos de la invención tal como se muestra en los esquemas 1 y 2.

5

Esquema 4



El esquema 4 muestra cómo puede desprotegerse el compuesto protegido con Boc 4A preparado a partir del compuesto con cloro protegido con Boc 3B y 1F (véase el esquema 1) para formar 4B. El compuesto 4B desprotegido puede usarse para preparar una amplia variedad de derivados tal como se muestra en el esquema 4. Por ejemplo, puede usarse la reacción de 4B con anhídrido acético para preparar 4C. De manera similar, puede hacerse reaccionar 4B con (t-butyldimetilsililoxy)acetaldehído y (t-butyldimetilsililoxy)propanal disponibles comercialmente y entonces reducirse para formar 4D y 4E, respectivamente. Tal como se describe en el ejemplo 5, pueden hacerse reaccionar compuestos tales como 4B con 2-acetoxiacetato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo para formar 4F tras tratamiento con metóxido de sodio. También puede usarse 4B para formar compuestos tales como 4G mediante tratamiento con cloroacetato de metilo seguido por reacción con LiOH en una mezcla de tetrahidrofurano, metanol y agua. Como ejemplo final, pero no exhaustivo, pueden tratarse compuestos tales como 4B con reactivos tales como 3,3,3-trifluoropropanal disponible comercialmente y entonces reducirse para formar compuestos de trifluorometilo tales como 4H. Pueden prepararse otros compuestos diversos a partir del compuesto 4B. Por ejemplo, puede hacerse reaccionar un reactivo tal como un cloroformiato de alquilo, por ejemplo cloroformiato de etilo, con el compuesto 4B desprotegido para producir compuestos en los que R⁶ es -C(=O)-O- (alquilo C₁-C₆).

La invención se describe además mediante referencia a los siguientes ejemplos, que pretenden ejemplificar la invención reivindicada pero no limitarla de ningún modo.

Ejemplos

A menos que se establezca de otro modo, todos los materiales de partida se obtuvieron de fuentes comerciales tales como Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, o se obtuvieron usando procedimientos de la bibliografía.

Normalmente se adquirieron los espectros de ^1H -RMN en un sistema de espectrómetro Avance III 500 de Bruker (Bruker, Billerica, MA) que funcionaba a una frecuencia de ^1H de 500,13 MHz, equipado con una sonda PABBI de 5 mm de Bruker con un gradiente en el eje z; o en un espectrómetro Avance II 400 de Bruker que funcionaba a una frecuencia de ^1H de 400,23 MHz, equipado con una sonda PABBO de 5 mm de Bruker con un gradiente en el eje z. Normalmente se disolvieron las muestras en 500 μl de DMSO- d_6 , CD_3OD , CDCl_3 u otro disolvente para RMN deuterado para el análisis de RMN. Los desplazamientos químicos de ^1H hacen referencia a las señales de disolvente residuales de DMSO- d_6 a δ 2,50, CD_3OD a δ 3,30 u otros disolventes de referencia, o pueden hacer referencia a tetrametilsilano. Se tabularon los picos significativos e incluyen normalmente: número de protones, multiplicidad (s, singlete; d, doblete; dd, doblete de dobletes; t, triplete; q, cuartete; m, multiplete; s a, singlete ancho) y constante(s) de acoplamiento en hercios.

Normalmente se registraron los espectros de masas de electroionización (EI) en un espectrómetro de masas de CL-EM de cuadrupolo 6140 de Agilent Technologies. Los resultados de la espectrometría de masas se notifican como la razón de masa con respecto a carga, algunas veces seguido por la abundancia relativa de cada ion (entre paréntesis).

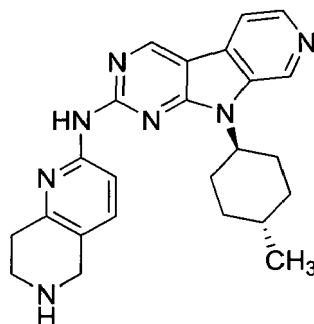
Se usan las siguientes abreviaturas para referirse a diversos reactivos y disolventes:

20	Ac_2O	Anhídrido acético
	AcOH	Ácido acético
	ATP	Adenosina trifosfato
25	BSA	Albúmina sérica bovina
	n-BuLi	n-butil-litio
30	DCM	Diclorometano
	DMEM	Medio de Eagle modificado por Dulbecco
	DMF	N,N-Dimetilformamida
35	DMSO	Dimetilsulfóxido
	DTT	Ditiotreitol
40	EDC	Clorhidrato N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida
	EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
	EGTA	Ácido etilenglicol-bis(2-aminoetil éter)-N,N,N',N'-tetraacético
45	EtOAc	Acetato de etilo
	EtOH	Etanol
50	HPLC-EM	Cromatografía de líquidos de alta resolución-espectrometría de masas
	HTS	Selección de alto rendimiento
	HTRF	Fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo
55	CL-EM	Cromatografía de líquidos/espectrometría de masas
	LiHMDS	bis(Trimetilsilil)amiduro de litio
60	MeOH	Metanol
	NIS	N-Yodosuccinimida
	RPMI-1640	Un medio de crecimiento celular desarrollado en el Instituto Roswell Park Memorial
65	TBS	t-Butildimetilsililo

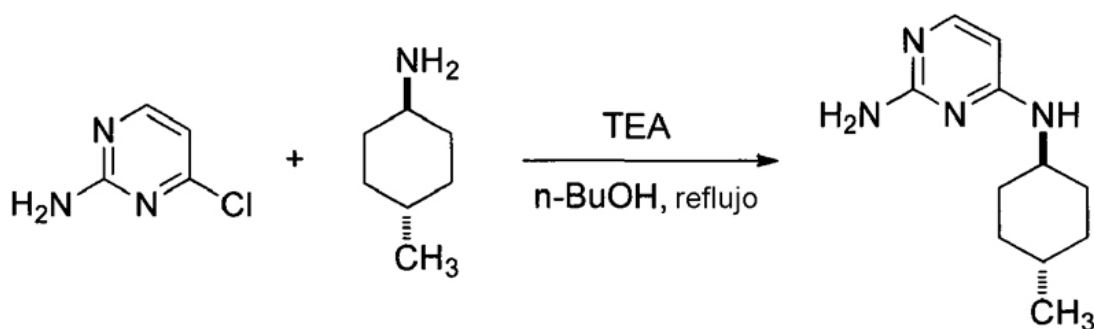
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano

Preparación de los ejemplos

- 10 Ejemplo 1. 9-((1*r*,4*r*)-4-Metilciclohexil)-N-(5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-amina

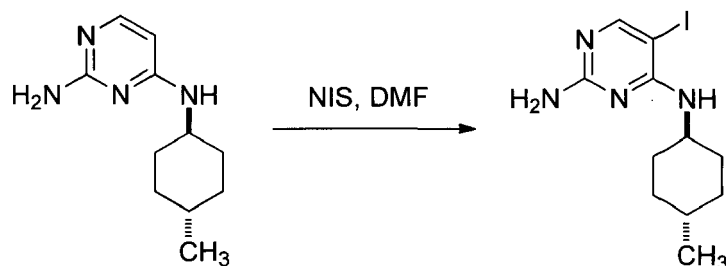


1



15 Síntesis de *N*⁴-((1*r*,4*r*)-4-metilciclohexil)piridin-2,4-diamina.

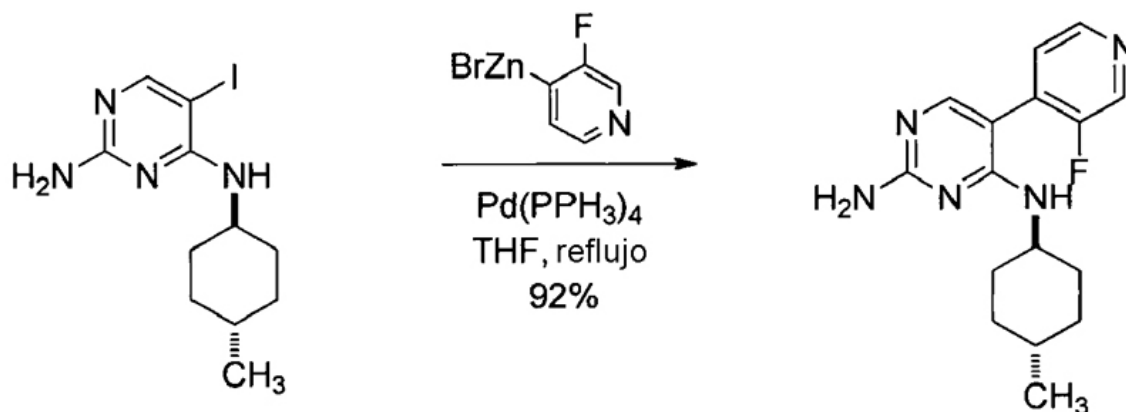
Se mezclaron entre sí 4-cloropiridin-2-amina (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) (1000 g, 7,72 mol, 1,0 eq.), clorhidrato de *trans*-4-metilciclohexilamina (disponible comercialmente de TCI America, M1780) (1500 g, 10,03 mol, 1,3 eq.) y TEA (3,23 l, 23,2 mol, 3,0 eq.) en *n*-butanol (8 l). Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 36 horas y se monitorizó usando CL-EM. Tras completarse, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (8 l) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 l). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida dando el compuesto del título (1770 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



30 Síntesis de 5-yodo-*N*⁴-((1*r*,4*r*)-4-metilciclohexil)piridin-2,4-diamina. Se disolvió *N*⁴-((1*r*,4*r*)-4-metilciclohexil)piridin-2,4-diamina (1770 g, 8,58 mol, 1,0 eq.) en DMF anhidra (8 l). A esta disolución bajo atmósfera de N₂ a 10°C se le añadió NIS (1,93 kg, 8,58 mol, 1,0 eq.) en porciones a lo largo de 10 minutos. Tras completarse la adición, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se monitorizó la reacción usando CL-EM. Tras completarse, se enfrió la mezcla de reacción usando un baño de hielo, se extinguió con carbonato de sodio acuoso saturado (5 l) y se extrajo con EtOAc (2 x 15 l). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con carbonato de sodio acuoso saturado (2 x 5 l), agua (3 x 2 l), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. Se

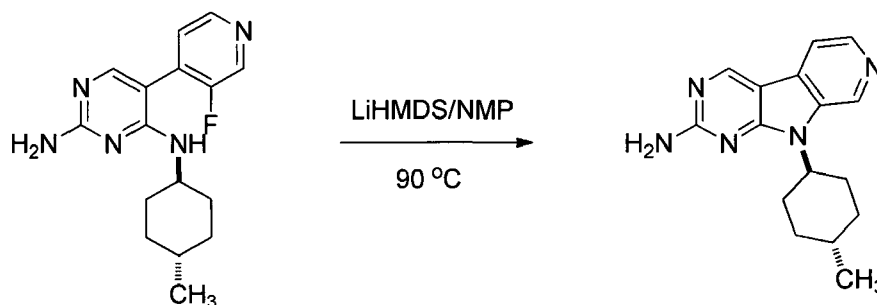
purificó el residuo usando cromatografía en columna eluyendo con EtOAc a del 25% al 40% en hexanos proporcionando el compuesto del título (1,47 kg, 57% a lo largo de dos etapas).

^1H -RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,85 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 0,98 (1H, dd, $J = 12,9, 2,7$ Hz), 1,41 - 1,27 (3H, m), 1,66 (2H, d, $J = 12,3$ Hz), 1,78 (2H, d, $J = 12,3$ Hz), 3,85 (1H, m), 5,48 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,16 (2H, s a), 7,86 (1H, s) ppm; EM m/z : 333 ($M+1$).



Síntesis de 5-(3-fluoropiridin-4-il)- N^4 -((1r,4r)-4-metilciclohexil)pirimidin-2,4-diamina. A una disolución de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) (997 ml, 5,87 mol, 3 eq.) en THF anhidro (6 l) bajo atmósfera de N_2 a 0°C , se le añadió $n\text{-BuLi}$ (2,5 M en hexanos, 2,35 l, 5,87 mol, 3 eq.) por medio de un embudo de adición a lo largo de 30 minutos. Tras completarse la adición, se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 1 hora. Se enfrió la mezcla de reacción hasta -74°C (baño de hielo seco/acetona) y se añadió una disolución de 3-fluoropiridina (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) (561 g, 5,773 mol, 2,95 eq.) en THF anhidro (500 ml) a lo largo de 15 minutos manteniendo la temperatura por debajo de -63°C . Tras completarse la adición, se agitó la mezcla de reacción a -74°C durante 2 horas adicionales. Entonces se añadió gota a gota una disolución de ZnBr_2 (1422 g, 6,32 mol, 3,22 eq.) en THF anhidro (3 l) a lo largo de 35 minutos manteniendo la temperatura por debajo de -60°C . Tras completarse la adición, se retiró el baño frío y se permitió que la mezcla de reacción se calentase hasta temperatura ambiente. Entonces se añadió 5-yodo- N^4 -((1r,4r)-4-metilciclohexil)pirimidin-2,4-diamina (650 g, 1,95 mol, 1,0 eq.) en una porción seguido por $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (113 g, 97,8 mmol, 0,05 eq.). Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante la noche y se monitorizó usando CL-EM. Tras completarse, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se extinguió con NaHCO_3 acuoso saturado (6 l) y se extrajo con EtOAc (10 l x 2). Se lavaron los extractos orgánicos con NaHCO_3 saturado (2,5 l x 2) y salmuera (2,5 l) y entonces se concentraron a vacío. Se disolvió el residuo en HCl 2 N (2,5 l) y se lavó con DCM (1,25 l x 3). Se ajustó la fase acuosa a pH 10-12 mediante la adición de NaOH 4 N acuoso y se extrajo con DCM (1,5 l x 3). Se lavaron los extractos orgánicos con agua (1,25 l x 2), se secaron y se concentraron dando el compuesto del título (540 g, 92%).

^1H -RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,85 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 0,98 (1H, dd, $J = 12,9, 2,7$ Hz), 1,30 - 1,18 (3H, m), 1,64 (2H, d, $J = 12,3$ Hz), 1,74 (2H, d, $J = 11,7$ Hz), 3,96 (1H, m), 5,00 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,24 (2H, s a), 7,35 (1H, dd, $J = 6,6, 4,4$ Hz), 7,58 (1H, s), 8,37 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 8,50 (1H, d, $J = 6,6$ Hz) ppm.

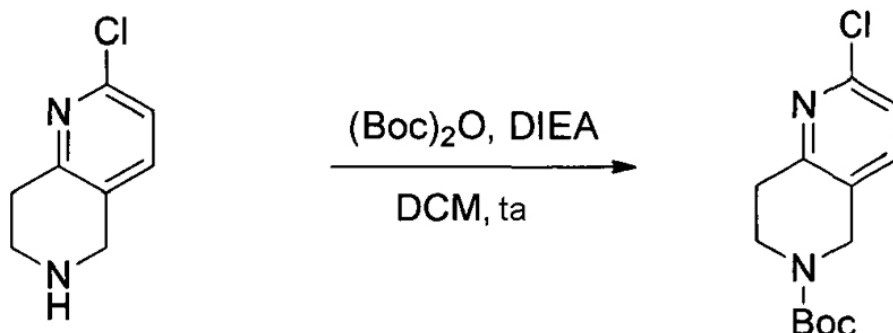


Síntesis de 9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina. A una disolución de 5-(3-fluoropiridin-4-il)- N^4 -((1r,4r)-4-metilciclohexil)pirimidin-2,4-diamina (854 g, 2,84 mol, 1,0 eq.) en 1-metil-2-pirrolidinona anhidra (8 l) bajo atmósfera de N_2 a temperatura ambiente, se le añadió LiHMDS (1,0 M en tolueno, 8,5 l, 8,5 mol, 3,0 eq.) a lo largo de 30 minutos. Tras completarse la adición, se calentó la mezcla de reacción a 90°C durante la noche y se monitorizó usando CL-EM. Tras completarse, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se extinguió con agua fría con hielo (10 l) y se extrajo con EtOAc (12 l). Se lavó la fase orgánica con NaHCO_3 acuoso saturado (4 l x 2) y agua (2 l x 3). Se combinaron las fases acuosas y se sometieron a retroextracción con EtOAc (15 l x 2). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. Se suspendió el sólido así obtenido en DCM (2,5 l) y se agitó usando un

evaporador rotatorio durante 30 minutos. Se recogió el sólido mediante filtración, se lavó con DCM y se secó proporcionando el compuesto del título (400 g). Se purificaron las aguas madre mediante cromatografía en columna (eluyendo con DCM/MeOH = 50:1) proporcionando, tras triturar con DCM (750 ml), compuesto del título adicional (277 g, total: 677 g, rendimiento: 84%).

^1H -RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,02 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,33-1,20 (m, 2H), 1,67-1,60 (m, 2H), 1,95-1,84 (m, 4H), 1,58-1,45 (m, 2H), 4,87-4,77 (m, 1H), 7,94 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,96 (s, 1H) ppm; EM m/z: 282,0 ($M+1$).

5

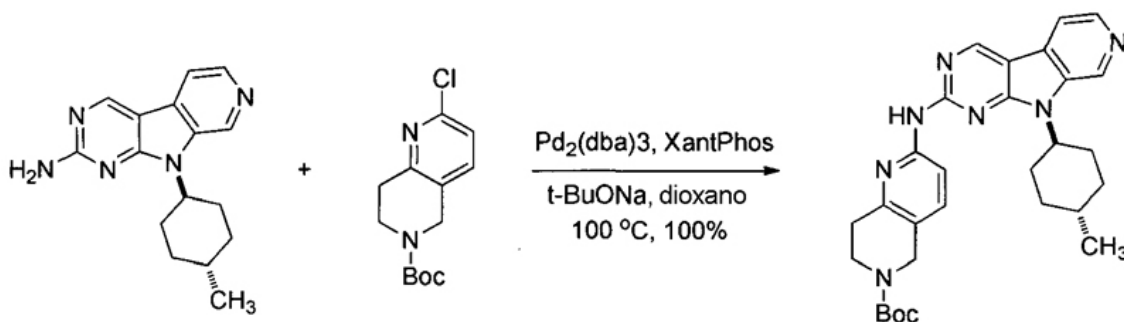


Síntesis de 2-cloro-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de terc-butilo. A una suspensión de clorhidrato de 2-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina (106,1 g, 517 mmol, disponible comercialmente de D-L Chiral Chemicals, ST-0143) y N,N-diisopropiletilamina (80 g, 108 ml, 621 mmol, 1,2 eq.) en DCM (1 l) se le añadió una disolución de dicarbonato de di-terc-butilo (119 g, 543 mmol, 1,05 eq.) en DCM (100 ml) por medio de un embudo de adición en el plazo de 1 h. La mezcla de reacción se convirtió en una disolución transparente y se agitó la disolución así obtenida a temperatura ambiente durante una hora adicional y se monitorizó usando CL-EM. Tras completarse, se concentró la mezcla de reacción. Se disolvió el residuo en EtOAc (1 l) y se lavó con agua (3 x 300 ml), se lavó con salmuera (300 ml) y se secó sobre MgSO_4 . Se evaporó el disolvente a vacío dando el compuesto del título como un sólido blanquecino (139 g, rendimiento: 100%).

10

15

^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1,49 (9H, s), 2,97 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,73 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,57 (2H, s), 7,17 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,38 (1H, d, J = 8,0 Hz) ppm; CL-EM m/z: 269 ($M+1$).



20

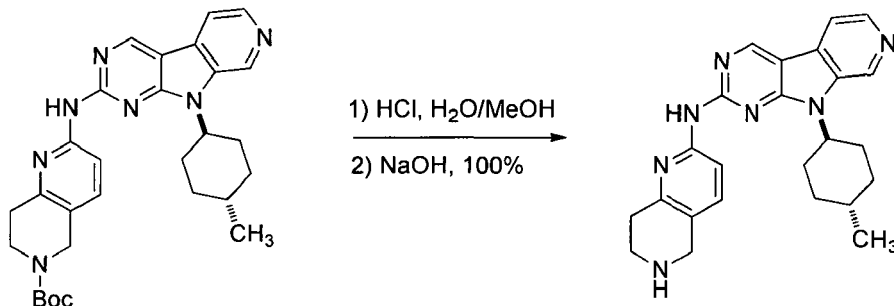
Síntesis de 2-((9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de terc-butilo. A una disolución de 9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amino (2,81 g, 10 mmol) en 1,4-dioxano (45 ml) se le añadieron 2-cloro-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de terc-butilo (2,57 g, 9,55 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxaneno (231 mg, 0,40 mmol) y t-butoxido de sodio (1,44 g, 15 mmol). Se burbujeó argón a través de la mezcla durante 10 minutos. Se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (183 mg, 0,20 mmol), y se burbujeó de nuevo argón a través de la mezcla durante 5 minutos. Se agitó la mezcla de reacción así obtenida a 100°C durante 3 horas, tras lo cual el análisis de HPLC-EM indicó que la reacción era completa. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 40°C y se diluyó con DCM (90 ml) y se trató con Si-triamina (gel de sílice funcionalizado, de Silicycle, FR31017TR130B) (2,8 g) durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió adyuvante de filtración 545 de la marca Celite® (6 g), y se filtró la mezcla con un embudo de vidrio sinterizado y se enjuagó la fase sólida con DCM (100 ml). Se concentró el filtrado hasta 25 ml en un evaporador rotatorio y se diluyó con una mezcla de EtOAc y hexano (20 ml, 4:1). Se agitó la suspensión espesa resultante a temperatura ambiente durante 5 horas. Se recogió el sólido mediante filtración, se lavó con una mezcla de EtOAc y hexano (20 ml, 1:1) y se secó al aire durante unas cuantas horas proporcionando el compuesto del título como un sólido blanquecino (4,90 g, rendimiento del 100%).

25

30

35

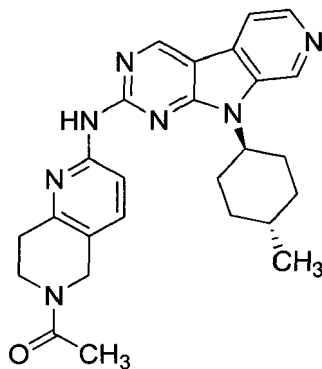
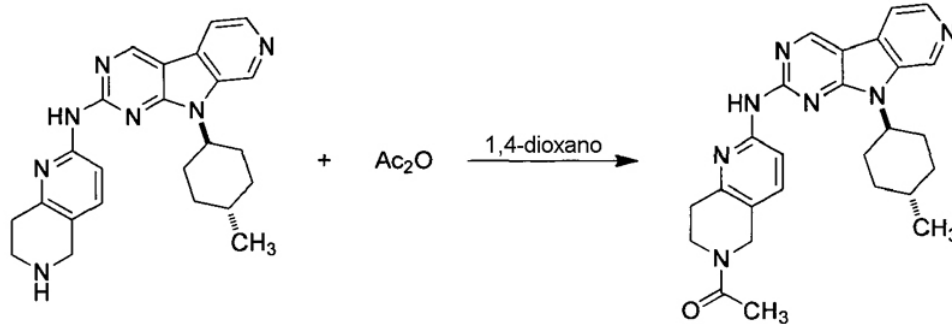
¹H-RMN (500 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 1,06 (3H, d, *J* = 6,4 Hz), 1,34 - 1,22 (2H, m), 1,48 (9H, s), 1,67 (1H, s. a.), 2,02 - 1,93 (4H, m), 2,63 (2H, dq, *J* = 3,1, 12,8 Hz), 2,88 (2H, t, *J* = 5,7 Hz), 3,74 (2H, t, *J* = 6,0 Hz), 4,57 (2H, s), 7,51 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,85 (1H, d, *J* = 5,1 Hz), 8,10 (1H, s. a.), 8,42 (1H, d, *J* = 8,3 Hz), 8,46 (1H, d, *J* = 4,9 Hz), 8,97 (1H, s), 9,10 (1H, s) ppm; CL-EM *m/z*: 514(M+1).

**1**

Síntesis de 9-((1*r*,4*r*)-4-metilciclohexil)-N-(5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (**1**). A una suspensión de 2-((9-((1*r*,4*r*)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de terc-butilo: 9-((1*r*,4*r*)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (4,65 g, 9,05 mmol) en MeOH (30 ml) se le añadieron HCl concentrado (6,74 ml) y agua (14 ml). Se agitó la mezcla así obtenida a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió NaOH al 50% en agua (4,8 ml) a 0°C a la mezcla de reacción para ajustar el valor de pH a 9. Se recogió mediante filtración el sólido amarillo precipitado, se enjuagó con agua (25 ml) y se secó al aire durante 3 días dando el compuesto del título (3,75 g, 100%).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,07 (3H, d, *J* = 6,5 Hz), 1,29 - 1,25 (3H, m), 2,00 - 1,95 (3H, m), 2,02 (2H, s), 2,69 - 2,53 (2H, m), 2,89 (2H, t, *J* = 6,0 Hz), 3,26 (2H, t, *J* = 6,0 Hz), 4,04 (2H, s), 4,71 (1H, m, *J* = 12,8, 12,8 Hz), 7,41 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,84 (1H, d, *J* = 6,1 Hz), 7,84 (1H, d, *J* = 6,1 Hz), 8,03 (1H, s), 8,34 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 8,50 (1H, d, *J* = 5,3 Hz), 8,96 (1H, s), 9,08 (1H, s) ppm; CL-EM *m/z*: 414 (M+1).

Ejemplo 2. 1-(2-((9-((1*r*,4*r*)-4-Metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)etanona

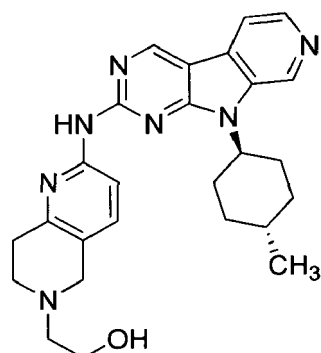
**2****1****2**

Síntesis de 1-(2-((9-((1*r*,4*r*)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-

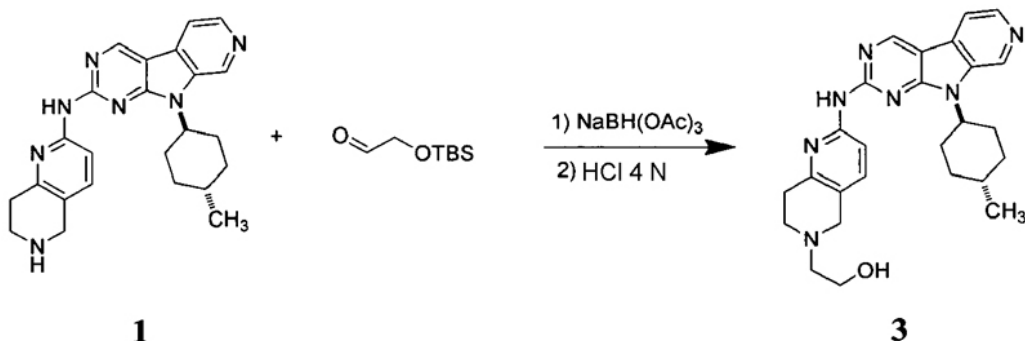
naftiridin-6(5H)-il)etanona (2). A una disolución enfriada con hielo con agitación de 9-((1*r*,4*r*)-4-metilciclohexil)-N-(5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina (1) (90 mg, 0,22 mmol) en 3 ml de 1,4-dioxano se le añadió anhídrido acético (33,3 mg, 0,33 mmol). Tras agitar durante 10 minutos, se añadieron 20 ml de DCM y 10 ml de agua. Se lavó la disolución resultante secuencialmente con disolución acuosa saturada de NaHCO₃, agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se evaporó a vacío. Se purificó el residuo mediante CL preparativa dando el compuesto del título (50 mg, 50%).

¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,10 (3H, d, *J* = 6,46 Hz) 1,31 - 1,43 (2H, m) 1,70-1,80 (1H, s. a.) 2,00 - 2,09 (4H, m) 2,27 (3H, d, *J* = 7,24 Hz) 2,67 - 2,79 (2H, m) 3,10 (1H, t, *J* = 6,16 Hz) 3,15 - 3,22 (1H, m) 3,98 (2H, dt, *J* = 13,16, 6,04 Hz) 4,79 - 4,84 (2H, m) 4,91-5,00 (1H, m) 7,90 - 7,98 (2H, m) 8,61 - 8,65 (2H, m) 9,40 - 9,41 (1H, m) 9,62 (1H, d, *J* = 2,74 Hz) ppm; CL-EM m/z: 456 (M+1).

Ejemplo 3. 2-(2-((9-((1*r*,4*r*)-4-Metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)etanol



3



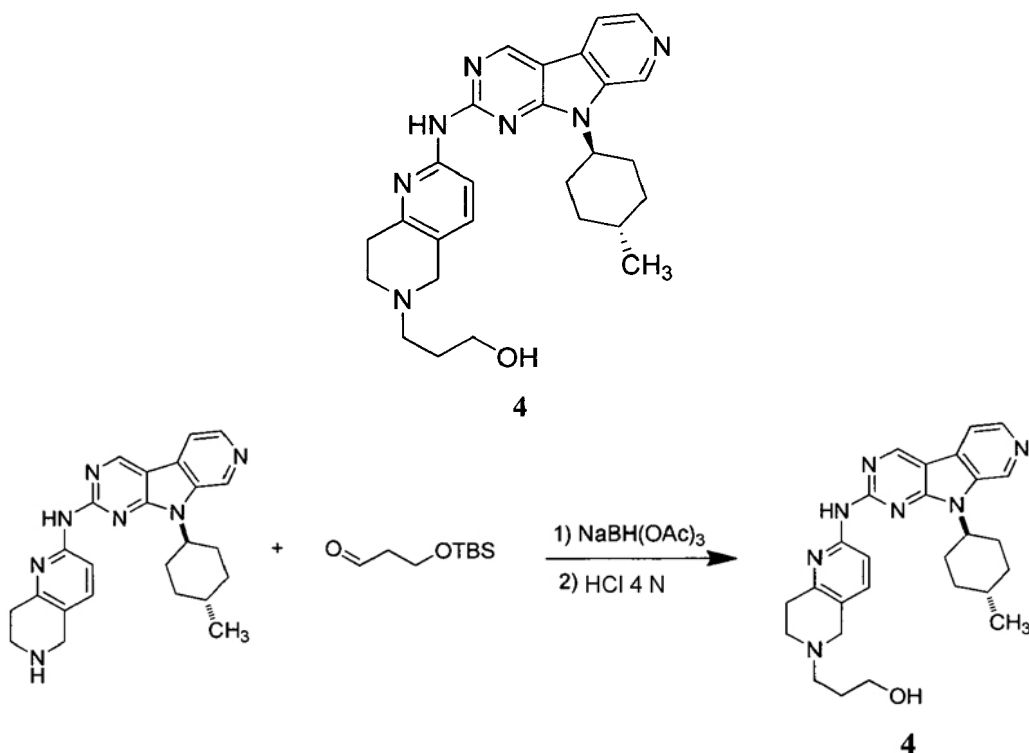
1

3

Síntesis de 2-(2-((9-((1*r*,4*r*)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)etanol (3). Se agitó una suspensión espesa de 9-((1*r*,4*r*)-4-metilciclohexil)-N-(5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina (1) (50 mg, 0,12 mmol) y (terc-butyldimetilsililo)acetaldehído (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) (31,6 mg, 0,18 mmol) en 3 ml de 1,4-dioxano durante 5 minutos y entonces se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) (77 mg, 0,363 mmol). Tras agitar durante 10 minutos, se añadió DCM (30 ml) a la mezcla de reacción. Se lavó la disolución resultante secuencialmente con disolución acuosa saturada de NaHCO₃, agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se evaporó a vacío dando el alcohol protegido con TBS intermedio (CL-EM m/z: 572 (M+1)). Se trató el alcohol protegido con TBS con 3 ml de HCl 4 N/dioxano para eliminar el grupo TBS. Tras 30 minutos, se concentró la reacción y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con disolución de NH₃ a del 0 al 20% / MeOH 2 N en DCM dando el compuesto del título (38 mg, rendimiento del 68%).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,09 (3H, d, *J* = 6,65 Hz) 1,24 - 1,36 (2H, m) 1,56 - 1,73 (3H, m) 1,96 - 2,06 (4H, m) 2,63 (2H, qd, *J* = 12,88, 3,81 Hz) 2,81 (2H, t, *J* = 5,38 Hz) 2,94 - 3,04 (4H, m) 3,73 - 3,80 (4H, m) 4,70 - 4,79 (1H, m) 7,44 (1H, m, *J* = 8,61 Hz) 7,86 (1H, dd, *J* = 5,18, 1,08 Hz) 8,08 (1H, s) 8,37 (1H, m, *J* = 8,41 Hz) 8,53 (1H, d, *J* = 5,28 Hz) 8,97 - 9,00 (1H, m) 9,10 - 9,12 (1H, m) ppm; CL-EM m/z: 458 (M+1).

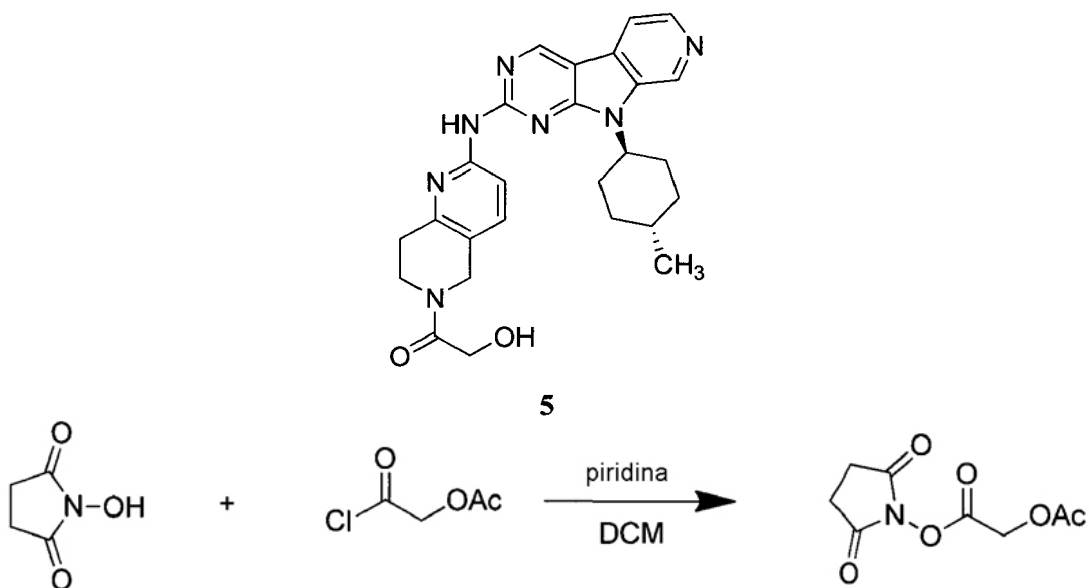
Ejemplo 4. 3-(2-((9-((1*r*,4*r*)-4-Metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)propan-1-ol



- 5 Síntesis de 3-(2-((9-((1*r*,4*r*)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)propan-1-ol (4). Se preparó el compuesto del título (4) a partir de 9-((1*r*,4*r*)-4-metilciclohexil)-N-(5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (1) usando una química similar a la descrita en el ejemplo 3 usando (terc-butildimetilsililo)propanal (disponible comercialmente de ChemPacific, Baltimore, MD) en lugar de (terc-butildimetilsililo)acetaldehído.

¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,10 (3H, d, *J* = 6,65 Hz), 1,32 - 1,44 (2H, m), 1,75 (1H, m), 1,98 - 2,16 (6H, m), 2,37 - 2,45 (2H, m), 2,67 - 2,80 (2H, m), 3,30-3,40 (2H, m), 3,46 - 3,57 (2H, m), 3,66 - 3,90 (2H, m), 4,55 - 4,64 (2H, m), 4,95 (1H, m), 7,81 (1H, dd, *J* = 8,51, 1,27 Hz), 8,36 (1H, d, *J* = 8,80 Hz), 8,62 (2H, q, *J* = 6,26 Hz), 9,42 (1H, s), 9,59 (1H, m) ppm; CL-EM *m/z*: 472 (*M*+1).

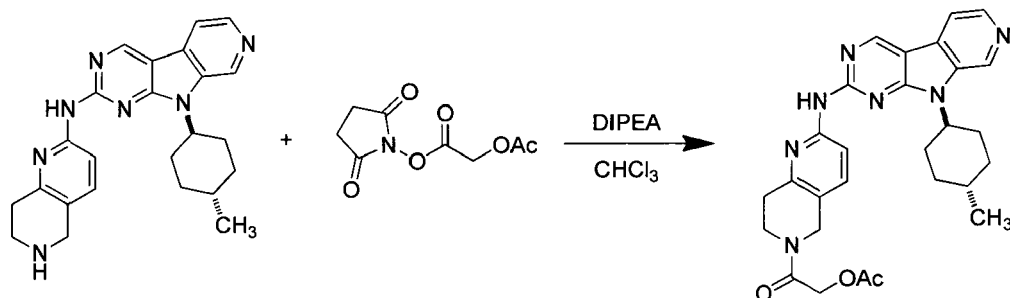
- 10 Ejemplo 5. 2-Hidroxi-1-(2-((9-((1*r*,4*r*)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)etanona



- 15 Síntesis de 2-acetoxiacetato de 2,5-dioxipirrolidin-1-ilo. Se cargó un matraz de fondo redondo de 3 bocas equipado con un agitador mecánico, termopar y embudo de adición con entrada de nitrógeno, con N-hidroxisuccinimida

(disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) (211 g, 1,83 mol) y DCM (2,25 l) a temperatura ambiente, dando como resultado una suspensión. Se añadió piridina (178 ml, 2,2 mol) en una porción sin cambio en la temperatura interna. Se añadió gota a gota una disolución de cloruro de acetoxiacetilo (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) (197 ml, 1,83 mol) en DCM (225 ml) a lo largo de 60 minutos y la temperatura se elevó hasta 35°C. Se continuó agitando a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se lavó la mezcla de reacción con agua (1x1 l), HCl 1 N (2x1 l) y salmuera (1x1 l). Se concentró la fase orgánica a vacío y se formó una mezcla azeotrópica con tolueno (1x1 l) obteniendo el producto como un sólido blanco (367 g, 93%).

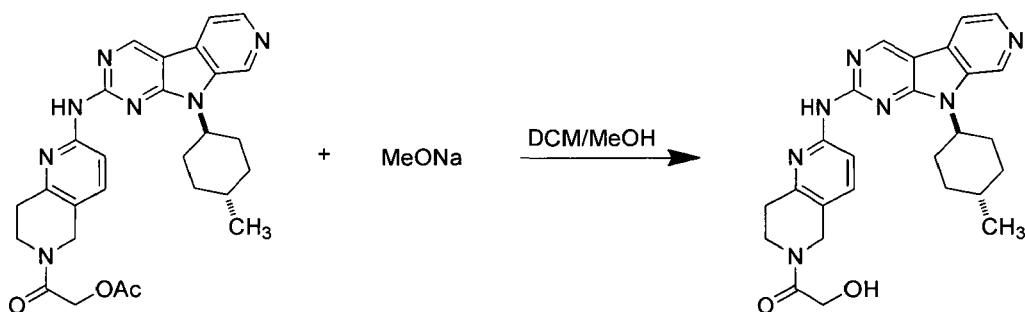
¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ 4,96 (2H, s), 2,86 (4H, s), 2,19 (3H, s) ppm; CL-EM m/z: 238 (M+Na).



1

Síntesis de acetato de 2-(2-((9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)-2-oxoetilo. A una suspensión de 9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-N-(5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina (1) (827 mg, 2,0 mmol) en cloroformo (10 ml) se le añadieron diisopropiletilamina (258 mg, 348 ul, 2,0 mmol) y 2-acetoxiacetato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo (560 mg, 2,6 mmol). Se agitó la mezcla de reacción así obtenida a temperatura ambiente durante 30 minutos tras lo cual la mezcla se convirtió en una disolución de color amarillo. El análisis de HPLC-EM indicó que la reacción era completa. Se concentró la mezcla de reacción. Se añadieron MeOH (5 ml) y agua (6 ml) para formar una suspensión espesa que se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se recogió el sólido mediante filtración dando el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (1,04 g, rendimiento del 98%).

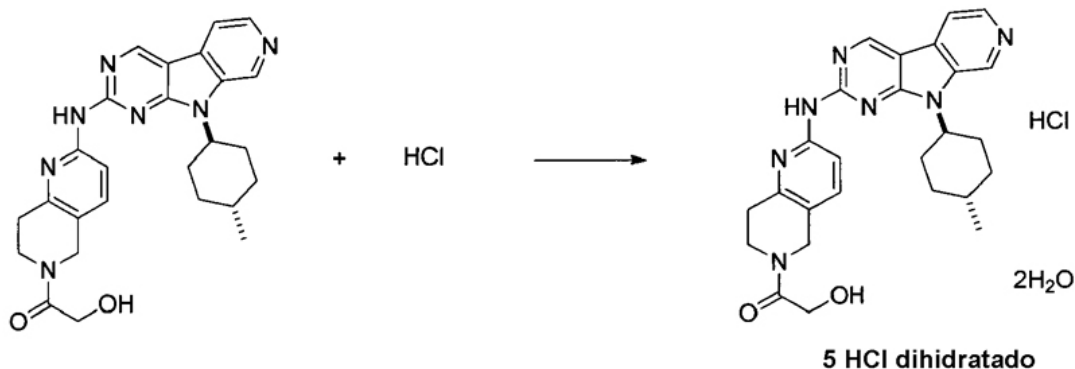
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, rotámeros) δ ppm 1,08 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,37 - 1,20 (2H, m), 2,03 - 1,97 (4H, m), 2,22 (3H, s), 2,69 - 2,52 (2H, m, J = 2,9, 12,8, 12,8, 12,8 Hz), 3,08 - 2,93 (2H, m), 3,75 (1H, t, J = 5,9 Hz), 3,97 (1H, t, J = 5,6 Hz), 4,59 (1H, s), 4,80 - 4,65 (2H, m), 4,90 - 4,82 (2H, m), 7,57 - 7,45 (1H, m), 7,86 (1H, d, J = 5,7 Hz), 8,21 - 8,10 (1H, m), 8,49 - 8,40 (1H, m), 8,52 (1H, d, J = 5,3 Hz), 8,98 (1H, s), 9,11 (1H, s) ppm; CL-EM m/z: 514 (M+1).



5

Síntesis de acetato de 2-hidroxi-1-(2-((9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)etanona (5). A una disolución de 2-(2-((9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)-2-oxoetilo (514 mg, 1,0 mmol) en DCM (7,5 ml) y MeOH (2,5 ml) se le añadió disolución de metóxido de sodio 0,5 M en MeOH (0,30 ml, 0,15 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora y se monitorizó usando CL-EM. Tras completarse, se concentró la mezcla de reacción. Se trató el residuo con EtOH (5 ml) y agua (10 ml) proporcionando un sólido que se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó en un horno de vacío a 55°C durante la noche dando el compuesto del título (5) como un sólido blanco (468 mg, rendimiento del 99%).

¹H-RMN (500 MHz, ácido acético-d₄, 373 K) δ ppm 1,09 (3H, d, *J* = 6,5 Hz), 1,31-1,43 (2H, m), 1,70-1,80 (1H, m), 1,99-2,03 (2H, m), 2,06-2,13 (2H, m), 2,68 (2H, dq, *J* = 3,3, 12,7 Hz), 3,10 (2H, t, *J* = 5,4 Hz), 3,88 (2H, s. a.), 4,46 (2H, s. a.), 4,77 (2H, s. a.), 4,90 (1H, tt, *J* = 3,9, 12,4 Hz), 7,76 (1H, d, *J* = 8,5 Hz), 8,33 (1H, d, *J* = 8,5 Hz), 8,40 (1H, d, *J* = 6,0 Hz), 8,63 (1H, d, *J* = 6,0 Hz), 9,35 (1H, s), 9,43 (1H, s) ppm; CL-EM *m/z*: 472 (M+1).



Síntesis de monoclorhidrato de 2-hidroxi-1-(2-((9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)etanona dihidratado. A una suspensión de 2-hidroxi-1-(2-((9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)etanona (472 mg, 1,0 mmol) en agua (2 ml) se le añadió HCl 2 N (2 ml). La mezcla se convirtió en una disolución transparente. Se ajustó el valor de pH de la disolución a 4 mediante la adición de NaOH 2 N a 0°C y se recogió mediante filtración el sólido de color amarillo claro precipitado. Se lavó con agua fría tres veces el sólido recogido. Se secó el sólido a vacío dando el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (469 mg, rendimiento del 92%).

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,02 (3H, d, *J* = 5,0 Hz), 1,20-1,30 (2H, m), 1,64 (1H, m), 1,88-1,90 (4H, m), 2,59-2,66 (2H, m), 2,85-2,95 (2H, m), 3,71 (1H, m), 3,83 (1H, m), 4,19-4,22 (2H, m), 4,60-4,67 (2H, m), 4,85 (1H, m), 7,75 (1H, d, *J* = 8,5 Hz), 8,19 (1H, d, *J* = 8,5 Hz), 8,55 (1H, d, *J* = 5,0 Hz), 8,63 (1H, d, *J* = 5,0 Hz), 9,47 (1H, s), 9,58 (1H, s), 10,59 (1H, s. a.) ppm; CL-EM *m/z*: 472 (M+1). Anal. (C₂₆H₂₉N₇O₂·HCl·2H₂O) calc.: C = 57,40, H = 6,30, N = 18,02; hallado: C = 57,06, H = 6,31, N = 17,92.

Síntesis alternativa de la sal de clorhidrato de 2-hidroxi-1-(2-((9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)etanona. A una suspensión de 2-hidroxi-1-(2-((9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)etanona (2,385 g, 5,0 mmol) en agua (10 ml) se le añadió HCl 2 N (10 ml) a 20°C. La mezcla se convirtió en una disolución transparente de color amarillo claro. Se ajustó el valor de pH de la disolución a 4 mediante la adición de NaOH 2 N a través de un embudo de adición a 0°C, y se recogió mediante filtración el sólido amarillo precipitado. Se lavó el sólido resultante con agua fría tres veces. Se secó el sólido a vacío a 50°C durante dos días proporcionando 2,49 g de la sal de clorhidrato de 2-hidroxi-1-(2-((9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)etanona como un sólido. También se obtuvo esta sal como hidrato.

Preparación de otras sales del ejemplo 5

Se prepararon las siguientes sales tal como se describe a continuación. Aún no se ha determinado si se obtuvieron éstas como hidratos o como formas anhidras.

Síntesis de la sal de fosfato de 2-hidroxi-1-(2-((9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)etanona. Se añadió 2-hidroxi-1-(2-((9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)etanona (100 mg) a un vial de 20 ml. Se añadieron aproximadamente 15 ml de una mezcla del 70% de DCM y el 30% de EtOH (v/v) al vial, y se agitó con vórtex la mezcla durante aproximadamente 30 segundos para disolver la mayor parte del compuesto neutro. Se añadió ácido fosfórico 0,1 M acuoso (1 equivalente) al vial, y se sonizó la mezcla durante aproximadamente 30 segundos. Entonces se permitió que los disolventes se evaporaran lentamente proporcionando la sal de fosfato de 2-hidroxi-1-(2-((9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)etanona. Se caracterizó la sal usando XRPD y termogramas de calorimetría diferencial de barrido.

Síntesis de la sal de citrato de 2-hidroxi-1-(2-((9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)etanona. Se añadió 2-hidroxi-1-(2-((9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)etanona (100 mg) a un vial de 20 ml. Se añadieron aproximadamente 15 ml de una mezcla del 70% de DCM y el 30% de EtOH (v/v) al vial, y se

agitó con vórtex la mezcla durante aproximadamente 30 segundos para disolver la mayor parte del compuesto neutro. Se añadió ácido cítrico 0,1 M (1 equivalente) al vial, y se sonicó la mezcla durante aproximadamente 30 segundos. Entonces se permitió que los disolventes se evaporaran lentamente proporcionando la sal de citrato de 2-hidroxi-1-(2-((9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)etanona. Se caracterizó la sal usando XRPD y termogramas de calorimetría diferencial de barrido.

Síntesis de la sal de tartrato de 2-hidroxi-1-(2-((9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)etanona. Se añadió 2-hidroxi-1-(2-((9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)etanona (100 mg) a un vial de 20 ml. Se añadieron aproximadamente 15 ml de una mezcla del 70% de DCM y el 30% de EtOH (v/v) al vial, y se agitó con vórtex la mezcla durante aproximadamente 30 segundos para disolver la mayor parte del compuesto neutro. Se añadió ácido tartárico 0,1 M acuoso (1 equivalente) al vial, y se sonicó la mezcla durante aproximadamente 30 segundos. Entonces se permitió que los disolventes se evaporaran lentamente proporcionando la sal de tartrato de 2-hidroxi-1-(2-((9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)etanona. Se caracterizó la sal usando XRPD y termogramas de calorimetría diferencial de barrido.

Síntesis de la sal de salicilato de 2-hidroxi-1-(2-((9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)etanona. Se añadió 2-hidroxi-1-(2-((9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)etanona (100 mg) a un vial de 20 ml. Se añadieron aproximadamente 15 ml de una mezcla del 70% de DCM y el 30% de EtOH (v/v) al vial, y se agitó con vórtex la mezcla durante aproximadamente 30 segundos para disolver la mayor parte del compuesto neutro. Se añadió ácido salicílico 0,1 M acuoso (1 equivalente) al vial, y se sonicó la mezcla durante aproximadamente 30 segundos. Entonces se permitió que los disolventes se evaporaran lentamente proporcionando la sal de salicilato de 2-hidroxi-1-(2-((9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)etanona. Se caracterizó la sal usando XRPD y termogramas de calorimetría diferencial de barrido.

Síntesis de la sal de bencenosulfonato (besilato) de 2-hidroxi-1-(2-((9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)etanona. Se añadió 2-hidroxi-1-(2-((9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)etanona (100 mg) a un vial de 20 ml. Se añadieron aproximadamente 15 ml de una mezcla del 70% de DCM y el 30% de EtOH (v/v) al vial, y se agitó con vórtex la mezcla durante aproximadamente 30 segundos para disolver la mayor parte del compuesto neutro. Se añadió ácido bencenosulfónico 0,1 M acuoso (1 equivalente) al vial, y se sonicó la mezcla durante aproximadamente 30 segundos. Entonces se permitió que los disolventes se evaporaran lentamente proporcionando la sal de bencenosulfonato de 2-hidroxi-1-(2-((9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)etanona. Se caracterizó la sal usando XRPD y termogramas de calorimetría diferencial de barrido.

Síntesis de la sal de p-toluenosulfonato (tosilato) de 2-hidroxi-1-(2-((9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)etanona. Se añadió 2-hidroxi-1-(2-((9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)etanona (100 mg) a un vial de 20 ml. Se añadieron aproximadamente 15 ml de una mezcla del 70% de DCM y el 30% de EtOH (v/v) al vial, y se agitó con vórtex la mezcla durante aproximadamente 30 segundos para disolver la mayor parte del compuesto neutro. Se añadió ácido p-toluenosulfónico 0,1 M acuoso (1 equivalente) al vial, y se sonicó la mezcla durante aproximadamente 30 segundos. Entonces se permitió que los disolventes se evaporaran lentamente proporcionando la sal de tosilato de 2-hidroxi-1-(2-((9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)etanona. Se caracterizó la sal usando XRPD y termogramas de calorimetría diferencial de barrido.

Síntesis de la sal de etanosulfonato de 2-hidroxi-1-(2-((9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)etanona. Se añadió 2-hidroxi-1-(2-((9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)etanona (100 mg) a un vial de 20 ml. Se añadieron aproximadamente 15 ml de una mezcla del 70% de DCM y el 30% de EtOH (v/v) al vial, y se agitó con vórtex la mezcla durante aproximadamente 30 segundos para disolver la mayor parte del compuesto neutro. Se añadió ácido etanosulfónico 0,1 M acuoso (1 equivalente) al vial, y se sonicó la mezcla durante aproximadamente 30 segundos. Entonces se permitió que los disolventes se evaporaran lentamente proporcionando la sal de etanosulfonato de 2-hidroxi-1-(2-((9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)etanona. Se caracterizó la sal usando XRPD y termogramas de calorimetría diferencial de barrido.

Síntesis de la sal de sulfato (1 equivalente) de 2-hidroxi-1-(2-((9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)etanona. Se añadió 2-hidroxi-1-(2-((9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)etanona (100 mg) a un vial de 20 ml. Se añadieron aproximadamente 15 ml de una mezcla del 70% de DCM y el 30% de EtOH (v/v) al vial, y se agitó con vórtex la mezcla durante aproximadamente 30 segundos para disolver la

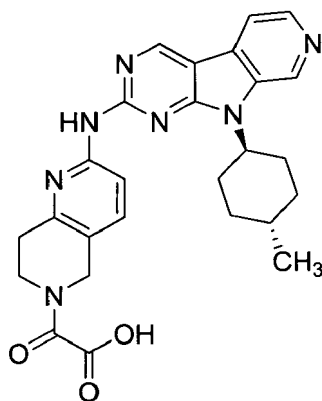
mayor parte del compuesto neutro. Se añadió ácido sulfúrico 0,1 M acuoso (1 equivalente) al vial, y se sonicó la mezcla durante aproximadamente 30 segundos. Entonces se permitió que los disolventes se evaporaran lentamente proporcionando la sal de sulfato (1 equivalente) de 2-hidroxi-1-(2-((9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)etanona. Se caracterizó la sal usando XRPD y termogramas de calorimetría diferencial de barrido.

Síntesis de la sal de sulfato (1/2 equivalente) de 2-hidroxi-1-(2-((9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)etanona. Se añadió 2-hidroxi-1-(2-((9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)etanona (100 mg) a un vial de 20 ml. Se añadieron aproximadamente 15 ml de una mezcla del 70% de DCM y el 30% de EtOH (v/v) al vial, y se agitó con vórtex la mezcla durante aproximadamente 30 segundos para disolver la mayor parte del compuesto neutro. Se añadió ácido sulfúrico 0,1 M acuoso (1/2 equivalente) al vial, y se sonicó la mezcla durante aproximadamente 30 segundos. Entonces se permitió que los disolventes se evaporaran lentamente proporcionando la sal de sulfato (1/2 equivalente) de 2-hidroxi-1-(2-((9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)etanona. Se caracterizó la sal usando XRPD y termogramas de calorimetría diferencial de barrido.

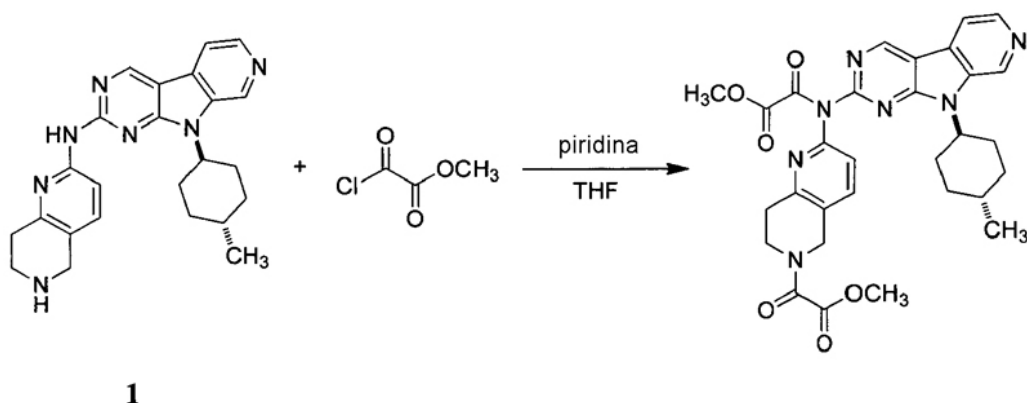
Síntesis de la sal de etanodisulfonato (1 equivalente) de 2-hidroxi-1-(2-((9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)etanona. Se añadió 2-hidroxi-1-(2-((9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)etanona (100 mg) a un vial de 20 ml. Se añadieron aproximadamente 15 ml de una mezcla del 70% de DCM y el 30% de EtOH (v/v) al vial, y se agitó con vórtex la mezcla durante aproximadamente 30 segundos para disolver la mayor parte del compuesto neutro. Se añadió ácido etanodisulfónico 0,1 M acuoso (1 equivalente) al vial, y se sonicó la mezcla durante aproximadamente 30 segundos. Entonces se permitió que los disolventes se evaporaran lentamente proporcionando la sal de etanodisulfonato (1 equivalente) de 2-hidroxi-1-(2-((9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)etanona. Se caracterizó la sal usando XRPD y termogramas de calorimetría diferencial de barrido.

Síntesis de la sal de etanodisulfonato (1/2 equivalente) de 2-hidroxi-1-(2-((9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)etanona. Se añadió 2-hidroxi-1-(2-((9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)etanona (100 mg) a un vial de 20 ml. Se añadieron aproximadamente 15 ml de una mezcla del 70% de DCM y el 30% de EtOH (v/v) al vial, y se agitó con vórtex la mezcla durante aproximadamente 30 segundos para disolver la mayor parte del compuesto neutro. Se añadió ácido etanodisulfónico 0,1 M acuoso (1/2 equivalente) al vial, y se sonicó la mezcla durante aproximadamente 30 segundos. Entonces se permitió que los disolventes se evaporaran lentamente proporcionando la sal de etanodisulfonato (1/2 equivalente) de 2-hidroxi-1-(2-((9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)etanona. Se caracterizó la sal usando XRPD y termogramas de calorimetría diferencial de barrido.

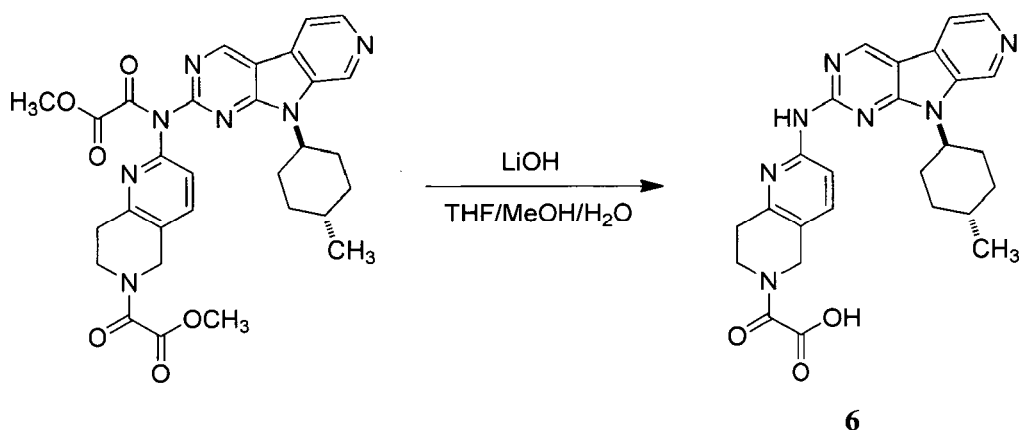
Ejemplo 6. Ácido 2-(2-((9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)-2-oxoacético



6



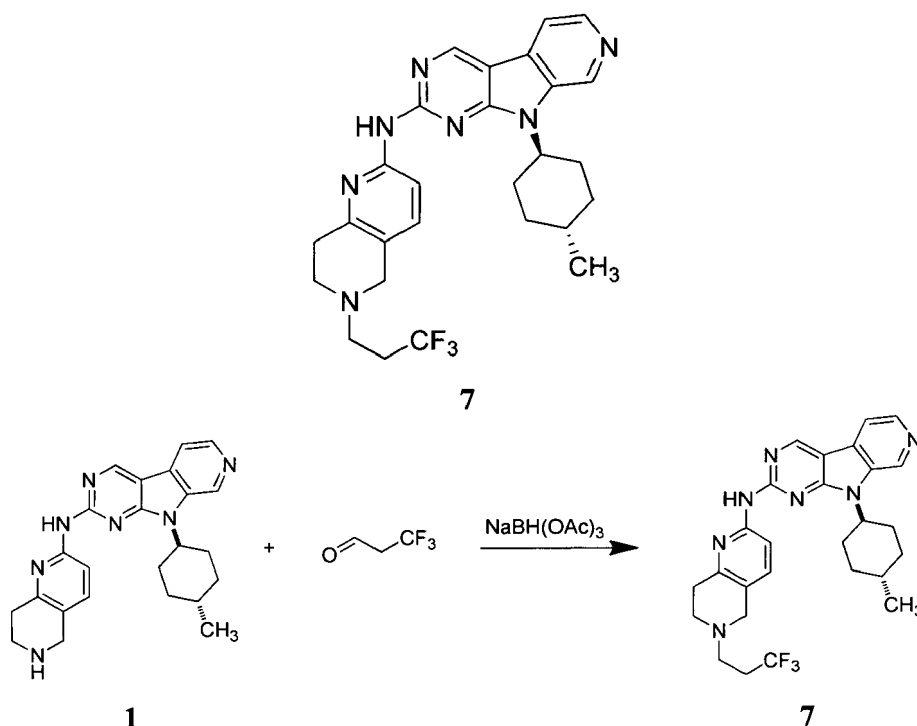
Síntesis de 2-((6-(2-metoxi-2-oxoacetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)(9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-2-oxoacetato de metilo. A una disolución a temperatura ambiente de 9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-N-(5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina (1) (83 mg, 0,2 mmol) en THF (10 ml), se le añadieron piridina (129 ul, 1,6 mmol) y cloroacetato de metilo (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) (74 ul, 0,8 mmol). Se agitó la mezcla así obtenida a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción dando el compuesto del título que se usó en la siguiente etapa sin purificación. CL-EM m/z: 586 (M+1).



Síntesis de ácido 2-((9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)-2-oxoacético (6). A una disolución de 2-((6-(2-metoxi-2-oxoacetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)(9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-2-oxoacetato de metilo no purificado en THF/MeOH/H₂O (3/1/1, 5 ml) se le añadió hidróxido de litio (19 mg, 0,80 mmol). Se agitó la mezcla así obtenida a temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentró la mezcla de reacción, y se disolvió el residuo en agua ácida y se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa. Se recogieron las fracciones que contenían el producto deseado y se liofilizaron dando el compuesto del título (6) como un sólido de color amarillo claro (32 mg, 33% a lo largo de dos etapas).

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,02 (3H, d, J = 5,0 Hz), 1,28 (2H, m), 1,65 (1H, m), 1,85-1,95 (4H, m), 2,60-2,70 (2H, m), 2,91 (1H, m), 2,95 (2H, m), 3,77 (2H, m), 4,70 (1H, s), 4,84 (1H, m), 7,79 (1H, d, J = 10 Hz), 8,21 (1H, dd, J₁ = 10 Hz, J₂ = 5,0 Hz), 8,59 (1H, m), 8,66 (1H, d, J = 5,0 Hz), 9,47 (1H, s. a.), 9,59 (1H, s), 10,65 (1H, s. a.) ppm; CL-EM m/z: 486 (M+1).

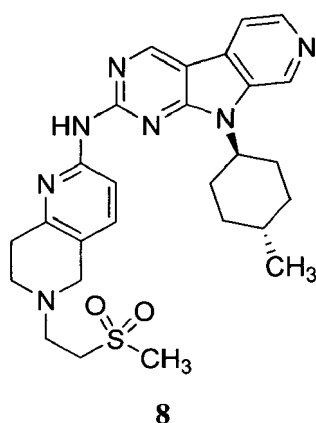
Ejemplo 7. 9-((1r,4r)-4-Metilciclohexil)-N-(6-(3,3,3-trifluoropropil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina

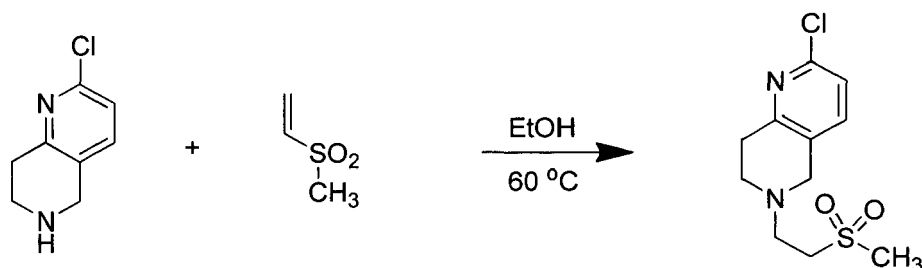


5 Síntesis de 9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-N-(6-(3,3,3-trifluoropropil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina (**7**). Se agitó durante 5 minutos una suspensión espesa de 9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-N-(5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina (**1**) (40 mg, 0,10 mmol) y 3,3,3-trifluoropropanal (disponible comercialmente de ChemPacific, Baltimore, MD) (10,8 mg, 0,10 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml), y entonces se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (61,5 mg, 0,29 mmol). Tras 10 minutos, se diluyó la mezcla de reacción con DCM (30 ml). Se lavó la disolución resultante secuencialmente con disolución acuosa saturada de NaHCO₃, agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante CL preparativa dando el compuesto del título (**7**) (32 mg, 65%).

¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,10 (3H, d, J = 6,46 Hz), 1,31 - 1,45 (2H, m), 1,69 - 1,81 (1H, m), 1,98 - 2,09 (4H, m), 2,67 - 2,79 (2H, m), 2,90 - 3,03 (2H, m), 3,62 - 3,70 (2H, m), 3,80 (2H, t, J = 6,36 Hz), 4,58 (2H, s), 4,92 - 5,00 (3H, m), 7,80 (1H, d, J = 8,61 Hz), 8,36 (1H, d, J = 8,80 Hz), 8,62 (2H, q, J = 6,13 Hz), 9,41 (1H, s), 9,58 (1H, s) ppm; CL-EM m/z: 510 (M+1).

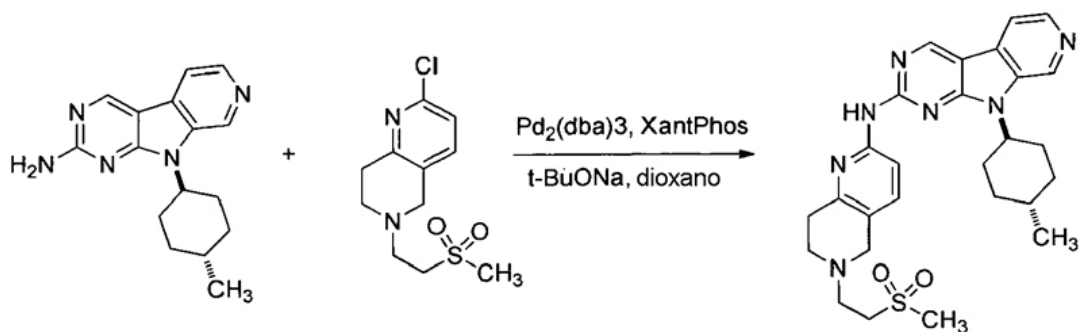
Ejemplo 8. 9-((1r,4r)-4-Metilciclohexil)-N-(6-(2-(metilsulfonyl)etil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina





Síntesis de 2-cloro-6-(2-(metilsulfonyl)etil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina. Se añadió gota a gota metilsulfonileteno (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) (142 mg, 1,33 mmol) a una disolución de 2-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina (150 mg, 0,89 mmol, disponible comercialmente de D-L Chiral Chemicals, ST-0143) en EtOH (10 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 60°C durante 2 horas, y entonces se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con MeOH a del 0% al 5% en DCM dando 2-cloro-6-(2-(metilsulfonyl) etil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina (220 mg, rendimiento del 90%).

¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,91 - 3,11 (9H, m) 3,43 (2H, t, J = 6,65 Hz) 3,73 - 3,77 (2H, m) 7,26 (1H, d, J = 8,22 Hz) 7,56 (1H, d, J = 8,02 Hz) ppm; CL-EM m/z: 275 (M+1).

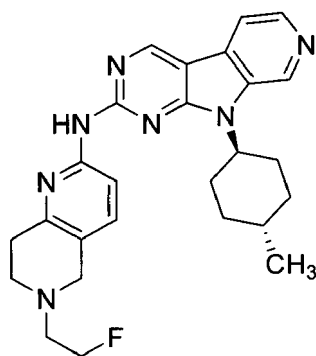


8

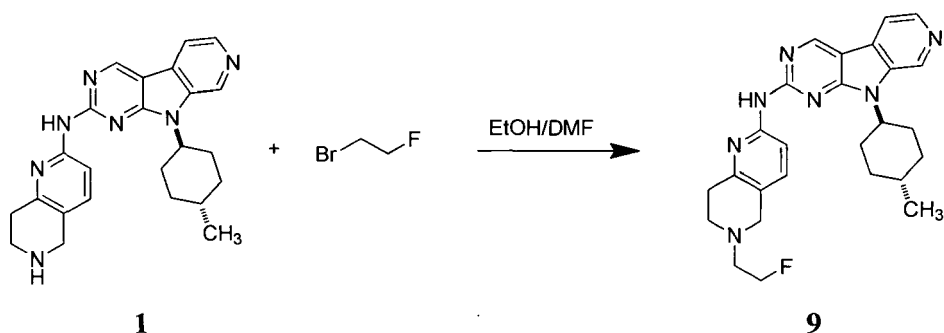
Síntesis de 9-((1*r*,4*r*)-4-metilciclohexil)-N-(6-(2-(metilsulfonyl)etil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina (8). Se preparó el compuesto del título usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1 usando 2-cloro-6-(2-(metilsulfonyl)etil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina en lugar de 2-cloro-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de terc-butilo.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,09 (3H, d, J = 6,60 Hz), 1,34 (1H, s. a.), 1,26-1,40 (2H, m), 1,68-1,72 (1H, s. a.), 1,98 - 2,04 (4H, m), 2,66 - 2,72 (2H, m), 2,98-3,06 (4H, m), 3,09 (3H, s), 3,13 (2H, t, J = 6,60 Hz), 3,43 - 3,48 (2H, m), 3,80 (2H, s), 4,89 (1H, s. a.), 7,62 (1H, d, J = 8,31 Hz), 8,14 - 8,15 (1H, m), 8,25 (1H, d, J = 8,22 Hz), 8,45 (1H, d, J = 5,38 Hz), 9,05 (1H, s), 9,28 - 9,29 (1H, m) ppm; CL-EM m/z: 520 (M+1).

Ejemplo 9. N-(6-(2-Fluoroetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)-9-((1*r*,4*r*)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina



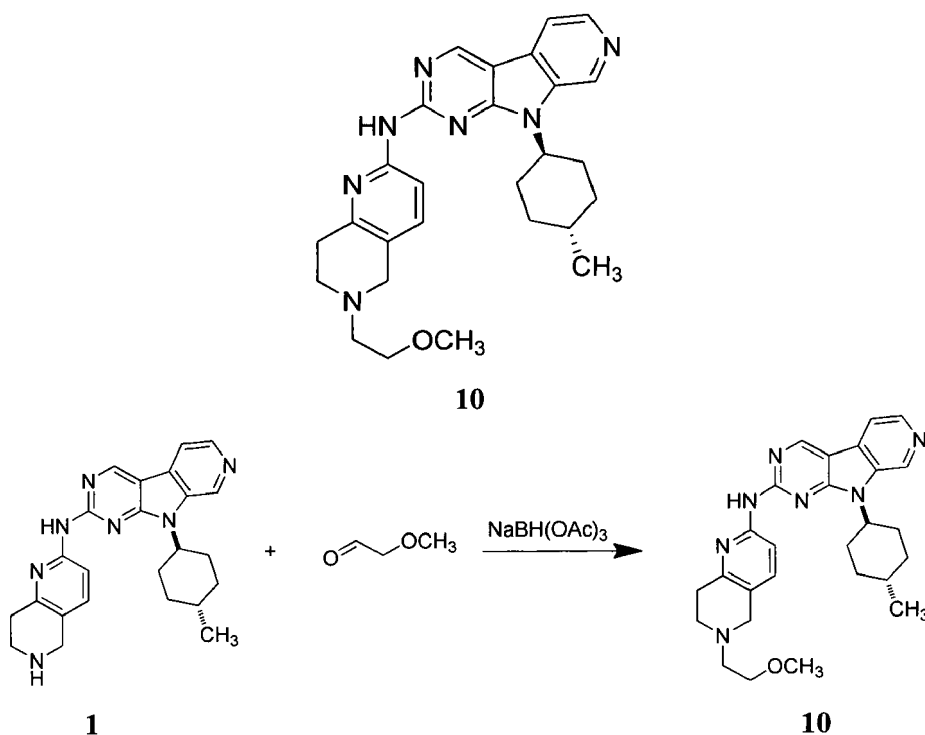
9



Síntesis de N-(6-(2-fluoroetil)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-2-il)-9-((1*r*,4*r*)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina (**9**). A una disolución de 9-((1*r*,4*r*)-4-metilciclohexil)-N-(5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-2-il)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina (**1**) (149 mg, 0,36 mmol) en EtOH absoluto (4 ml) y DMF (2 ml), se le añadió 1-bromo-2-fluoroetano (disponible comercialmente de AK Scientific, Mountain View, CA) (50 μ l, 0,67 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante mientras se calentaba a 90°C en un baño de aceite precalentado. Tras 70 minutos de calentamiento, se añadió una segunda alícuota de 1-bromo-2-fluoroetano (50 μ l, 0,67 mmol). Tras 7,5 horas de calentamiento, cuando el análisis de CL-EM indicó que se había consumido la mayoría del material de partida, se permitió que la mezcla se enfriase y se eliminaron los compuestos volátiles a vacío. Se diluyó la disolución resultante en DCM y se lavó secuencialmente con Na₂CO₃ acuoso saturado, agua y salmuera. Se secaron las fases orgánicas sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron dando un residuo que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 10% al 45% de disolvente A (DCM:MeOH:NH₄OH, 90:9:1) en DCM. Se combinaron las fracciones de cromatografía que contenían el producto deseado y se separaron de los disolventes proporcionando un residuo que se purificó adicionalmente mediante precipitación en DCM/hexanos. Se sonicó la suspensión así obtenida y se filtró. Se secó la torta de filtración a alto vacío durante la noche dando el compuesto del título (**9**) como un sólido blanquecino (35 mg, rendimiento del 21%).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,07 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,33-1,22 (2H, m), 1,85-1,69 (3H, m. a.), 2,00-1,96 (4H, m), 2,66-2,56 (2H, m), 3,02-2,90 (6H, m), 3,78 (2H, s), 4,71 (2H, dt, $J_{F,H}$ = 47,6 Hz, $J_{H,H}$ = 4,8 Hz), 4,72 (1H, m), 7,42 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,84 (1H, dd, J_1 = 5,1 Hz, J_2 = 0,98 Hz), 8,12 (1H, s. a.), 8,35 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,50 (1H, d, J = 5,3 Hz), 8,96 (1H, s), 9,10 (1H, s) ppm; EM m/z : 460,4 (M+1), 482,2 (M + Na).

Ejemplo 10. N-(6-(2-Metoxietil)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-2-il)-9-((1*r*,4*r*)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina

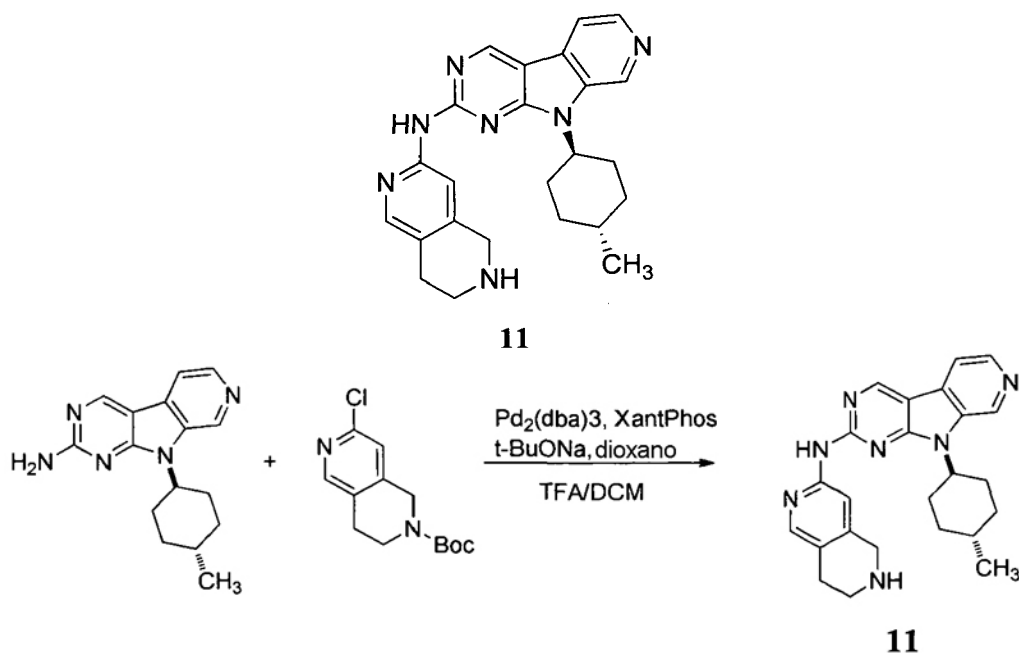


Síntesis de N-(6-(2-metoxietil)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-2-il)-9-((1*r*,4*r*)-4-metilciclohexil)-9H-

pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina (10). Se obtuvo una disolución acuosa de metoxiacetaldehído de concentración indeterminada calentando una disolución de 1,1,2-trimetoxietano (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) (10 g, 83 mmol) en HCl 0,5 M (150 ml) a 50°C durante 30 minutos, seguido por destilación fraccionada a presión atmosférica. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (331 mg, 1,56 mmol) a una disolución de 9-((1*r*,4*r*)-4-metilciclohexil)-N-(5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina (1) (101 mg, 0,24 mmol) en DCM (15 ml) que contenía AcOH glacial (100 µl, 1,7 mmol) y 400 µl de la disolución de metoxiacetaldehído obtenida anteriormente. Se agitó la mezcla de reacción a la temperatura ambiental, y se añadieron triacetoxiborohidruro de sodio (474 mg, 2,24 mmol, en dos porciones sucesivas) y metoxiacetaldehído (100 µl de la disolución acuosa) adicionales hasta que el análisis de CL-EM indicó que se había consumido por completo el material de partida. Entonces se extinguió la reacción mediante la adición de MeOH (6 ml) y se separó de los compuestos volátiles en un evaporador rotatorio. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con una gradiente del 10% al 60% de disolvente A (DCM:MeOH:NH₄OH; 90:9:1) en DCM. Se combinaron las fracciones de cromatografía que contenían el producto deseado y se concentraron a vacío dando un residuo que se purificó adicionalmente mediante precipitación en DCM/hexanos. Se sonizó la suspensión obtenida de este modo y se filtró a vacío. Se secó la torta de filtración a alto vacío durante la noche proporcionando el compuesto del título (10) (32,6 mg, rendimiento del 28%).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,07 (3H, d, *J* = 6,5 Hz), 1,33-1,23 (2H, m), 1,65 (3H, s. a.), 2,01-1,96 (4H, m), 2,66-2,56 (2H, m), 2,86-2,83 (2H, m), 3,02-2,97 (4H, m), 3,42 (3H, s), 3,67 (2H, t, *J* = 5,3 Hz), 3,76 (2H, s. a.), 4,76-4,68 (1H, m), 7,41 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,83 (1H, dd, *J*₁ = 5,3 Hz, *J*₂ = 0,98 Hz), 8,08 (1H, s. a.), 8,34 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 8,50 (1H, d, *J* = 5,3 Hz), 8,96 (1H, s), 9,09 (1H, s) ppm; EM *m/z*: 472,3 (*M*+1), 494,2 (*M* + Na).

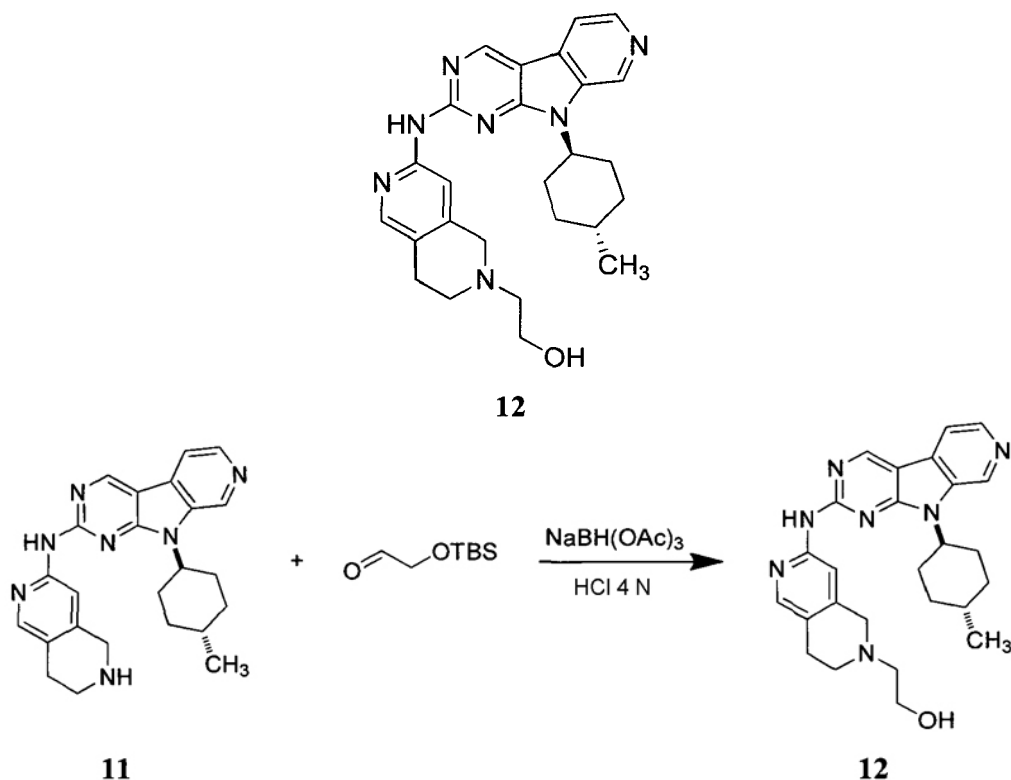
Ejemplo 11. 9-((1*r*,4*r*)-4-Metilciclohexil)-N-(5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-3-il)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina



Síntesis de 9-((1*r*,4*r*)-4-metilciclohexil)-N-(5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-3-il)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina (11): Se preparó el compuesto del título usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1 usando clorhidrato de 7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-2,6-naftiridina (disponible comercialmente de Anichem, North Brunswick, NJ) en lugar de clorhidrato de 2-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina.

¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,10 (3H, d, *J* = 6,46 Hz), 1,33 - 1,45 (2H, m), 1,80 - 1,70 (1H, m), 2,01 - 2,10 (4H, m), 2,68 - 2,77 (2H, m), 3,22 (2H, t, *J* = 6,36 Hz), 3,64 (2H, t, *J* = 6,36 Hz), 4,93 - 5,02 (1H, m), 8,04 (1H, s), 8,39 (1H, s), 8,63 - 8,70 (2H, m), 9,45 (1H, s), 9,63 (1H, s) ppm; CL-EM *m/z*: 414 (*M*+1).

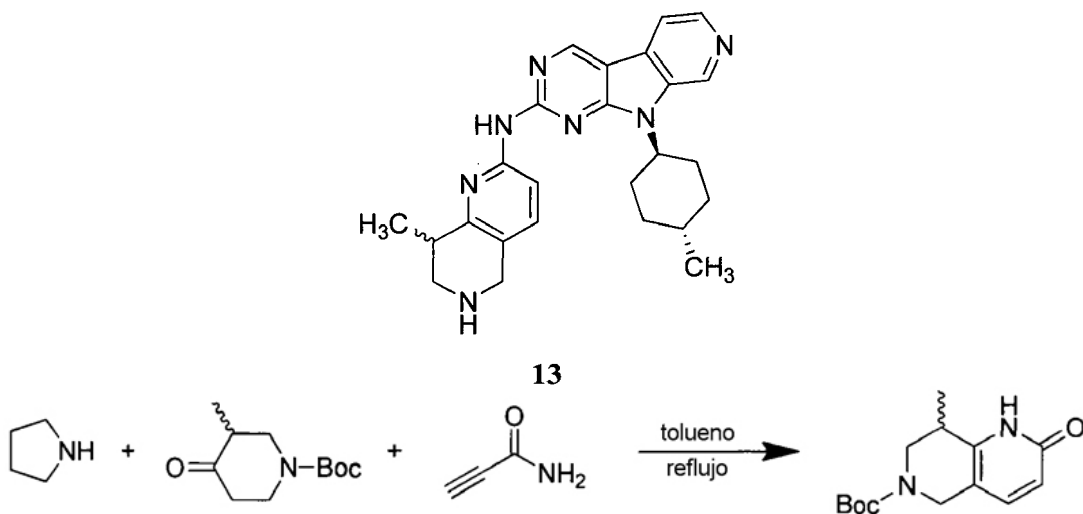
Ejemplo 12. 2-(7-((9-((1*r*,4*r*)-4-Metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3,4-dihidro-2,6-naftiridin-2(1H)-il)etanol



5 Síntesis de 2-(7-((9-((1*r*,4*r*)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-3,4-dihidro-2,6-naftiridin-2(1*H*)-il)etanol (12). Se preparó el compuesto del título usando una química similar a la descrita en el ejemplo 3 usando 9-((1*r*,4*r*)-4-metilciclohexil)-N-(5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-3-il)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (11) en lugar de 9-((1*r*,4*r*)-4-metilciclohexil)-N-(5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (1).

¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,11 (3H, d, *J* = 6,60 Hz), 1,28 - 1,46 (2H, m), 1,7-1,8 (1H, m), 1,86 - 2,09 (4H, m), 2,61 - 2,76 (2H, m), 2,79 (2H, t, *J* = 5,99 Hz), 2,86 - 3,01 (4H, m), 3,8-3,9 (4H, m), 4,98 (1H, m), 8,05-8,09 (1H, m), 8,11 (1H, s), 8,26 - 8,30 (1H, m), 8,39 - 8,44 (1H, m), 8,98 - 9,03 (1H, m), 9,21 - 9,25 (1H, m) ppm; CL-EM *m/z*: 458 (M+1).

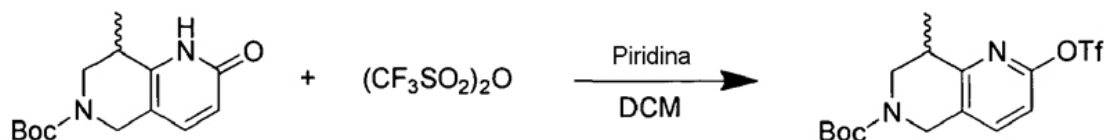
10 Ejemplo 13. N-(8-Metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)-9-((1*r*,4*r*)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-amina



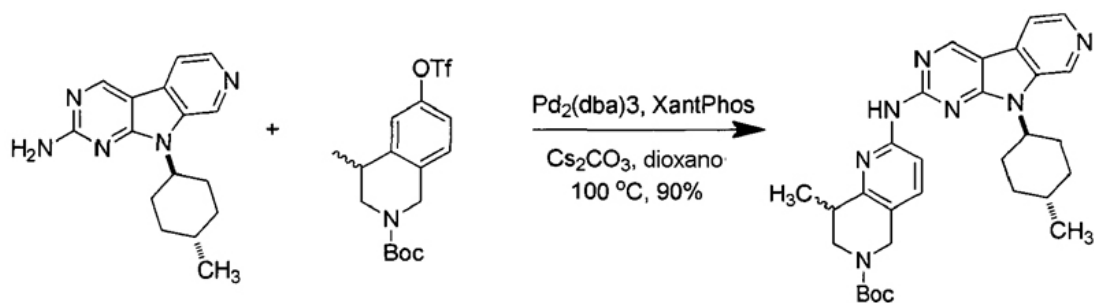
15 Síntesis de 8-metil-2-oxo-1,2,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6(5*H*)-carboxilato de terc-butilo. Se disolvieron 3-metil-4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (disponible comercialmente de Ryan Scientific, Mt. Pleasant, SC) (1,7 g, 7,97 mmol) y pirrolidina (1,3 ml, 15,94 mmol) en tolueno (9 ml) y se calentó la disolución a reflujo, con la retirada de agua en condiciones de Dean-Stark, durante 5 horas. Entonces se enfrió la disolución hasta temperatura ambiente y

se añadió propiolamida (preparada tal como se describe en el documento EP 1813606) (1,1 g, 15,94 mmol). Se calentó la mezcla de reacción así obtenida durante la noche a reflujo. Se concentró la mezcla de reacción, y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con MeOH a del 0% al 10% en DCM dando el compuesto del título (2,1 g, rendimiento del 55%).

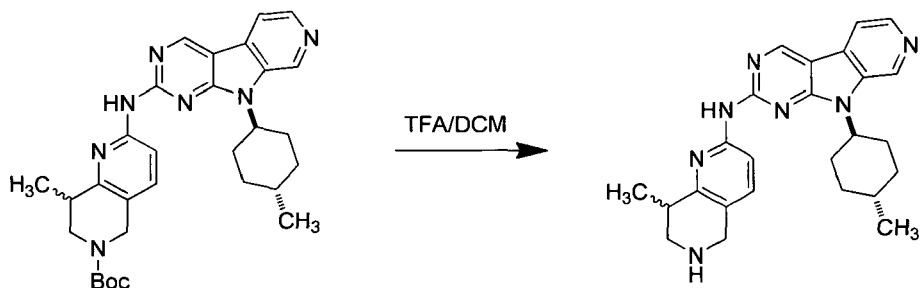
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,36 (3H, d, $J = 7,04$ Hz), 1,52 (9H, s), 3,37-3,44 (1H, m), 3,77-3,84 (1H, m), 4,12-4,17 (1H, m), 6,48 (1H, d, $J = 9,39$ Hz), 7,21 (1H, d, $J = 9,39$ Hz) ppm; CL-EM m/z : 265 ($M+1$).



Síntesis de 8-metil-2-((trifluorometil)sulfonyl)oxi-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de terc-butilo. A una disolución de 8-metil-2-oxo-1,2,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de terc-butilo (129 mg, 0,49 mmol) y piridina (120 μl , 1,47 mmol) en DCM (10 ml) a 0°C se le añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) (99 μl , 0,59 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos y entonces se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc a del 0% al 40% en hexano dando el compuesto del título (161 mg, rendimiento del 83%). CL-EM m/z : 397 ($M+1$).



Síntesis de 8-metil-2-((9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de terc-butilo. Se cargó un recipiente de reacción para microondas de vidrio con 9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de terc-butilo (110 mg, 0,39 mmol) y (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (45,2 mg, 0,078 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (35,8 mg, 0,039 mmol), 8-metil-2-((trifluorometil)sulfonyl)oxi-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de terc-butilo y 2 ml de 1,4-dioxano. Se calentó la mezcla de reacción a 100°C durante 90 minutos con radiación de microondas. Se concentró la mezcla de reacción, y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con disolvente A (DCM:MeOH: NH_4OH , 90:9:1) a del 0% al 70% en DCM dando el compuesto del título. CL-EM m/z : 528 ($M+1$).

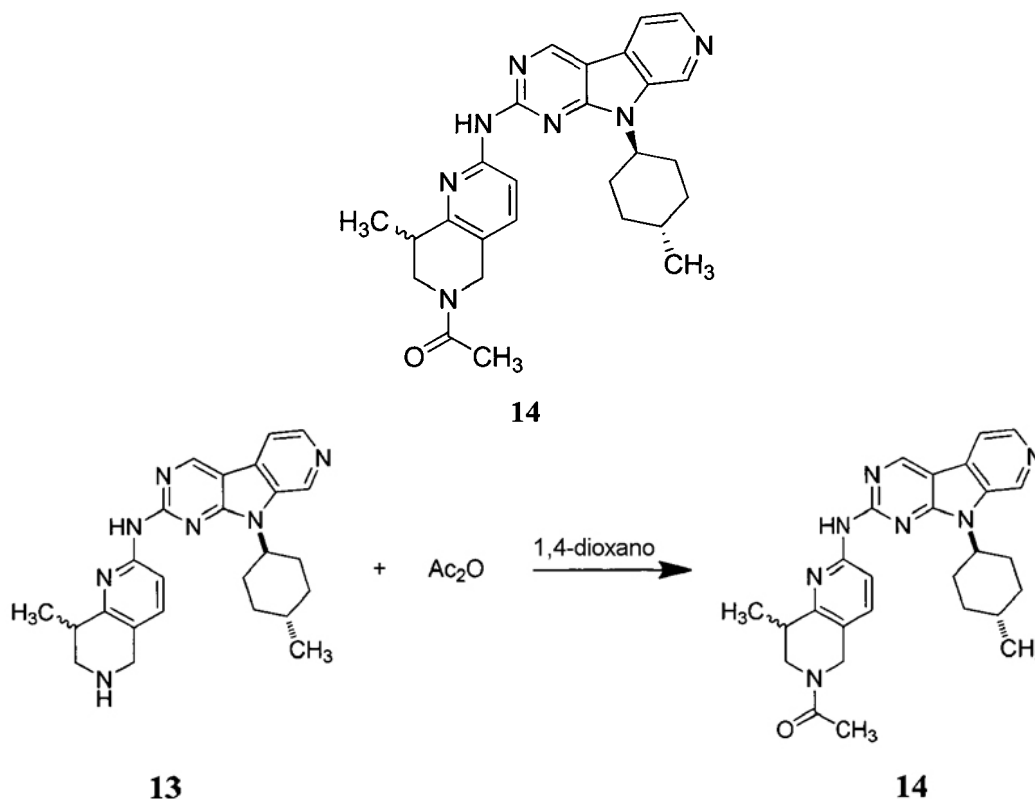


13

Síntesis de N-(8-metil-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-2-il)-9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino (13). Se agitó una disolución de 8-metil-2-((9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de terc-butilo en TFA al 50% en DCM (10 ml) a temperatura ambiente durante 30 minutos y entonces se concentró y se purificó mediante CL preparativa dando el compuesto del título (13) (135 mg, 81%).

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,10 (3H, d, $J = 6,46$ Hz), 1,36 - 1,41 (2H, m), 1,56 (3H, d, $J = 6,65$ Hz), 1,70 - 1,80 (1H, s. a.), 2,00-2,08 (4H, m), 2,65-2,71 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,76 - 3,81 (1H, m), 4,46 (2H, d, $J = 4,50$ Hz), 4,91 - 4,94 (1H, m), 7,76 (1H, d, $J = 8,61$ Hz), 8,47 (1H, d, $J = 8,41$ Hz) 8,56-8,61 (2H, m) 9,37 (1H, s) 9,54 (1H, s) ppm; CL-EM m/z : 428 ($M+1$).

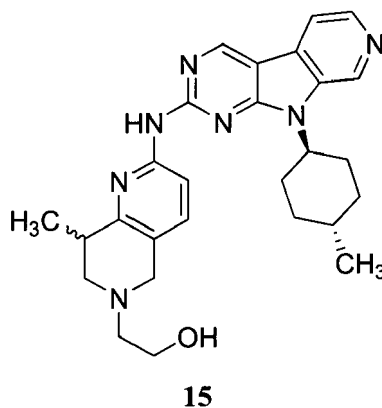
Ejemplo 14. 1-(8-Metil-2-((9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)etanona

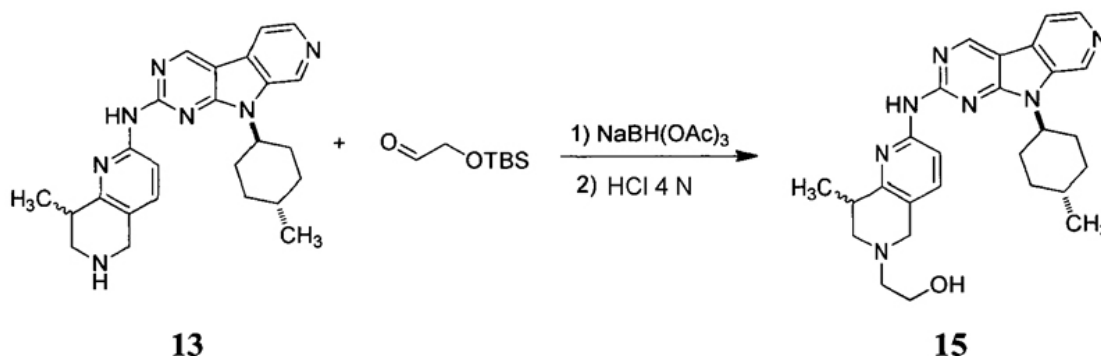


Síntesis de 1-(8-metil-2-((9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)etanona (14). Se preparó el compuesto del título usando una química similar a la descrita en el ejemplo 2 usando N-(8-metil-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-2-il)-9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina (13) en vez de 9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-N-(5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-2-il)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina (1).

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,10 (3H, d, $J = 6,46$ Hz), 1,31 - 1,43 (2H, m), 1,48 - 1,57 (3H, m), 2,00 - 2,09 (4H, m), 2,28 (3H, s), 2,68 - 2,80 (2H, m), 3,70-3,89 (1H, m), 3,99 (1H, td, $J = 13,35, 4,79$ Hz), 4,91 - 5,01 (1H, m), 7,92 (1H, s. a.), 7,96 - 8,01 (1H, m), 8,64 - 8,69 (2H, m), 9,46 (1H, d, $J = 2,93$ Hz), 9,70 (1H, d, $J = 3,52$ Hz) ppm; CL-EM m/z: 470 (M+1).

Ejemplo 15. 2-(8-Metil-2-((9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)etanol

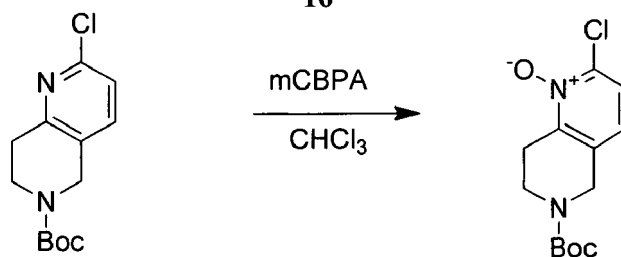
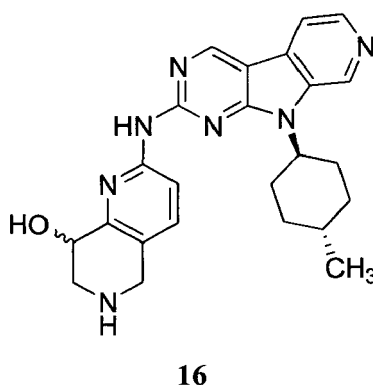




Síntesis de 2-(8-metil-2-((9-((1*r*,4*r*)-4-metilciclohexil)-9*H*-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5*H*)-il)etanol (15). Se preparó el compuesto del título usando una química similar a la descrita en el ejemplo 3 usando N-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)-9-((1*r*,4*r*)-4-metilciclohexil)-9*H*-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (13) en vez de 9-((1*r*,4*r*)-4-metilciclohexil)-N-(5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)-9*H*-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (1).

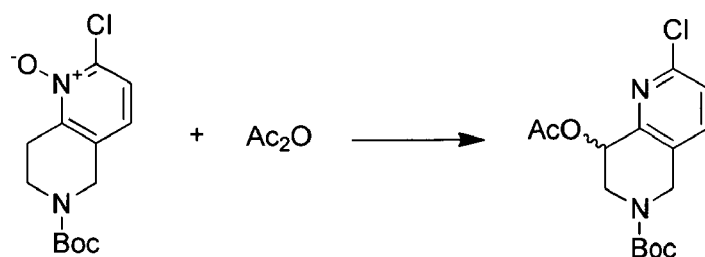
¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,10 (3*H*, d, *J* = 6,65 Hz), 1,30 - 1,47 (2*H*, m), 1,59 (3*H*, d, *J* = 6,85 Hz), 1,69 - 1,83 (1*H*, m), 1,94 - 2,11 (4*H*, m), 2,67 - 2,81 (2*H*, m), 3,39 - 3,58 (4*H*, m), 3,92 - 4,10 (3*H*, m), 4,54 - 4,71 (2*H*, m), 4,94 - 5,05 (1*H*, m), 7,80 (1*H*, d, *J* = 8,80 Hz), 8,38 (1*H*, d, *J* = 8,61 Hz), 8,59 - 8,67 (2*H*, m), 9,42 (1*H*, s), 9,60 (1*H*, s) ppm; CL-EM *m/z*: 472 (M+1).

Ejemplo 16. 2-((9-((1*r*,4*r*)-4-Metilciclohexil)-9*H*-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-8-ol



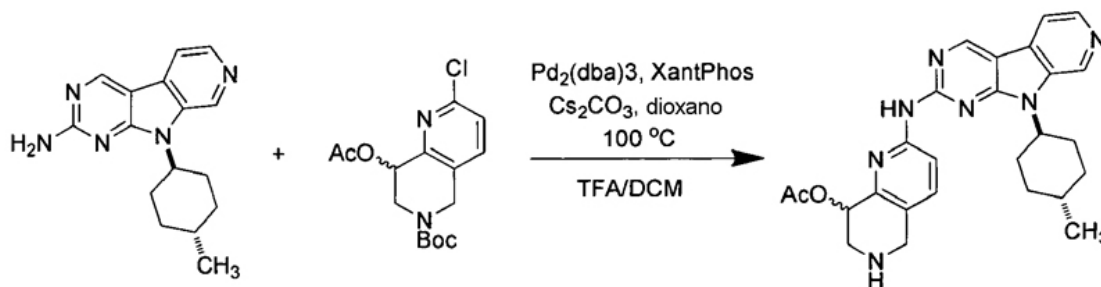
Síntesis de 1-óxido de 6-(terc-butoxicarbonil)-2-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina. Se añadió ácido 3-clorobenzoperoxoico (241 mg, 1,4 mmol) a una disolución a 0°C de 2-cloro-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5*H*)-carboxilato de terc-butilo (250 mg, 0,93 mmol, véase el procedimiento del ejemplo 1) en CHCl₃ (3 ml). Se calentó la mezcla de reacción así obtenida hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Tras concentración, se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc a del 0% al 80% en hexano dando el compuesto del título (150 mg, rendimiento del 56,6%).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,51 (9*H*, s), 3,11 (2*H*, m), 3,77 (2*H*, t, *J* = 6,16 Hz), 4,60 (2*H*, s), 6,99 (1*H*, d, *J* = 8,41 Hz), 7,40 (1*H*, d, *J* = 8,41 Hz) ppm; CL-EM *m/z*: 285 (M+1).

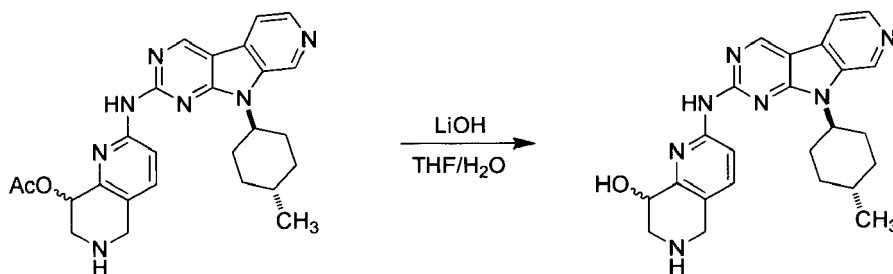


Síntesis de 8-acetoxi-2-cloro-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de terc-butilo. Se agitó una disolución de 1-óxido de 6-(terc-butoxicarbonil)-2-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina (150 mg, 0,53 mmol) en anhídrido acético (2,5 ml, 26,3 mmol), y se calentó a 70°C durante la noche bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió DCM (20 ml) a la mezcla de reacción, y se lavó la disolución resultante secuencialmente con agua, disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc a del 0% al 30% en hexano dando el compuesto del título (115 mg, rendimiento del 66,8%).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,51 (9H, s), 2,13 (3H, s), 3,30-3,49 (1H, d, J = 12,0 Hz), 4,25- 4,40 (1H, m), 4,45-4,55 (1H, d, J = 12,0 Hz), 5,20-5,00 (1H, m), 5,73 (1H, s. a.), 7,34 (1H, d, J = 8,22 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,41 Hz) ppm; CL-EM m/z: 327 (M+1).



Síntesis de acetato de 2-((9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-8-ilo. Se preparó el compuesto del título usando una química similar a la descrita en el ejemplo 13 usando 8-acetoxi-2-cloro-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de terc-butilo en lugar de 8-metil-2-(trifluorometilsulfonilo)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de terc-butilo. CL-EM m/z: 472 (M+1).

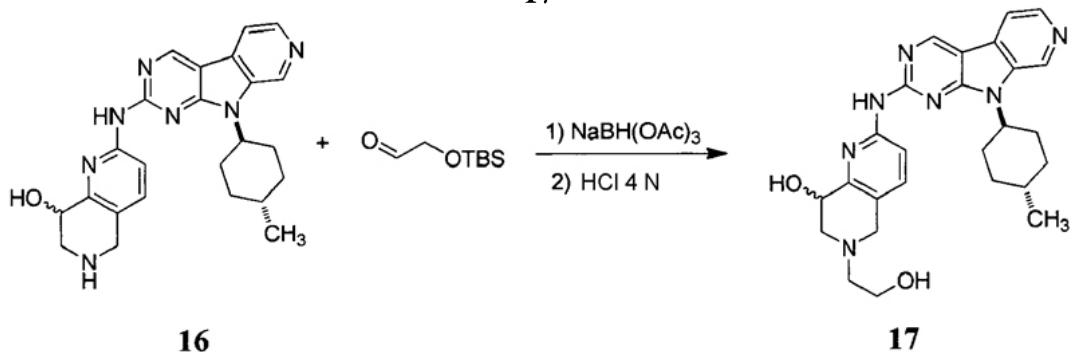
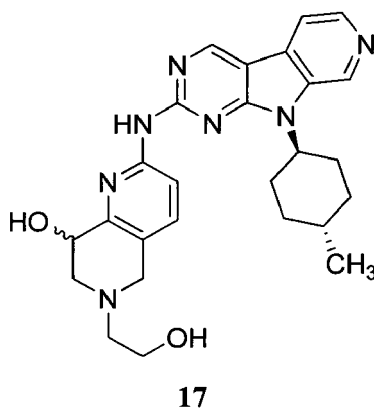


16

Síntesis de 2-((9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-8-ol (16). Se añadió hidróxido de litio (47,6 mg, 2,0 mmol) a una disolución de acetato de 2-((9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-8-ilo (106 mg, 0,226 mmol) en 10 ml de MeOH, 10 ml de THF y 5 ml de agua. Se calentó la mezcla de reacción a 50°C durante 1 hora. Se extrajo la mezcla de reacción con DCM, y se concentró la fase orgánica. Se purificó el residuo mediante CL preparativa dando el compuesto del título (16) (87 mg, 90%).

¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,10 (3H, d, J = 6,46 Hz), 1,32 - 1,47 (2H, m), 1,70 - 1,82 (1H, m), 1,99 - 2,11 (4H, m), 2,73 (2H, qd, J = 12,91, 4,30 Hz), 3,69 (2H, d, J = 3,52 Hz), 4,42 - 4,54 (2H, m), 4,97 - 5,02 (2H, m), 7,89 (1H, d, J = 8,61 Hz), 8,42 (1H, d, J = 8,80 Hz), 8,59 - 8,67 (2H, m), 9,43 (1H, s), 9,63 (1H, s) ppm; CL-EM m/z: 430 (M+1).

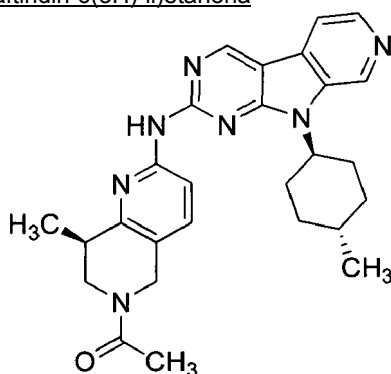
Ejemplo 17. 6-(2-Hidroxietil)-2-((9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-8-ol

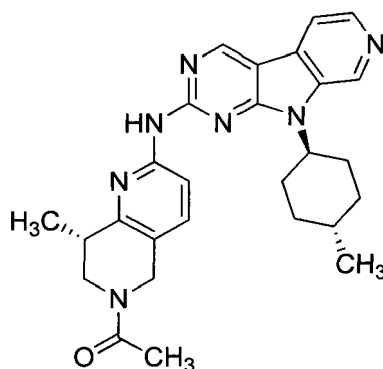


- 5 Síntesis de 6-(2-hidroxietil)-2-((9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-8-ol (17). Se preparó el compuesto del título usando una química similar a la descrita en el ejemplo 3 usando (2-((9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-8-ol (16) en lugar de 9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-N-(5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina (1).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,10 (3H, d, $J = 6,46$ Hz), 1,32 - 1,46 (2H, m), 1,76 (1H, dd, $J = 6,75, 3,81$ Hz), 1,98 - 2,11 (4H, m), 2,67 - 2,80 (2H, m), 3,49 - 3,62 (2H, m), 3,75 - 3,98 (2H, m), 3,98 - 4,10 (2H, m), 4,55 - 4,70 (2H, m), 4,92 - 5,06 (2H, m), 7,86 (1H, d, $J = 8,80$ Hz), 8,50 (1H, d, $J = 8,61$ Hz), 8,59 - 8,68 (2H, m), 9,42 (1H, s), 9,59 - 9,64 (1H, m) ppm; CL-EM m/z : 472 ($M+1$).

- 10 Ejemplo 18a. 1-((R)-8-Metil-2-((9-((1r,4R)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)etanona o 1-((S)-8-metil-2-((9-((1r,4S)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)etanona



**18a**

Separación de 1-(8-metil-2-((9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)etanona. Se separó la mezcla racémica obtenida en el ejemplo 14 en un sistema de SFC Thar 350 mediante inyecciones secuenciales (1,2 ml; 8,0 mg/ml en MeOH; 10 ml en total) con una columna de 250 X 30 mm IA y con IPA 45 ml/min + (NH₃ 20 mM) y 55 g/min de CO₂. Se concentraron las fracciones resultantes en un evaporador rotatorio y se analizaron. Se obtuvo cada enantiómero con e.e. >99%.

El primer enantiómero en eluir se asignó como 18a (16 mg como un sólido blanquecino).

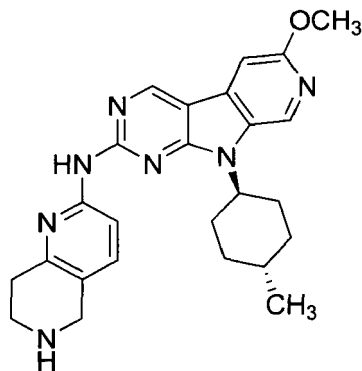
¹H-RMN (500MHz, CD₃OD:DCM-d₂ 1:1, rotámeros) δ ppm 0,92 - 0,79 (1H, m), 1,06 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,28 - 1,25 (1H, m), 1,34 - 1,31 (2H, m), 1,41 - 1,36 (2H, m), 1,75 - 1,62 (1H, m), 1,98 (4H, d, J = 10,0 Hz), 2,22 (3H, d, J = 4,2 Hz), 2,71 - 2,55 (2H, m), 3,12 - 2,97 (1H, m), 3,77 - 3,63 (1H, m), 3,92 - 3,78 (1H, m), 4,85 - 4,71 (1H, m), 4,91 (1H, d, J = 17,1 Hz), 7,62 - 7,54 (1H, m), 7,98 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,46 - 8,37 (2H, m), 8,92 (1H, s), 9,17 - 9,13 (1H, m) ppm; CL-EM m/z: 470,2 (M+1); pureza por HPLC: 99,3% (254 nm).

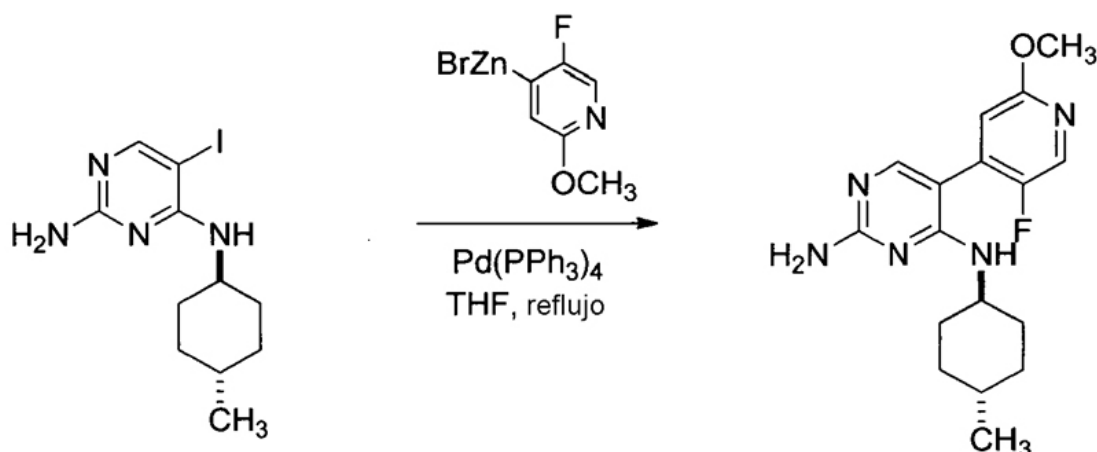
Ejemplo 18b. Estereoisómero del ejemplo 18a. 1-((R)-8-Metil-2-((9-((1r,4R)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)etanona o 1-((S)-8-metil-2-((9-((1r,4S)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)etanona

El segundo enantiómero en eluir en la separación descrita en el ejemplo 18a se asignó como 18b (20 mg como un sólido de color tostado claro).

¹H-RMN (500MHz, CD₃OD:DCM-d₂ 1:1, rotámeros) δ ppm 0,89 - 0,80 (m, 1 H), 1,06 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,31 - 1,25 (2H, m), 1,43 - 1,35 (3H, m), 1,74 - 1,62 (1H, m), 2,00 (4H, d, J = 10,0 Hz), 2,22 (3H, d, J = 2,2 Hz), 2,71 - 2,58 (2H, m), 3,17 - 3,12 (1H, m), 3,67 (1H, dd, J = 5,7, 13,6 Hz), 3,88 - 3,76 (1H, m), 4,92 - 4,80 (2H, m), 7,67 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,33 - 8,18 (2H, m), 8,47 (1H, d, J = 5,6 Hz), 9,10 (1H, s), 9,35 (1H, d, J = 1,7 Hz) ppm; CL-EM m/z: 470,2 (M+1); pureza por HPLC: 98,6% (254 nm).

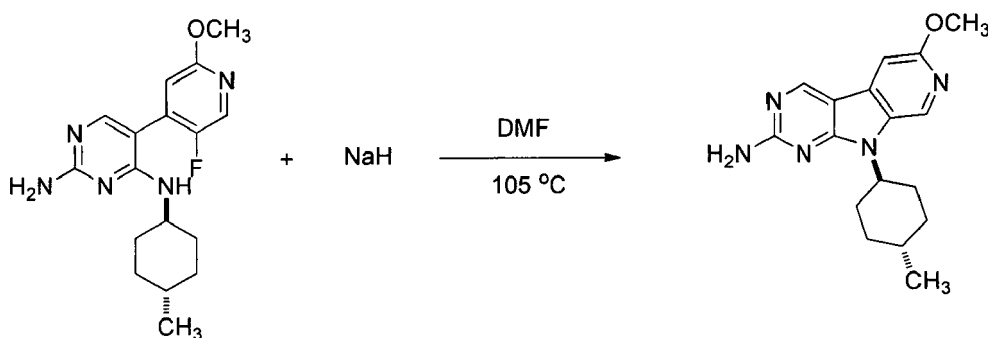
Ejemplo 19. 6-Metoxi-9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-N-(5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina

**19**



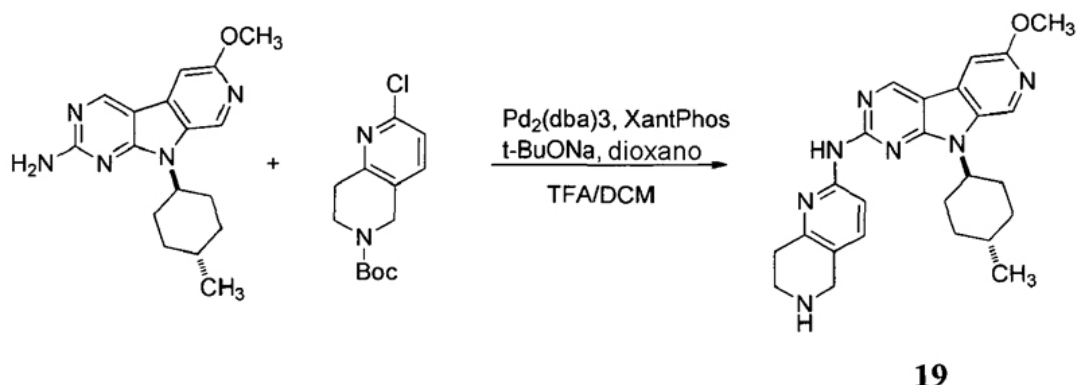
Síntesis de 5-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-N⁴-((1r,4r)-4-metilciclohexil)pirimidin-2,4-diamina. Se añadió una disolución enfriada previamente (-20°C) de 5-fluoro-2-metoxipiridina (disponible comercialmente de Waterstone Technology, Carmel, IN) (3,56 g, 28,0 mmol) en THF (25 ml) a una disolución de diisopropilamido de litio 2 M en THF (14,45 ml, 28,9 mmol) a lo largo de 20 minutos a -78°C. Se agitó la disolución de color marrón-amarillento así obtenida a -78°C durante 1,5 horas, entonces se añadió cloruro de zinc (II) (58,7 ml, 29,4 mmol). Se retiró el baño de enfriamiento, y se permitió que la mezcla se calentara hasta temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución de 5-yodo-N⁴-((1r,4r)-4-metilciclohexil)pirimidin-2,4-diamina (3 g, 9,03 mmol, véase el procedimiento del ejemplo 1) y Pd[(PPh₃)₄] (1,044 g, 0,903 mmol) en THF (20 ml). Se sometió a reflujo la mezcla resultante durante la noche. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente, se extinguió con NaHCO₃ saturado (50 ml) y se extrajo con DCM. Se concentró la fase orgánica, y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc a del 0% al 100% en hexano dando el compuesto del título como un sólido amarillo (1,5 g, rendimiento del 50%).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,86 (3H, d, J = 8,0 Hz), 0,89 - 1,00 (2H, m), 1,16 - 1,32 (3H, m), 1,65 (2H, d, J = 12,0 Hz), 1,76 (2H, d, J = 12,0 Hz), 3,84 (3H, s), 3,92-4,02 (1H, m), 5,96 (1H, d, J = 12,0 Hz), 6,20 (2H, s), 6,74 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,57 (1H, s), 8,10 (1H, s) ppm; CL-EM m/z: 332,2 (M+1).



Síntesis de 6-metoxi-9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina. Se añadió lentamente hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral) (1,09 g, 27,2 mmol) a una disolución de 5-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-N⁴-((1r,4r)-4-metilciclohexil)pirimidin-2,4-diamina (3,0 g, 9,05 mmol) en DMF (60 ml) a 0°C. Tras la adición, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 minutos bajo atmósfera de N₂ y luego a 105°C durante la noche. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y se extinguió con NH₄Cl saturado a 0°C mientras se agitaba. Se extrajo la mezcla con EtOAc y se lavó con agua y luego con salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. Se eliminó el disolvente, y se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc a del 0% al 50% en hexano dando el compuesto del título como un sólido blanquecino (1,5 g, rendimiento del 50%).

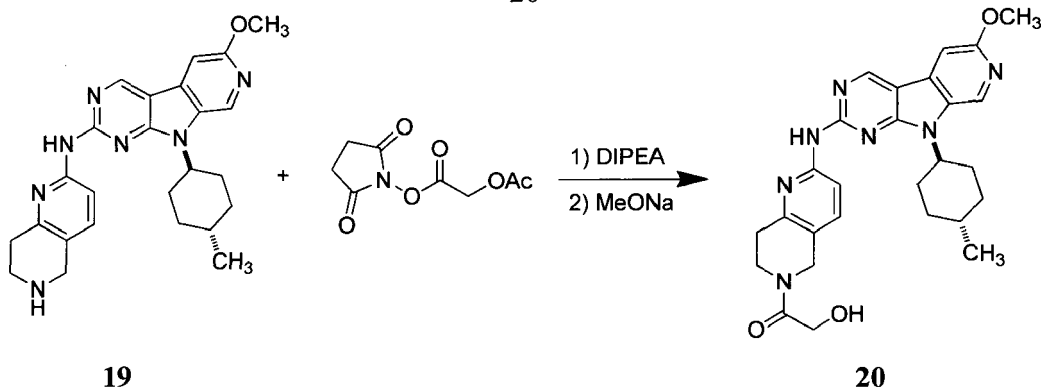
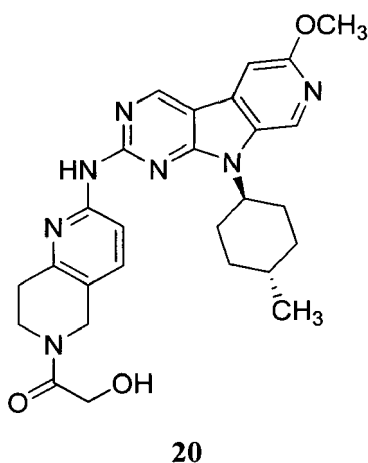
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,96 (3H, d, J = 8,0 Hz), 1,05 - 1,24 (2H, m), 1,55 - 1,65 (1H, m), 1,74 (2H, d, J = 8,0 Hz), 1,85 (2H, d, J = 8,0 Hz), 2,30-2,45 (2H, m), 3,87 (3H, s), 4,64-4,74 (1H, m), 6,93 (2H, s), 7,31 (1H, s), 8,52 (1H, s), 8,94 (1H, s) ppm; CL-EM m/z: 312,3 (M+1).



Síntesis de 6-metoxi-9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-N-(5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina (19). Se preparó el compuesto del título usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1 usando 6-metoxi-9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina en lugar de 9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina.

¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,05 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,25 - 1,48 (2H, m), 1,65 - 1,75 (1H, m), 1,95 - 2,05 (4H, m), 2,51 - 2,74 (2H, m), 3,42 (2H, d, J = 10,0 Hz), 3,70 (2H, d, J = 10,0 Hz), 4,03 (3H, s), 4,45 (2H, s), 4,82-4,90 (1H, m), 7,30 - 7,45 (1H, m), 7,62 (1H, s), 7,84 (1H, d, J = 10,0 Hz), 8,73 (1H, s), 9,35 (1H, s) ppm; CL-EM m/z: 444,3 (M+1).

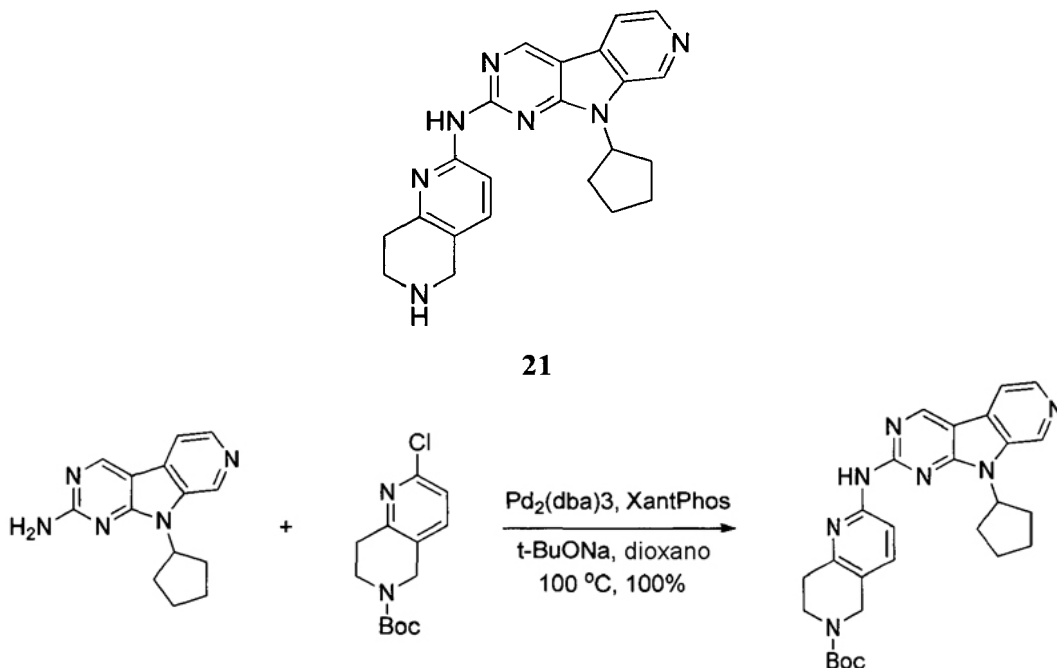
Ejemplo 20. 2-Hidroxi-1-(2-((6-metoxi-9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)etanona



Síntesis de 2-hidroxi-1-(2-((6-metoxi-9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)etanona (20). Se preparó el compuesto del título usando una química similar a la descrita en el ejemplo 5 usando 6-metoxi-9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-N-(5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina (19) en lugar de 9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-N-(5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina (1).

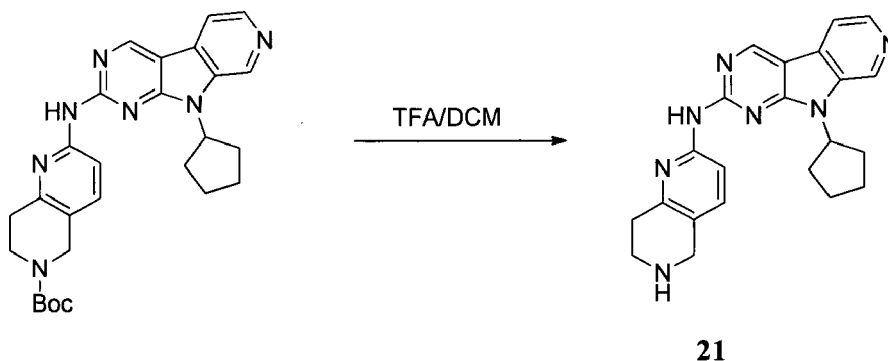
¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,04 (3H, d, *J* = 6,6 Hz), 1,25 - 1,33 (2H, m), 1,65 - 1,75 (1H, m), 1,95 - 2,05 (4H, m), 2,51 - 2,62 (2H, m), 3,14 - 3,26 (2H, m), 3,84 - 3,99 (2H, m), 4,02 (3H, s), 4,37 (2H, s. a.), 4,74 (2H, s. a.), 4,82-4,91 (1H, m), 7,28 (1H, d, *J* = 10,0 Hz), 7,59 (1H, s), 7,89-7,94 (1H, m), 8,70 (1H, s), 9,34 (1H, s) ppm; CL-EM *m/z*: 502,2 (*M*+1).

Ejemplo 21. 9-Ciclopentil-N-(5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina



Síntesis de 2-((9-ciclopentil-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de terc-butilo. A una disolución de 9-ciclopentil-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina (preparada tal como se describe en el documento WO 2009/085185) (152 mg, 0,6 mmol) en dioxano (6 ml) se le añadieron 2-cloro-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de terc-butilo (177 mg, 0,66 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (28 mg, 0,030 mmol), 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno (52 mg, 0,090 mmol) y t-butoxido de sodio (86 mg, 0,9 mmol). Se calentó la mezcla de reacción así obtenida a 150°C con irradiación de microondas durante 1 hora. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM, se lavó con salmuera y entonces se secó. Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con disolvente A (DCM/MeOH/NH₄OH, 100:10:1) a del 10% al 50% en DCM dando el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (211 mg, rendimiento del 72%).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,52 (9H, s), 1,88 - 1,90 (2H, m), 2,14 - 2,21 (4H, m), 2,45 - 2,47 (2H, m), 2,92 - 2,94 (2H, m), 3,76 - 3,79 (2H, m), 4,59 (2H, m), 5,37 (1H, m), 7,49 (1H, d, *J* = 10,0 Hz), 7,85 (1H, d, *J* = 5,0 Hz), 8,14 (1H, s. a.), 8,37 (1H, d, *J* = 10,0 Hz), 8,52 (1H, d, *J* = 5,0 Hz), 8,92 (1H, s), 9,11 (1H, s) ppm; CL-EM *m/z*: 486 (*M*+1).



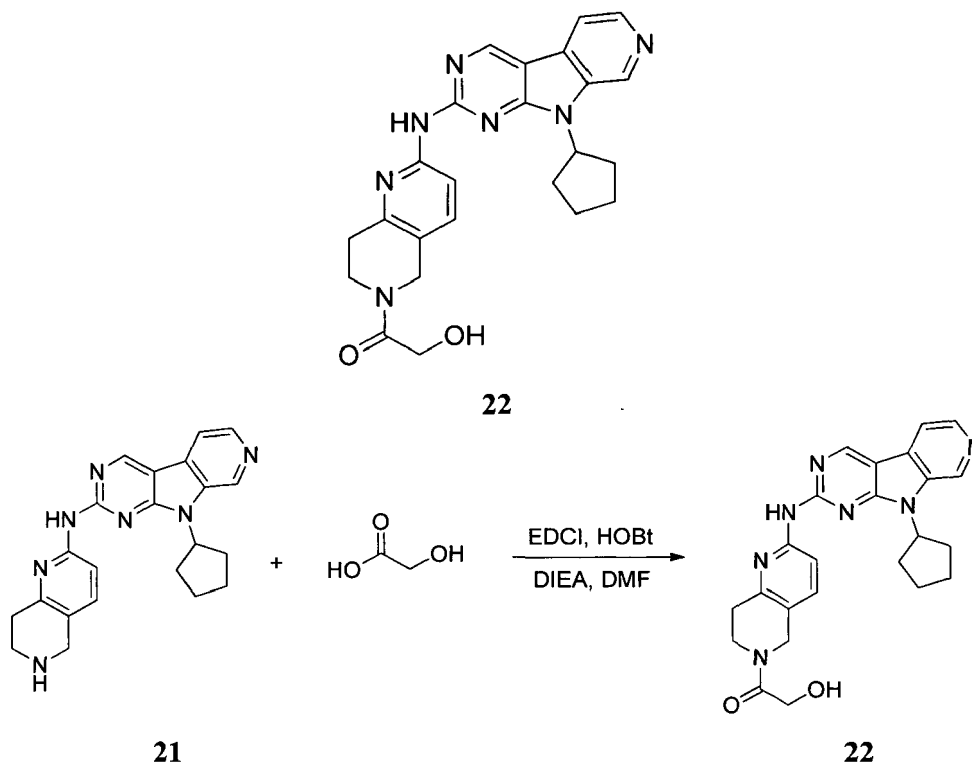
Síntesis de 9-ciclopentil-N-(5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina (21). Se agitó una disolución de 2-((9-ciclopentil-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de terc-butilo (217 mg, 0,477 mmol) en TFA/DCM (1:1,2 ml) a temperatura ambiente durante 30 minutos y entonces se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de

silice eluyendo con disolvente A (DCM:MeOH:NH₄OH, 100:10:1) a del 25% al 75% en DCM dando el compuesto del título como un sólido amarillo (148 mg, rendimiento del 86%).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,87 - 1,90 (2H, m), 2,14 - 2,21 (4H, m), 2,43 - 2,47 (2H, m), 2,89 (2H, t, *J* = 5,0 Hz), 3,26 (2H, t, *J* = 5,0 Hz), 4,02 (2H, s), 5,36 (1H, m), 7,41 (1H, d, *J* = 10,0 Hz), 7,85 (1H, d, *J* = 5,0 Hz), 8,19 (1H, s. a.), 8,31 (1H, d, *J* = 10,0 Hz), 8,52 (1H, d, *J* = 5,0 Hz), 8,91 (1H, s), 9,11 (1H, s) ppm; CL-EM *m/z*: 386 (M+1).

Ejemplo 22. 1-(2-((9-Ciclopentil-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)-2-hidroxietanona

5



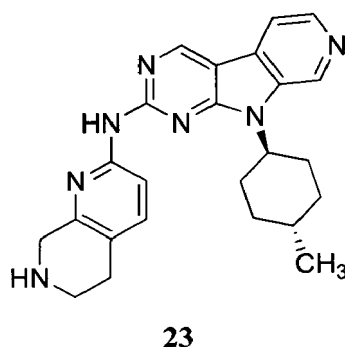
10 **Síntesis de 1-(2-((9-ciclopentil-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)-2-hidroxietanona (22).** A una disolución de 9-ciclopentil-N-(5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina (21) (145 mg, 0,367 mmol) en DMF (10 ml) se le añadieron ácido 2-hidroxiacético (34,3 mg, 0,451 mmol), EDC (191,7 mg, 0,451 mmol), N-hidroxibenzotriazol (61 mg, 0,451 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (157 ul, 0,903 mmol). Se agitó la mezcla así obtenida a temperatura ambiente durante 2

15 horas. Se concentró la mezcla de reacción, y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con disolvente A (DCM:MeOH:NH₄OH, 100:10:1) a del 20% al 75% dando el compuesto del título como un sólido blanquecino (117 mg, rendimiento del 70%).

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,77 - 1,80 (2H, m), 2,07 - 2,10 (4H, m), 2,42 - 2,44 (2H, m), 2,82 - 2,91 (2H, m), 3,66 - 3,82 (2H, m), 4,18 - 4,20 (2H, m), 4,57 - 4,66 (2H, m), 5,36 (1H, m), 7,68 (1H, d, *J* = 10,0 Hz), 8,06 (1H, d, *J* = 5,0 Hz), 8,19 (1H, d, *J* = 10,0 Hz), 8,48 (1H, d, *J* = 5,0 Hz), 9,03 (1H, s), 9,31 (1H, s), 9,98 (1H, s. a.) ppm; CL-EM *m/z*: 444 (M+1).

Ejemplo 23. 9-((1*r*,4*r*)-4-Metilciclohexil)-N-(5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridin-2-il)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina

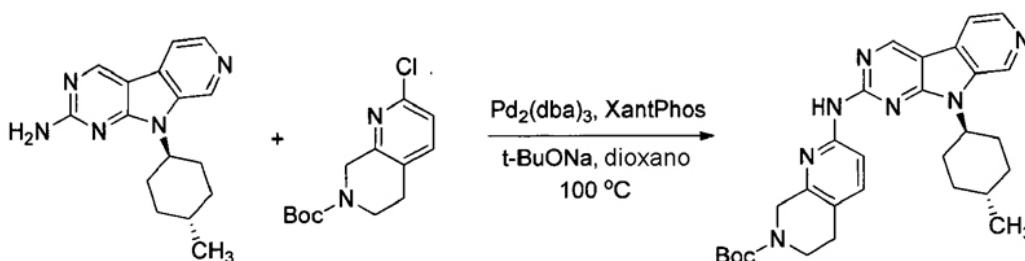
20





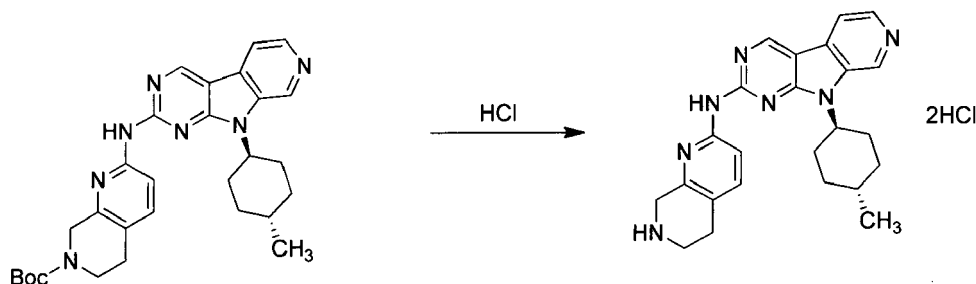
Síntesis de 2-cloro-5,6-dihidro-1,7-naftiridin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo. Se preparó el compuesto del título usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1 usando clorhidrato de 2-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridina (obtenido comercialmente de Anichem, North Brunswick, NJ) en lugar de clorhidrato de 2-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina.

¹H-RMN (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 1,47 (9H, s), 2,79 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,64 (2H, t, J = 5,6 Hz), 4,58 (2H, s), 7,13 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,42 (1H, d, J = 8,0 Hz) ppm; CL-EM m/z: 269 (M+1).



Síntesis de 2-((9-((1R,4R)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-5,6-dihidro-1,7-naftiridin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo. Se preparó el compuesto del título usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1 usando 2-cloro-5,6-dihidro-1,7-naftiridin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo en lugar de 2-cloro-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de terc-butilo.

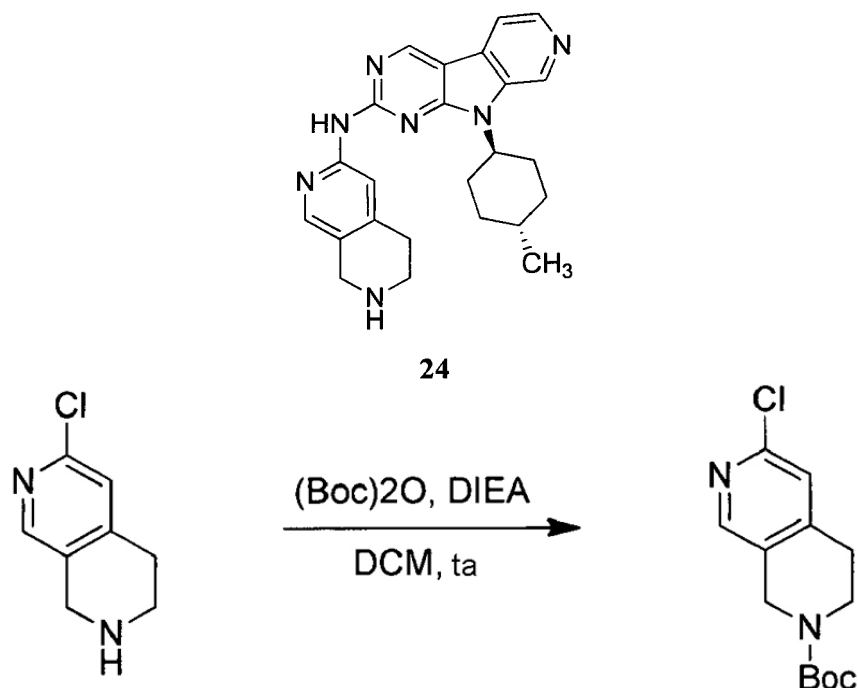
¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,07 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,23-1,33 (2H, m), 1,52 (9H, s), 1,64-1,68 (1H, m), 1,99 (4H, t, J = 11,0 Hz), 2,60 (2H, dq, J = 3,3, 12,3 Hz), 2,85 (2H, s. a.), 3,72 (2H, s. a.), 4,60 (2H, s), 4,73 (1H, t, J = 12,3 Hz), 7,53 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,87 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,10 (1H, s. a.), 8,37 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,51 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,97 (1H, s), 9,12 (1H, s) ppm; CL-EM m/z: 514 (M+1).



Síntesis de diclorhidrato de 9-((1R,4R)-4-metilciclohexil)-N-(5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridin-2-il)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina. A una disolución de 2-((9-((1R,4R)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-5,6-dihidro-1,7-naftiridin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo (320 mg, 0,623 mmol) en DCM (5 ml) y MeOH (5 ml) se le añadió HCl 4,0 M en dioxano (10 ml) y se formó una suspensión espesa en el plazo de minutos. Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente, se concentró y entonces volvió a formarse una suspensión espesa con éter. Se filtró la suspensión espesa con un embudo Buchner proporcionando diclorhidrato de 9-((1R,4R)-4-metilciclohexil)-N-(5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridin-2-il)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina (176 mg) como un sólido de color tostado.

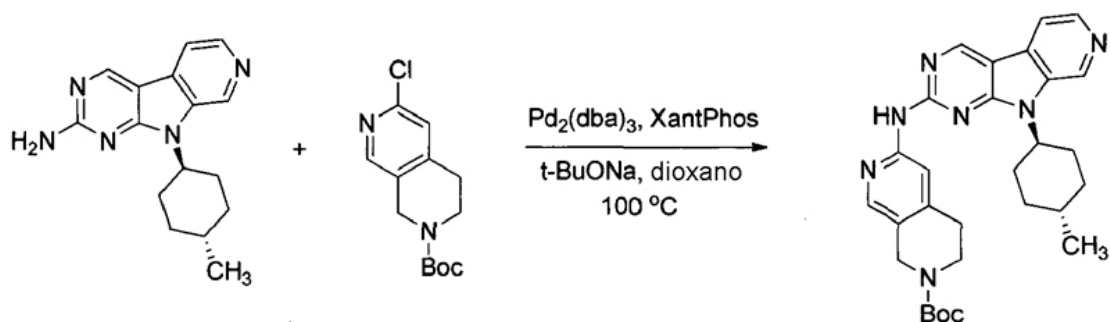
¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 1,09 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,32-1,45 (2H, m), 1,77 (1H, s. a.), 2,06 (4H, t, J = 15,5 Hz), 2,64-2,79 (2H, m), 3,21 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,63 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,61 (2H, s), 4,93-5,03 (1H, m), 7,88 (1H, s. a.), 7,91-7,96 (1H, m), 8,74 (1H, d, J = 6,1 Hz), 8,81 (1H, d, J = 6,1 Hz), 9,55 (1H, s), 9,80 (1H, s) ppm; CL-EM m/z: 414 (M+1).

Ejemplo 24. 9-((1R,4R)-4-Metilciclohexil)-N-(5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridin-3-il)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina



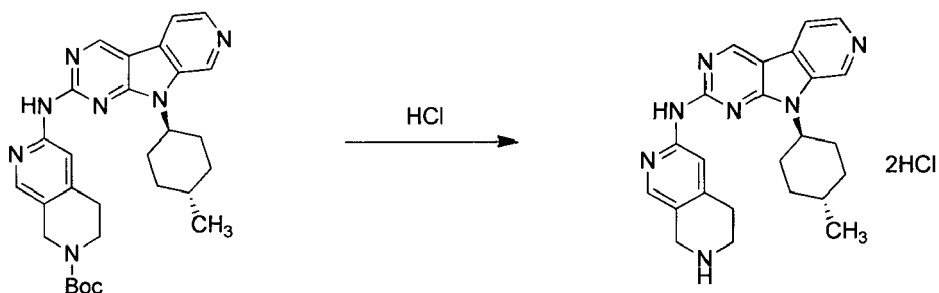
Síntesis de 6-cloro-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo. Se mezclaron clorhidrato de 6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-2,7-naftiridina (obtenido comercialmente de Anichem, North Brunswick, NJ) (2,0 g, 9,75 mmol) y TEA (2,72 ml, 19,50 mmol) en DCM (19,50 ml). Se añadió Boc₂O (2,34 g, 10,7 mmol). Entonces se agitó la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente. La CCF indicó un buen consumo del material de partida y la formación de una mancha principal. Había también una mancha menos polar que era más tenue. Se repartió la mezcla de reacción entre DCM y agua. Se secó la fase orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc a del 0% al 40% en hexano proporcionando 6-cloro-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo como un aceite transparente incoloro (1,53 g).

¹H-RMN (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 1,46 (9H, s), 2,80 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,62 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,55 (2H, s), 7,12 (1H, s), 8,13 (1H, s) ppm; CL-EM m/z: 269 (M+1).



Síntesis de 6-((9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo. Se preparó el compuesto del título usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1 usando 6-cloro-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo en lugar de 2-cloro-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de terc-butilo.

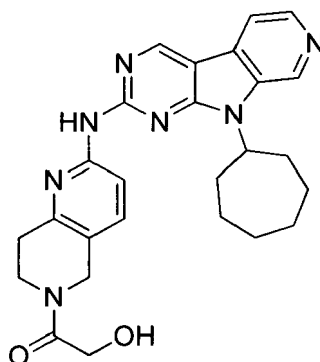
¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,07 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,23-1,35 (2H, m), 1,53 (9H, s), 1,62-1,73 (1H, m), 2,00 (2H, s. a.), 2,48-2,67 (2H, m), 2,81-3,01 (2H, m), 3,72 (2H, s. a.), 4,61 (2H, s), 4,78 (1H, t, J = 12,5 Hz), 7,89 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,10 (1H, s. a.), 8,12 (1H, s. a.), 8,36 (1H, s. a.), 8,52 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,98 (1H, s), 9,12 (1H, s) ppm; CL-EM m/z: 514 (M+1).



Síntesis de diclorhidrato de 9-((1*r*,4*r*)-4-metilciclohexil)-N-(5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridin-3-il)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina. A una suspensión de 6-((9-((1*r*,4*r*)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (446 mg, 0,868 mmol) en MeOH (4,3 ml) y DCM (4,3 ml) se le añadieron 10 ml de HCl 4,0 M en dioxano. Entonces se agitó la disolución transparente resultante durante la noche a temperatura ambiente. Precipitó un sólido a partir de la mezcla de reacción durante el transcurso de la reacción. Se concentró la mezcla, se enjuagó con éter y se filtró produciendo diclorhidrato de 9-((1*r*,4*r*)-4-metilciclohexil)-N-(5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridin-3-il)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina (461 mg, 0,948 mmol).

¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 1,07 (3H, d, *J* = 6,6 Hz), 1,29-1,42 (2H, m), 1,69-1,81(1H, m), 1,98-2,09 (4H, m), 2,64-2,76 (2H, m), 3,39 (2H, t, *J* = 6,4 Hz), 3,64 (2H, t, *J* = 6,4 Hz), 4,54 (2H, s), 4,95-5,07 (1H, m), 7,68 (1H, s. a.), 8,48 (1H, s), 8,71 (1H, d, *J* = 6,1 Hz), 8,83 (1H, d, *J* = 6,1 Hz), 9,55 (1H, s), 9,78 (1H, s) ppm; CL-EM *m/z*: 414 (M+1).

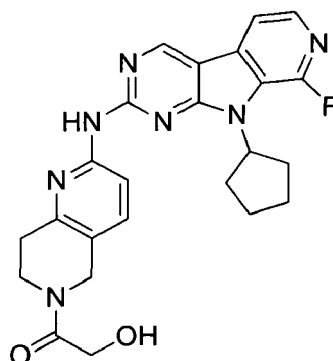
Ejemplo 25. 1-(2-((9-Cicloheptil-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)-2-hidroxietanona



25

Síntesis de 1-(2-((9-cicloheptil-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)-2-hidroxietanona (25). Puede prepararse el compuesto del título usando una química similar a la descrita en los ejemplos 1 y 5 usando cicloheptilamina (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) en lugar de clorhidrato de *trans*-4-metilciclohexilamina.

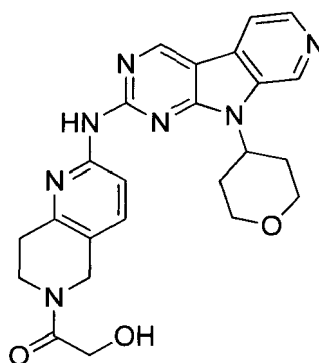
Ejemplo 26. 1-(2-((9-Ciclopentil-8-fluoro-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)-2-hidroxietanona



26

Síntesis de 1-(2-((9-ciclopentil-8-fluoro-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)-2-hidroxietanona (26). Puede prepararse el compuesto del título usando una química similar a la descrita en los ejemplos 21 y 22 usando 9-ciclopentil-8-fluoro-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina (preparada tal como se describe en el documento WO 2009/085185) en lugar de 9-ciclopentil-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina.

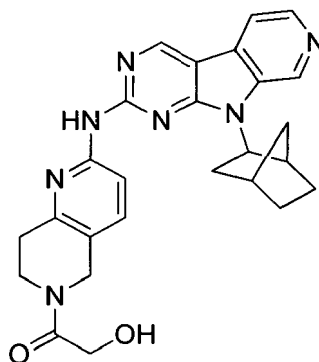
Ejemplo 27. 2-Hidroxi-1-(2-((9-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)etanona



27

Síntesis de 2-hidroxi-1-(2-((9-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)etanona (27). Puede prepararse el compuesto del título usando una química similar a la descrita en los ejemplos 1 y 5 usando 9-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina (preparada tal como se describe en el documento WO 2009/085185) en lugar de 9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina.

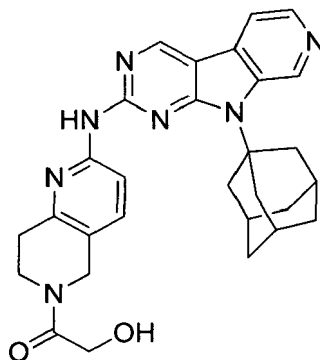
Ejemplo 28. 1-(2-((9-((1R,2R,4S)-Biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)-2-hidroxietanona



28

Síntesis de 1-(2-((9-((1R,2R,4S)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)-2-hidroxietanona (28). Puede prepararse el compuesto del título usando una química similar a la descrita en los ejemplos 1 y 5 usando 9-((1R,2R,4S)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina (preparada tal como se describe en el documento WO 2009/085185) en lugar de 9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina.

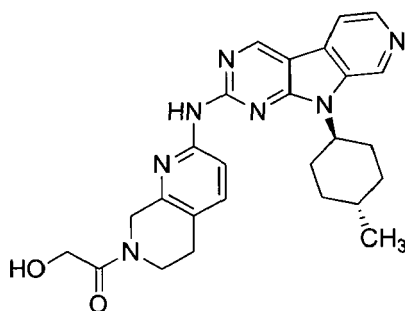
Ejemplo 29. 1-(2-((9-((1s,3s)-Adamantan-1-il)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)-2-hidroxietanona



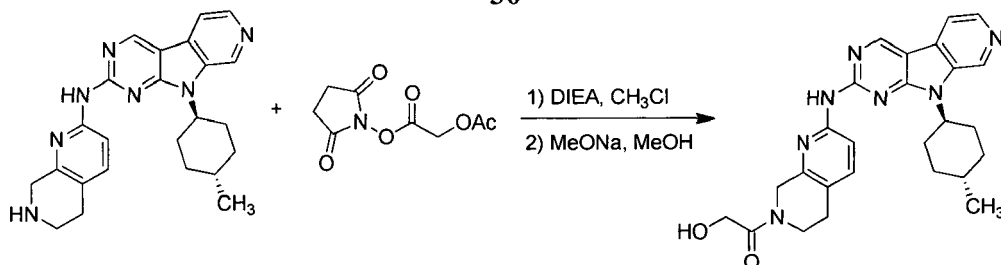
29

Síntesis de 1-(2-((9-((1s,3s)-adamantan-1-il)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)-2-hidroxietanona (29). Puede prepararse el compuesto del título usando una química similar a la descrita en los ejemplos 1 y 5 usando 9-((1s,3s)-adamantan-1-il)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina (preparada tal como se describe en el documento WO 2009/085185) en lugar de 9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina.

Ejemplo 30. 2-Hidrox-1-(2-((9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-5,6-dihidro-1,7-naftiridin-7(8H)-il)etanona



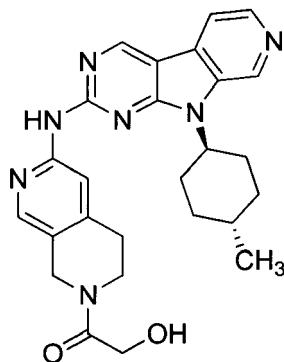
30



Síntesis de 2-hidrox-1-(2-((9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-5,6-dihidro-1,7-naftiridin-7(8H)-il)etanona. Se preparó el compuesto del título usando una química similar a la descrita en el ejemplo 5 usando diclorhidrato de 9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-N-(5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridin-2-il)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina (ejemplo 23) en lugar de 9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-N-(5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina.

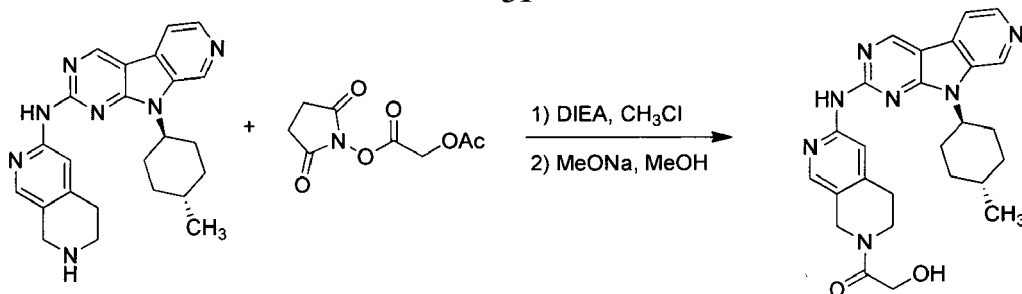
¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,08 (3H, d, *J* = 6,4 Hz), 1,21-1,35 (2H, m), 1,99 (4H, t, *J* = 10,5 Hz), 2,60 (2H, dq, *J* = 3,5, 12,8 Hz), 2,91 (2H, q, *J* = 5,9 Hz), 3,58 (1H, t, *J* = 5,9 Hz), 3,68 (1H, t, *J* = 4,3 Hz), 3,97 (1H, t, *J* = 5,9 Hz), 4,10 (2H, m), 4,44 (1H, s), 4,75 (1H, m), 4,82 (1H, s), 7,55 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,88 (1H, d, *J* = 5,4 Hz), 8,07 (1H, s), 8,43 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 8,53 (1H, d, *J* = 5,4 Hz), 8,99 (1H, s), 9,11 (1H, s) ppm; CL-EM *m/z*: 472 (M+1).

Ejemplo 31. 2-Hidroxi-1-(6-((9-((1*r*,4*r*)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1H)-il)etanona



31

5



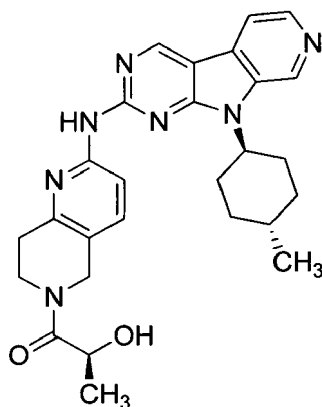
Síntesis de 2-hidroxi-1-(6-((9-((1*r*,4*r*)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1H)-il)etanona. Se preparó el compuesto del título usando una química similar a la descrita en el ejemplo 5 usando diclorhidrato de 9-((1*r*,4*r*)-4-metilciclohexil)-N-(5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridin-3-il)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (ejemplo 24) en lugar de 9-((1*r*,4*r*)-4-metilciclohexil)-N-(5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-amina.

10

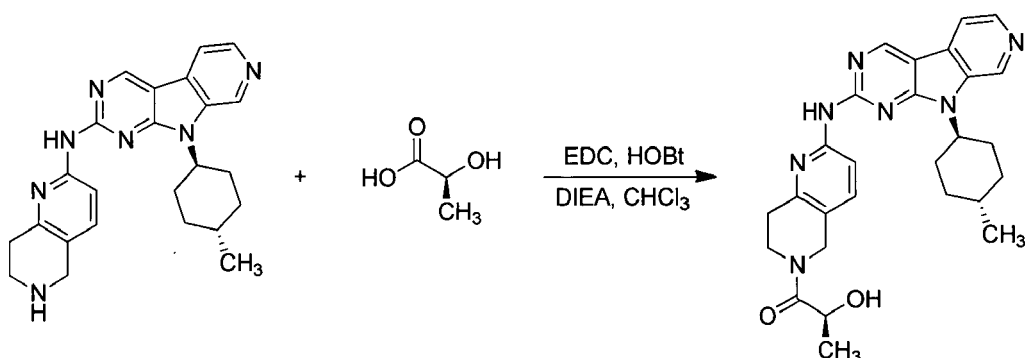
¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,07 (3H, d, *J* = 6,4 Hz), 1,25-1,36 (3H, m), 2,01 (4H, d, *J* = 10,5 Hz), 2,51-2,64 (2H, m), 3,00 (2H, q, *J* = 5,7 Hz), 3,59 (1H, t, *J* = 6,0 Hz), 3,61-3,67 (1H, m), 3,97 (1H, t, *J* = 6,0 Hz), 4,31 (2H, t, *J* = 3,4 Hz), 4,49 (1H, s), 4,71-4,85 (2H, m), 7,09 (1H, d, *J* = 5,1 Hz), 8,14 (1H, s), 8,16 (1H, s), 8,42 (1H, s), 8,52 (1H, d, *J* = 5,1 Hz), 9,00 (1H, s), 9,13 (1H, s) ppm; CL-EM *m/z*: 472 (M+1).

Ejemplo 32. (S)-2-Hidroxi-1-(2-((9-((1*r*,4*r*)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)propan-1-ona

15



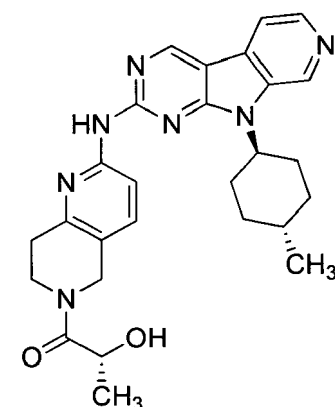
32



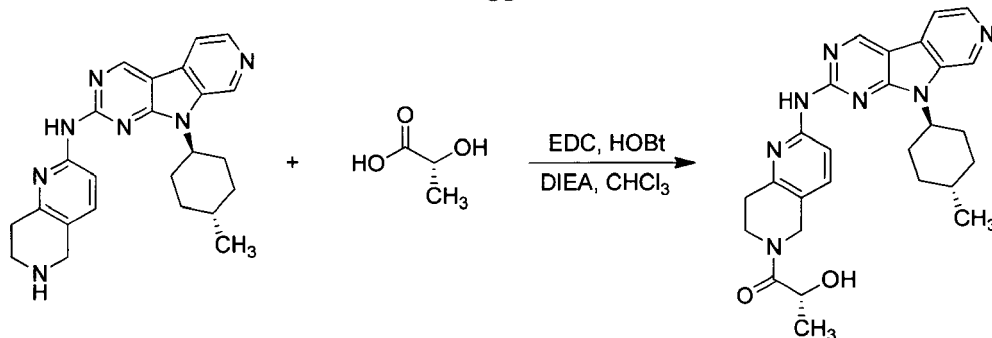
Síntesis de (S)-2-hidroxi-1-(2-((9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)propan-1-ona. A una disolución de 9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-N-(5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-2-il)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina (ejemplo 1) (83 mg, 0,20 mmol) en cloroformo (10 ml) se le añadieron ácido L-láctico (obtenido comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) (15 μ l, 0,20 mmol), EDC (46 mg, 0,24 mmol), N-hidroxibenzotriazol (32 mg, 0,24 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (84 μ l, 0,48 mmol). Se agitó la mezcla así obtenida a temperatura ambiente y el análisis de HPLC-EM indicó que la reacción era completa tras 4 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con cloroformo y se lavó con agua y salmuera, entonces se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con disolvente A (DCM:MeOH: NH_4OH , 90:9:1) a del 10% al 30% en DCM proporcionando el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (67 mg, rendimiento del 69%).

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1,06 (3H, d, J = 5,0 Hz), 1,24-1,33 (2H, m), 1,38-1,44 (3H, m), 1,63-1,68 (1H, m), 1,96-2,02 (4H, m), 2,56-2,64 (2H, m), 2,98-3,03 (2H, m), 3,78 (1H, t, J = 5,0 Hz), 3,90-3,94 (1H, m), 4,12-4,15 (1H, m), 4,56-4,63 (2H, m), 4,73-4,77 (1H, m), 4,81 (1H, s. a.), 7,50 (1H, d, J = 10 Hz), 7,54 (1H, d, J = 10 Hz), 8,30 (1H, s), 8,43 (1H, d, J = 10 Hz), 8,47 (1H, d, J = 10 Hz), 9,14 (1H, s), 9,16 (1H, s) ppm; CL-EM m/z : 486 (M+1).

Ejemplo 33. (R)-2-Hidroxi-1-(2-((9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)propan-1-ona



33



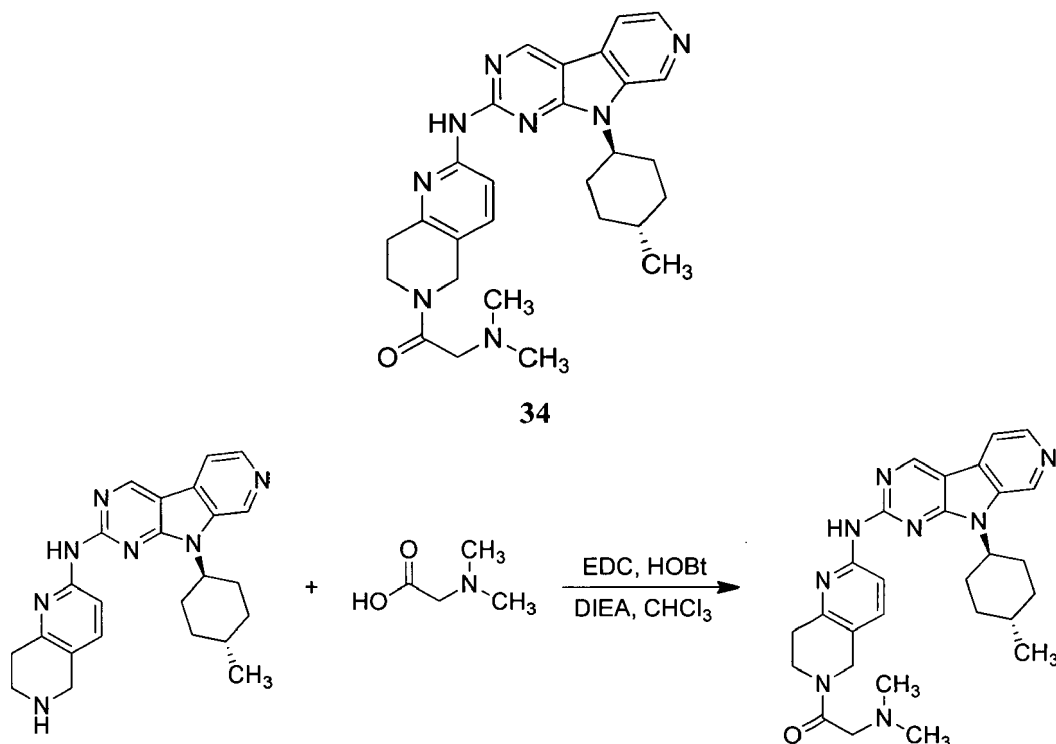
Síntesis de (R)-2-hidroxi-1-(2-((9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)propan-1-ona. Se preparó el compuesto del título usando una química similar a la descrita en el ejemplo 32 usando ácido D-láctico (obtenido comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) en

lugar de ácido L-láctico.

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1,06 (3H, d, $J = 5,0$ Hz), 1,23-1,31 (2H, m), 1,38-1,44 (3H, m), 1,63-1,67 (1H, m), 1,96-2,02 (4H, m), 2,56-2,64 (2H, m), 2,99-3,05 (2H, m), 3,78 (1H, t, $J = 5,0$ Hz), 3,90-3,93 (1H, m), 4,12-4,15 (1H, m), 4,58-4,63 (2H, m), 4,72-4,77 (1H, m), 4,81 (1H, d, $J = 5,0$ Hz), 7,50 (1H, d, $J = 10$ Hz), 7,54 (1H, d, $J = 10$ Hz), 7,84 (1H, s), 8,44 (1H, d, $J = 10$ Hz), 8,47 (1H, d, $J = 10$ Hz), 9,19 (1H, s), 9,23 (1H, s) ppm; CL-EM m/z: 486 (M+1).

Ejemplo 34. 2-(Dimetilamino)-1-(2-((9-((1*r*,4*r*)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)etanona

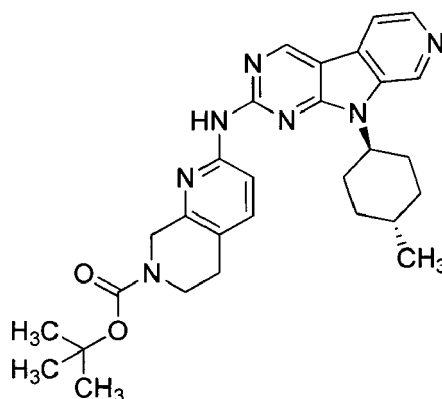
5



10 Síntesis de 2-(dimetilamino)-1-(2-((9-((1*r*,4*r*)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)etanona. Se preparó el compuesto del título usando una química similar a la descrita en el ejemplo 32 usando ácido 2-(dimetilamino)acético (obtenido comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) en lugar de ácido L-láctico.

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1,07 (3H, d, $J = 5,0$ Hz), 1,24-1,32 (2H, m), 1,64-1,67 (1H, m), 1,96-2,02 (4H, m), 2,32 (6H, s), 2,57-2,64 (2H, m), 2,97 (1H, t, $J = 5,0$ Hz), 3,02 (1H, t, $J = 5,0$ Hz), 3,25 (2H, s. a.), 3,93-3,98 (2H, m), 4,70-4,76 (3H, m), 7,50 (1H, d, $J = 10$ Hz), 7,84 (1H, d, $J = 5,0$ Hz), 8,44 (1H, d, $J = 10$ Hz), 8,51 (1H, d, $J = 5,0$ Hz), 8,97 (1H, s), 9,18 (1H, s) ppm; CL-EM m/z: 499 (M+1).

15 Ejemplo 35. 2-((9-((1*r*,4*r*)-4-Metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-5,6-dihidro-1,7-naftiridin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo

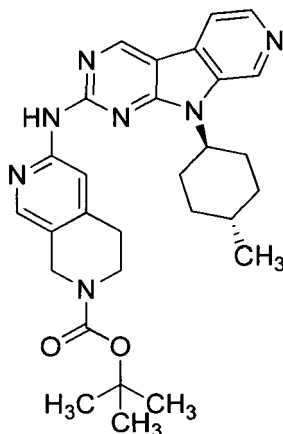
**35**

Síntesis de 2-((9-((1R,4R)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-5,6-dihidro-1,7-naftiridin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo. Se preparó el compuesto del título tal como se describe en el ejemplo 23.

5

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1,07 (3H, d, $J = 6,4$ Hz), 1,23-1,33 (2H, m), 1,52 (9H, s), 1,64-1,68 (1H, m), 1,99 (4H, t, $J = 11,0$ Hz), 2,60 (2H, dq, $J = 3,3, 12,3$ Hz), 2,85 (2H, s. a.), 3,72 (2H, s. a.), 4,60 (2H, s), 4,73 (1H, t, $J = 12,3$ Hz), 7,53 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,87 (1H, d, $J = 5,4$ Hz), 8,10 (1H, s. a.), 8,37 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,51 (1H, d, $J = 5,4$ Hz), 8,97 (1H, s), 9,12 (1H, s) ppm; CL-EM m/z : 514 ($M+1$).

Ejemplo 36. 6-((9-((1R,4R)-4-Metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

**36**

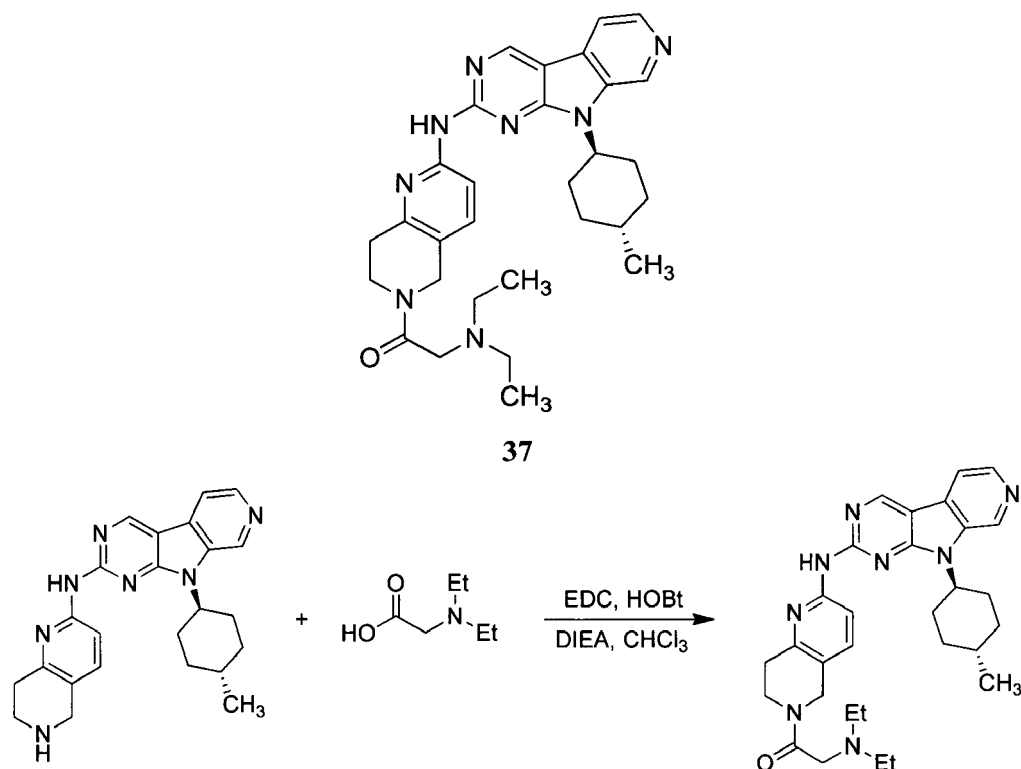
Síntesis de 6-((9-((1R,4R)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo. Se preparó el compuesto del título tal como se describe en el ejemplo 24.

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1,07 (3H, d, $J = 6,4$ Hz), 1,23-1,35 (2H, m), 1,53 (9H, s), 1,62-1,73 (1H, m), 2,00 (2H, s. a.), 2,48-2,67 (2H, m), 2,81-3,01 (2H, m), 3,72 (2H, s. a.), 4,61 (2H, s), 4,78 (1H, t, $J = 12,5$ Hz), 7,89 (1H, d, $J = 5,4$ Hz), 8,10 (1H, s. a.), 8,12 (1H, s. a.), 8,36 (1H, s. a.), 8,52 (1H, d, $J = 5,4$ Hz), 8,98 (1H, s), 9,12 (1H, s) ppm; CL-EM m/z : 514 ($M+1$).

10

Ejemplo 37. 2-(Dietilamino)-1-(2-((9-((1R,4R)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)etanona

15



Síntesis de 2-(dietilamino)-1-(2-((9-((1r,4r)-4-metilciclohexil)-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H-il)etanona. Se preparó el compuesto del título usando una química similar a la descrita en el ejemplo 32 usando ácido 2-(dietilamino)acético (obtenido comercialmente de Matrix Scientific, Columbia, SC) en lugar de ácido L-láctico.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,02-1,09 (9H, m), 1,24-1,33 (2H, m), 1,63-1,69 (1H, m), 1,96-2,02 (4H, m), 2,57-2,65 (6H, m), 2,98 (2H, t, J = 5,0 Hz), 3,39 (2H, s. a.), 3,97 (2H, t, J = 5,0 Hz), 4,71-4,77 (3H, m), 7,49 (1H, d, J = 10 Hz), 7,84 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,24 (1H, s), 8,42 (1H, d, J = 10 Hz), 8,51 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,97 (1H, s), 9,13 (1H, s); CL-EM m/z: 527 (M+1).

Ensayos de CDK4, FLT3 y MOLM13

Se determinó la actividad inhibidora de CDK4 y CDK1 de los inhibidores de CDK4/6-FLT3 con un ensayo de cinasa de filtración. Se añadieron secuencialmente los compuestos, la cinasa y el sustrato en el tampón de cinasa (Tris 20 mM, pH 7,4, NaCl 50 mM, DTT 1 mM, BSA al 0,1%) a una placa de filtración Multiscreen HTS de 96 pocillos (Millipore). La mezcla de reacción final de 100 µl en cada pocillo contenía 0,3 µg de CDK4/ciclina D1 o CDK1/ciclina B (Cell Signaling Technology), 1 µg de fragmento Rb (aa 773-928, Millipore) para el ensayo de CDK4 o 5 µg de histona H1 para el ensayo de CDK1 y 1 µCi de [³³P]-ATP. Se incubó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Entonces se precipitaron las proteínas en la reacción y se lavaron con disolución de TCA fría usando un sistema de vacío de aspiración/filtración. Se secaron las placas a temperatura ambiente, y se midió la radiactividad retenida mediante recuento por centelleo.

Se determinó la actividad inhibidora de FLT3 de los inhibidores de CDK4/6-FLT3 con un ensayo de cinasa de HTRF. Se adquirió la enzima FLT3 (fusión GST-FLT3) de Carna Biosciences. Se utilizó un péptido sintético marcado con ULight derivado de Janus cinasa 1 humana (aa 1015-1027, ULight-JAK1, PerkinElmer) como sustrato fosfoaceptor. Se realizó el ensayo en una placa OptiPlate blanca de 384 pocillos (PerkinElmer). La mezcla de reacción de 20 µl contenía ULight-JAK1 50 nM, ATP 116 µM, FLT3 0,0385 ng/µl y diluciones de compuestos de prueba en el tampón de cinasa (Hepes 50 mM, pH 7,6, EGTA 1 mM, MgCl₂ 10 mM, DTT 2 mM y Tween 20 al 0,005%). Se permitió que la reacción avanzara durante 1 hora a temperatura ambiente y se detuvo añadiendo 20 µl de EDTA 10 mM, anticuerpo anti-fosfotirosina LANCE® Eu-W1024 2 nM en tampón de detección LANCE® (PerkinElmer). Se incubaron las placas a temperatura ambiente durante 2 horas tras la adición de los reactivos de detección y entonces se leyeron en un lector multimodo Envision (PerkinElmer).

Se determinó la potencia de inhibición de la proliferación celular de los inhibidores de CDK4/6-FLT3 usando un ensayo de incorporación de [¹⁴C]-timidina. Se sembraron células con crecimiento exponencial (MOLM-13, Colo-205, etc.) en una placa Citostar T de 96 pocillos (GE Healthcare Biosciences) a una densidad de 5 x 10³ células/pocillo y se incubaron durante la noche. Se añadieron compuestos diluidos en serie y 0,1 µCi de [¹⁴C]-timidina (GE

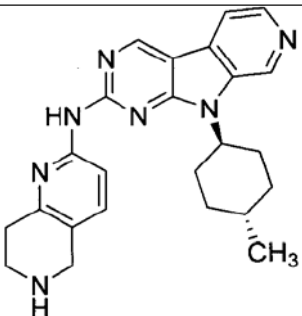
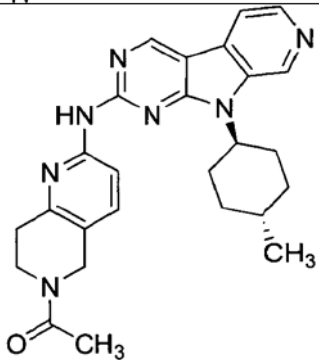
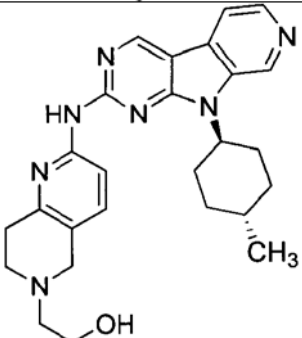
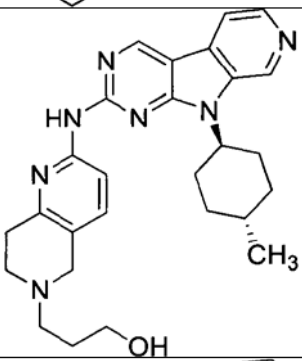
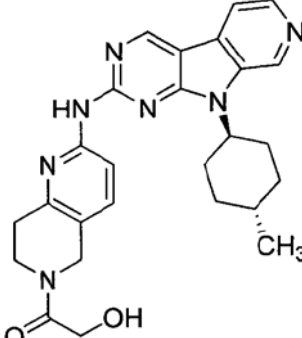
Healthcare Biosciences) a cada pocillo al día siguiente. Tras una incubación durante 72 horas, se determinó la incorporación de isótopos con un contador β de placas (Wallac). MOLM13 es una línea de células tumorales de LMA humana que expresa FLT3, FLT3^{ITD} y Rb de tipo natural.

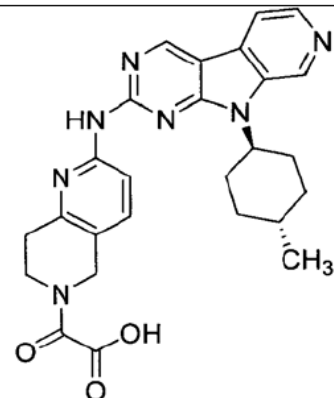
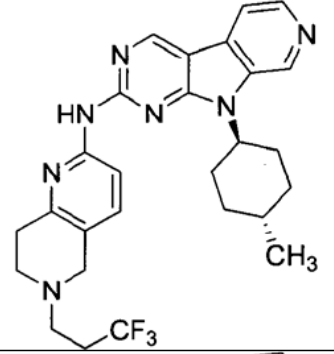
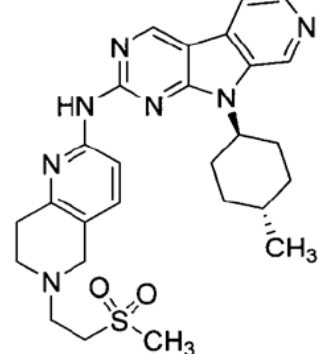
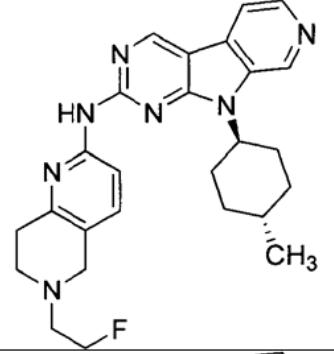
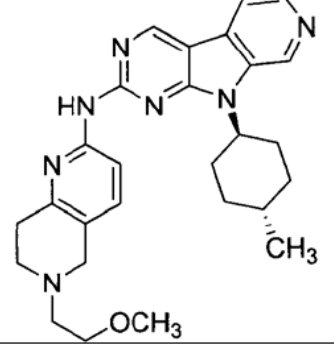
- 5 Se determinaron los valores de CI_{50} de los compuestos en los ensayos anteriores mediante análisis de regresión no lineal usando Prism (software GraphPad).

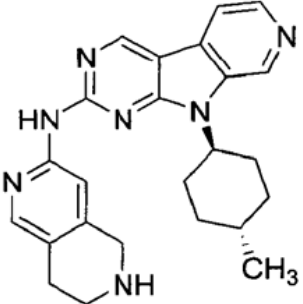
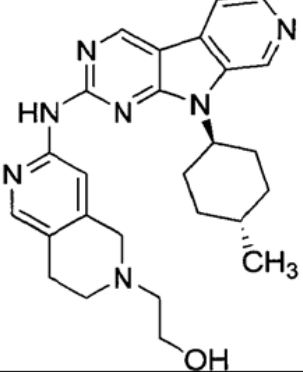
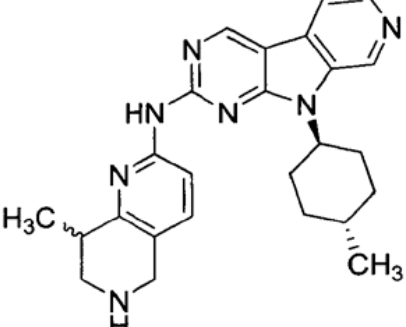
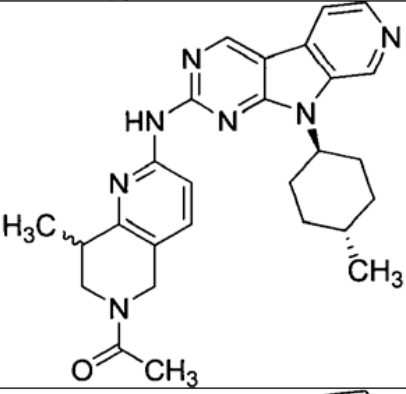
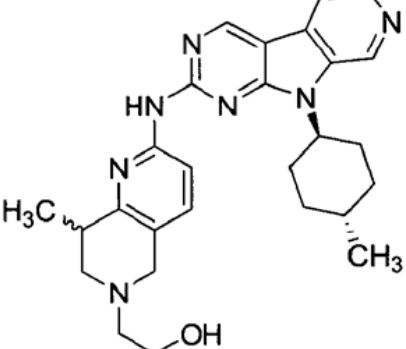
La siguiente tabla incluye los valores de CI_{50} obtenidos usando los procedimientos expuestos anteriormente para los compuestos de los ejemplos descritos en el presente documento.

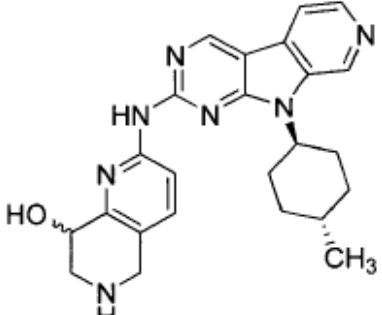
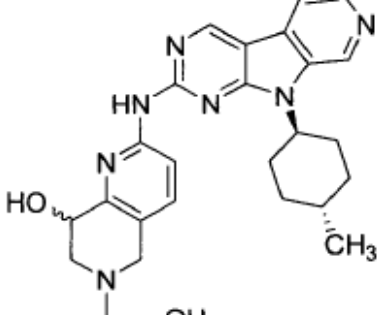
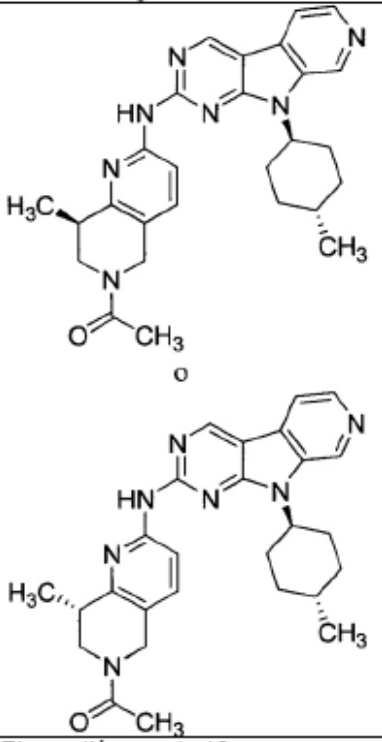
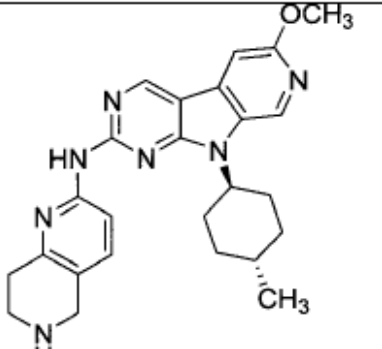
10

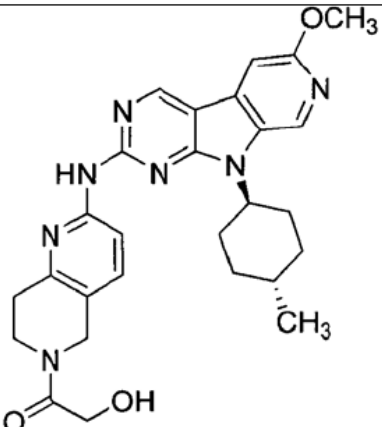
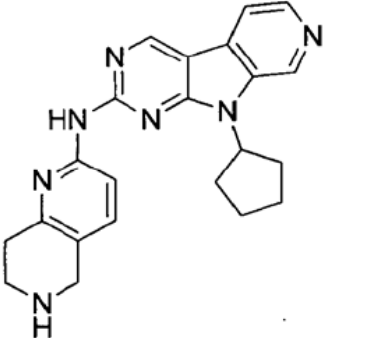
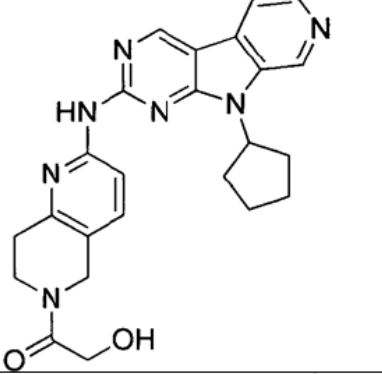
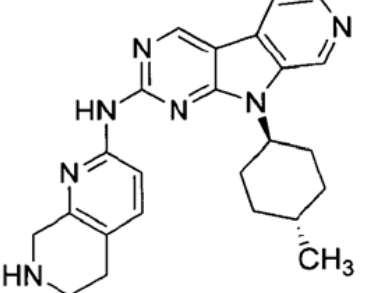
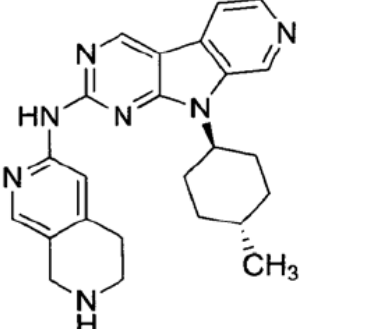
Tabla de datos de FLT3, CDK4 y MOLM13 para compuestos de los ejemplos

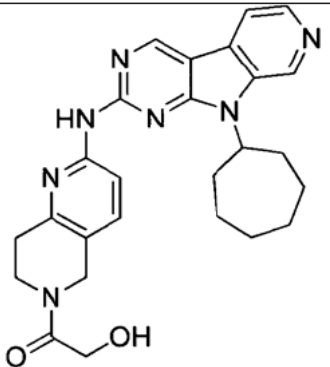
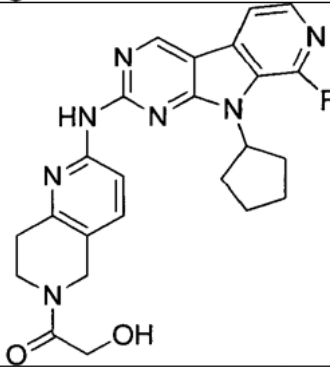
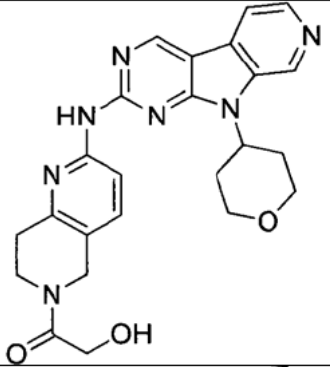
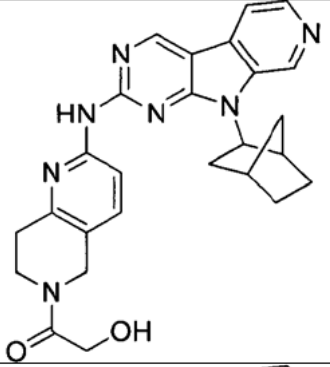
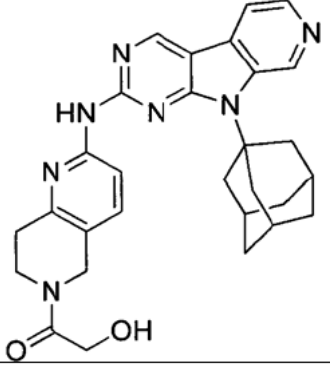
Ejemplo	Estructura ^a	Cl ₅₀ de FLT3 (μM) ^b	Cl ₅₀ de CDK4 (μM) ^b	Cl ₅₀ de MOLM13 (μM) ^b
1		0,0013	0,0021	0,0152
2		0,0032	0,0045	0,0225
3		0,0018	0,0026	0,0148
4		0,002	0,0046	0,0211
5		0,0015	0,0024	0,019

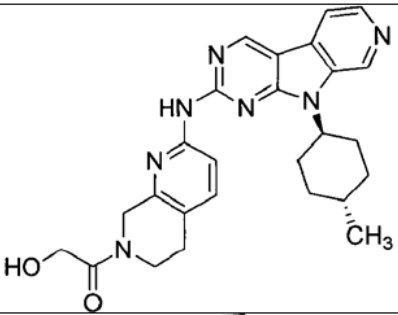
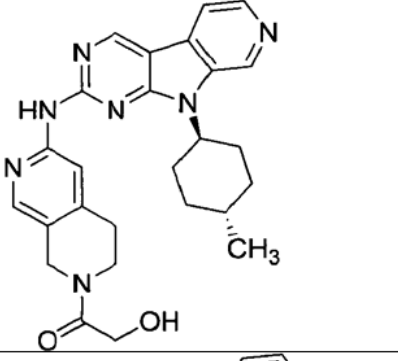
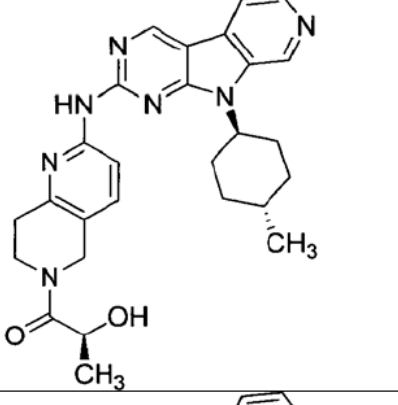
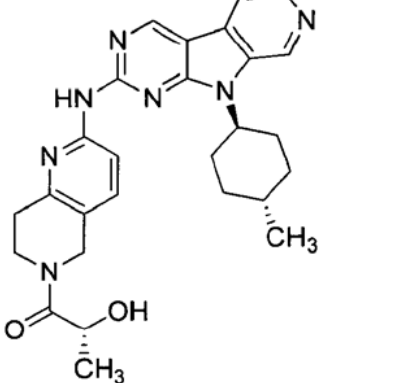
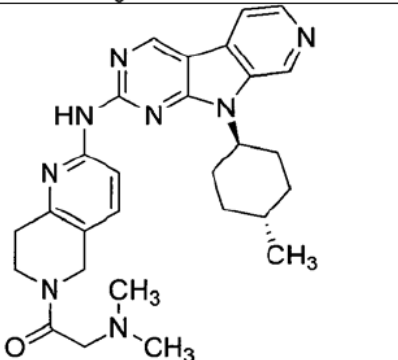
6		0,0033	0,12	0,046
7		0,0214	0,0524	0,206
8		0,0361	0,0024	0,0091
9		0,0034	0,0728	0,0649
10		0,0017	0,0105	0,0332

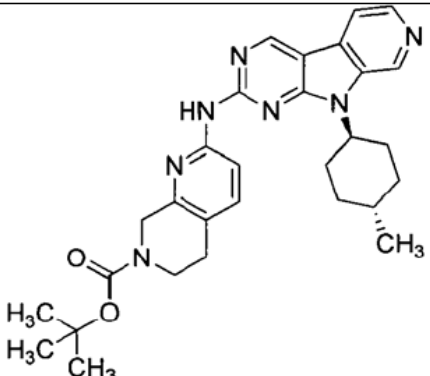
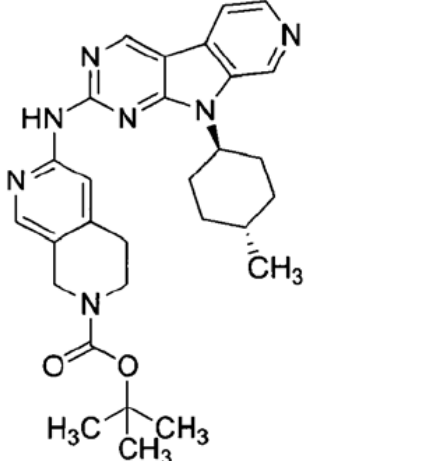
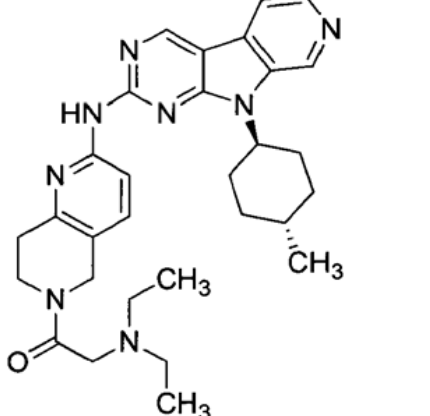
11		0,0737	0,257	>3
12		0,0027	0,0184	0,0108
13		0,0018	0,0313	0,0545
14		0,0032	0,0044	0,0106
15		0,0031	0,0203	0,0295

16		0,0014	0,0165	0,0239
17		0,0029	0,0192	0,0219
18a		0,0016	0,0188	0,0242
18b	El enantiómero de 18a	0,0023	0,463	0,02
19		0,033	1,79	0,204

20		0,144	0,847	0,208
21		ND	ND	ND
22		0,00065	0,036	0,0052
23		ND	0,0086	0,0015
24		ND	0,0047	0,0035

25		ND	ND	ND
26		ND	ND	ND
27		ND	ND	ND
28		ND	ND	ND
29		ND	ND	ND

30		ND	0,0063	0,003
31		ND	0,035	0,0067
32		ND	0,012	0,0018
33		ND	0,041	0,0031
34		ND	0,003	0,0003

35		ND	0,026	0,48
36		ND	0,35	----
37		ND	0,003	0,0014
^a El símbolo  indica que está presente una mezcla de los isómeros R y S con respecto al estereocentro mostrado. ^b ND significa no determinado				

Estudios de xenoinjerto

5 Inhibición del crecimiento tumoral en tumores de xenoinjerto de MOLM13 de LMA

Se demostró la actividad antitumoral del ejemplo 5 contra tumores de xenoinjerto de MOLM13 subcutáneos tras el tratamiento con dosis crecientes del ejemplo 5. Se cultivó la línea celular de LMA, MOLM13 (obtenida de la Colección Americana de Cultivos Tipo, Manassas, VA, EE.UU.) en medio de crecimiento celular RPMI-1640 que contenía suero bovino fetal al 10% (obtenido comercialmente de Invitrogen, Carlsbad, CA, EE.UU.). Esta línea celular expresa CDK4/6, una copia de FLT3 cinasa de tipo natural y una copia de FLT3-ITD, lo que da como resultado la activación constitutiva de la actividad de FLT3. Por tanto, puede someterse a prueba la actividad del ejemplo 5 frente a tanto FLT3 como CDK4/6 en esta célula tumoral. Se inyectaron células tumorales (7,5 millones) por vía subcutánea en el costado derecho de ratones desnudos CrTac:NCR-Foxn1^{nu} (disponibles comercialmente de Taconic Farms, Inc, Hudson, NY, EE.UU.). Se permitió que los tumores crecieran durante 6 días. Se distribuyeron entonces los ratones en grupos de 10 ratones basándose en la clasificación de volumen tumoral inicial para obtener

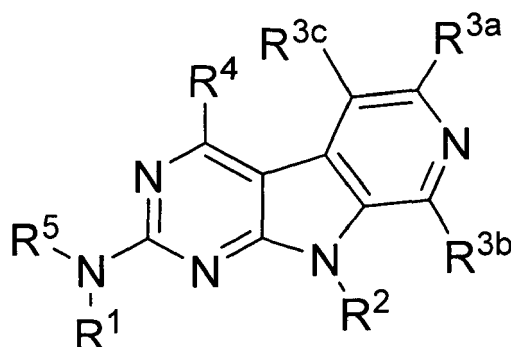
grupos en los que el tamaño tumoral promedio era de 250 mm³. Se formuló el ejemplo 5 en HPMC al 2% (hipromelosa; HY122-13; disponible comercialmente de Spectrum Chemical Manufacturing Gardena, CA, EE.UU.)/Tween-80 al 1% (Crillet 4 HP; disponible comercialmente de Croda, Inc Edison, NJ, EE.UU.) y se dosificó diariamente o dos veces al día con una separación de 6 horas durante un total de 10 días con 6,25 mg/kg, 12,5 mg/kg, 25 mg/kg, 37,5 mg/kg, 50 mg/kg, 75 mg/kg o 150 mg/kg. Se midieron los tumores cada dos días usando calibres bidimensionales y se estimaron los volúmenes tumorales usando la ecuación anchura² x longitud x 0,5. La figura 1 muestra el volumen tumoral calculado en función del tiempo tras cada dosificación dos veces al día con el ejemplo 5. Se observó una inhibición dependiente de la dosis del crecimiento tumoral. Todas las dosis eran estadísticamente diferentes del grupo tratado con vehículo. Se evaluó la significación estadística usando RMANOVA sobre el volumen tumoral transformado logarítmicamente con el nivel inicial como covariable. En la figura 1, se muestran los valores de P.

Inhibición del crecimiento tumoral en tumores de xenoinjerto de Colo205

Se evaluó la actividad del ejemplo 5 en el modelo de tumor de xenoinjerto de carcinoma de colon humano, Colo205. Esta línea celular expresa CDK4/6 pero no FLT3. Por tanto, este sistema medirá la actividad del ejemplo 5 frente a CDK4/6. Se cultivaron células Colo205 (obtenidas de la Colección Americana de Cultivos Tipo, Manassas, VA, EE.UU.) en medio de crecimiento celular DMEM que contenía suero bovino fetal al 10% (obtenido comercialmente de Invitrogen, Carlsbad, CA, EE.UU.). Se inocularon dos millones de células en el costado derecho de ratones desnudos CrTac:NCR-*Foxn1*^{nu} (disponibles comercialmente de Taconic Farms, Inc, Hudson, NY, EE.UU.) y se permitió que crecieran durante 13 días. Se distribuyeron entonces los ratones en grupos de 10 ratones basándose en la clasificación de volumen tumoral inicial para obtener grupos en los que el tamaño tumoral promedio era de 170 mm³. Se formuló el ejemplo 5 en HPMC al 2% (hipromelosa; HY122-13; disponible comercialmente de Spectrum Chemical Manufacturing Gardena, CA EE.UU.)/Tween-80 al 1% (Crillet 4 HP; disponible comercialmente de Croda, Inc Edison, NJ, EE.UU.) y se dosificó diariamente o dos veces al día con una separación de 6 horas durante un total de 10 días con 12,5 mg/kg, 25 mg/kg, 37,5 mg/kg o 50 mg/kg. Se midieron los tumores cada dos días usando calibres bidimensionales y se estimaron los volúmenes tumorales usando la ecuación anchura² x longitud x 0,5. La figura 2 muestra el volumen tumoral calculado en función del tiempo tras la dosificación dos veces al día con el ejemplo 5. Se observó una inhibición dependiente de la dosis del crecimiento tumoral. Todas las dosis eran estadísticamente diferentes del grupo tratado con vehículo. Se evaluó la significación estadística usando RMANOVA sobre el volumen tumoral transformado logarítmicamente con el nivel inicial como covariable. En la figura 2, se muestran los valores de P.

REIVINDICACIONES

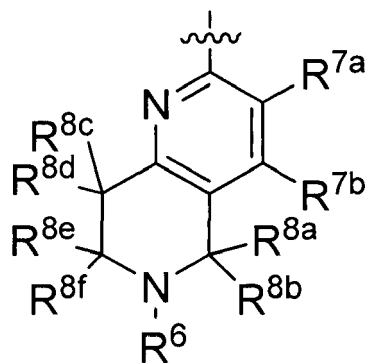
1. Compuesto de fórmula I:



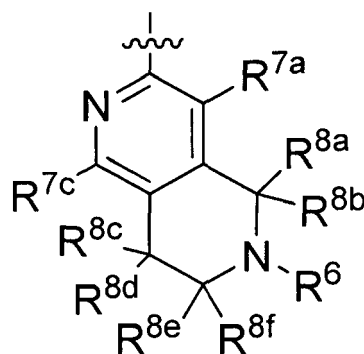
I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un hidrato del mismo o una mezcla del mismo, en la que:

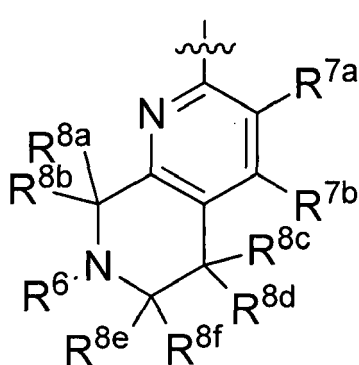
R¹ es un grupo de fórmula IA, fórmula IB, fórmula IC o fórmula ID



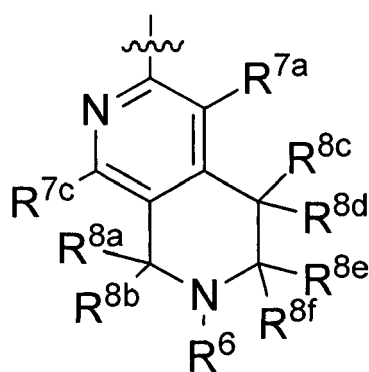
IA



IB



IC



ID

en las que el símbolo  indica el punto de unión del grupo de fórmula IA, IB, IC o ID a la parte restante de la molécula;

R² es un grupo cicloalquilo C₅-C₇, es un grupo heterociclilo de 5 a 7 miembros que incluye 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S o es un grupo bicíclico C₇-C₁₀; en los que el grupo cicloalquilo C₅-C₇, el grupo heterociclilo de 5 a 7 miembros o el grupo bicíclico C₇-C₁₀ no está sustituido o está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de -(alquilo C₁-C₆), no sustituido, -OH, halo, -O-(alquilo C₁-C₆), -CO₂H, -C(=O)-O-(alquilo C₁-C₆), -C(=O)-NR'R'', -NR'R'' o un -(alquilo C₁-C₄) sustituido, en el que el -(alquilo C₁-C₄) sustituido está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de

halo, -OH, -OCH₃, -S(=O)₂-CH₃ o -C(=O)-CH₃;

R^{3a} se selecciona de -H, -F o -Cl, -(alquilo C₁-C₃) u -O-(alquilo C₁-C₃);

5 R^{3b} es -H, halo, -OH, -O-(alquilo C₁-C₆), -(alquilo C₁-C₆) no sustituido, -NR'R'', -C(=O)-(alquilo C₁-C₆), -C(=O)-O-(alquilo C₁-C₆), -C(=O)-NR'R'' o un -(alquilo C₁-C₆) sustituido, en el que el -(alquilo C₁-C₆) sustituido está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, -OH, -OCH₃, -CN o -NO₂;

10 R^{3c} es -H, -(alquilo C₁-C₃) o halo;

R⁴ es -H;

R⁵ es -H;

15 R⁶ se selecciona de -H, -(alquilo C₁-C₆), -C(=O)-(alquilo C₁-C₆), -C(=O)-O-(alquilo C₁-C₆), -C(=O)-C(=O)-OH, -C(=O)-NR'R'' o -S(=O)-NR'R'', en los que el grupo alquilo de los grupos -(alquilo C₁-C₆), -C(=O)-(alquilo C₁-C₆) y C(=O)-O-(alquilo C₁-C₆) no está sustituido o está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, F, -S(=O)₂-(alquilo C₁-C₆), -O-(alquilo C₁-C₆), -NR'R'' o -CN;

20 R^{7a} es -H, -CH₃ o halo;

R^{7b} es -H, -(alquilo C₁-C₆) o halo; o R^{7b} está ausente si R¹ es un grupo de fórmula IB o fórmula ID;

25 R^{7c} es -H, -(alquilo C₁-C₆) no sustituido, halo, -O-(alquilo C₁-C₆), -NO₂, -CN, -NR'R'', -CO₂H, -C(=O)-O-(alquilo C₁-C₆), -C(=O)-NR'R'' o un -(alquilo C₁-C₆) sustituido, en el que el -(alquilo C₁-C₆) sustituido está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, halo, -O-(alquilo C₁-C₆), -CN, -NR'R'' o -S(=O)₂-CH₃; o R^{7c} está ausente si R¹ es un grupo de fórmula IA o fórmula IC;

30 R^{8a} es -H, -(alquilo C₁-C₆) no sustituido o un -(alquilo C₁-C₆) sustituido, en el que el -(alquilo C₁-C₆) sustituido está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, halo u -O-(alquilo C₁-C₆);

35 R^{8b} es -H, -(alquilo C₁-C₆) no sustituido o un -(alquilo C₁-C₆) sustituido, en el que el -(alquilo C₁-C₆) sustituido está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, halo u -O-(alquilo C₁-C₆); o R^{8a} y R^{8b}, cuando se toman juntos, pueden representar =O;

40 R^{8c} se selecciona de -H, -OH, -(alquilo C₁-C₆) no sustituido o un -(alquilo C₁-C₆) sustituido, en el que el -(alquilo C₁-C₆) sustituido está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, halo u -O-(alquilo C₁-C₆);

45 R^{8d} es -H, -(alquilo C₁-C₆) no sustituido o un -(alquilo C₁-C₆) sustituido, en el que el -(alquilo C₁-C₆) sustituido está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, halo u -O-(alquilo C₁-C₆);

R^{8e} es -H, -(alquilo C₁-C₆) no sustituido o un -(alquilo C₁-C₆) sustituido, en el que el -(alquilo C₁-C₆) sustituido está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, halo u -O-(alquilo C₁-C₆);

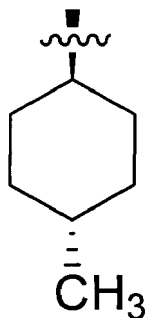
50 R^{8f} es -H, -(alquilo C₁-C₆) no sustituido o un -(alquilo C₁-C₆) sustituido, en el que el -(alquilo C₁-C₆) sustituido está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, halo u -O-(alquilo C₁-C₆); o R^{8e} y R^{8f}, cuando se toman juntos, pueden representar =O; y

55 R' y R'' se seleccionan independientemente de -H, -(alquilo C₁-C₄) no sustituido o -(alquilo C₁-C₄) sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH o -F.

2. Compuesto según la reivindicación 1 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, hidrato del mismo o mezcla del mismo, en los que R² es un grupo cicloalquilo C₅-C₇ que no está sustituido o está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de -(alquilo C₁-C₆) no sustituido, -OH, halo, -O-(alquilo C₁-C₆), -CO₂H, -C(=O)-O-(alquilo C₁-C₆), -C(=O)-NR'R'', -NR'R'' o un -(alquilo C₁-C₄) sustituido, en el que el -(alquilo C₁-C₄) sustituido está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, -OH, -OCH₃, -S(=O)₂-CH₃ o -C(=O)-CH₃.

3. Compuesto según la reivindicación 2 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, hidrato del mismo o mezcla del mismo, en los que R² es un grupo ciclohexilo sustituido con un grupo -(alquilo C₁-C₂).

4. Compuesto según la reivindicación 3 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, hidrato del mismo o mezcla del mismo, en los que R^2 es un grupo de fórmula



en la que el símbolo  indica el punto de unión a la parte restante de la molécula.

5. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, hidrato del mismo o mezcla del mismo, en los que R^1 es un grupo de fórmula IA o IB.

6. Compuesto según la reivindicación 5 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, hidrato del mismo o mezcla del mismo, en el que R^1 es un grupo de fórmula IA.

7. Compuesto según la reivindicación 1, en el que:

R^2 es un grupo cicloalquilo C_5 - C_7 que no está sustituido o está sustituido con 1-3 grupos -(alquilo C_1 - C_6);

R^{3a} se selecciona de -H, -(alquilo C_1 - C_3) u -O-(alquilo C_1 - C_3);

R^{3b} es -H;

R^{3c} es -H;

R^4 es -H;

R^5 es -H;

R^6 se selecciona de -H, -(alquilo C_1 - C_6), -C(=O)-(alquilo C_1 - C_6) o -C(=O)-C(=O)-OH, en los que el grupo alquilo de los grupos -(alquilo C_1 - C_6) y -C(=O)-(alquilo C_1 - C_6) no está sustituido o está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, F, -S(=O)₂-(alquilo C_1 - C_6) u -O-(alquilo C_1 - C_6);

R^{7a} es -H;

R^{7b} es -H; o está ausente si R^1 es un grupo de fórmula IB o fórmula ID;

R^{7c} es -H; o está ausente si R^1 es un grupo de fórmula IA o fórmula IC;

R^{8a} es -H;

R^{8b} es -H;

R^{8c} se selecciona de -H, -OH o -(alquilo C_1 - C_6) no sustituido;

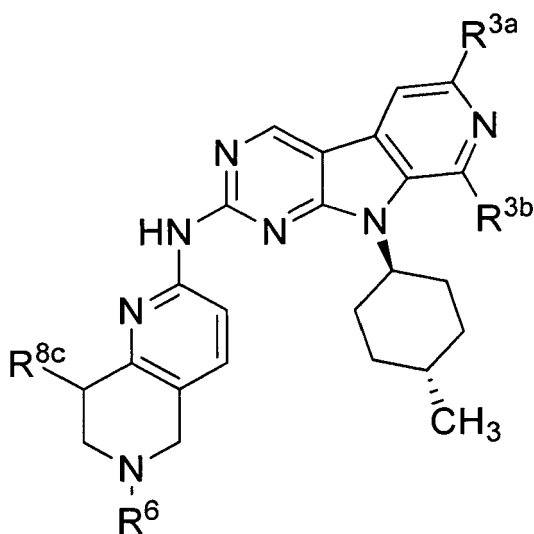
R^{8d} es -H;

R^{8e} es -H; y

R^{8f} es -H,

o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo.

8. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene la fórmula IIA



IIA

o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo,

5 en la que:

R^{3a} se selecciona de -H, -F o -Cl, -(alquilo C₁-C₃) u -O-(alquilo C₁-C₃);

10 R^{3b} es -H, halo, -OH, -O-(alquilo C₁-C₆), -(alquilo C₁-C₆) no sustituido, -NR'R", -C(=O)-(alquilo C₁-C₆), -C(=O)-O-(alquilo C₁-C₆), -C(=O)-NR'R" o un -(alquilo C₁-C₆) sustituido, en el que el -(alquilo C₁-C₆) sustituido está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, -OH, -OCH₃, -CN o -NO₂;

15 R⁶ se selecciona de -H, -(alquilo C₁-C₆), -C(=O)-(alquilo C₁-C₆), -C(=O)-C(=O)-OH, -C(=O)-NR'R'' o -S(=O)-NR'R'', en los que el grupo alquilo de los grupos -(alquilo C₁-C₆) y -C(=O)-(alquilo C₁-C₆) no está sustituido o está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, F, -S(=O)₂-(alquilo C₁-C₆), -O-(alquilo C₁-C₆), -NR'R'' o -CN; y

20 R^{8c} se selecciona de -H, -OH, -(alquilo C₁-C₆) no sustituido o un (alquilo C₁-C₆) sustituido, en el que el - (alquilo C₁-C₆) sustituido está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, halo u -O-(alquilo C₁-C₆).

9. Compuesto según la reivindicación 8, en el que:

25 R^{3a} se selecciona de -H, -(alquilo C₁-C₃) u -O-(alquilo C₁-C₃);

R^{3b} es -H:

30 R⁶ se selecciona de -H, -(alquilo C₁-C₆), -C(=O)-(alquilo C₁-C₆) o -C(=O)-C(=O)-OH, en los que el grupo alquilo de los grupos -(alquilo C₁-C₆) y -C(=O)-(alquilo C₁-C₆) no está sustituido o está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, F, -S(=O)₂-(alquilo C₁-C₆) u -O-(alquilo C₁-C₆); y

R^{8c} se selecciona de -H, -(alquilo C₁-C₆) no sustituido u -OH,

35 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo.

10. Compuesto según la reivindicación 8 o la reivindicación 9 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, hidrato del mismo o mezcla del mismo, en los que R^{8c} se selecciona de -H, -CH₃ u -OH.

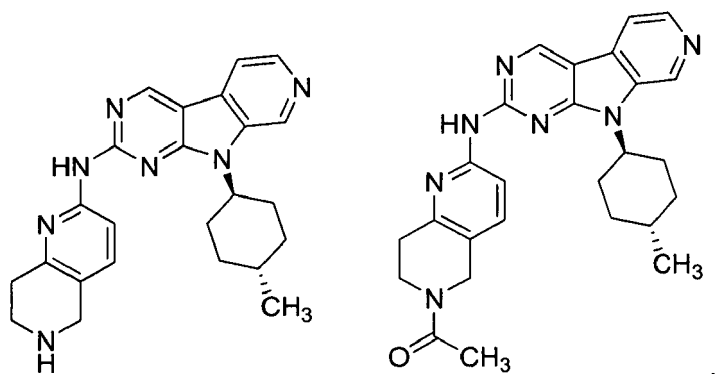
40 11. Compuesto según la reivindicación 10 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, hidrato del mismo o mezcla del mismo, en los que R^{8c} es -H.

12. Compuesto según la reivindicación 11 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, hidrato del mismo o mezcla del mismo, en los que R^{3a} es -H.

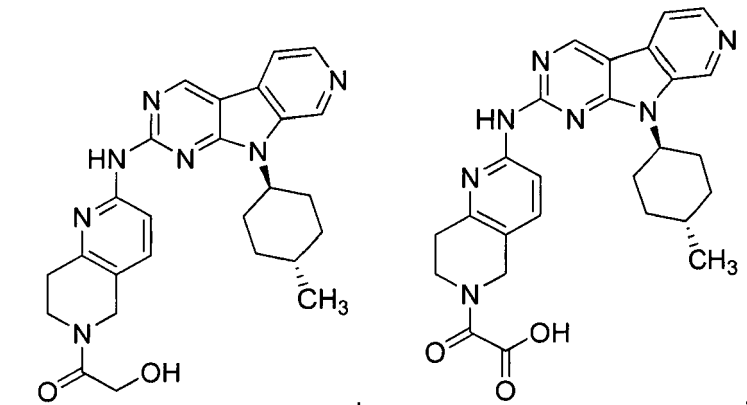
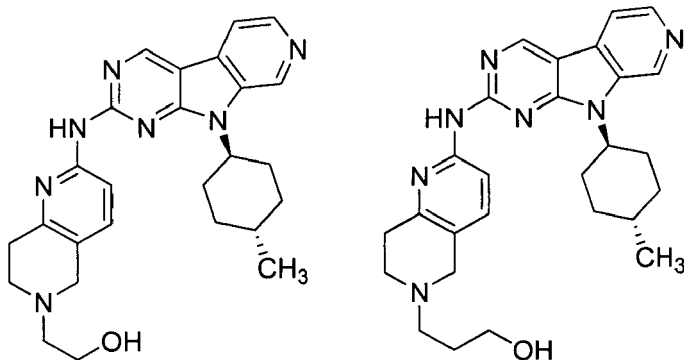
13. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 7-12 o sal farmacéuticamente aceptable del

mismo, hidrato del mismo o mezcla del mismo, en los que R^6 se selecciona de -H, -C(=O)-CH₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH, -C(=O)-CH₂OH, -C(=O)-C(=O)-OH, -CH₂CH₂CF₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CH₂S(=O)₂-CH₃ o -CH₂CH₂OCH₃.

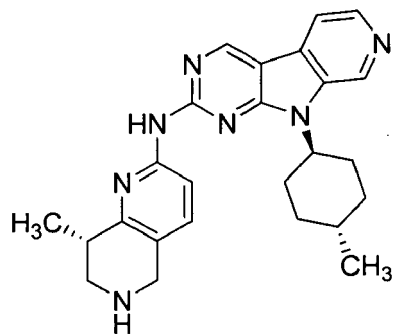
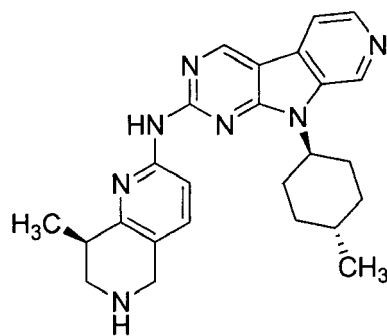
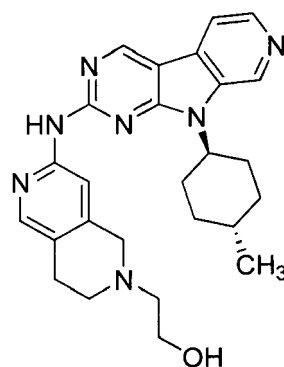
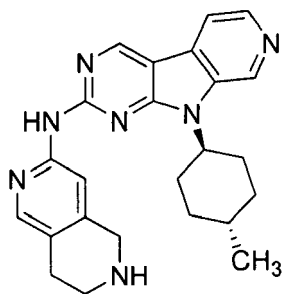
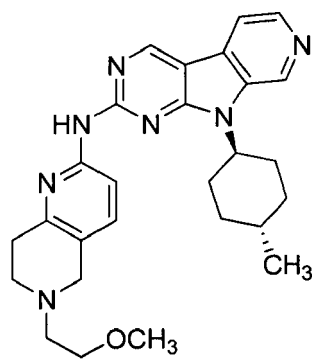
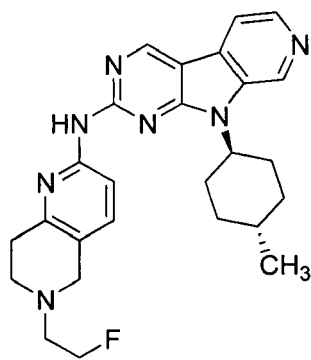
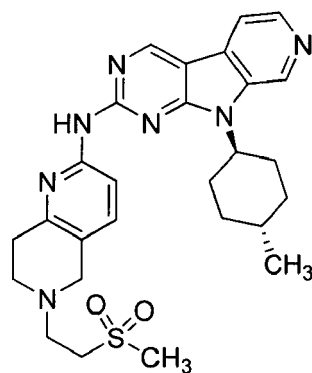
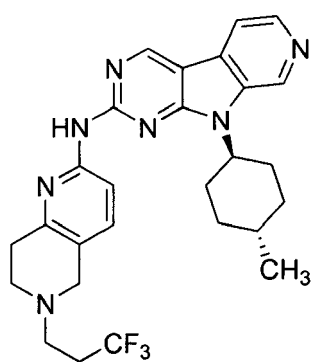
- 5 14. Compuesto según la reivindicación 13 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, hidrato del mismo o mezcla del mismo, en los que R^6 se selecciona de -C(=O)-CH₃ o -C(=O)-CH₂OH.
15. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona de

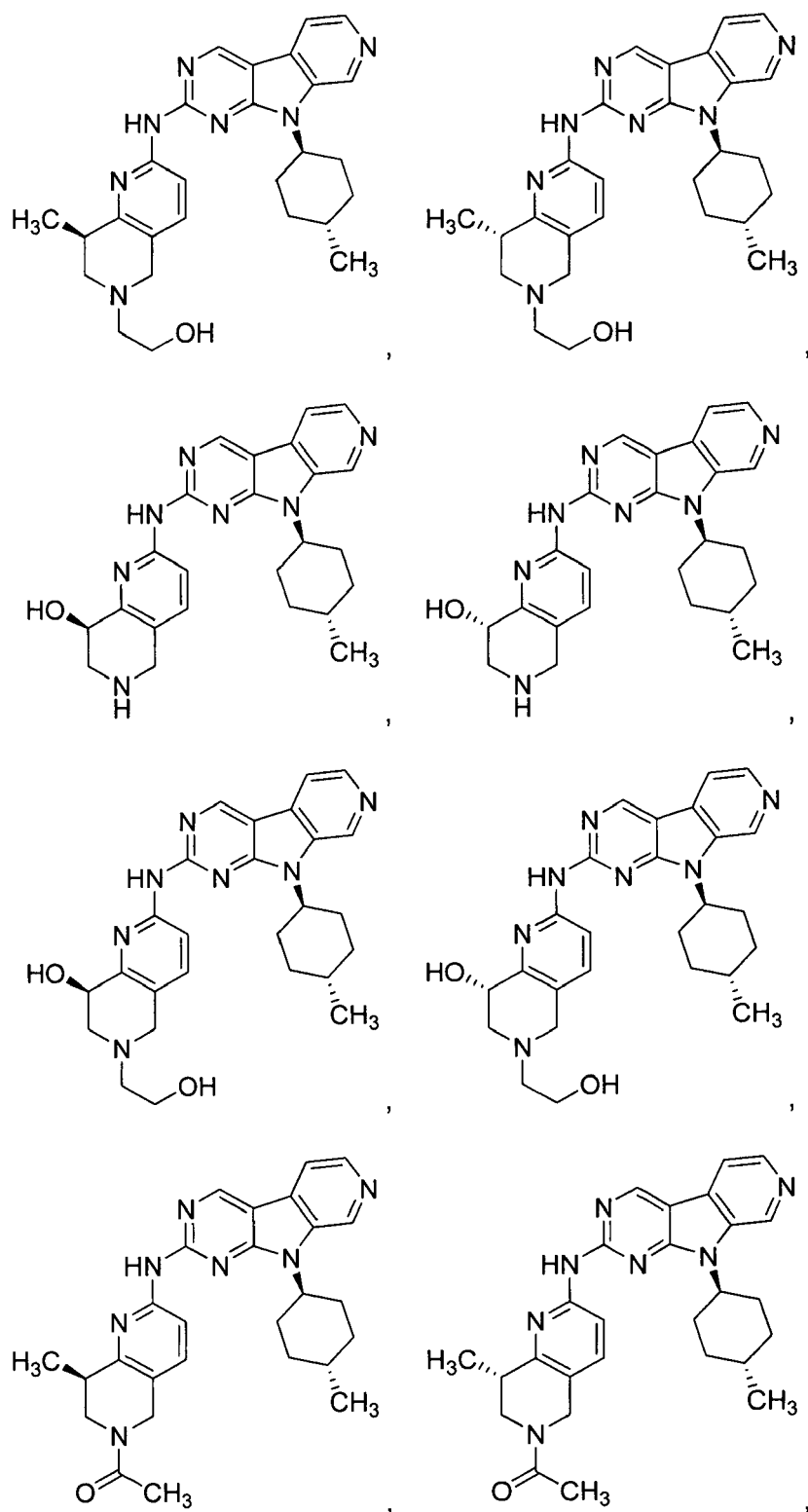


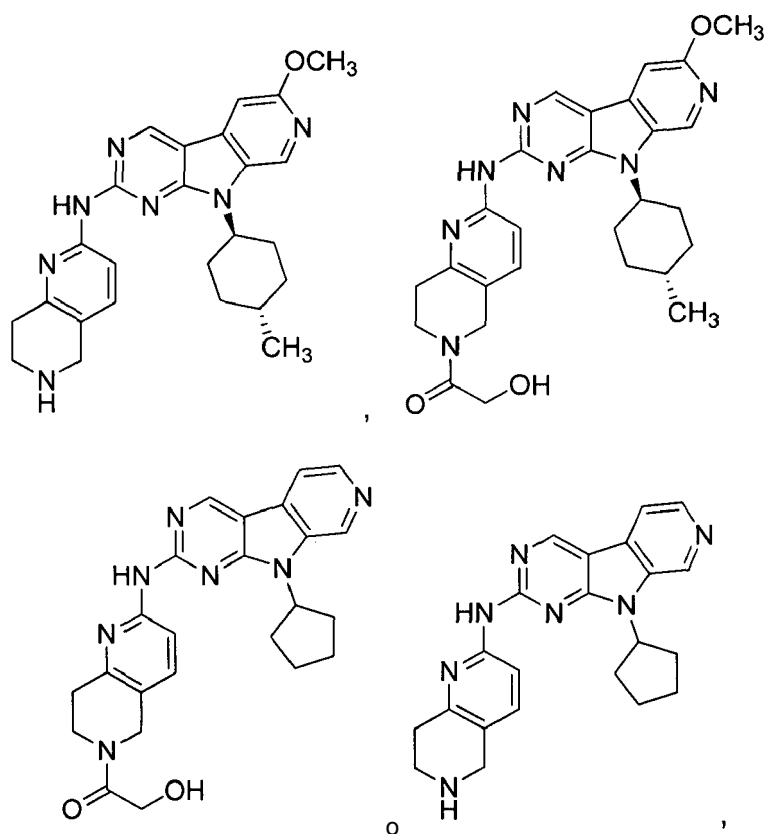
10



15



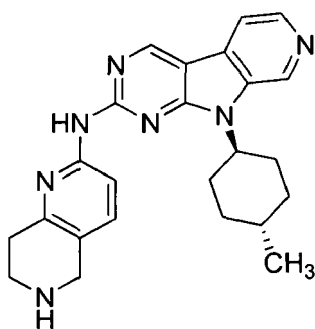




5

o la sal farmacéuticamente aceptable o el hidrato de los mismos.

16. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es

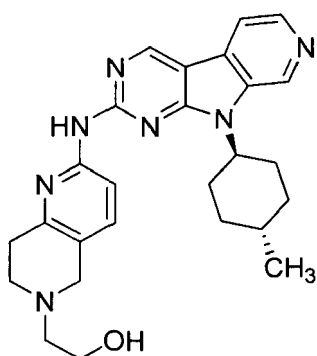


10

o la sal farmacéuticamente aceptable o el hidrato del mismo.

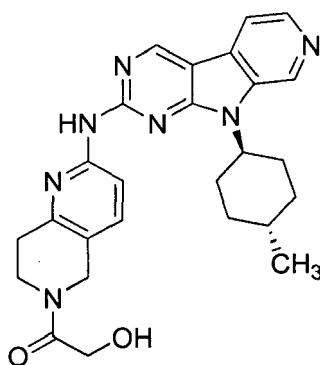
17. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es

15



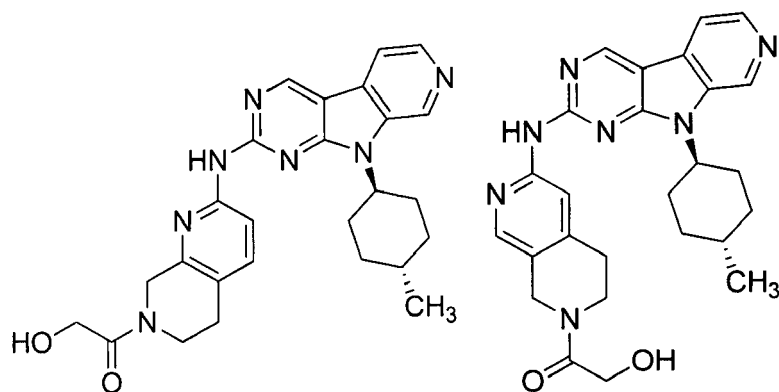
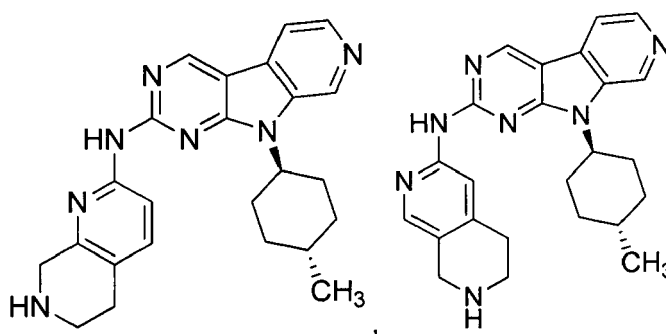
o la sal farmacéuticamente aceptable o el hidrato del mismo.

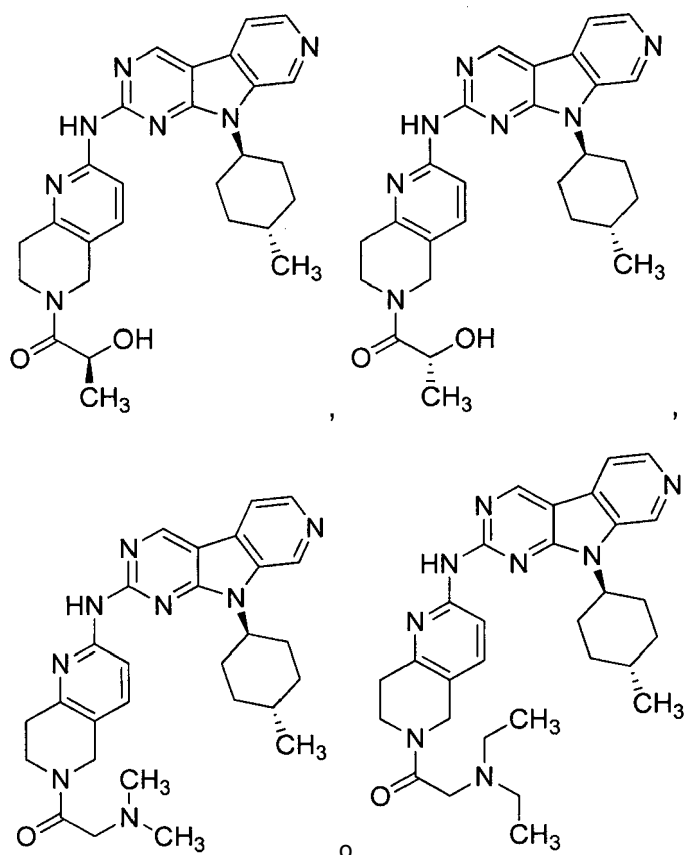
- 5 18. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es



o la sal farmacéuticamente aceptable o el hidrato del mismo.

- 10 19. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona de





- 5 o la sal farmacéuticamente aceptable o el hidrato de los mismos.
20. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-19 en forma neutra.
21. Sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato de la misma según una cualquiera de las reivindicaciones 1-19.
22. Sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato de la misma según la reivindicación 21, en los que la sal farmacéuticamente aceptable o el hidrato de la misma se selecciona de una sal de cloruro, una sal de metanosulfonato o una sal de bencenosulfonato.
23. Composición farmacéutica, comprendiendo la composición farmacéutica una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable, el hidrato del mismo o la mezcla del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-22 y al menos un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.
24. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-22 o sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo o mezcla del mismo o composición farmacéutica según la reivindicación 23 para su uso en el tratamiento de cáncer.
25. Compuesto según la reivindicación 24 o sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo o mezcla del mismo, para su uso en el tratamiento de cáncer, en los que el cáncer se selecciona de leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, síndrome mielodisplásico, mieloma múltiple, leucemia mieloide crónica, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, linfoma no Hodgkin, otro linfoma, otro mieloma u otra leucemia.
26. Compuesto según la reivindicación 24 o sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo o mezcla del mismo, para su uso en el tratamiento de cáncer, en el que el cáncer es leucemia mieloide aguda.

FIG. 1

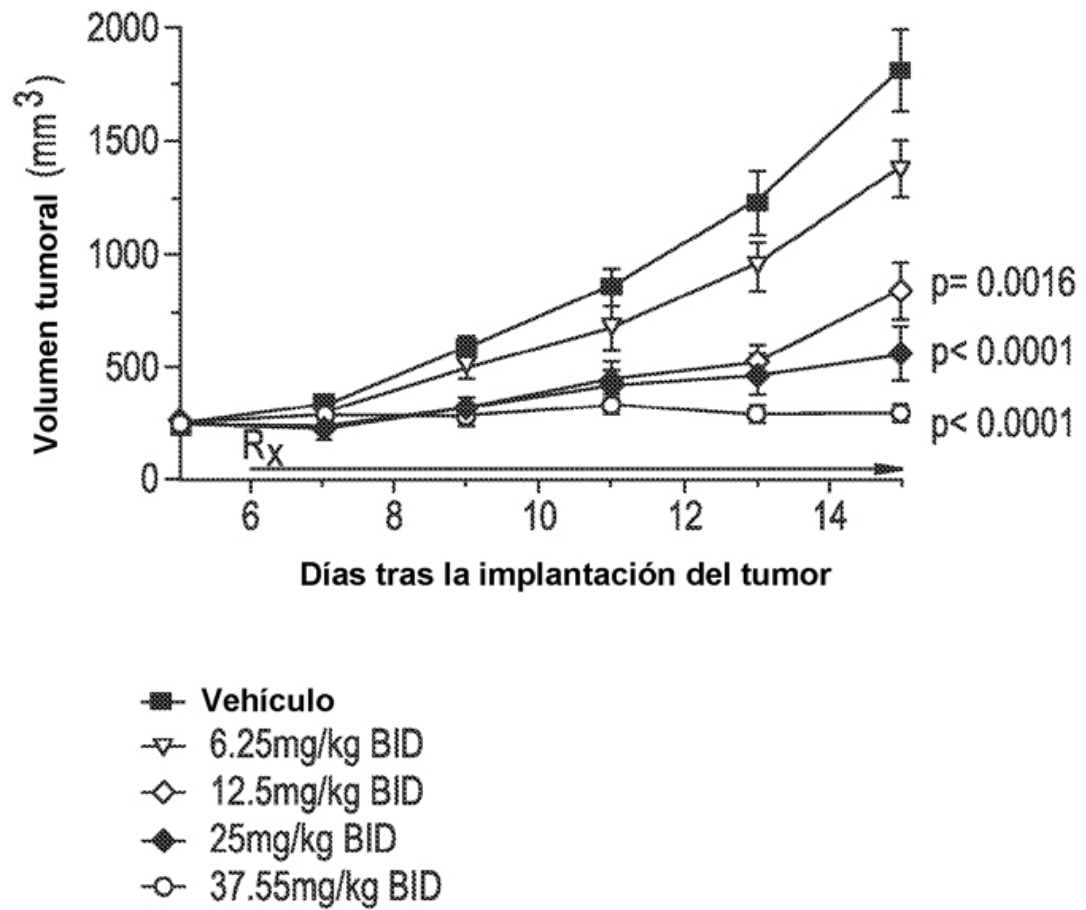


FIG. 2

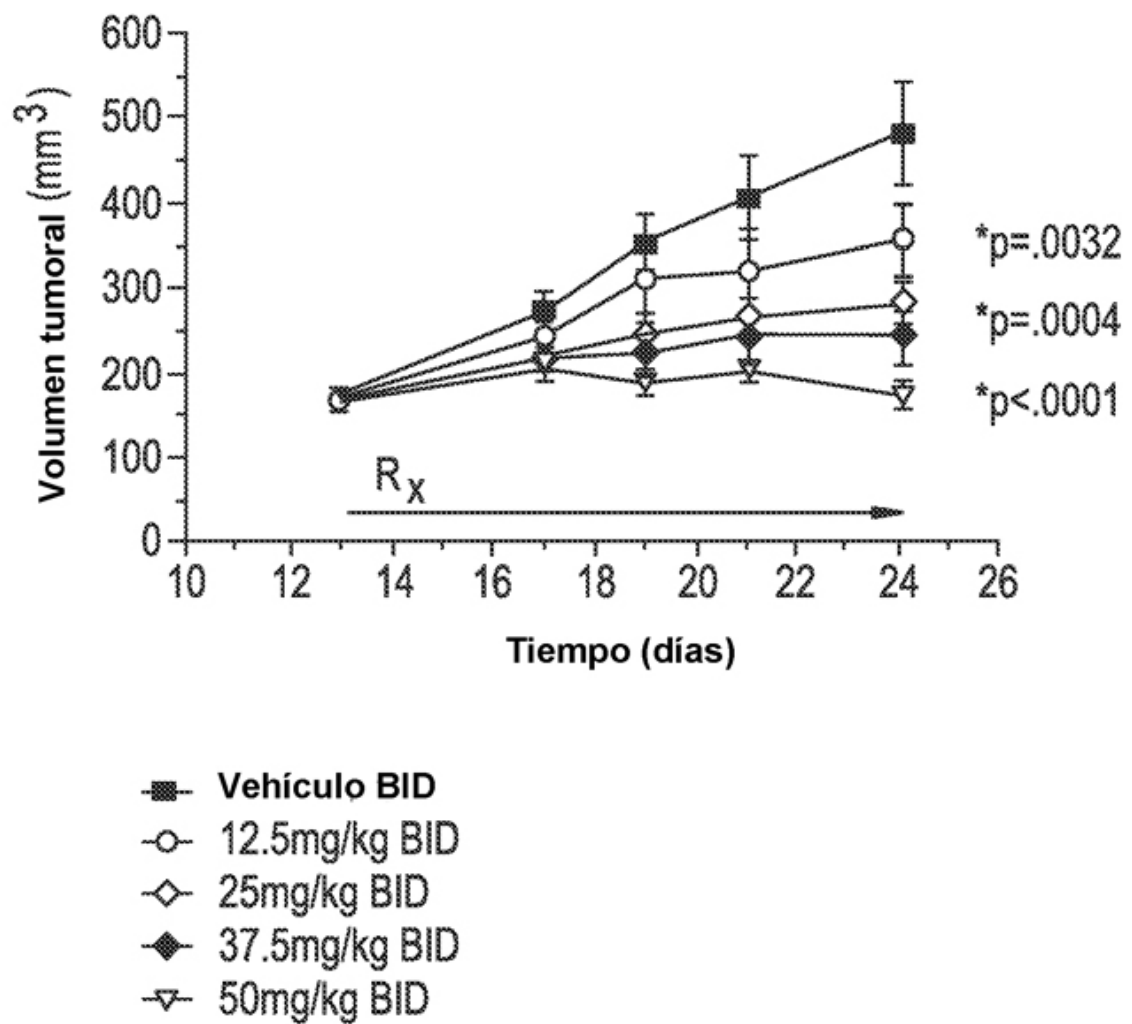


FIG. 3

