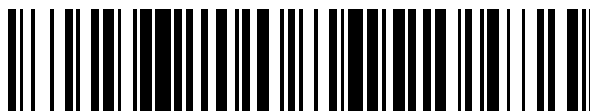


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 556 350**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4439	(2006.01)	A61P 17/06	(2006.01)
A61K 31/506	(2006.01)	A01N 43/56	(2006.01)
A61K 31/4188	(2006.01)	A61K 31/416	(2006.01)
A61K 31/454	(2006.01)	A61K 31/44	(2006.01)
A61K 31/415	(2006.01)	C07D 471/04	(2006.01)
A61P 35/00	(2006.01)		
A61P 31/12	(2006.01)		
A61P 19/02	(2006.01)		
A61P 25/28	(2006.01)		
A61P 27/06	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.08.2010 E 10808589 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.10.2015 EP 2464232**

54 Título: **Inhibidores de indazol de la vía de señalización de Wnt y sus usos terapéuticos**

30 Prioridad:

10.08.2009 US 232603 P
17.02.2010 US 305459 P

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

15.01.2016

73 Titular/es:

SAMUMED, LLC (100.0%)
9381 Judicial Drive, Suite 160
San Diego, California 92121, US

72 Inventor/es:

HOOD, JOHN;
WALLACE, DAVID MARK y
KC, SUNIL KUMAR

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 556 350 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de indazol de la vía de señalización de Wnt y sus usos terapéuticos

5 Antecedentes de la invención

Campo de la invención

10 Esta invención se refiere a inhibidores de una o más proteínas en la vía Wnt, incluyendo inhibidores de una o más proteínas Wnt, y a composiciones que las comprenden. Más en particular, se refiere al uso de un compuesto de indazol o una de sus sales, como se definen en las reivindicaciones en el tratamiento de trastornos caracterizados por la activación de la señalización de la vía Wnt (por ejemplo, cáncer, proliferación celular anómala, angiogénesis, enfermedad de Alzheimer o artrosis), la modulación de acontecimientos celulares mediados por la señalización de la vía Wnt, así como enfermedades genéticas debidas a mutaciones en los componentes de señalización de Wnt.

15 Descripción de la técnica relacionada

20 La formación de patrones es la actividad mediante la cual las células embrionarias forman disposiciones espaciales ordenadas de tejidos diferenciados. La especulación acerca de los mecanismos subyacentes en estos efectos sobre la formación de patrones normalmente se centra en la secreción de una molécula de señalización que desencadena una respuesta adecuada en los tejidos en los que se están formando los patrones. Trabajos más recientes dirigidos a la identificación de dichas moléculas de señalización involucran a proteínas secretadas codificadas por miembros individuales de un número pequeño de familias génicas.

25 Una idea que perdura en la biología del cáncer es que los cánceres surgen y crecen debido a la formación de células pluripotenciales cancerígenas, que pueden constituir únicamente una minoría de células dentro de un tumor pero que sin embargo son críticas para su propagación. Las células pluripotenciales son atractivas como células de origen del cáncer debido a su capacidad preexistente para la auto-renovación y para la replicación ilimitada. Además, las células pluripotenciales tienen una vida relativamente prolongada en comparación con otras células
30 dentro de tejidos, lo que proporciona una mayor oportunidad para acumular varias mutaciones adicionales que pueden ser necesarias para incrementar la velocidad de proliferación celular y producir cánceres clínicamente importantes. De interés particular reciente en el origen del cáncer es la observación de la vía de señalización de Wnt, que se ha relacionado con la auto-renovación de células pluripotenciales en tejidos normales, tras su activación continua también se ha relacionado con la iniciación y el crecimiento de muchos tipos de cánceres. Así, esta vía
35 proporciona un posible nexo entre la auto-renovación normal de células pluripotenciales y la proliferación regulada de forma aberrante de células pluripotenciales cancerígenas.

40 La familia del factor de crecimiento Wnt incluye más de 10 genes identificados en ratón y al menos 7 genes identificados en seres humanos. Los miembros de la familia Wnt de moléculas de señalización median en muchos procesos importantes de formación de patrones de corto y largo alcance durante el desarrollo de invertebrados y vertebrados. La vía de señalización de Wnt es conocida por su importante papel en las interacciones inductivas que regulan el crecimiento y la diferenciación, y probablemente también desempeña papeles importantes en el mantenimiento homeostático de la integridad del tejido post-embrionario. El Wnt estabiliza la p-catenina
45 citoplasmática, que estimula la expresión de genes que incluyen c-myc, c jun, fra-1, y la ciclina D1. Además, la desregulación de la señalización de Wnt puede provocar defectos en el desarrollo y se ha relacionado con la génesis de diversos cánceres humanos. Más recientemente, la vía Wnt se ha relacionado con el mantenimiento de las células pluripotenciales o progenitoras en una lista creciente de tejidos adultos que ahora incluye la piel, la sangre, el intestino, la próstata, el músculo y el sistema nervioso.

50 También se cree que la activación patológica de la vía Wnt es el acontecimiento inicial que da lugar a cáncer colorrectal en más de 85 % de todos los casos esporádicos en el mundo occidental. También se ha informado extensamente de la activación de la vía Wnt para carcinoma hepatocelular, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer pancreático, melanomas, mesoteliomas, linfomas y leucemias. Además del cáncer, los inhibidores de la vía Wnt se pueden usar para la investigación de células pluripotenciales o para el tratamiento de cualquier enfermedad
55 caracterizada por una activación aberrante de Wnt tal como retinopatía diabética, glaucoma neovascular, artritis reumatoide, psoriasis además de infecciones micóticas y víricas y enfermedades óseas y del cartílago. Como tal, se trata de una diana terapéutica de gran interés en la materia.

60 Además del cáncer, existen muchos tipos de enfermedades genéticas debido a mutaciones en los componentes de señalización de Wnt. Ejemplos de algunas de las numerosas enfermedades son la enfermedad de Alzheimer [Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. (2007), 104 (22), 9434-9], artrosis, poliposis coli [Science (1991), 253 (5020), 665-669], síndrome de osteoporosis-pseudoglioma [N. Engl. J. Med. (2002), 346 (20), 1513-1521], vitreorretinopatía exudativa familiar [Hum. Mutat. (2005), 26 (2), 104-12], angiogénesis retiniana [Nat. Genet. (2002), 32 (2), 326-30], enfermedad coronaria temprana [Science (2007), 315 (5816), 1278-1282], síndrome de tetra-amelia [Am. J. Hum. Genet. (2004),
65 74 (3), 558-63], regresión y virilización de conducto de Müller [Engl. J. Med. (2004), 351 (8), 792-8], síndrome de Serkal [Am. J. Hum. Genet. (2008), 82 (1), 39-47], diabetes mellitus tipo 2 [Am. J. Hum. Genet. (2004), 75 (5), 832-

43; N. Engl. J. Med. (2006), 355 (3), 241-50], síndrome de Fuhrmann [Am. J. Hum. Genet. (2006), 79 (2), 402-8], síndrome de focomelia A1-Awadi/Raas-Rothschild/Schinzel [Am. J. Hum. Genet. (2006), 79 (2), 402-8], displasia odonto-onico-dérmica [Am. J. Hum. Genet. (2007), 81 (4), 821-8], obesidad [Diabetologia (2006), 49 (4), 678-84], malformación de mano/pie partidos [Hum. Mol. Genet. (2008), 17 (17), 2644-53], síndrome de duplicación caudal [Am. J. Hum. Genet. (2006), 79 (1), 155-62], agenesia dental [Am. J. Hum. Genet. (2004), 74 (5), 1043-1050], tumor de Wilms [Science (2007), 315 (5812), 642-5], displasia esquelética [Nat. Genet. (2009), 41 (1), 95-100], hipoplasia dérmica focal [Nat. Genet. (2007), 39 (7), 836-8], anoniqúia autosómica recesiva [Nat. Genet. (2006), 38 (11), 1245-7], defectos del tubo neural [N. Engl. J. Med. (2007), 356 (14), 1432-7], síndrome de alfa-talasemia (ATRX) [The Journal of Neuroscience (2008), 28 (47), 12570-12580], síndrome de X frágil [PLoS Genetics (2010), 6 (4), e1000898], síndrome de ICF, síndrome de Angelman [Brain Research Bulletin (2002), 57 (1), 109-119], síndrome de Prader-Willi [Journal of Neuroscience (2006), 26 (20), 5383- 5392], síndrome de Beckwith-Wiedemann [Pediatric and Developmental Pathology (2003), 6 (4), 299-306] y síndrome de Rett.

El documento de Estados Unidos 2002/161022 A1 y el documento de Estados Unidos 2005/026960 A1 desvelan compuestos de indazol que modulan o inhiben la proliferación celular. Los compuestos se contemplan para el tratamiento del cáncer así como de otros estados patológicos asociados a una angiogénesis y/o proliferación celular no deseadas, tales como retinopatía diabética, glaucoma neovascular, artritis reumatoide, y psoriasis.

El documento de Estados Unidos 2006/079564 A1 desvela compuestos de indazol bencimidazol.

Sumario de la invención

La presente invención como se define en la reivindicación 1 se refiere de forma general a agentes capaces de antagonizar una actividad Wnt, por ejemplo, revertir o controlar un estado de crecimiento aberrante o corregir un trastorno genético debido a mutaciones en los componentes de señalización de Wnt.

Más específicamente, la invención se refiere a inhibidores de Wnt que contienen un núcleo de indazol y como se define en la reivindicación 1 anexa. Otras realizaciones desveladas en el presente documento incluyen sus composiciones farmacéuticas.

Descripción detallada de la invención

Composiciones para inhibir uno o más miembros de la vía Wnt, incluyendo una o más proteínas Wnt tendrían un beneficio tremendo. Las realizaciones de la invención proporcionan dichas composiciones.

Los compuestos y composiciones de la invención son adecuados para el tratamiento de una enfermedad tal como cánceres, retinopatía diabética, glaucoma neovascular, artritis reumatoide, psoriasis, infecciones micóticas y víricas, osteocondrodisplasia, enfermedad de Alzheimer, artrosis, poliposis coli, síndrome de osteoporosis-pseudoglioma, vitreoretinopatía exudativa familiar, angiogénesis retiniana, enfermedad coronaria temprana, síndrome de tetra-amelia, regresión y virilización del conducto de Müller, síndrome de Serkal, diabetes mellitus tipo 2, síndrome de Fuhrmann, síndrome de focomelia A1-Awadi/Raas-Rothschild/Schinzel, displasia odonto-onico-dérmica, obesidad, malformación de mano/pie partidos, síndrome de duplicación caudal, agenesia dental, tumor de Wilms, displasia esquelética, hipoplasia dérmica focal, anoniqúia autosómica recesiva, defectos del tubo neural, síndrome de alfa-talasemia (ATRX), síndrome de X frágil, síndrome de ICF, síndrome de Angelman, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Beckwith-Wiedemann y síndrome de Rett.

En algunas realizaciones, se proporcionan composiciones farmacéuticas que son eficaces para el tratamiento de la enfermedad de un animal, por ejemplo, un mamífero, provocada por la activación patológica o mutaciones de la vía Wnt. La composición incluye un vehículo farmacéuticamente aceptable y un inhibidor de la vía Wnt como se describe en el presente documento.

Definiciones

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende normalmente el experto en la materia a la que pertenece esta divulgación. En caso de que en el presente documento haya una pluralidad de definiciones para un término, prevalecen las de esta sección, a menos que se indique lo contrario.

En esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones, los siguientes términos tienen los significados que se definen. Como se usa en el presente documento, "alquilo" significa un grupo químico de cadena lineal o ramificada que contiene únicamente carbono e hidrógeno, tales como metilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo y pentilo. Los grupos alquilo pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes, por ejemplo, halógeno, alcoxi, aciloxi, amino, amido, ciano, nitro, hidroxilo, mercapto, carboxi, carbonilo, benciloxi, arilo, heteroarilo, u otra función que se pueda bloquear de forma conveniente, si es necesario para los fines de la invención, con un grupo protector. Los grupos alquilo pueden estar saturados o insaturados (por ejemplo, que contienen -C=C- o subunidades -C=C-), en

una o varias posiciones. Normalmente, los grupos alquilo comprenderán de 1 a 9 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 6, y más preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono.

5 Como se usa en el presente documento, "carbociclilo" significa un sistema de anillo cíclico que contiene únicamente átomos de carbono en el esqueleto del sistema de anillo, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y ciclohexenilo. Los carbociclicos pueden incluir varios anillos condensados. Los carbociclicos pueden tener cualquier grado de saturación siempre que al menos un anillo en el sistema de anillo no sea aromático. Los grupos carbociclilo pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes, por ejemplo, halógeno, alcoxi, aciloxi, amino, amido, ciano, nitro, hidroxilo, mercapto, carboxi, carbonilo, benciloxi, arilo, heteroarilo, u otra función que se pueda bloquear de forma conveniente, si es necesario para los fines de la invención, con un grupo protector. Normalmente, los grupos carbociclilo comprenderán de 3 a 10 átomos de carbono, preferentemente de 3 a 6.

15 Como se usa en el presente documento, "alquilo inferior" significa un subgrupo de alquilo, y así es un sustituyente hidrocarbonado que es lineal o ramificado. Los alquilos inferiores preferidos tienen de 1 a 4 carbonos, y pueden ser ramificados o lineales. Ejemplos de alquilo inferior incluyen butilo, propilo, isopropilo, etilo, y metilo. Asimismo, los radicales que usan la terminología "inferior" se refieren a radicales preferentemente con 1 a 4 carbonos en la fracción alquílica del radical.

20 Como se usa en el presente documento, "amido" significa un grupo H-CON- o alquilo-CON-, carbociclilo-CON-, arilo-CON-, heteroarilo-CON- o heterociclilo-CON en los que el grupo alquilo, carbociclilo, arilo o heterociclilo es como se ha descrito en el presente documento.

25 Como se usa en el presente documento, "arilo" significa un radical aromático que tiene un solo anillo (por ejemplo, fenilo) o varios anillos condensados (por ejemplo, naftilo o antrilo) únicamente con átomos de carbono presentes en el esqueleto del anillo. Los grupos arilo pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes, por ejemplo, amino, ciano, hidroxilo, alquilo inferior, haloalquilo, alcoxi, nitro, halo, mercapto, y otros sustituyentes. Un arilo carbocíclico preferido es fenilo.

30 Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo" significa un radical aromático que tiene uno o más heteroátomos (por ejemplo, N, O, o S) en el esqueleto del anillo y puede incluir un único anillo (por ejemplo, piridina) o varios anillos condensados (por ejemplo, quinolina). Los grupos heteroarilo pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes, por ejemplo, amino, ciano, hidroxilo, alquilo inferior, haloalquilo, alcoxi, nitro, halo, mercapto, y otros sustituyentes. Ejemplos de heteroarilo incluyen tienilo, pirridilo, furilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, piranilo, pirazinilo, pirimidilo, piridazinilo, y triacinilo, tiazolilo.

40 En estas definiciones evidentemente se contempla que la sustitución sobre los anillos arilo y heteroarilo se encuentre dentro del ámbito de ciertas realizaciones. Cuando se produzca la sustitución, el radical se denomina arilo sustituido o heteroarilo sustituido. Preferentemente, sobre el anillo arilo se dan de uno a tres y más preferentemente uno o dos sustituyentes. A pesar de que muchos sustituyentes serán útiles, los sustituyentes preferidos incluyen aquellos que se encuentran habitualmente en compuestos de arilo, tales como alquilo, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo, y mercapto.

45 Como se usa en el presente documento, "amida" incluye tanto RNR'CO- (en el caso de R = alquilo, alcamincarbonil-) como RCONR'- (en el caso de R = alquilo, alquil carbonilamino-).

Como se usa en el presente documento, el término "éster" incluye tanto ROCO- (en el caso de R = alquilo, alcoxycarbonil-) como RCOO- (en el caso de R = alquilo, alquil carboniloxi-).

50 Como se usa en el presente documento, "acilo" significa un grupo H-CO- o alquil -CO-, carbocicliil-CO-, aril-CO-, heteroaril-CO- o heterocicliil-CO- en los que el grupo alquilo, carbociclilo, arilo o heterociclilo es como se describe en el presente documento. Los ácidos preferidos contienen un alquilo inferior. Los grupos alquilacilo ejemplares incluyen formilo, acetilo, propanoilo, 2-metilpropanoilo, *terc*-butilacetilo, butanoilo y palmitoilo.

55 Como se usa en el presente documento, "halo o haluro" es un radical de un átomo de cloro, bromo, flúor o yodo. El cloro, bromo y flúor son haluros preferidos. El término "halo" también contempla términos a veces denominados como "halógeno" o "haluro".

60 Como se usa en el presente documento, "haloalquilo" significa un sustituyente hidrocarbonado, que es alquilo, alquenilo o alquinilo lineal o ramificado o cíclico sustituido con átomos de cloro, bromo, flúor o yodo. Los más preferidos entre estos son fluoroalquilos, en los que uno o más de los átomos de hidrógeno se han sustituido por flúor. Los haloalquilos preferidos tienen de 1 a 3 carbonos de longitud, los haloalquilos más preferidos tienen de 1 a 2 carbonos, y los más preferidos tienen 1 carbono de longitud. El experto en la materia reconocerá entonces que, como se usa en el presente documento, "haloalquilenilo" significa una variante dirradicalaria de haloalquilo, y que dichos dirradicales pueden actuar como espaciadores entre radicales, otros átomos, o entre el anillo parental y otro grupo funcional.

Como se usa en el presente documento, "heterociclilo" significa un sistema de anillo cíclico que comprende al menos un heteroátomo en el esqueleto del sistema de anillo. Los heterociclilos pueden incluir varios anillos condensados. Los heterociclilos pueden tener cualquier grado de saturación siempre que al menos un anillo en el sistema de anillo no sea aromático. Los heterociclilos pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes, por ejemplo, halógeno, alcoxi, aciloxi, amino, amido, ciano, nitro, hidroxilo, mercapto, carboxi, carbonilo, benciloxi, arilo, y heteroarilo, y están unidos a otros grupos mediante cualquier valencia disponible, preferentemente cualquier carbono o nitrógeno disponible. Los heterociclos más preferidos tienen 5-7 miembros. En heterociclos monocíclicos de seis miembros, los heteroátomos se seleccionan entre uno y hasta tres de O, N o S, y en el que cuando el heterociclo tiene cinco miembros, preferentemente tiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre O, N o S.

Como se usa en el presente documento, "amino sustituido" significa un radical amino que está sustituido con uno o dos grupos alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, en el que alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo se definen como anteriormente.

Como se usa en el presente documento, "tiol sustituido" significa un grupo RS- en el que R es un grupo alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, en el que alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo se definen como anteriormente.

Como se usa en el presente documento, "sulfonilo" significa un grupo alquilo-SO₂, arilo-SO₂, heteroarilo-SO₂, carbociclilo-SO₂, o heterociclilo-SO₂ en el que alquilo, carbociclilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo se definen como anteriormente.

Como se usa en el presente documento, "sulfamido" significa un grupo alquilo-N-S(O)₂N-, arilo-NS(O)₂N-, heteroarilo-NS(O)₂N-, carbociclilo-NS(O)₂N- o heterociclilo-N(O)₂N- en los que el grupo alquilo, carbociclilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo es como se describe en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, "sulfonamido" significa un grupo alquilo-S(O)₂N-, arilo-S(O)₂N-, heteroarilo-S(O)₂N-, carbociclilo-S(O)₂N- o heterociclilo-S(O)₂N- en los que el grupo alquilo, carbociclilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo es como se describe en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, "ureido" significa un grupo alquilo-NCON-, arilo-NCON-, heteroarilo-NCON-, carbociclilo-NCON- o heterociclilo-NCON- en los que el grupo alquilo, carbociclilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo es como se describe en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, cuando se indica que dos grupos están "unidos" o "conectados" para formar un "anillo", se debe entender que se forma un enlace entre los dos grupos y puede suponer la sustitución de un átomo de hidrógeno sobre uno o los dos grupos con el enlace, formando así un anillo carbociclilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo. El experto en la materia reconocerá que dichos anillos se pueden formar y se forman fácilmente mediante reacciones químicas rutinarias, y se encuentra dentro de las competencias del experto en la materia diseñar tanto dichos anillos como los métodos para su formación. Se prefieren anillos que tienen entre 3-7 miembros, más preferentemente 5 o 6 miembros. Como se usa en el presente documento, el término "anillo" o "anillos" cuando se forma por la combinación de dos radicales se refiere a anillos heterocíclicos, carbocíclicos, arilo, o heteroarilo.

El experto en la materia reconocerá que algunas estructuras descritas en el presente documento pueden ser formas resonantes o tautómeros de compuestos que pueden estar bien representados por otras estructuras químicas, incluso cuando cinéticamente, el experto reconozca que dichas estructuras son únicamente una porción muy pequeña de una muestra de dicho(s) compuesto(s). Dichos compuestos obviamente están contemplados dentro del ámbito de esta invención, aunque dichas formas resonantes o tautómeros no se encuentren representadas en el presente documento.

Los compuestos proporcionados en el presente documento pueden englobar diversas formas estereoquímicas. Los compuestos también engloban diastereómeros así como isómeros ópticos, por ejemplo, mezclas de enantiómeros que incluyen mezclas racémicas, así como enantiómeros y diastereómeros individuales, que aparecen como consecuencia de la asimetría estructural en ciertos compuestos. La separación de los isómeros individuales o la síntesis selectiva de los isómeros individuales se consigue mediante la aplicación de diversos métodos que son muy conocidos por los expertos en la materia. A menos que se indique lo contrario, cuando se nombre o se represente un compuesto desvelado por una estructura sin especificar su estereoquímica y tenga uno o más centros quirales, se entiende que representa todos los posibles estereoisómeros del compuesto.

El término "administración" o "administrar" se refiere a un método para proporcionar la dosificación de un compuesto o composición farmacéutica a un vertebrado o invertebrado, incluyendo un mamífero, un pájaro, un pez, o un anfibio, en el que el método es, por ejemplo, por vía intra-respiratoria, tópica, oral, intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, bucal, rectal, o sublingual. El método de administración preferido puede variar dependiendo de

diversos factores, por ejemplo, de los componentes de la composición farmacéutica, de la localización de la enfermedad, de la enfermedad involucrada, y de la gravedad de la enfermedad.

Un "diagnóstico" como se usa en el presente documento es un compuesto, método, sistema, o dispositivo que ayuda en la identificación y caracterización de un estado de salud o patológico. El diagnóstico se puede usar en ensayos convencionales como es sabido en la técnica.

El término "mamífero" se usa en su sentido biológico habitual. Así, específicamente incluye seres humanos, ganado, caballos, perros, y gatos, pero también incluye muchas otras especies.

El término "vehículo farmacéuticamente aceptable" o "excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, revestimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción. El uso de dichos medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es muy conocido en la técnica. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones farmacéuticas. También se pueden incorporar ingredientes activos suplementarios a las composiciones. Además, también se pueden incluir diversos adyuvantes tales como los que usan de forma habitual en la técnica. Estos y otros de dichos compuestos se han descrito en la bibliografía, por ejemplo, en el Índice de Merck, Merck & Company, Rahway, NJ. Las consideraciones para la inclusión de diversos componentes en composiciones farmacéuticas se describen, por ejemplo, en Gilman et al. (Eds.) (2006); Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th Ed., The McGraw-Hill Companies.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales que retienen la eficacia y propiedades biológicas de los compuestos de las realizaciones preferidas y que no son poco deseables a nivel biológico o a cualquier otro nivel. En muchos casos, los compuestos de las realizaciones preferidas son capaces de formar sales ácidas y/o básicas en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a estos. Las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables se pueden formar con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Los ácidos inorgánicos a partir de los cuales se pueden obtener las sales incluyen el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, y ácido fosfórico. Los ácidos orgánicos a partir de los cuales se pueden obtener las sales incluyen el ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluensulfónico, y ácido salicílico. Las sales de adición básica farmacéuticamente aceptables se pueden formar con bases orgánicas e inorgánicas. Las bases inorgánicas a partir de las cuales se pueden obtener las sales incluyen sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso y aluminio; se prefieren en particular las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las bases orgánicas a partir de las cuales se pueden obtener las sales incluyen aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, en particular isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, y etanolamina. Muchas de esas sales son conocidas en la técnica, como se describe en la Publicación de Patente Mundial 87/05297, Johnston et al., publicada el 11 de septiembre de 1987.

"Solvato" se refiere al compuesto formado por la interacción de un disolvente y un inhibidor de la vía Wnt, un metabolito, o una de sus sales. Los solvatos adecuados son solvatos farmacéuticamente aceptables que incluyen hidratos.

"Sujeto" como se usa en el presente documento significa un ser humano o un mamífero no humano, por ejemplo, un perro, un gato, un ratón, una rata, una vaca, una oveja, un cerdo, una cabra, un primate no humano o un pájaro, por ejemplo, una gallina, así como cualquier otro vertebrado o invertebrado.

Por "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad farmacéuticamente eficaz" normalmente se entiende aquella que es suficiente para conseguir el efecto deseado y puede variar según la naturaleza y la gravedad de la afección patológica, y la potencia del compuesto. Se apreciará que se pueden emplear diferentes concentraciones para la profilaxis y para el tratamiento de una enfermedad activa. La cantidad además puede depender de la altura, peso, sexo, edad e historial clínico del paciente.

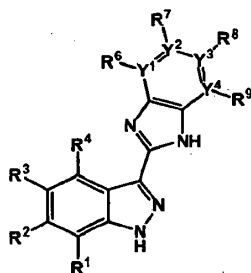
Un efecto terapéutico alivia, en cierta medida, uno o más síntomas de la enfermedad, e incluye la curación de una enfermedad. "Curación" significa que se han eliminado los síntomas de la enfermedad activa. No obstante, pueden perdurar ciertos efectos a largo plazo o permanentes de la enfermedad incluso después de que se haya obtenido una cura (tal como daño tisular masivo).

"Tratar" o "tratamiento" como se usa en el presente documento se refiere a la administración de una composición farmacéutica con fines terapéuticos. El término "tratamiento terapéutico" se refiere a la administración de un tratamiento a un paciente que ya padece una enfermedad provocando así un efecto terapéuticamente beneficioso, tal como la mejora de los síntomas existentes, la prevención de síntomas adicionales, la mejora o prevención de las causas metabólicas subyacentes de los síntomas, la reposición o prevención del desarrollo adicional de un trastorno y/o la reducción de la gravedad de los síntomas que se desarrollarán o se espera que se desarrollen.

Compuestos

Los compuestos y composiciones descritos en el presente documento se pueden usar como agentes antiproliferativos, por ejemplo, agentes anticancerígenos y antiangiogénicos, y como inhibidores de la vía de señalización de Wnt, por ejemplo, para el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados a la señalización aberrante de Wnt. Además, los compuestos se pueden usar como inhibidores de una o más quinasas, receptores de quinasas, o complejos de quinasas (por ejemplo, complejos de VEGF, CHK-1, CLK, HIPK, Abl, JAK y/o CDK). Dichos compuestos y composiciones también son útiles para controlar la proliferación, diferenciación, y/o apoptosis celular.

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (Ia) y a sus sales farmacéuticamente aceptables.

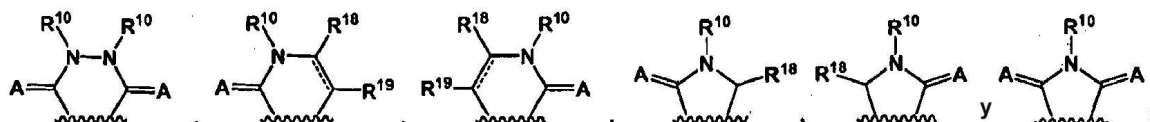


Ia

R¹, R², R⁴, R⁶, R⁷ y R⁹ se seleccionan independientemente del grupo constituido por H, alquilo C₁₋₉, haluro, -CF₃, -(alquilo C₁₋₉)_ncarbocicliil-R¹³, -(alquilo C₁₋₉)_nheterocicliil-R¹³, -(alquilo C₁₋₉)_naril-R¹³, -(alquilo C₁₋₉)_nheteroaril-R¹³, -(alquilo C₁₋₉)_nOR¹⁰, -(alquilo C₁₋₉)_nSR¹⁰, -(alquilo C₁₋₉)_nS(=O)R¹¹, -(alquilo C₁₋₉)_nSO₂R¹⁰, -(alquilo C₁₋₉)_nN(R¹⁰)SO₂R¹⁰, -(alquilo C₁₋₉)_nSO₂N(R¹⁰)₂, -(alquilo C₁₋₉)_nN(R¹⁰)₂, -(alquilo C₁₋₉)_nN(R¹⁰)C(=A)N(R¹⁰)₂, -(alquilo C₁₋₉)_nC(=A)N(R¹⁰)₂, -(alquilo C₁₋₉)_nN(R¹⁰)C(=A)R¹⁰, -NO₂, -CN, -(alquilo C₁₋₉)_nCO₂R¹⁰ y -(alquilo C₁₋₉)_nC(=A)R¹⁰.

En algunas realizaciones, R³ se selecciona del grupo constituido por NRS(=O)R¹⁴, -(alquilo C₁₋₉)R¹⁴, -carbocicliil-R¹⁴R¹⁵, -heterocicliil-R¹⁴R¹⁵, -aril-R¹⁴R¹⁵ y -heteroaril-R¹⁴R¹⁵.

En algunas realizaciones, uno de cada R¹ y R², R² y R³, R³ y R⁴, o R⁶ y R⁷, se toman juntos para formar un anillo que se selecciona del grupo constituido por arilo, heteroarilo,



en las que cada enlace representado por una línea de trazos y una línea sólida representa un enlace seleccionado del grupo constituido por un enlace sencillo y un doble enlace.

Cada R¹⁰ se selecciona independientemente del grupo constituido por H, -alquilo C₁₋₉, -CF₃, -(alquilo C₁₋₉)_ncarbocicliilo, -(alquilo C₁₋₉)_nheterocicliilo, -(alquilo C₁₋₉)_narilo y -(alquilo C₁₋₉)_nheteroarilo.

R¹¹ se selecciona independientemente del grupo constituido por -alquilo C₁₋₉, -CF₃, -(alquilo C₁₋₉)_ncarbocicliilo, -(alquilo C₁₋₉)_nheterocicliilo, -(alquilo C₁₋₉)_narilo y -(alquilo C₁₋₉)_nheteroarilo.

Cada R¹² se selecciona independientemente del grupo constituido por -OR¹⁰ y R¹⁰.

Cada R¹³ se selecciona del grupo constituido por H, alquilo C₁₋₉, haluro, -CF₃, carbocicliil-R¹³, heterocicliil-R¹³, aril-R¹³, heteroaril-R¹³, -(alquilo C₁₋₉)_nOR¹⁰, -(alquilo C₁₋₉)_nSR¹⁰, -(alquilo C₁₋₉)_nS(=O)R¹¹, -(alquilo C₁₋₉)_nSO₂R¹⁰, -(alquilo C₁₋₉)_nN(R¹⁰)SO₂R¹⁰, -(alquilo C₁₋₉)_nSO₂N(R¹⁰)₂, -(alquilo C₁₋₉)_nN(R¹⁰)₂, -(alquilo C₁₋₉)_nN(R¹⁰)C(=A)N(R¹⁰)₂, -(alquilo C₁₋₉)_nC(=A)N(R¹⁰)₂, -(alquilo C₁₋₉)_nN(R¹⁰)C(=A)R¹⁰, -NO₂, -CN, -(alquilo C₁₋₉)_nCO₂R¹⁰ y -(alquilo C₁₋₉)_nC(=A)R¹⁰.

R¹⁴ se selecciona del grupo constituido por -NR¹⁰C(=A)R¹⁰, -NR¹⁰S(=O)R¹¹, -NR¹⁰SO₂R¹⁰, -NR¹⁰C(=O)N(R¹⁶)₂, -NR¹⁰C(=S)N(R¹⁰)₂, -NR¹⁰C(=NR¹²)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁶)₂, -C(=O)NR¹⁰R¹⁷, -C(=S)N(R¹⁰)₂, -C(=NR¹²)N(R¹⁰)₂, -OC(=A)R¹⁰, -C(=A)R¹⁰, -NR¹⁰C(=A)OR¹⁰ y -OC(=A)NR¹⁰R¹⁰.

R¹⁵ se selecciona del grupo constituido por H, alquilo C₁₋₉, haluro, -CF₃, carbocicliil-R¹³, heterocicliil-R¹³, aril-R¹³, heteroaril-R¹³, -(alquilo C₁₋₉)_nOR¹⁰, -(alquilo C₁₋₉)_nSR¹⁰, alquilo C₁₋₉)_nS(=O)R¹¹, -(alquilo C₁₋₉)_nSO₂R¹⁰, -(alquilo C₁₋

$9)_nN(R^{10})SO_2R^{10}$, $-(alquilo\ C_{1-9})_nSO_2N(R^{10})_2$, $-(alquilo\ C_{1-9})_nN(R^{10})_2$, $-(alquilo\ C_{1-9})_nN(R^{10})C(=A)N(R^{10})_2$, $-(alquilo\ C_{1-9})_nC(=A)N(R^{10})_2$, $-(alquilo\ C_{1-9})_nN(R^{10})C(=A)R^{10}$, $-NO_2$, $-CN$, $-(alquilo\ C_{1-9})_nCO_2R^{10}$ y $-(alquilo\ C_{1-9})_nC(=A)R^{10}$.

R^{16} es $-alquilo\ C_{1-9}$.

5 R^{17} se selecciona independientemente del grupo constituido por $-heterocicliil-R^{13}$, $-(alquilo\ C_{1-9})heterocicliil-R^{13}$ y $-(alquilo\ C_{1-9})carbocicliil-R^{13}$.

10 En algunas realizaciones, R^{18} y R^{19} se seleccionan independientemente del grupo constituido por H, alquilo C_{1-9} , haluro, $-(alquilo\ C_{1-9})_ncarbocicliil-R^{13}$, $-(alquilo\ C_{1-9})_nheterocicliil-R^{13}$, $-(alquilo\ C_{1-9})_naryl-R^{13}$, $-(alquilo\ C_{1-9})_nheteroaril-R^{13}$, $-(alquilo\ C_{1-9})_nOR^{10}$, $-(alquilo\ C_{1-9})_nSR^{10}$, $-(alquilo\ C_{1-9})_nS(=O)R^{11}$, $-(alquilo\ C_{1-9})_nSO_2R^{10}$, $-(alquilo\ C_{1-9})_nN(R^{10})SO_2R^{10}$, $-(alquilo\ C_{1-9})_nSO_2N(R^{10})_2$, $-(alquilo\ C_{1-9})_nN(R^{10})_2$, $-(alquilo\ C_{1-9})_nN(R^{10})C(=A)N(R^{10})_2$, $-(alquilo\ C_{1-9})_nC(=A)N(R^{10})_2$, $-(alquilo\ C_{1-9})_nN(R^{10})C(=A)R^{10}$, $-NO_2$, $-CN$, $-(alquilo\ C_{1-9})_nCO_2R^{10}$ y $-(alquilo\ C_{1-9})_nC(=A)R^{10}$.

15 En algunas realizaciones, R^{18} y R^{19} se toman juntos para formar un anillo que se selecciona del grupo constituido por benceno y piridina.

Cada A se selecciona independientemente entre O, S y NR^{12} .

20 Y^1 , Y^2 , y Y^4 se seleccionan independientemente del grupo constituido por carbono y nitrógeno.

En algunas realizaciones, Y^1 es nitrógeno y R^6 no está presente.

En algunas realizaciones, Y^2 es nitrógeno y R^7 no está presente.

25 Y^3 es nitrógeno y R^8 no está presente.

En algunas realizaciones, Y^4 es nitrógeno y R^9 no está presente.

30 Cada n es 0 o 1.

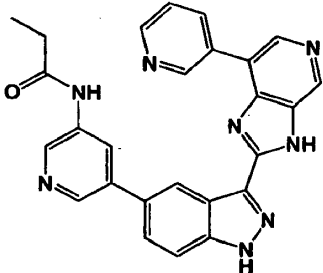
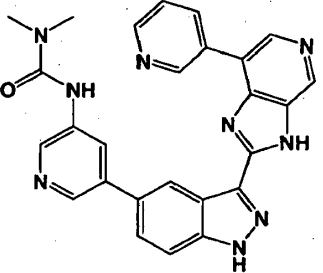
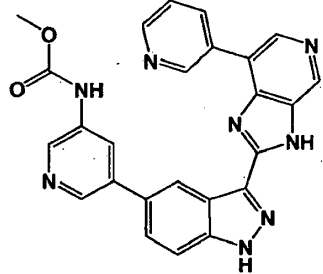
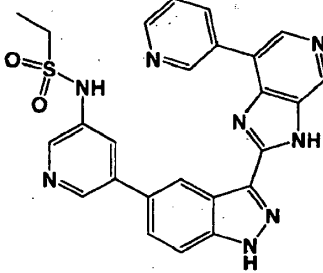
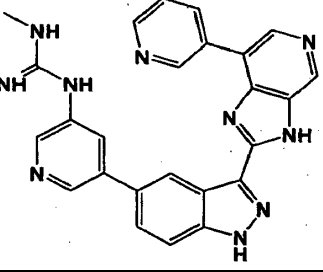
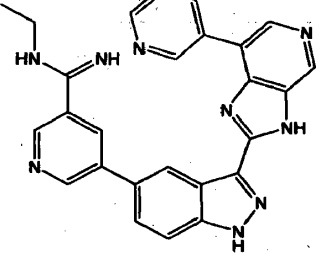
En la Tabla 1 compuestos ilustrativos de Fórmula (Ia) se muestran.

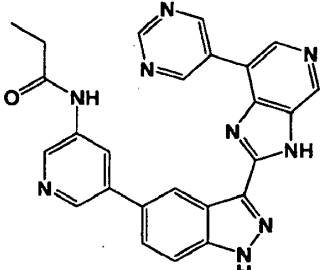
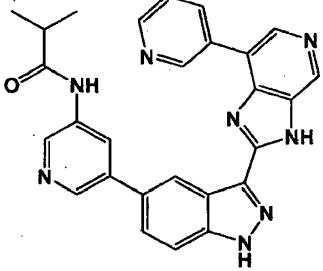
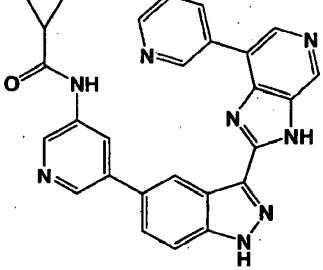
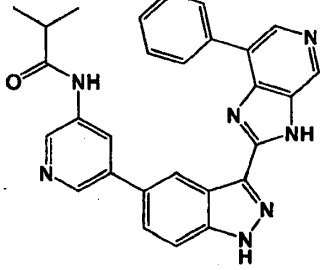
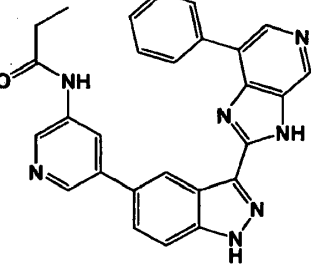
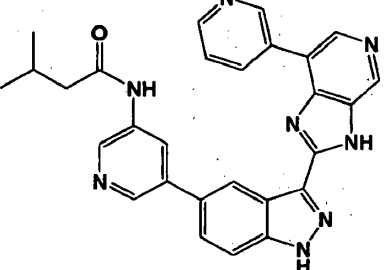
Tabla 1.

35

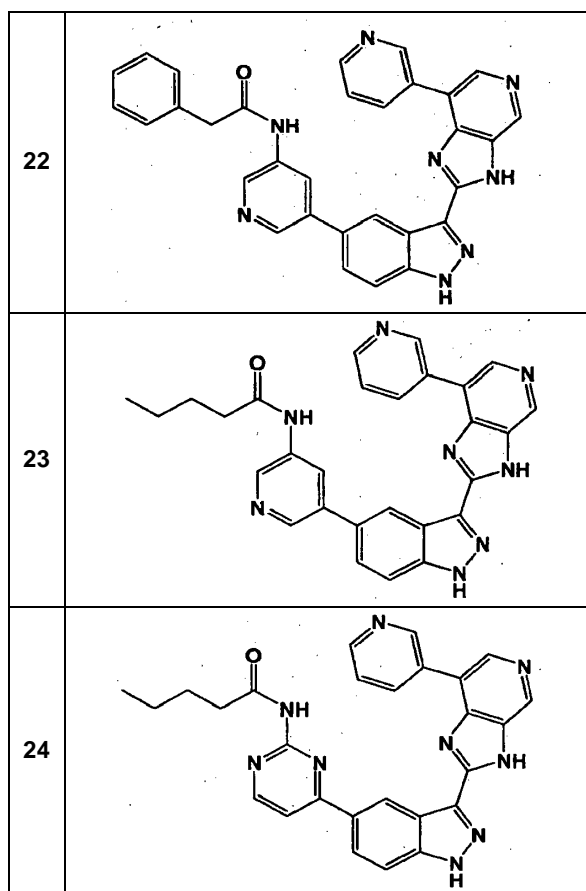
Tabla 1.

1	
2	
3	

4	
5	
6	
7	
8	
9	

10	
11	
12	
13	
14	
15	

16	
17	
18	
19	
20	
21	



Preparación del compuesto

5 Los materiales de partida usados en la preparación de los compuestos de la invención son conocidos, se preparan mediante métodos conocidos, o están disponibles en el mercado. Para el experto en la materia será evidente que los métodos para la preparación de precursores y funciones relacionadas con los compuestos reivindicados en el presente documento se encuentran descritos en general en la bibliografía. El experto en la materia está perfectamente capacitado para preparar cualquiera de los compuestos con la bibliografía y la divulgación proporcionadas.

10 Se reconoce que el experto en materia de química orgánica puede realizar manipulaciones fácilmente sin indicaciones adicionales, es decir, dentro del ámbito y la práctica del experto en la materia se encuentra la realización de estas manipulaciones. Éstas incluyen la reducción de compuestos carbonílicos a sus alcoholes correspondientes, oxidaciones, acilaciones, sustituciones aromáticas, tanto electrófilas como nucleófilas, eterificaciones, esterificaciones y saponificaciones. Estas manipulaciones se describen en textos convencionales tales como March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure 6th Ed., John Wiley & Sons (2007), Carey and Sundberg, Advanced Organic Chemistry 5th Ed., Springer (2007), Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Transformations, 2nd Ed., John Wiley & Sons (1999).

20 El experto en la materia apreciará rápidamente que ciertas reacciones se realizan mejor cuando se enmascara o se protege otra función en la molécula, evitando así cualquier reacción secundaria poco deseable y/o incrementando el rendimiento de la reacción. Con frecuencia, el experto en la materia utiliza grupos protectores para conseguir estos mayores rendimientos o evitar las reacciones secundarias. Estas reacciones se encuentran en la bibliografía y también están dentro del ámbito del experto en la materia. Ejemplos de muchas de estas manipulaciones se pueden encontrar, por ejemplo, en T. Greene and P. Wuts Protecting Groups in Organic Synthesis, 4th Ed., John Wiley & Sons (2007).

30 Los siguientes esquemas ejemplares se proporcionan para guiar al lector, y representan métodos preferidos de fabricación de los compuestos ejemplificados en el presente documento. Será evidente que se pueden emplear otras vías para preparar estos compuestos. Estos métodos específicamente incluyen químicas basadas en fase sólida, incluida la química combinatoria. El experto en la materia está perfectamente capacitado para preparar estos compuestos mediante esos métodos con la bibliografía y la divulgación proporcionadas. La numeración de los compuestos usada en los esquemas de síntesis representados a continuación está destinada únicamente a esos

esquemas específicos, y no se debe interpretar como o confundir con la misma numeración en otras secciones de la solicitud.

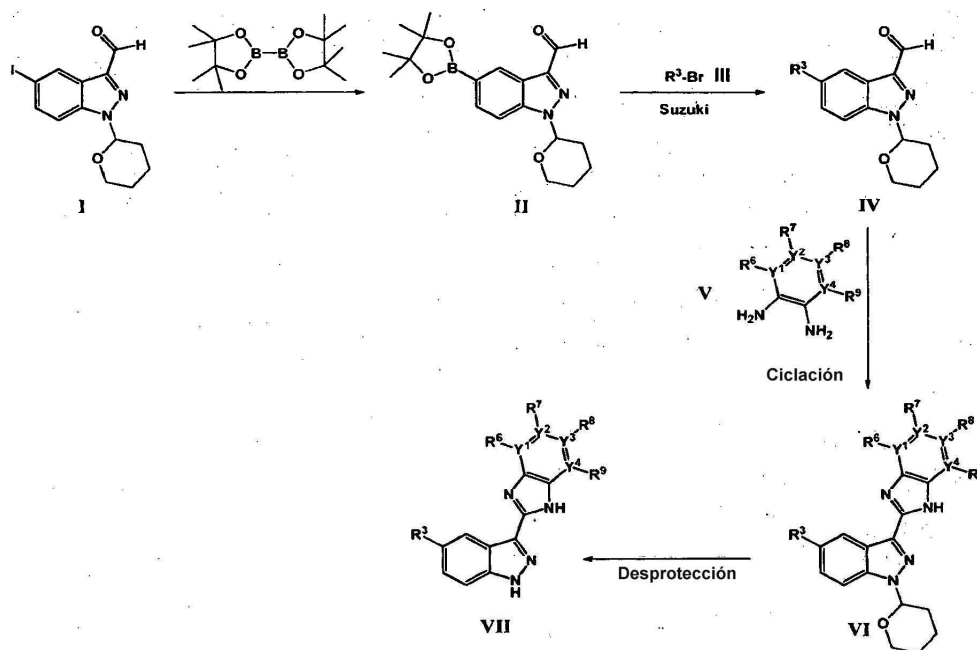
- 5 Para ilustrar adicionalmente esta invención, se incluyen los siguientes ejemplos. Las variaciones de estos ejemplos dentro del ámbito de las reivindicaciones se encuentran dentro de las competencias del experto en la materia y se considera que entran dentro del ámbito de la invención como se describe y se reivindica en el presente documento. El lector reconocerá que el experto en la materia, armado con la presente divulgación, y con conocimientos en la técnica es capaz de preparar y usar la invención sin ejemplos exhaustivos.
- 10 Las marcas comerciales usadas en el presente documento son únicamente ejemplos y reflejan materiales ilustrativos usados en el momento de la invención. El experto en la materia reconocerá que cabe esperar variaciones en la cantidad y los procesos de fabricación. Por lo tanto los ejemplos son ilustrativos de cómo el experto puede elegir llevar a cabo una o más de las realizaciones de la invención.
- 15 Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) ^1H se midieron en los disolventes indicados en un espectrómetro de RMN Bruker (Avance TM DRX300, 300 MHz para ^1H). Las posiciones de los picos se expresan en partes por millón (ppm) campo abajo del tetrametilsilano. Las multiplicidades de los picos se indican de la forma siguiente, s, singlete; d, doblete; t, triplete; m, multiplete.
- 20 Las siguientes abreviaturas tienen los significados indicados:

- salmuera = cloruro sódico acuoso saturado
 CDCl_3 = cloroformo deuterado
 DCM = diclorometano
 25 DHP = 3,4-dihidro-2H-pirano
 DMF = N,N-dimetilformamida
 DMSO- d_6 = dimetilsulfóxido deuterado
 ESIMS = espectrometría de masas por pulverización de electrones
 EtOAc = acetato de etilo
 30 Et_3SiH = trietilsilano
 HCl = ácido clorhídrico
 HOAc = ácido acético
 KOH = hidróxido de potasio
 K_3PO_4 = fosfato de potasio
 35 LAH = hidruro de litio y aluminio
 MeOH = metanol
 MgSO_4 = sulfato de magnesio
 Na_2CO_3 = carbonato sódico
 NaHCO_3 = bicarbonato sódico
 40 NaHSO_3 = bisulfito de sodio
 NaOAc = acetato sódico
 RMN = resonancia magnética nuclear
 Pd/C = paladio sobre carbono
 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ = dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno-paladio (II)
 45 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ = dicloro-bis(trifenilfosfina) de paladio (II)
 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ = tetraquis(trifenilfosfina) de paladio (0)
 PPTS = p-toluenosulfonato de piridinio
 ta = temperatura ambiente
 TFA = ácido trifluoroacético
 50 THF = tetrahidrofurano
 TLC = cromatografía de capa fina

- Los siguientes esquemas ejemplares se suministran para guiar al lector, y colectivamente representan un método ejemplar para la fabricación de los compuestos proporcionados en el presente documento. Por otra parte, en vista de los siguientes esquemas de reacción y ejemplos para el experto en la materia serán fácilmente evidentes otros métodos para la preparación de los compuestos de la invención. A menos que se indique lo contrario, todas las variables son como se ha definido anteriormente.

Procedimientos generales

- 60 Los compuestos de Fórmula **1a** de la presente invención se pueden preparar como se representa en el Esquema 1.

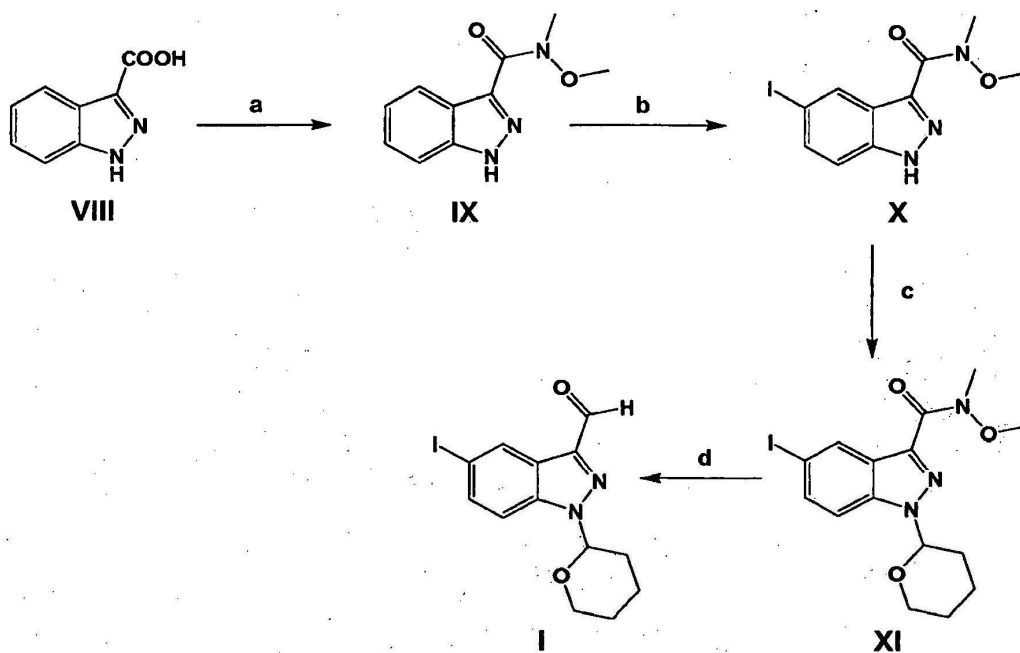


Esquema 1

El Esquema 1 describe un método para la preparación de derivados de indazol (**VII**) haciendo reaccionar primero 5-yodo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carbaldehído (**I**) con bis(pinacolato) de diboro para formar el éster de borato (**II**). El acoplamiento de Suzuki con varios bromuros (**III**) produce derivados de indazol (**IV**). El aldehído (**IV**) se hace reaccionar con diversas 1,2-diaminas (**V**) para producir (**VI**). La desprotección final del nitrógeno de pirazol produce los derivados de indazol deseados (**VII**).

Ejemplos del compuesto ilustrativo

La preparación del compuesto intermedio (I) se representa a continuación en el Esquema 2.



Esquema 2

Reactivos y condiciones: a) NHOME(Me)·HCl, carbonildiimidazol, imidazol, DMF, 65 °C; b) bis(trifluoroacetoxi) yodobenceno, I_2 , DCM ta; c) DHP, PPTS, DCM, a reflujo; d) LAH, THF, 0 °C.

Etapa a

Se trató ácido 1H-indazol-3-carboxílico (**VIII**) (100 g, 617 mmol) en DMF con carbonildiimidazol (110 g, 678 mmol) a temperatura ambiente hasta que se detuvo el desprendimiento de gases (aproximadamente 15 minutos). La reacción se calentó a 60-65 °C durante dos horas y a continuación se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió N,O-dimetilhidroxilamina-HCl (66,2 g, 678 mmol) en forma de sólido y la mezcla se calentó a 65 °C durante 3 horas. La reacción se concentró hasta obtener una pasta y se recogió en DCM, y se lavó posteriormente con agua y HCl₂N. Se podía ver el producto saliendo de la solución. El sólido se filtró y se lavó por separado con EtOAc. Las capas de EtOAc y DCM se lavaron por separado con bicarbonato sódico seguido de salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. Los sólidos resultantes se combinaron, se trituraron con una mezcla 1:1 de DCM-éter, se filtraron, y se secaron para producir N-metoxi-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida (**IX**) en forma de sólido blanco (100 g, 487 mmol), 79 % de rendimiento). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 3,46 (s, 3H), 3,69-3,85 (m, 3H), 7,13-7,31 (m, 1H), 7,41 (t, *J* = 7,25 Hz, 1H), 7,56-7,65 (m, 1H), 7,93-8,08 (m, 1H); ESIMS encontrado para C₁₀H₁₁N₃O₂ *m/z* 206 (M + H).

15 Etapa b

A la N-metoxi-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida (**IX**) (20 g, 97,4 mmol) en 1 l de DCM se le añadió bis(trifluoroacetoxi) yodobenceno (46 g, 107 mmol) seguido de la adición en porciones de yodo (14,84 g, 58,5 mmol) a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se añadieron 600 ml de NaHSO₃ saturado y comenzó a precipitar un sólido que se filtró y se enjuagó con un exceso de DCM. El filtrado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se concentró y el sólido restante se trituró con una cantidad mínima de DCM. Los sólidos combinados se secaron al vacío sobre KOH para producir 5-yodo-N-metoxi-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida (**X**) en forma de sólido blanco (23,2 g, 70 mmol, 72 % de rendimiento). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 3,45 (s, 4H), 3,77 (s, 4H), 7,45-7,54 (m, 1H), 7,66 (dd, *J* = 8,81, 1,51 Hz, 1H), 8,40 (d, *J* = 1,01 Hz, 1H); ESIMS encontrado para C₁₀H₁₀I N₃O₂ *m/z* 331 (M + H).

25

Etapa c

Una mezcla de 5-yodo-N-metoxi-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida (**X**) (16,5 g, 50 mmol), 3,4-dihidro-2H-pirano (10,3 ml, 113 mmol) y PPTS (0,12 g, 0,6 mmol) en DCM se calentó a reflujo durante 5 horas. La solución se vertió en una solución saturada de NaHCO₃, las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con ácido cítrico acuoso al 5 % y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron. El producto en bruto se purificó en una columna de gel de sílice (100 % de EtOAc → 3:97 MeOH:DCM) para proporcionar 5-yodo-N-metoxi-N-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida (**XI**) en forma de aceite viscoso de color blanco (19,1 g, 46 mmol, 92 % de rendimiento). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 1,28-1,84 (m, 6H), 3,43 (s, 3H), 3,60-4,04 (s, 5H), 5,86-6,08 (m, 1H), 7,45-7,87 (m, 2H), 8,39 (s, 1H); ESIMS encontrado para C₁₅H₁₈I N₃O₃ *m/z* 416 (M + H).

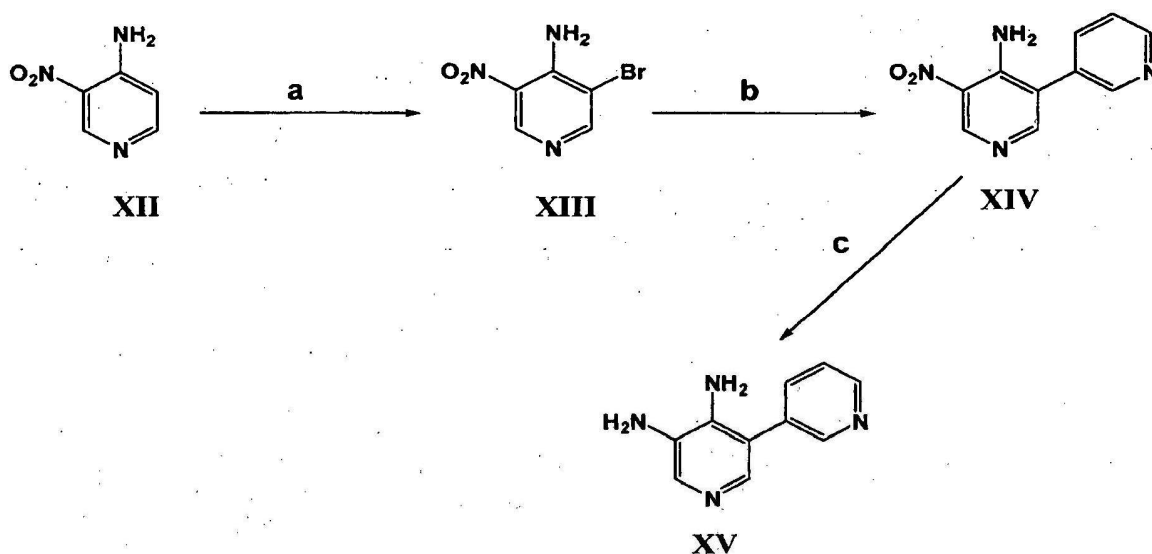
35

Etapa d

Se añadió hidruro de litio y aluminio (160 mg, 4,21 mmol) en porciones a una solución enfriada (0 °C) de 5-yodo-N-metoxi-N-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida (**XI**) (1,46 g, 3,5 mmol) en THF. Se continuó agitando a 0 °C hasta que la reacción se hubo completado, 30 min aproximadamente. La reacción se inactivó mediante la adición lenta de EtOAc a 0 °C, y toda la mezcla se vertió en NaHSO₄ 0,4 N. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se concentró, y se purificó en una columna de gel de sílice (100 % de EtOAc → 3:97 MeOH:DCM) para dar 5-yodo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carbaldehído (**I**) en forma de sólido blanco (0,90 g, 3,15 mmol, 72 % de rendimiento). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 1,50-1,71 (m, 2H), 1,71-1,87 (m, 1H), 1,97-2,15 (m, 2H), 2,31-2,42 (m, 1H), 3,66-3,99 (m, 2H), 5,96-6,17 (m, 1H), 7,78 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 10,13 (s, 1H); ESIMS encontrado para C₁₃H₁₃I N₂O₂ *m/z* 357 (M + H).

45

50 La preparación del compuesto intermedio (**XV**) se representa a continuación en el Esquema 3.



Esquema 3

Reactivos y condiciones: a) HOAc, NaOAc, Br₂, 100 °C, 28 h, b) 1,4-dioxano, ácido piridin-3-borónico, Na₂CO₃, H₂O, Pd(PPh₃)₂Cl₂, reflujo, 15 h, c) MeOH, Pd/C, H₂, ta, 15 h

5

Etapa a

Se añadió una mezcla de 3-nitropiridin-4-amina (XII) (10 g, 71,94 mmol) y ácido acético (120 ml) a un tubo sellado seguido de la adición de NaOAc (29,50 g, 93,52 mmol) y adición gota a gota de bromo (4,7 ml, 359,7 mmol) con agitación. El tubo sellado se calentó a 100 °C durante 28 h hasta que la TLC mostró el consumo del material de partida. La mezcla de reacción se concentró para obtener un sólido que se disolvió en agua, se basificó con NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron para producir 3-bromo-5-nitropiridin-4-amina (XIII) en forma de sólido amarillo (12 g, 55 mmol, 77 % de rendimiento). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 9,19 (s, 1H), 8,58 (s, 1H); ESIMS encontrado para C₅H₄BrN₃O₂ m/z 217, 219 (M⁺, M+2).

15

Etapa b

Una solución de 3-bromo-5-nitropiridin-4-amina (XIII) (6 g, 26 mmol), ácido piridin-3-ilborónico (3,54 g, 29 mmol), una solución de Na₂CO₃ 1 N (78 ml) y 1,4-dioxano (150 ml) se desgasificó con argón tres veces. Se añadió Pd(PPh₃)₂Cl₂ (927 mg, 5 mmol%) a la reacción y la solución se calentó a reflujo durante 15 h hasta que la TLC mostró que la reacción se había completado. La reacción se pasó a través de un lecho de Celite y a continuación se concentró a presión reducida. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se recogió en acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con agua, se secó y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó en una columna de gel de sílice (100 % de EtOAc → 2:98 MeOH: DCM) para dar 5-nitro-3,3'-bipiridin-4-amina (XIV) en forma de sólido amarillo (5 g, 23,1 mmol, 87 % de rendimiento). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm 9,31 (s, 1H), 8,80-8,79 (m, 1H), 8,70 (s, 1 H), 8,23 (s, 1H), 7,80-7,73 (m, 1H), 7,52-7,48 (m, 1H). ESIMS encontrado para C₁₀H₈N₄O₂ m/z 216,95 (M + H).

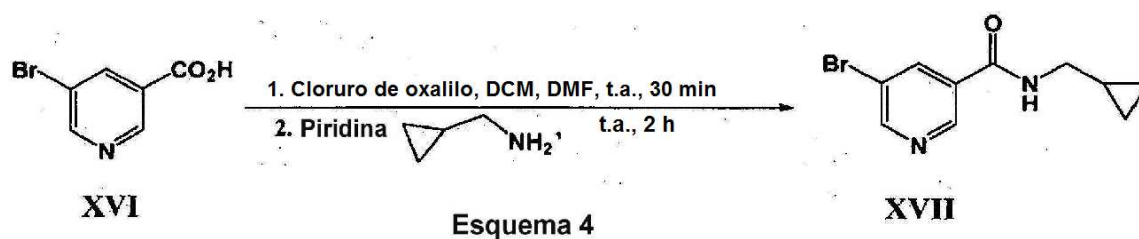
25

Etapa c

A una solución de 5-nitro-3,3'-bipiridin-4-amina (XIV) (5 g, 23 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió Pd/C al 10 %. La solución se purgó con hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno durante 15 h. La suspensión se filtró a través de Celite y se concentró al vacío para producir 3,3'-bipiridin-4,5-diamina (XV) en forma de sólido blanquecino (3,3 g, 17,7 mmol, rendimiento del 76 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8,63-8,53 (m, 1H), 7,90-7,83 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,48-7,43 (m, 2H), 6,13 (sa, 2H), 5,31 (s ancho, 2H). ESIMS encontrado para C₁₀H₁₀N₄ m/z 187,10 (M + H).

35

La preparación del compuesto intermedio (XVII) se representa a continuación en el Esquema 4.

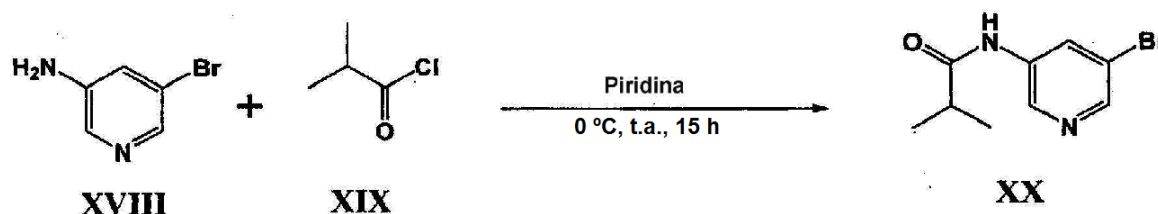
Etapa 1-2

5 A una solución de ácido 5-bromonicotínico (**XVI**) (1,01 g, 5 mmol) en DCM seco (10 ml) en nitrógeno se le añadió cloruro de oxalilo (0,654 ml, 7,5 mmol) seguido de DMF seco (0,1 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El disolvente se evaporó al vacío antes de añadir piridina seca (10 ml) seguido de ciclopropilmetanamina (0,39 ml, 4,5 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante 2 h.

10 La solución se vertió en agua con hielo, se basificó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se concentraron y se secaron al vacío para producir 5-bromo-N-(ciclopropilmetil)nicotinamida (**XVII**) en forma de sólido blanquecino (0,82 g, 3,2 mmol, 71 % de rendimiento). RMN ^1H (DMSO-d_6) δ ppm -0,07-0,07 (m, 2H), 0,15-0,29 (m, 2H), 0,68-0,88 (m, 1H), 2,93 (t, $J = 6,22$ Hz, 2H), 8,20 (t, $J = 1,88$ Hz, 1H), 8,62 (d, $J = 1,70$ Hz, 2H), 8,75 (s, 1H); ESIMS encontrado para $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}$ m/z 254,256 (M +, M + 2).

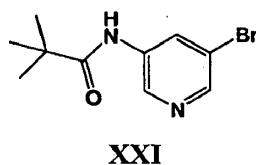
15

La preparación del compuesto intermedio (**XX**) se representa a continuación en el Esquema 5.

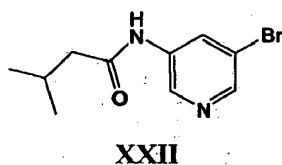
20 Etapa 1

Se disolvió 3-amino-5-bromo piridina (**XVIII**) (1 equiv.) en DCM y se enfrió a 0 °C antes de añadir piridina (2,2 equiv.) y cloruro de isobutirilo (**XIX**) (1,1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 h hasta que la TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua. El extracto orgánico se secó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (malla 100-200) para dar N-(5-bromopiridin-3-il)isobutiramida (**XX**) en forma de sólido blanquecino, (71 % de rendimiento), RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm 8,55-8,35 (m, 3H), 7,32 (s, 1H), 2,59-2,48 (m, 1H), 1,28-1,27 (d, 6H); ESIMS encontrado para $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}$ m/z 243,05 (M + H).

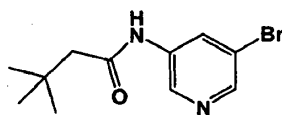
30 Se prepararon los compuestos intermedios siguientes de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema 5 anterior.



35 N-(5-bromopiridin-3-il)pivalamida (**XXI**): sólido blanquecino, (67 % de rendimiento), RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm 8,48-8,39 (m, 3H), 7,48 (sa, 1H), 1,32 (s, 9H); ESIMS encontrado para $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}$ m/z 256,80 (M + H).

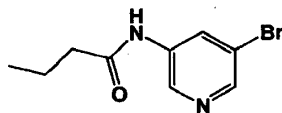


40 N-(5-bromopiridin-3-il)-3-metilbutanamida (**XXII**): sólido blanco, (67 % de rendimiento), RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm 8,55-8,42 (m, 3H), 7,62 (s, 1H), 2,31-2,18 (m, 3H), 1,02-1,01 (d, $J = 6$ Hz, 6H); ESIMS encontrado para $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}$ m/z 258,80 (M + H).



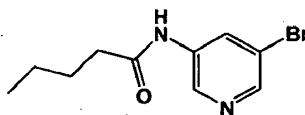
XXIII

5 N-(5-bromopiridin-3-il)-3,3-dimetilbutanamida (**XXIII**): Sólido amarillo claro, (64 % de rendimiento), RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm 8,48 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,20 (sa, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,10 (s, 9H); ESIMS encontrado para $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}$ m/z 272,80 (M + H).



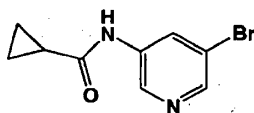
XXIV

10 N-(5-bromopiridin-3-il)butiramida (**XXIV**): sólido amarillo, (86 % de rendimiento), RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm 8,48-8,39 (m, 3H), 7,38 (sa, 1H), 2,40-2,36 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,81-1,72 (m, 2H), 1,03-0,98 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); ESIMS encontrado para $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}$ m/z 242,90 (M + H).



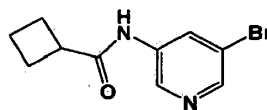
XXV

15 N-(5-bromopiridin-3-il)pentanamida (**XXV**): sólido blanco, (75 % de rendimiento), RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm 8,47-8,39 (m, 3H), 7,33 (s ancho, 1H), 2,41-2,38 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,75-1,68 (m, 2H), 1,45-1,36 (m, 2H), 0,97-0,93 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); ESIMS encontrado para $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}$ m/z 256,90 (M + H).



XXVI

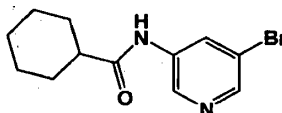
20 N-(5-bromopiridin-3-il)ciclopropanocarboxamida (**XXVI**): sólido blanco, (83 % de rendimiento), RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm 8,46-8,39 (m, 3H), 7,54 (sa, 1H), 1,56-1,50 (m, 1H), 1,13-1,07 (m, 2H), 0,96-0,90 (m, 2H); ESIMS encontrado para $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O}$ m/z 240,85 (M + H).



XXVII

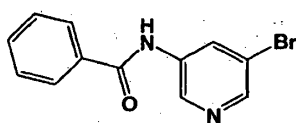
25 N-(5-bromopiridin-3-il)ciclobutanocarboxamida (**XXVII**): sólido blanco, (54 % de rendimiento), RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm 8,97-8,39 (m, 3H), 7,21 (s ancho, 1H), 3,20-3,16 (m, 1H), 2,42-2,24 (m, 4H), 2,05-1,94 (m, 2H); ESIMS encontrado para $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}$ m/z 256,90 (M + H).

30



XXVIII

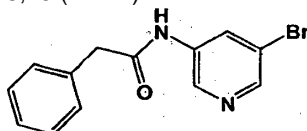
35 N-(5-bromopiridin-3-il)ciclohexanocarboxamida (**XXVIII**): sólido amarillo claro, (89 % de rendimiento), RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm 8,49-8,38 (m, 3H), 7,61 (sa, 1H), 2,30-2,23 (dd, 1H, $J = 3,2$ Hz, $J = 11,6$ Hz, 1H), 1,96-1,49 (m, 4H), 1,34-1,19 (m, 3H); ESIMS encontrado para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}$ m/z 284,75 (M + H).



XXIX

N-(5-bromopiridin-3-il)benzamida (**XXIX**): sólido blanco, (85 % de rendimiento), RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm 8,58-8,57 (m, 2H), 8,44-4,43 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,03 (sa, 1H), 7,88-7,86 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,61-7,49 (m, 3H); ESIMS encontrado para $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O}$ m/z 278,75 (M + H).

5



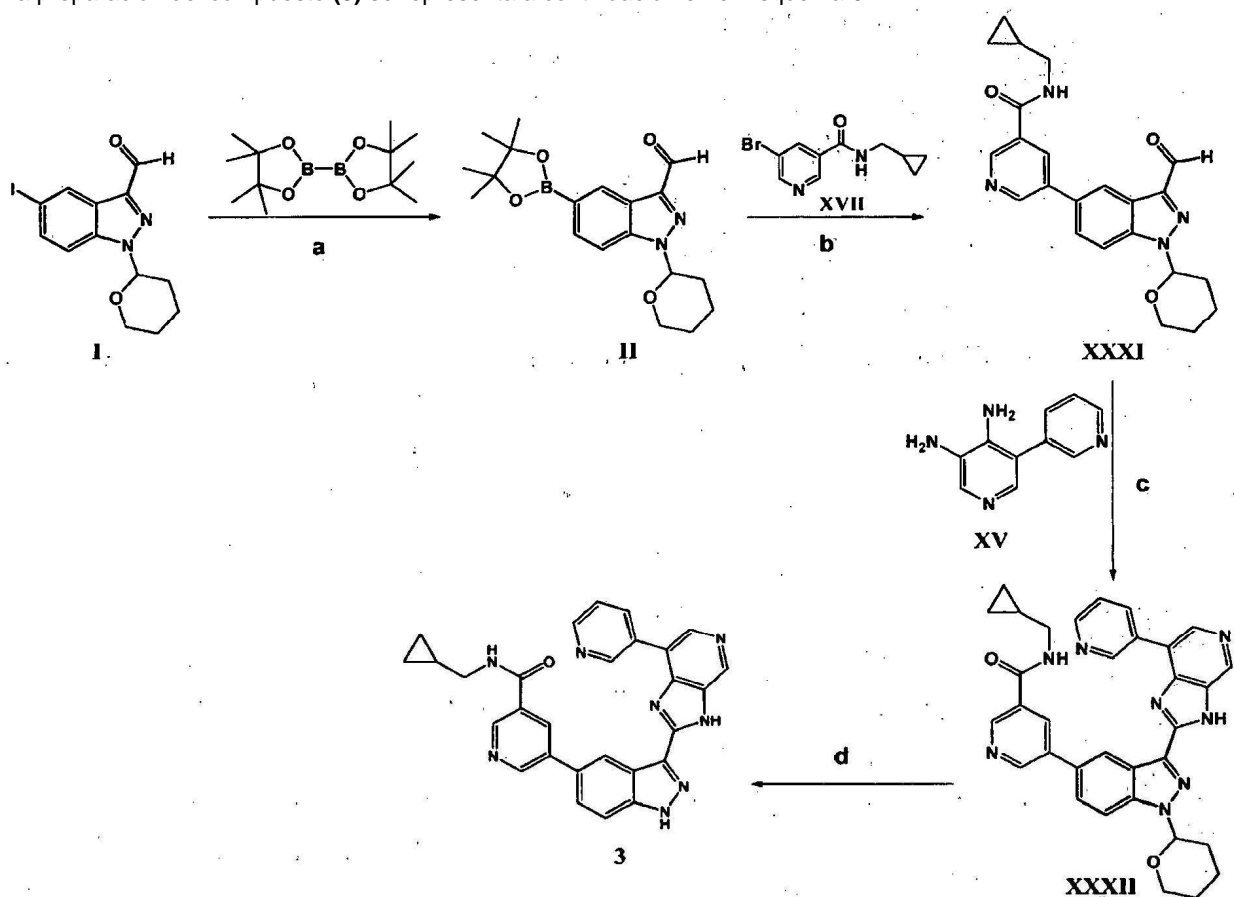
XXX

N-(5-bromopiridin-3-il)-2-fenilacetamida (**XXX**): sólido blanco, (59 % de rendimiento), RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm 8,37-8,31 (m, 3H), 7,41-7,30 (m, 6H), 3,75 (s, 2H); ESIMS encontrado para $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}$ m/z 292,72 (M + H).

10

Ejemplo 1

La preparación del compuesto (**3**) se representa a continuación en el Esquema 6.



Esquema 6

15

Reactivos y condiciones: a) KOAc, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$, DMF, 80 °C, 2 h; b) K_2PO_4 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, DMF, H_2O , 90 °C, 3 h; c) DMF, azufre, 140 °C, ON; d) Et_3SiH , DCM, TFA, ta, 2 h.

Etapa a-b

20

Una solución de 5-yodo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carbaldehído (**I**) (1,068 g, 3,0 mmol), bis(pinacolato) de diboro (0,914 g, 3,6 mmol), KOAc (0,883 g, 9,0 mmol) y DMF seca (20 ml) se purgó con nitrógeno. Se añadió

PdCl₂(dppf)₂ a la reacción y se purgó de nuevo con nitrógeno. La solución se calentó a 80 °C durante 2 h. Una vez que la TLC mostró la desaparición de **(I)**, la solución se enfrió a temperatura ambiente. A esta solución se le añadió K₃PO₄ (0,955 g, 4,5 mmol), 5-bromo-N-(ciclopropilmetil)nicotinamida **(XVII)** (0,765 g, 3,0 mmol), Pd(PPh₃)₄ (104 mg, 0,09 mmol) y agua (2 ml). La solución se purgó con nitrógeno y se calentó a 90 °C durante 3 h. La reacción se pasó a través de un lecho de Celite y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y a continuación se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó en una columna de gel de sílice (100 % de EtOAc → 2:98 MeOH:DCM) para dar N-(ciclopropilmetil)-5-(3-formil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)nicotinamida **(XXXI)** en forma de sólido amarillo (1,09 g, 2,7 mmol, 90 % de rendimiento). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 0,20-0,31 (m, 2H), 0,35-0,57 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,74-1,87 (m, 1H), 2,10 (d, *J* = 12,06 Hz, 2H), 2,35-2,44 (m, 1H), 3,10-3,27 (m, 3H), 3,78-3,99 (m, 2H), 6,14 (d, *J* = 7,35 Hz, 1H), 7,90-8,14 (m, 2H), 8,50 (d, *J* = 12,5, 2H), 9,05 (dd, *J* = 14,60, 1,98 Hz, 2H), 10,25 (s, 1H); ESIMS encontrado para C₂₃H₂₄N₄O₃ *m/z* 405 (M + H).

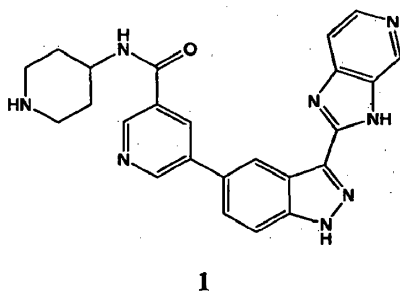
Etapa c

Una solución de N-(ciclopropilmetil)-5-(3-formil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)nicotinamida **(XXXI)** (0,404 g, 1,0 mmol), 3,3'-bipiridin-4,5-diamina **(XV)** (186 mg, 1,0 mmol) y azufre (35 mg, 1,1 mmol) en DMF seca (10 ml) se calentó a 140 °C durante toda la noche. La reacción se enfrió y se evaporó al vacío. El residuo se suspendió en agua, se sometió a ultrasonidos y se filtró. El sólido se lavó con agua fría y se secó al vacío. El producto en bruto se disolvió en DCM y se enfrió a 4 °C durante toda la noche para obtener la N-(ciclopropilmetil)-5-(3-(7-(piridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)nicotinamida **(XXXII)** en forma de sólido marrón (130 mg, 0,23 mmol, rendimiento del 23 %). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 0,19-0,37 (m, 2H), 0,36-0,58 (m, 2H), 0,97-1,115 (m, 1H), 1,67 (a, 2H), 2,14 (d, *J* = 9,98 Hz, 2H), 2,40-2,46 (m, 1H), 3,20-3,33 (m, 3H), 3,75-4,14 (m, 2H), 6,13 (d, *J* = 8,29 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J* = 7,82, 4,80 Hz, 1H), 7,92-8,12 (m, 3H), 8,20 (d, *J* = 8,67 Hz, 1H), 8,55-8,67 (m, 2H), 8,94 (s, 3H), 9,06 (d, *J* = 1,88 Hz, 1H), 9,19 (d, *J* = 1,87 Hz, 1H); ESIMS encontrado para C₃₃H₃₀N₈O₂ *m/z* 571 (M + H).

Etapa d

A una solución de N-(ciclopropilmetil)-5-(3-(7-(piridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)nicotinamida **(XXXII)** (125 mg, 0,22 mmol) y Et₃SiH (87 µl, 0,55 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió lentamente TFA (2,5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se evaporó al vacío y el residuo se trató con agua, y se basificó con amoníaco acuoso. Los sólidos se filtraron, se lavaron con agua fría y se secaron. El producto en bruto se calentó en MeOH y se filtró en caliente para eliminar las impurezas. La solución de MeOH caliente se dejó enfriar lentamente hasta temperatura ambiente para producir la N-(ciclopropilmetil)-5-(3-(7-(piridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1H-indazol-5-il)nicotinamida (**3**) en forma de sólido blanquecino (48 mg, 0,10 mmol, 44 % de rendimiento). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 0,28 (d, *J* = 4,28 Hz, 2H), 0,42-0,58 (m, 2H), 1,09 (sa, 1H), 3,25 (t, *J* = 6,06 Hz, 2H), 7,50-7,70 (m, 1H), 7,79-8,11 (m, 2H), 8,48-8,68 (m, 1H), 8,69-8,82 (m, 1H), 8,81-8,97 (m, 3H), 9,00-9,18 (m, 2H), 9,46 (s, 1H); ESIMS encontrado para C₂₈H₂₂N₈O *m/z* 487 (M + H).

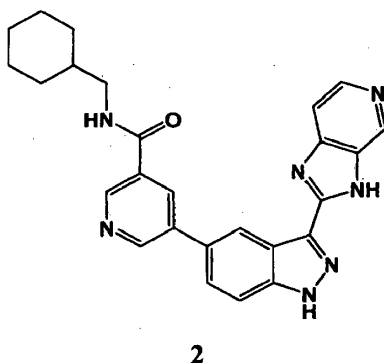
Se prepararon los siguientes compuestos de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 anterior.



1

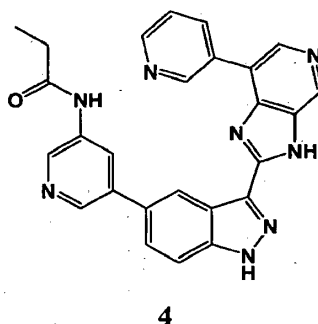
5-(3-(3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1H-indazol-5-il)-N-(piperidin-4-il)nicotinamida **1**

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 1,55-1,75 (m, 2H), 1,90-2,05 (m, 2H), 2,78-2,90 (t, 2H), 3,15-3,25 (d, 2H), 3,95-4,12 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,87 (dd, 2H), 8,31 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,98 (s, 2H), 9,13 (s, 1H); ESIMS encontrado para C₂₄H₂₂N₈O *m/z* 439 (M + H).



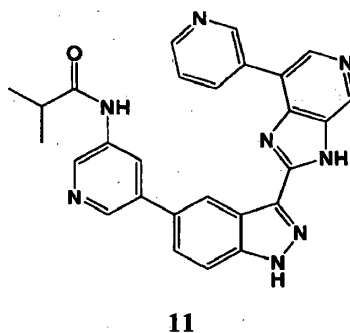
5-(3-(3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1H-indazol-5-il)-N-(ciclohexil metil)nicotinamida 2

- 5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 0,98-1,15 (m, 2H), 1,2-1,39 (m, 3H), 1,64-1,89 (m, 6H), 3,21-3,35 (m, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 9,12 (s, 1H); ESIMS encontrado para C₂₆H₂₅N₇O *m/z* 452 (M + H).



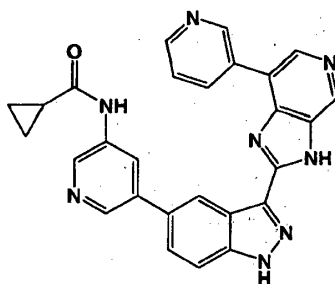
10 N-(5-(3-(7-(piridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1H-indazol-5-il)piridin-3-il)propionamida 4

- 15 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm 1,15 (t, *J* = 7,16 Hz, 3H), 2,40 (q, 2H), 7,60 (sa, 1H), 7,85 (sa, 3H), 8,39 -8,54 (m, 1H), 8,66 (s, 2H), 8,77 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,97 (s, 1H); ESIMS encontrado para C₂₆H₂₀N₈O *m/z* 461 (M + H).



20 N-(5-(3-(7-(piridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1H-indazol-5-il)piridin-3-il)isobutiramida 11

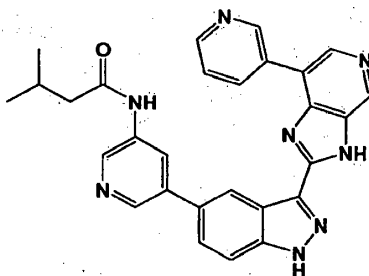
- 20 Sólido marrón oscuro (40 % de rendimiento). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 14,01 (sa, 1H), 13,79 (sa, 1H), 10,19 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,87-8,47 (m, 8H), 7,83-7,78 (m, 2H), 7,57-7,54 (m, 1H), 2,69-2,62 (m, 2H), 1,14-1,13 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H). ESIMS encontrado para C₂₇H₂₂N₈O *m/z* 475,10 (M + H).



12

N-(5-(3-(7-(piridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1H-indazol-5-il)piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida 12

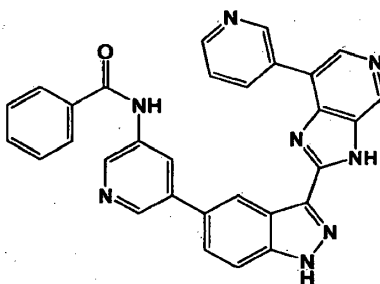
- 5 Sólido marrón oscuro (23 % de rendimiento). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 14,03 (s, 1H), 13,80 (s, 1H), 10,59 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,92-8,65 (m 7H), 8,47 (s, 1H), 7,83 (s, 2H), 7,57 (s, 1H), 1,88-1,86 (m, 1H), 0,88-0,87 (m, 4H). ESIMS encontrado para C₂₇H₂₀N₈O m/z 473,15 (M + H).



15

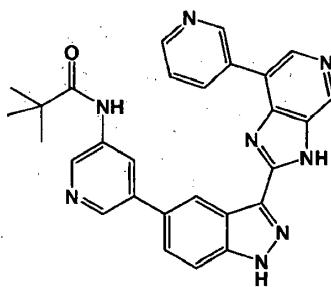
10 3-metil-N-(5-(3-(7-(piridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1H-indazol-5-il)piridin-3-il)butanamida 15

- 15 Sólido marrón oscuro (14 % de rendimiento). RMN ¹H, (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 14,03 (s, 1H), 13,78 (sa, 1H), 10,24 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,89-8,76 (m, 4H), 8,75-8,39 (m, 4H), 7,86-7,82 (m, 2H), 7,59-7,58 (m, 1H), 2,30-2,28 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,18-2,12 (m, 1H), 0,99-0,97 (d, J = 6,4 Hz, 6H). ESIMS encontrado para C₂₈H₂₄N₈O m/z 489,20 (M + H).



20 N-(5-(3-(7-(piridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1H-indazol-5-il)piridin-3-il)benzamida 16

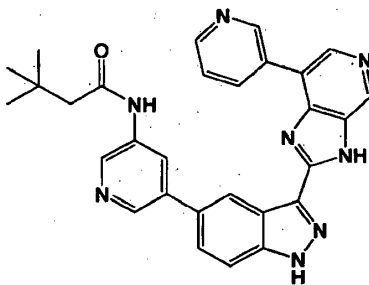
- 25 Sólido marrón oscuro (30 % de rendimiento). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 14,04 (s, 1H), 13,80 (s, 1H), 10,63 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 9,00-8,74 (m, 6H), 8,63 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,7-8,5 (m, 2H), 7,88-7,86 (m, 2H), 7,67-7,52 (m, 4H). ESIMS encontrado para C₃₀H₂₀N₈O m/z 509,05 (M + H).



17

N-(5-(3-(7-(piridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1H-indazol-5-il)piridin-3-il)pivalamida 17

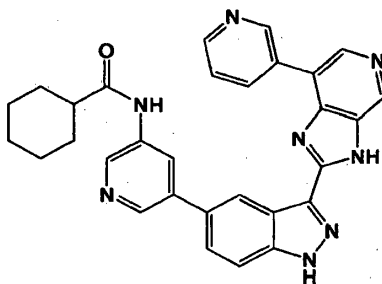
- 5 Sólido marrón oscuro (43 % de rendimiento). RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm 14,03 (s, 1 H), 13,79 (sa, 1H), 9,57 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,92-8,81 (m, 4H), 8,75-8,49 (m, 4H), 7,84 (s, 2H), 7,59-7,56 (m, 1H), 1,29 (s, 9H). ESIMS encontrado para $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{N}_8\text{O}$ m/z 489,15 (M + H).



18

3,3-dimetil-N-(5-(3-(7-(piridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1H-indazol-5-il)piridin-3-il)butanamida 18

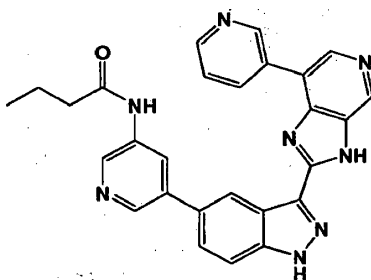
- 10 Sólido marrón oscuro (32 % de rendimiento). RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm 14,03 (s, 1H), 13,77 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,89-8,75 (m, 4H), 8,65-8,40 (m, 2H), 7,86-7,79 (m, 2H), 7,59-7,56 (m, 2H), 2,29 (s, 2H), 1,06 (s, 9H). ESIMS encontrado para $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{N}_8\text{O}$ m/z 503,15 (M + H).



19

N-(5-(3-(7-(piridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1H-indazol-5-il)piridin-3-il)ciclohexanocarboxamida 19

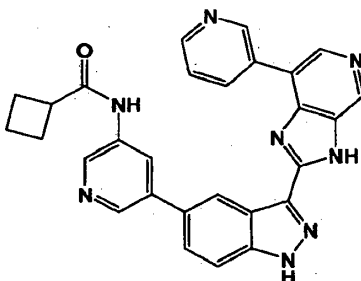
- 20 Sólido blanquecino (17 % de rendimiento). RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm 14,04 (s, 1H), 13,78 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,89-8,51 (m, 7H), 7,83 (s, 2H), 7,59 (s, 2H), 1,90-1,66 (m, 5H), 1,47-1,22 (m, 6H). ESIMS encontrado para $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{N}_8\text{O}$ m/z 515,15 (M + H).



20

N-(5-(3-(7-(piridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1H-indazol-5-il)piridin-3-il)butiramida 20

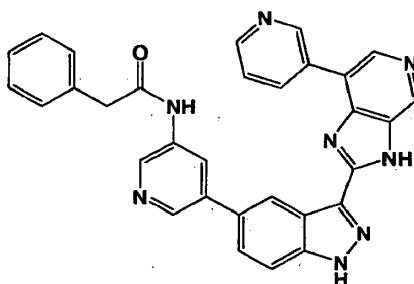
- 5 Sólido marrón oscuro (34 % de rendimiento). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 14,07 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,80-8,65 (m, 6H), 8,48 (s, 2H), 7,87-7,81 (m, 2H), 7,62-7,59 (m, 1H), 2,41-2,38 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,70-1,64 (m, 2H), 0,98-0,94 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). ESIMS encontrado para C₂₇H₂₂N₈O *m/z* 475,10 (M + H).



21

10 N-(5-(3-(7-(piridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1H-indazol-5-il)piridin-3-il)ciclobutanocarboxamida 21

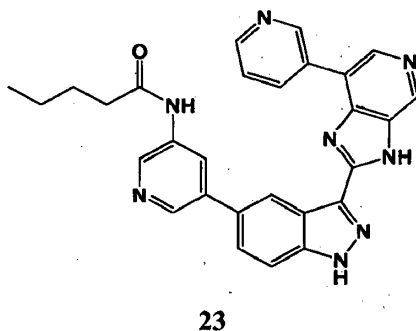
- 15 Sólido blanquecino (21 % de rendimiento). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 13,09 (s, 1H), 13,06 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 9,43 (sa, 1H), 8,92-8,78 (m 6H), 8,49 (s, 2H), 7,82 (s, 2H), 7,58-7,56 (m, 1H), 2,31 a 2,27 (m, 4H), 2/19-2/17 (m, 2H), 2,02-1,95 (m, 1H). ESIMS encontrado para C₂₈H₂₂N₈O *m/z* 487,10 (M + H).



22

20 2-fenil-N-(5-(3-(7-(piridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1H-indazol-5-il)piridin-3-il)acetamida 22

- Sólido blanquecino (40 % de rendimiento). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 13,99 (s, 1H), 13,00 (s, 1H), 10,58 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,90-8,49 (m, 8H), 7,85-7,83 (m, 2H), 7,52-7,27 (m, 6H), 3,76 (s, 2H). ESIMS encontrado para C₃₁H₂₂N₈O *m/z* 523,15 (M + H).



N-(5-(3-(7-(piridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1H-indazol-5-il)piridin-3-il)pentanamida 23

5 Sólido marrón oscuro (28 % de rendimiento). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 14,05 (s, 1H), 13,01 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,95-8,65 (m 7H), 8,47 (s, 1H), 7,86-7,80 (m, 2H), 7,61-7,58 (m, 1H), 2,43-2,40 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,65-1,59 (m, 2H), 1,40-1,34 (m, 2H), 0,94-0,90 (t, J = 7,2 Hz, 3H). ESIMS encontrado para C₂₈H₂₄N₈O m/z 489,15 (M + H).

10 Administración y composiciones farmacéuticas

Algunas realizaciones incluyen composiciones farmacéuticas que comprenden: (a) una cantidad segura y terapéuticamente eficaz del indazol, o su enantiómero, diastereoisómero o tautómero correspondiente, o sal farmacéuticamente aceptable; y (b) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 La administración de los compuestos descritos en el presente documento o sus sales farmacéuticamente aceptables puede ser por cualquiera de los modos de administración aceptados para agentes con utilidades similares, incluyendo por vía oral, subcutánea, intravenosa, intranasal, tópica, transdérmica, intraperitoneal, intramuscular, intrapulmonar, vaginal, rectal, o intraocular. Las administraciones por vía oral y parenteral son habituales en el tratamiento de las indicaciones.

20 Los compuestos de la invención destinados a un uso farmacéutico se pueden administrar como productos cristalinos o amorfos. Las composiciones farmacéuticamente aceptables incluyen formas de dosificación sólidas, semi-sólidas, líquidas y en aerosol, tales como comprimidos, cápsulas, polvos, líquidos, suspensiones, supositorios, o aerosoles. Se pueden obtener, por ejemplo, en forma de películas por métodos tales como precipitación, cristalización, criodesecado, secado por pulverización o secado por evaporación. Para este fin se puede usar el secado con microondas o con frecuencias de radio. Los compuestos también se pueden administrar en formas de dosificación de liberación sostenida o controlada, incluyendo inyecciones de depósito, bombas osmóticas, píldoras y parches transdérmicos (incluyendo electrotransporte), para la administración pulsada prolongada y/o sincronizada, a una velocidad predeterminada. Preferentemente, las composiciones se proporcionan en formas de dosificación unitaria adecuadas para la administración única de una dosis precisa.

35 Los compuestos se pueden administrar solos o más habitualmente en combinación con un vehículo o excipiente farmacéutico convencional. El término "excipiente" se usa en el presente documento para describir cualquier ingrediente distinto del compuesto(s) de la invención. Los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas de administración de fármacos auto-emulsionantes (SEDDS) tales como succinato de d-α-tocoferol polietilenglicol 1000, tensioactivos usados en formas de dosificación farmacéuticas tales como Tweens u otras matrices de administración poliméricas similares, proteínas séricas, tales como seroalbúmina humana, sustancias tamponantes tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato de potasio, cloruro sódico, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polióxipropileno, y grasa de lana. De forma ventajosa también se pueden utilizar ciclodextrinas tales como α-, β-, y γ-ciclodextrina, o sus derivados químicamente modificados tales como hidroxialquilciclodextrinas, incluyendo 2- y 3-hidroxipropil-b-ciclodextrinas, u otros derivados solubilizados para mejorar la administración de los compuestos de las fórmulas descritas en el presente documento. Se pueden preparar formas de dosificación o composiciones que contienen un compuesto como se describe en el presente documento en el intervalo del 0,005 % al 100 % con el resto formado por un vehículo no tóxico. Las composiciones contempladas pueden contener el 0,001 %-100 % de ingrediente activo, en una realización el 0,1-95 %, en otra realización el 75-85 %. Los métodos reales para preparar dichas formas de dosificación son conocidos, o serán evidentes para los expertos en esta técnica; por ejemplo, véase Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition (Lippincott Williams & Wilkins 2005).

55 En una realización preferida, las composiciones adoptarán la forma de una forma de dosificación unitaria, tal como una píldora o comprimido y por lo tanto la composición puede contener, junto con el ingrediente activo, un diluyente

tal como lactosa, sacarosa, o fosfato dicálcico, un lubricante tal como estearato de magnesio; y un aglutinante tal como almidón, goma arábica; polivinilpirrolidona, gelatina, celulosa, o derivados de celulosa. En otra forma de dosificación sólida se encapsula un polvo, Marume, una solución o suspensión (por ejemplo, en carbonato de propileno, aceites vegetales o triglicéridos) en una cápsula de gelatina. También se contemplan formas de dosificación unitarias en las que los dos ingredientes activos están separados físicamente; por ejemplo, cápsulas con gránulos de cada fármaco; comprimidos de dos capas; cápsulas de gel de dos compartimentos.

Las composiciones líquidas farmacéuticamente administrables se pueden preparar, por ejemplo, disolviendo o dispersando un compuesto activo como se ha definido anteriormente y adyuvantes farmacéuticos opcionales en un vehículo (por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, glicoles, o etanol) para formar una solución o suspensión. Si se desea, la composición farmacéutica también puede contener pequeñas cantidades de sustancias adyuvantes no tóxicas tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes solubilizantes, y agentes tamponantes del pH (por ejemplo, acetato sódico, citrato sódico, derivados de ciclodextrina, monolaurato de sorbitán, acetato de trietanolamina, y oleato de trietanolamina). Los inyectables se pueden preparar en formas convencionales, como soluciones o suspensiones líquidas, como emulsiones, o en formas sólidas adecuadas para su disolución o suspensión en un líquido antes de la inyección. El porcentaje de compuesto activo contenido en dichas composiciones parenterales depende enormemente de la naturaleza específica de la misma, así como de la actividad del compuesto y de las necesidades del sujeto. Sin embargo, se pueden emplear porcentajes de ingrediente activo del 0,01 % al 10 % en solución, y serán mayores si la composición es un sólido, que se diluye posteriormente a los porcentajes anteriores: En algunas realizaciones, la composición comprenderá el 0,2-2 % del agente activo en solución.

Cabe señalar que las concentraciones y los valores de dosificación también pueden variar con la gravedad de la afección a aliviar. Además, se debe entender que para cualquier paciente particular, los regímenes de dosificación específicos deben ajustarse con el tiempo según las necesidades individuales y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones, y que los intervalos de concentración establecidos en el presente documento son solo a modo de ejemplo.

Las composiciones sólidas se pueden proporcionar en varios tipos de formas de dosificación diferentes, dependiendo de las propiedades fisicoquímicas del fármaco, la velocidad de disolución deseada, consideraciones del coste, y otros criterios. En una de las realizaciones, la composición sólida es una unidad individual. Esto implica que una dosis unitaria del fármaco está comprendida en una forma o artículo en forma de sólido físicamente individual. En otras palabras, la composición sólida es coherente, que está en contraste con una forma de dosificación unitaria múltiple, en la que las unidades son incoherentes.

Ejemplos de unidades individuales que se pueden usar como formas de dosificación para la composición sólida incluyen comprimidos, tales como comprimidos prensados, unidades de tipo película, unidades de tipo lámina, obleas, y unidades de matriz liofilizadas. En una realización preferida la composición sólida es una forma liofilizada altamente porosa. Dichos liofilizados, a veces también denominados obleas o comprimidos liofilizados, son particularmente útiles por su rápida desintegración, lo que también permite la rápida disolución del compuesto activo.

Por otro lado, para algunas aplicaciones la composición sólida también se puede conformar como una forma de dosificación unitaria múltiple como se ha definido anteriormente. Ejemplos de unidades múltiples son polvos, gránulos, micropartículas, pellas, cuentas, y polvos liofilizados. En una realización, la composición sólida es un polvo liofilizado. Dicho sistema liofilizado disperso comprende una multitud de partículas de polvo, y debido al proceso de liofilización utilizado en la formación del polvo, cada partícula tiene una microestructura irregular porosa a través de la cual el polvo es capaz de absorber agua muy rápidamente, lo que resulta en su rápida disolución.

Otro tipo de sistema multiparticulado que también es capaz de conseguir la disolución rápida del fármaco es el de polvos, gránulos, o pellas de excipientes solubles en agua que están revestidos con el fármaco, por lo que el fármaco se encuentra en la superficie exterior de las partículas individuales. En este tipo de sistema, el excipiente de bajo peso molecular soluble en agua es útil para la preparación de los núcleos de dichas partículas revestidas, que posteriormente se pueden revestir con una composición de revestimiento que comprende el fármaco y, preferentemente, uno o más excipientes adicionales, tales como un aglutinante, un formador de poros, un sacárido, un alcohol de azúcar, un polímero formador de película, un plastificante, u otros excipientes usados en composiciones de revestimiento farmacéuticas.

En el presente documento también se proporcionan kits. Normalmente, un kit incluye uno o más compuestos o composiciones como se describen en el presente documento. En ciertas realizaciones, un kit puede incluir uno o más sistemas de administración, por ejemplo, para el suministro o administración de un compuesto como se ha establecido anteriormente, e instrucciones de uso del kit (por ejemplo, instrucciones para el tratamiento de un paciente). En otra realización, el kit puede incluir un compuesto o composición como se describe en el presente documento y una etiqueta que indica que el contenido está destinado para su administración a un paciente con cáncer. En otra realización, el kit puede incluir un compuesto o composición como se describe en el presente documento y una etiqueta que indica que el contenido está destinado para su administración a un paciente con uno o más de carcinoma hepatocelular, cáncer de colon, leucemia, linfoma, sarcoma, cáncer de ovario, retinopatía

diabética, glaucoma neovascular, artritis reumatoide, psoriasis, infecciones micóticas y víricas, osteocondrodisplasia, enfermedad de Alzheimer, artrosis, poliposis coli, síndrome de osteoporosis-pseudoglioma, vitreorretinopatía exudativa familiar, angiogénesis retiniana, enfermedad coronaria precoz, síndrome de tetra-amelia, regresión y virilización del conducto de Müller, síndrome de Serkal, diabetes mellitus tipo 2, síndrome de Fuhrmann, síndrome focomelia de Al-Awadi/Raas-Rothschild/Schinzel, displasia odonto-onico-dérmica, obesidad, malformación de mano/pie partidos, síndrome de duplicación caudal, agenesia dental, tumor de Wilms, displasia esquelética, hipoplasia dérmica focal, anoniqúia autosómica recesiva, defectos del tubo neural, síndrome de alfa-talasemia (ATRX), síndrome de X frágil, síndrome de ICF, síndrome de Angelman, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Beckwith-Wiedemann y síndrome de Rett.

La dosis real de los compuestos activos de la presente invención depende del compuesto específico, y de la afección a tratar; la selección de la dosis apropiada se encuentra dentro de las competencias del experto en la materia.

Los compuestos y composiciones proporcionados en el presente documento se pueden utilizar como inhibidores de uno o más miembros de la vía Wnt, incluyendo una o más proteínas Wnt, y por lo tanto se puede utilizar para tratar una variedad de trastornos y enfermedades en las que está implicada la señalización aberrante de Wnt, tales como cáncer y otras enfermedades asociadas a angiogénesis, proliferación celular, y ciclo celular anormales. En consecuencia, los compuestos y composiciones proporcionados en el presente documento se pueden usar para tratar el cáncer, para reducir o inhibir la angiogénesis, para reducir o inhibir la proliferación celular y para corregir un trastorno genético debido a mutaciones en los componentes de señalización de Wnt. Ejemplos de enfermedades que se pueden tratar con los compuestos y composiciones proporcionados en el presente documento incluyen una variedad de cánceres, retinopatía diabética, glaucoma neovascular, artritis reumatoide, psoriasis, infecciones micóticas y víricas, osteocondrodisplasia, enfermedad de Alzheimer, artrosis, poliposis coli, síndrome de osteoporosis-pseudoglioma, vitreorretinopatía exudativa familiar, angiogénesis retiniana, enfermedad coronaria precoz, síndrome de tetra-amelia, regresión y virilización del conducto de Müller, síndrome de Serkal, diabetes mellitus tipo 2, síndrome de Fuhrmann, síndrome focomelia de Al-Awadi/Raas-Rothschild/Schinzel, displasia odonto-onico-dérmica, obesidad, malformación de mano/pie divididos, síndrome de duplicación caudal, agenesia dental, tumor de Wilms, displasia esquelética, hipoplasia dérmica focal, anoniqúia autosómica recesiva, defectos del tubo neural, síndrome de alfa-talasemia (ATRX), síndrome de X frágil, síndrome de ICF, síndrome de Angelman, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Beckwith-Wiedemann y síndrome de Rett.

Con respecto al cáncer, la vía Wnt es conocida por estar activada de forma constitutiva en diversos cánceres incluido el cáncer de colon, carcinoma hepatocelular, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de páncreas y leucemias, tales como CML, CLL y T-ALL. La activación constitutiva se debe a la β -catenina activa constitutivamente, quizás debido a su estabilización mediante factores de interacción o a la inhibición de la vía de degradación. En consecuencia, los compuestos y composiciones descritos en el presente documento se pueden usar para tratar estos tipos de cáncer en los que la vía Wnt está activada de forma constitutiva. En ciertas realizaciones, el cáncer se selecciona entre carcinoma hepatocelular, cáncer de colon, leucemia, linfoma, sarcoma y cáncer de ovario.

También se pueden tratar otros tipos de cáncer con los compuestos y composiciones descritos en el presente documento.

Más en particular, los cánceres que se pueden tratar con el compuesto, composiciones y métodos descritos en el presente documento incluyen los siguientes:

1) Cánceres de mama, incluyendo, por ejemplo cáncer de mama ER⁺, cáncer de mama ER⁻, cáncer de mama her2⁻, cáncer de mama her2⁺, tumores del estroma como fibroadenomas, tumores filodes, y sarcomas y tumores epiteliales tales como papilomas de los conductos mayores; carcinomas de mama incluyendo carcinoma *in situ* (no invasivo) que incluye carcinoma ductal *in situ* (incluyendo la enfermedad de Paget) y carcinoma lobular *in situ*, y carcinoma invasivo (infiltrante) que incluye carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular invasivo, carcinoma medular, carcinoma coloide (mucinoso), carcinoma tubular y carcinoma papilar invasivo; y diversas neoplasias malignas. Otros ejemplos de cánceres de mama pueden incluir cáncer de mama luminal A, luminal B, basal A, B basal, y triple negativo, que es negativo para el receptor de estrógeno (ER⁻), negativo para el receptor de progesterona, y her2 negativo (her2⁻). En algunas realizaciones, el cáncer de mama puede tener una puntuación de Oncotipo de alto riesgo.

2) Cánceres cardíacos, incluyendo sarcoma, por ejemplo, angiosarcoma, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma, y liposarcoma; mixoma; rabdomioma; fibroma; lipoma y teratoma.

3) Cánceres de pulmón, incluyendo carcinoma broncogénico, por ejemplo, de células escamosas, de células pequeñas no diferenciadas, de células grandes no diferenciadas, y adenocarcinoma; carcinoma alveolar y bronquiolar; adenoma bronquial; sarcoma; linfoma; hamartoma condromatoso; y mesotelioma.

4) Cáncer gastrointestinal, incluyendo cánceres de esófago, por ejemplo, carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomiomasarcoma y linfoma; cánceres de estómago, por ejemplo, carcinoma, linfoma, y leiomiomasarcoma; cánceres de páncreas, por ejemplo, adenocarcinoma ductal, insulinooma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides y vipoma; cánceres del intestino delgado, por ejemplo, adenocarcinoma,

linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, y fibroma; cánceres del intestino grueso, por ejemplo, adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma vellosos, hamartoma, y leiomioma.

5) Cánceres del tracto genitourinario, incluyendo cáncer de riñón, por ejemplo, adenocarcinoma, tumor de Wilms (nefroblastoma), linfoma y leucemia; cánceres de la vejiga y la uretra, por ejemplo, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células de transición, y adenocarcinoma; cánceres de próstata, por ejemplo, adenocarcinoma, y sarcoma; cáncer de testículos, por ejemplo, seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoideos y lipoma.

6) Cánceres de hígado, incluyendo hepatoma, por ejemplo, carcinoma hepatocelular; colangiocarcinoma; hepatoblastoma; angiosarcoma; adenoma hepatocelular; y hemangioma.

7) Cánceres óseos, incluyendo sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células reticulares), mieloma múltiple, cordoma tumoral maligno de células gigantes, osteocondroma (exostosis osteocartilaginosas), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes.

8) Cánceres del sistema nervioso, incluyendo cánceres del cráneo, por ejemplo, osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma y osteítis deformante; cánceres de la meninges, por ejemplo, meningioma, meningiosarcoma y gliomatosis; cánceres del cerebro, por ejemplo, astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma (pinealoma), glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, y tumores congénitos; y cánceres de la médula espinal, por ejemplo, neurofibroma, meningioma, glioma, y sarcoma.

9) Cánceres ginecológicos, incluyendo cánceres de útero, por ejemplo, carcinoma de endometrio; cánceres del cuello del útero, por ejemplo, carcinoma cervical, y displasia pretumoral cervical; cánceres de los ovarios, por ejemplo, carcinoma de ovario, incluyendo cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado, tumores de células tecales granulosas, tumores de las células de Sertoli Leydig, disgerminoma, y teratoma maligno; cánceres de la vulva, por ejemplo, carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma y melanoma; cánceres de la vagina, por ejemplo, carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botriode y rhabdomyosarcoma embrionario; y cánceres de las trompas de Falopio, por ejemplo, carcinoma.

10) Cánceres hematológicos, incluyendo cánceres de la sangre, por ejemplo, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple y síndrome mielodisplásico, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin (linfoma maligno) y macroglobulinemia de Waldenström.

11) Cánceres de piel y trastornos de la piel, incluyendo melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, lunares nevos displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, y psoriasis.

12) Cánceres de la glándula suprarrenal, incluyendo neuroblastoma.

Los cánceres pueden ser tumores sólidos que pueden o pueden no ser metastásicos. También pueden aparecer cánceres, como en la leucemia, en forma de tejido difuso. Por lo tanto, el término "célula tumoral", según lo previsto en el presente documento, incluye una célula afectada por uno cualquiera de los trastornos anteriormente identificados.

Un método para tratar el cáncer utilizando un compuesto o composición como se describe en el presente documento se puede combinar con los métodos existentes de tratamiento de cánceres, por ejemplo con quimioterapia, irradiación, o cirugía (por ejemplo, ooforectomía). En algunas realizaciones, se puede administrar un compuesto o composición antes, durante, o después de otro agente o tratamiento contra el cáncer.

Los compuestos y composiciones descritos en el presente documento se pueden usar como agentes anti-angiogénicos y como agentes para modular y/o inhibir la actividad de las proteínas quinasas, proporcionando así tratamientos para el cáncer y otras enfermedades asociadas a la proliferación celular mediada por las proteínas quinasas. Por ejemplo, los compuestos descritos en el presente documento pueden inhibir la actividad de una o más quinasas, tales como CDK, VEGF, CLK, HIPK, Abl, JAK y CHK-1, o sus complejos de ciclina. En consecuencia, en el presente documento se proporciona un método para tratar el cáncer o prevenir o reducir la angiogénesis mediante la inhibición de quinasas, tales como mediante la inhibición de VEGF, CHK-1, CLK, HIPK, Abl, JAK, CDK4 o complejos de CDK4/ciclina de tipo D y/o CDK2 o complejos de CDK2/ciclina de tipo E.

Además, e incluyendo el tratamiento del cáncer, los compuestos y composiciones descritos en el presente documento pueden funcionar como agentes de control del ciclo celular para el tratamiento de trastornos proliferativos en un paciente. Los trastornos asociados a una proliferación excesiva incluyen cánceres, psoriasis, trastornos inmunológicos que implican una proliferación no deseada de leucocitos, y restenosis y otros trastornos del músculo liso. Además, dichos compuestos se pueden usar para prevenir la desdiferenciación de tejido y/o células post-mitóticos.

Las enfermedades o trastornos asociados a una proliferación celular incontrolada o anormal incluyen los siguientes:

- una variedad de cánceres, incluyendo carcinoma, tumores hematopoyéticos de linaje linfoide, tumores hematopoyéticos de linaje mieloide, tumores de origen mesenquimal, tumores del sistema nervioso central y periférico y otros tumores, incluyendo melanoma, seminoma y sarcoma de Kaposi.
- un proceso patológico que se caracteriza por una proliferación celular anormal, por ejemplo, hiperplasia prostática benigna, poliposis adenomatosa familiar, neurofibromatosis, aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, psoriasis, glomerulonefritis, restenosis después de angioplastia o cirugía vascular, formación de cicatriz hipertrófica, enfermedad inflamatoria intestinal, rechazo de trasplante, choque endotóxico, e infecciones fúngicas.
- afecciones asociadas a apoptosis defectuosa, tales como cánceres (incluyendo los tipos mencionados anteriormente en el presente documento), infecciones víricas (incluyendo herpesvirus, poxvirus, virus de Epstein-Barr, virus de Sindbis y adenovirus), prevención del desarrollo del sida en individuos infectados por el VIH, enfermedades autoinmunes (incluyendo pero no limitado a lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, psoriasis, glomerulonefritis mediada autoinmune, enfermedad inflamatoria del intestino y diabetes mellitus autoinmune), trastornos neurodegenerativos (incluyendo la enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, retinitis pigmentosa, enfermedad de Parkinson, demencia relacionada con el sida, atrofia muscular espinal y degeneración cerebelosa), síndromes mielodisplásicos, anemia aplásica, lesión isquémica asociada a infartos de miocardio, accidente cerebrovascular y lesión por reperfusión, arritmia, aterosclerosis, enfermedades del hígado inducidas por toxinas o relacionadas con el alcohol, enfermedades hematológicas (incluyendo anemia crónica y anemia aplásica), enfermedades degenerativas del sistema musculoesquelético (incluyendo osteoporosis y artritis), rinosinusitis sensible a la aspirina, fibrosis quística, esclerosis múltiple, enfermedades renales y dolor por cáncer.
- enfermedades genéticas debidas a mutaciones en los componentes de señalización de Wnt, tales como poliposis coli, síndrome de osteoporosis-pseudoglioma, vitreorretinopatía exudativa familiar, angiogénesis retiniana, enfermedad coronaria precoz, síndrome de tetra-Amelia, regresión y virilización del conducto de Müller, síndrome de Serkal, diabetes mellitus tipo 2, síndrome de Fuhrmann, síndrome focomelia de Al-Awadi/Raas-Rothschild/Schinzel, displasia odonto-onico-dérmica, obesidad, malformación de mano/pie partidos, síndrome de duplicación caudal, agenesia dental, tumor de Wilms, displasia esquelética, hipoplasia dérmica focal, anoniquia autosómica recesiva, defectos del tubo neural, síndrome de alfa-talasemia (ATRX), síndrome de X frágil, síndrome de ICF, síndrome de Angelman, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Beckwith-Wiedemann y síndrome de Rett.

Los compuestos y composiciones también pueden ser útiles en la inhibición del desarrollo de cáncer invasivo, la angiogénesis tumoral y la metástasis.

Por otra parte, los compuestos y composiciones, por ejemplo, como inhibidores de las CDK, pueden modular el nivel de síntesis del ARN y del ADN celular y por lo tanto se espera que sean útiles en el tratamiento de infecciones víricas tales como el VIH, virus del papiloma humano, herpesvirus, virus de Epstein-Barr, adenovirus, virus de Sindbis y virus de la viruela.

Los compuestos y composiciones descritos en el presente documento pueden inhibir la actividad quinasa de, por ejemplo, complejos de CDK/ciclina, tales como los activos en la fase G₀ o G₁ del ciclo celular, por ejemplo, complejos CDK2, CDK4, y/o CDK6.

Evaluación de la actividad biológica

La actividad biológica de los compuestos descritos en el presente documento se puede someter a ensayo usando cualquier ensayo adecuado conocido por los expertos en la materia, por ejemplo, los documentos WO2001/053268 o WO2005/009997. Por ejemplo, la actividad de un compuesto se puede someter a ensayo usando uno o más de los métodos de ensayo descritos a continuación.

En un ejemplo, las células tumorales se pueden seleccionar por el crecimiento independiente de Wnt. En dicho método, las células tumorales de interés se ponen en contacto con un compuesto (es decir, un inhibidor) de interés, y se supervisa la proliferación de las células, por ejemplo mediante la captación de timidina tritiada. En algunas realizaciones, las células tumorales se pueden aislar de un paciente candidato que se ha seleccionado por la presencia de cáncer que está asociado a una mutación en la vía de señalización de Wnt. Cánceres candidatos incluyen los enumerados anteriormente.

En otro ejemplo, se pueden utilizar ensayos *in vitro* para la actividad biológica Wnt, por ejemplo, la estabilización de β -catenina y la promoción del crecimiento de células pluripotenciales. Los ensayos para la actividad biológica de Wnt incluyen la estabilización de β -catenina, que se puede medir, por ejemplo, mediante diluciones seriadas de una composición de inhibidor candidato. Un ensayo ejemplar para la actividad biológica Wnt pone en contacto una composición de Wnt en presencia de un inhibidor candidato con las células, por ejemplo, células L de ratón. Las células se cultivan durante un periodo de tiempo suficiente para estabilizar la β -catenina, habitualmente al menos 1 hora aproximadamente, y se lisan. El lisado celular se resuelve mediante SDS-PAGE, a continuación se transfiere a nitrocelulosa y se usa una sonda con anticuerpos específicos para β -catenina.

En un ejemplo adicional, la actividad de un compuesto candidato se puede medir en un bioensayo de eje secundario de *Xenopus* (Leyns, L. et al. Cell (1997), 88 (6), 747-756).

Ejemplo 2

Otro ensayo de selección para la actividad Wnt se describe como sigue. Se pueden generar líneas de células informadoras mediante la transducción estable de células de líneas celulares cancerígenas (por ejemplo, cáncer de colon) con un constructo lentivírico que incluye un promotor sensible a Wnt que dirige la expresión del gen de la luciferasa de luciérnaga.

Se pueden preparar construcciones lentivíricas en las que el promotor de SP5, un promotor que tiene ocho sitios de unión TCF/LEF derivado del promotor de SP5, se une aguas arriba del gen de luciferasa de luciérnaga. Los constructos de lentivirus también pueden incluir un gen de resistencia a higromicina como marcador seleccionable. El constructo del promotor de SP5 se puede usar para transducir células SW480, una línea celular de cáncer de colon que tiene un gen APC mutado que genera una proteína APC truncada, lo que lleva a la acumulación desregulada de β -catenina. Se puede generar una línea celular de control utilizando otro constructo lentivírico que contiene el gen de la luciferasa bajo el control del promotor de SV40, que no requiere β -catenina para su activación.

Las células SW480 cultivadas que llevan un constructo informador se pueden distribuir a 10.000 células por pocillo aproximadamente en placas multipocillo de 384 pocillos. A continuación se pueden añadir compuestos de una biblioteca de compuestos de moléculas pequeñas a los pocillos en diluciones semi-log utilizando una concentración superior de tres micromolar. A una serie de pocillos de control para cada tipo de célula se le añade solo tampón y disolvente del compuesto. Veinticuatro horas después de la adición del compuesto, se puede someter a ensayo la actividad informadora para luciferasas, por ejemplo, mediante la adición del reactivo de luminiscencia BrightGlo (Promega) y el lector de placas Victor3 (Perkin Elmer). Las lecturas se pueden normalizar a células tratadas únicamente con DMSO, y las actividades normalizadas se pueden utilizar en los cálculos de CI_{50} . La Tabla 2 muestra la actividad de los análogos de indazol seleccionados.

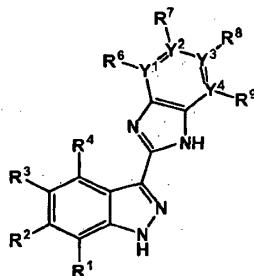
Tabla 2.

Compuesto	Inhibición de Wnt, CI_{50}	Compuesto	Inhibición de Wnt, CI_{50}
1	> 10 μ M	16	0,38-1,17 μ M
2	> 10 μ M	17	32- 50 nM
3	> 10 μ M	18	21-39 nM
4	29-50 nM	19	86-206 nM
11	4 nM	20	63 nM
12	26-35 nM	21	29 nM
15	5,6 nM	23	34-64 nM

El término "que comprende" como se usa en el presente documento es sinónimo de "que incluye", "que contiene" o "caracterizado por", e incluye o no está limitado y no excluye elementos o etapas del procedimiento adicionales no citados.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable que tiene la estructura de Fórmula Ia:



Ia

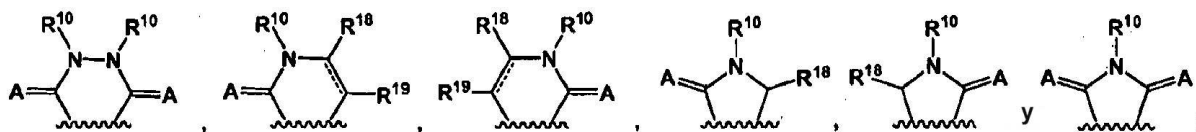
5

en la que:

10 R^1 , R^2 , R^4 , R^6 , R^7 y R^9 se seleccionan independientemente del grupo constituido por H, alquilo C₁₋₉, haluro, -CF₃, -(alquilo C₁₋₉)_ncarbocicliil-R¹³, -(alquilo C₁₋₉)_nheterocicliil-R¹³, -(alquilo C₁₋₉)_naril-R¹³, -(alquilo C₁₋₉)_nheteroaril-R¹³, -(alquilo C₁₋₉)_nOR¹⁰, -(alquilo C₁₋₉)_nSR¹⁰, -(alquilo C₁₋₉)_nS(=O)R¹¹, -(alquilo C₁₋₉)_nSO₂R¹⁰, -(alquilo C₁₋₉)_nN(R¹⁰)SO₂R¹⁰, -(alquilo C₁₋₉)_nSO₂N(R¹⁰)₂, -(alquilo C₁₋₉)_nN(R¹⁰)₂, -(alquilo C₁₋₉)_nN(R¹⁰)C(=A)N(R¹⁰)₂, -(alquilo C₁₋₉)_nC(=A)N(R¹⁰)₂, -(alquilo C₁₋₉)_nN(R¹⁰)C(=A)R¹⁰, -NO₂, -CN, -(alquilo C₁₋₉)_nCO₂R¹⁰ y -(alquilo C₁₋₉)_nC(=A)R¹⁰;

15 R^3 se selecciona del grupo constituido por -NRS(=O)R¹⁴, -(alquilo C₁₋₉)R¹⁴, -carbocicliil-R¹⁴R¹⁵, -heterocicliil-R¹⁴R¹⁵, -aril-R¹⁴R¹⁵ y -heteroaril-R¹⁴R¹⁵.

como alternativa, uno de cada R^1 y R^2 , R^2 y R^3 , R^3 y R^4 , o R^6 y R^7 se toman juntos para formar un anillo que se selecciona del grupo constituido por arilo, heteroarilo,



20

en las que cada enlace representado por una línea de trazos y una línea sólida representa un enlace seleccionado del grupo constituido por un enlace sencillo y un doble enlace;

25 el término "alquilo" engloba a grupos saturados e insaturados, sustituidos y no sustituidos;

cada R^{10} se selecciona independientemente del grupo constituido por H, -alquilo C₁₋₉, -CF₃, -(alquilo C₁₋₉)_ncarbocicliilo, -(alquilo C₁₋₉)_nheterocicliilo, -(alquilo C₁₋₉)_narilo y -(alquilo C₁₋₉)_nheteroarilo;

cada R^{11} se selecciona independientemente del grupo constituido por -alquilo C₁₋₉, -CF₃, -(alquilo C₁₋₉)_ncarbocicliilo, -(alquilo C₁₋₉)_nheterocicliilo, -(alquilo C₁₋₉)_naril y -(alquilo C₁₋₉)_nheteroarilo;

30 cada R^{12} se selecciona independientemente del grupo constituido por -OR¹⁰ y R¹⁰;

cada R^{13} se selecciona del grupo constituido por H, alquilo C₁₋₉, haluro, -CF₃, carbocicliil-R¹³, heterocicliil-R¹³, aril-R¹³, heteroaril-R¹³, -(alquilo C₁₋₉)_nOR¹⁰, -(alquilo C₁₋₉)_nSR¹⁰, -(alquilo C₁₋₉)_nS(=O)R¹¹, -(alquilo C₁₋₉)_nSO₂R¹⁰, -(alquilo C₁₋₉)_nN(R¹⁰)SO₂R¹⁰, -(alquilo C₁₋₉)_nSO₂N(R¹⁰)₂, -(alquilo C₁₋₉)_nN(R¹⁰)₂, -(alquilo C₁₋₉)_nN(R¹⁰)C(=A)N(R¹⁰)₂, -(alquilo C₁₋₉)_nC(=A)N(R¹⁰)₂, -(alquilo C₁₋₉)_nN(R¹⁰)C(=A)R¹⁰, -NO₂, -CN, -(alquilo C₁₋₉)_nCO₂R¹⁰ y -(alquilo C₁₋₉)_nC(=A)R¹⁰;

35 R^{14} se selecciona del grupo constituido por -NR¹⁰C(=A)R¹⁰, -NR¹⁰S(=O)R¹¹, -NR¹⁰SO₂R¹⁰, -NR¹⁰C(=O)N(R¹⁶)₂, -NR¹⁰C(=S)N(R¹⁰)₂, -NR¹⁰C(=NR¹²)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁶)₂, -C(=O)NR¹⁰R¹⁷, -C(=S)N(R¹⁰)₂, -C(=NR¹²)N(R¹⁰)₂, -OC(=A)R¹⁰, -C(=A)R¹⁰, -NR¹⁰C(=A)OR¹⁰ y -OC(=A)NR¹⁰R¹⁰;

40 cada R^{15} se selecciona del grupo constituido por H, alquilo C₁₋₉, haluro, -CF₃, carbocicliil-R¹³, heterocicliil-R¹³, aril-R¹³, heteroaril-R¹³, -(alquilo C₁₋₉)_nOR¹⁰, -(alquilo C₁₋₉)_nSR¹⁰, -(alquilo C₁₋₉)_nS(=O)R¹¹, -(alquilo C₁₋₉)_nSO₂R¹⁰, -(alquilo C₁₋₉)_nN(R¹⁰)SO₂R¹⁰, -(alquilo C₁₋₉)_nSO₂N(R¹⁰)₂, -(alquilo C₁₋₉)_nN(R¹⁰)₂, -(alquilo C₁₋₉)_nN(R¹⁰)C(=A)N(R¹⁰)₂, -(alquilo C₁₋₉)_nC(=A)N(R¹⁰)₂, -(alquilo C₁₋₉)_nN(R¹⁰)C(=A)R¹⁰, -NO₂, -CN, -(alquilo C₁₋₉)_nCO₂R¹⁰ y -(alquilo C₁₋₉)_nC(=A)R¹⁰;

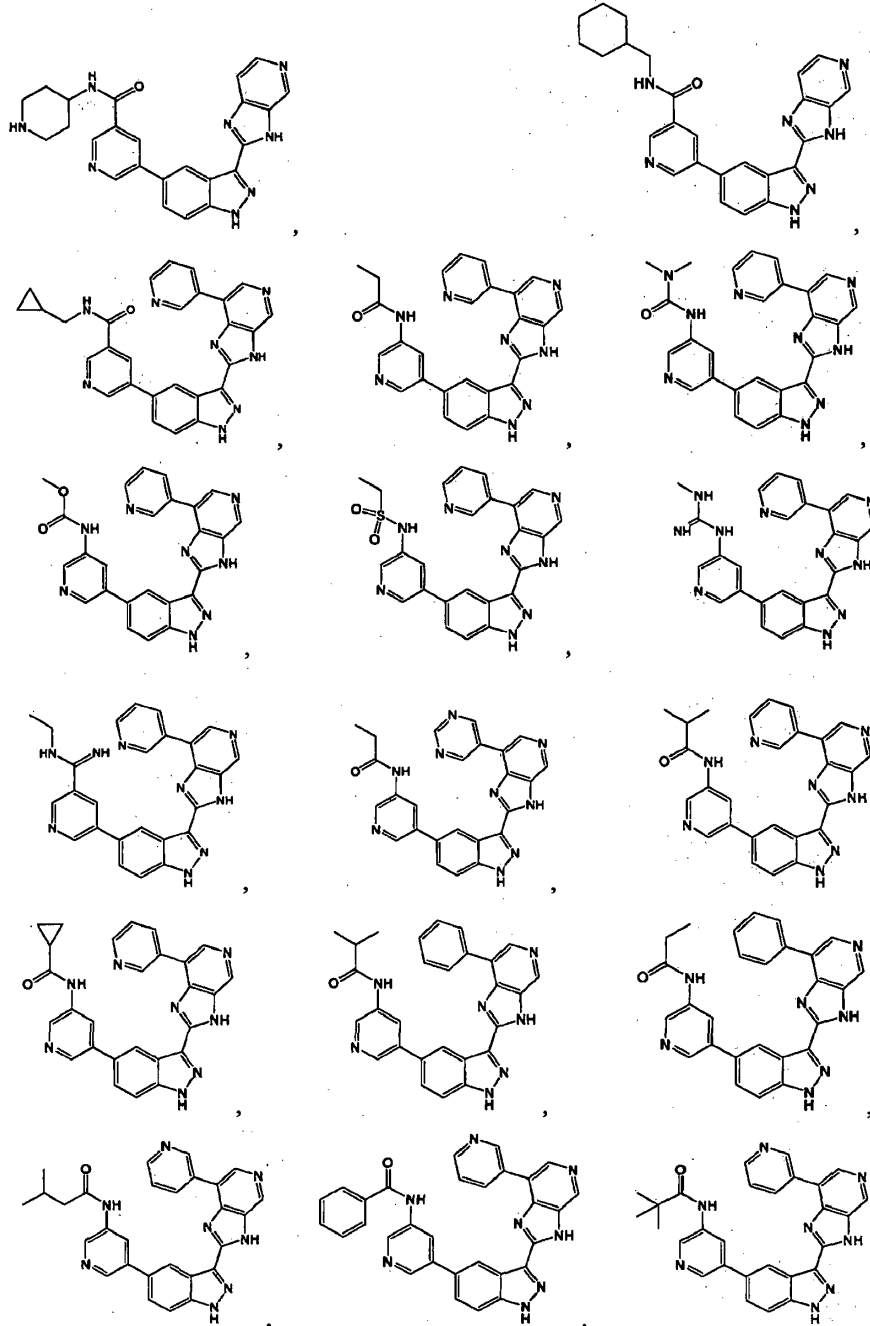
R^{16} es -alquilo C₁₋₉;

45 cada R^{17} se selecciona independientemente del grupo constituido por - heterocicliil-R¹³, -(alquilo C₁₋₉)heterocicliil-R¹³ y -(alquilo C₁₋₉)carbocicliil-R¹³;

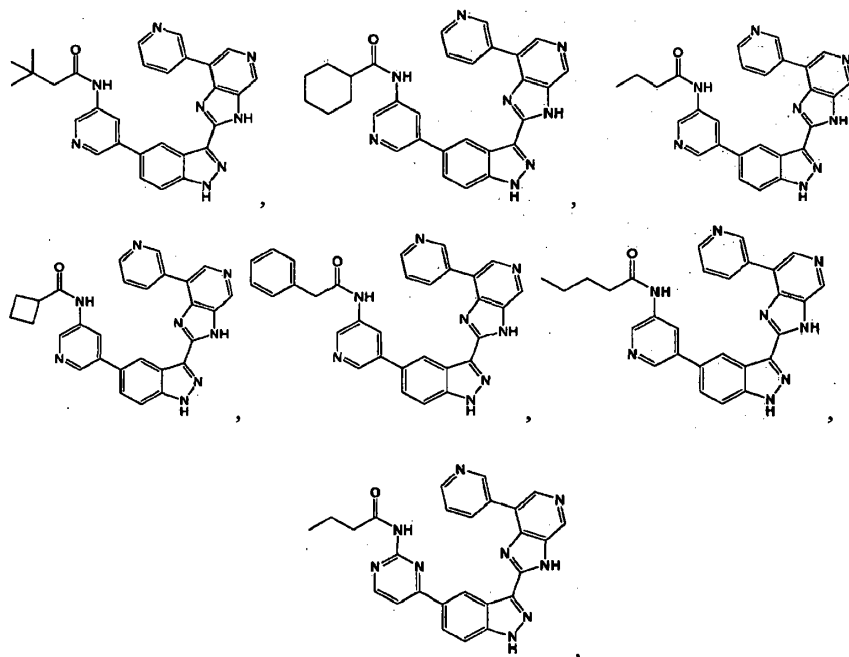
50 R^{18} y R^{19} se seleccionan independientemente del grupo constituido por H, alquilo C₁₋₉, haluro, -(alquilo C₁₋₉)_ncarbocicliil-R¹³, -(alquilo C₁₋₉)_nheterocicliil-R¹³, -(alquilo C₁₋₉)_naril-R¹³, -(alquilo C₁₋₉)_nheteroaril-R¹³, -(alquilo C₁₋₉)_nOR¹⁰, -(alquilo C₁₋₉)_nSR¹⁰, -(alquilo C₁₋₉)_nS(=O)R¹¹, -(alquilo C₁₋₉)_nSO₂R¹⁰, -(alquilo C₁₋₉)_nN(R¹⁰)SO₂R¹⁰, -(alquilo C₁₋₉)_nSO₂N(R¹⁰)₂, -(alquilo C₁₋₉)_nN(R¹⁰)₂, -(alquilo C₁₋₉)_nN(R¹⁰)C(=A)N(R¹⁰)₂, -(alquilo C₁₋₉)_nC(=A)N(R¹⁰)₂, -(alquilo C₁₋₉)_nN(R¹⁰)C(=A)R¹⁰, -NO₂, -CN, -(alquilo C₁₋₉)_nCO₂R¹⁰ y -(alquilo C₁₋₉)_nC(=A)R¹⁰;

como alternativa, R^{18} y R^{19} se toman juntos para formar un anillo que se selecciona del grupo constituido por benceno y piridina;
 cada A se selecciona independientemente entre O, S y NR^{12} ;
 Y^1 , Y^2 y Y^4 se seleccionan independientemente del grupo constituido por carbono y nitrógeno,
 5 en las que Y^3 es nitrógeno y R^6 no está presente; y
 si Y^1 es nitrógeno entonces R^6 no está presente;
 si Y^2 es nitrógeno entonces R^7 no está presente;
 si Y^4 es nitrógeno entonces R^9 no está presente; y
 cada n es 0 o 1.

10 2. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene una estructura seleccionada del grupo constituido por:



15



y

5

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

3. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10

4. Compuesto como se define en la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad en la que está implicada la señalización de Wnt aberrante en un paciente, en el que el trastorno o enfermedad se selecciona de un grupo constituido por retinopatía diabética, glaucoma neovascular, artritis reumatoide, psoriasis, infección micótica o vírica, una enfermedad ósea o del cartílago, la enfermedad de Alzheimer, artrosis y el cáncer.

15

5. Compuesto como se define en la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad en la que está implicada la señalización de Wnt aberrante en un paciente, en el que el trastorno o enfermedad es una enfermedad genética causada por mutaciones en los componentes de señalización de Wnt, en la que la enfermedad genética se selecciona entre: poliposis coli, síndrome de osteoporosis-pseudoglioma, vitreorretinopatía exudativa familiar, angiogénesis retiniana, enfermedad coronaria precoz, síndrome de tetra-Amelia, regresión y virilización del conducto de Müller, síndrome de Serkal, diabetes mellitus tipo 2, síndrome de Fuhrmann, síndrome focomelia de Al-Awadi/Raas-Rofhschild/Schinzel, displasia odontonico-dérmica, obesidad, malformación de mano/pie divididos, síndrome de duplicación caudal, agenesia dental, tumor de Wilms, displasia esquelética, hipoplasia dérmica focal, anoniquia autosómica recesiva, defectos del tubo neural, síndrome de alfa-talasemia (ATRX), síndrome de X frágil, síndrome de ICF, síndrome de Angelman, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Beckwith-Wiedemann, cáncer y síndrome de Rett.

25