

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 635 386**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01) **A61P 25/28** (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 31/10 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.03.2013** **PCT/US2013/031055**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **10.10.2013** **WO13151708**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.03.2013** **E 13772420 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.06.2017** **EP 2760285**

54 Título: **Inhibidores de indazol de las vías de señalización WNT y usos terapéuticos de los mismos**

30 Prioridad:

04.04.2012 US 201261620107 P

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

03.10.2017

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, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 635 386 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 las vías de señalización WNT y usos terapéuticos de los mismos

5 Antecedentes de la invención

Campo de la invención

10 Esta invención se refiere a un indazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es un inhibidor de una o más proteínas en la ruta de Wnt, incluyendo inhibidores de una o más proteínas Wnt, y composiciones que comprenden los mismos. Más particularmente, se refiere al uso de un compuesto de indazol o sales del mismo, para su uso en el tratamiento de trastornos caracterizados por la activación de la señalización de la ruta Wnt (por ejemplo, cáncer, proliferación celular anormal, angiogénesis, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de pulmón y osteoartritis), la modulación de los eventos celulares mediados por la señalización de la ruta Wnt, así como las enfermedades genéticas y afecciones/trastornos/enfermedades neurológicas debido a mutaciones o desregulación de la ruta Wnt y/o de uno o más componentes de la señalización Wnt.

Descripción de la técnica relacionada

20 La formación de patrón es la actividad a través de la cual, las células embrionarias forman disposiciones espaciales ordenadas de tejidos diferenciados. La especulación de los mecanismos que subyacen estos efectos de generación de patrones, normalmente se centra en la secreción de una molécula de señalización que provoca una respuesta adecuada de los tejidos a los que se está modelando. El trabajo más reciente dirigido a la identificación de dichas moléculas de señalización, implica proteínas segregadas codificadas por miembros individuales de un pequeño número de familias génicas.

30 Una idea ya antigua en la biología del cáncer, es que los cánceres surgen y crecen debido a la formación de células madre de cáncer, las cuales pueden constituir únicamente una minoría de las células dentro de un tumor, pero sin embargo, son importantes para su propagación. Las células madre son indicadas como la célula de origen para cáncer, debido a su capacidad preexistente para la autorrenovación y para la réplica no limitada. Además, las células madre son de vida relativamente larga en comparación con otras células dentro de los tejidos, lo que proporciona una mayor oportunidad de acumular las mutaciones adicionales múltiples que pueden ser requeridas para aumentar la tasa de proliferación celular y producir cánceres clínicamente significativos. De particular interés recientemente en el origen del cáncer, se encuentra la observación de que la ruta de señalización Wnt, que ha estado implicada en la autorrenovación de células madre en tejidos normales, al momento de la activación continua ha estado asociada con el inicio y crecimiento de muchos tipos de cáncer. Por lo tanto, esta ruta proporciona un enlace potencial entre la autorrenovación normal de las células madre y la proliferación regulada en forma aberrante de las células madre de cáncer.

40 La familia del factor de crecimiento de Wnt incluye más de 10 genes identificados en los ratones, y al menos 7 genes identificados en los seres humanos. Los miembros de la familia de moléculas de señalización Wnt, median muchos procesos importantes de modelado de corto y largo alcance durante el desarrollo de invertebrados y vertebrados. La ruta de señalización Wnt es conocida por su papel importante 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 postembrionario. Wnt estabiliza la p-catenina citoplásmica, que estimula la expresión de genes incluyendo c-myc, c jun, fra-1 y ciclina D1. Además, la falta de regulación de la señalización Wnt puede originar el desarrollo de defectos y está implicada en la génesis de varios cánceres humanos. Más recientemente, la ruta Wnt ha estado implicada en el mantenimiento de células madres o progenitoras en una lista creciente de tejidos en adultos que actualmente incluye piel, sangre, intestino, próstata, músculo y sistema nervioso.

50 La activación patológica de la ruta Wnt también se considera como el evento inicial que conduce a cáncer colorrectal en aproximadamente el 85 % de todos los casos esporádicos en el mundo occidental. La activación de la ruta Wnt también ha sido indicada extensamente para carcinoma hepatocelular, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, melanomas, mesoteliomas, linfomas y leucemias. Además del cáncer, los inhibidores de la ruta Wnt se pueden utilizar para la investigación de células madre y para el tratamiento de cualquier enfermedad caracterizada por una activación aberrante de Wnt, tal como retinopatía diabética, fibrosis pulmonar, artritis reumatoide, escleroderma, así como infecciones micóticas y víricas y enfermedades de huesos y cartílagos. Por lo tanto, es un objetivo terapéutico que es de gran interés en el campo.

60 Además del cáncer, existen muchos casos de enfermedades genéticas debido a mutaciones en los componentes de señalización Wnt. Los ejemplos de algunas de las muchas enfermedades son enfermedad de Alzheimer [Proc. Natl. Acad. Sci. U S A (2007), 104(22), 9434-9], osteoartritis, poliposis cólica [Science (1991), 253(5020), 665-669], densidad ósea y defectos vasculares en los ojos (síndrome de osteoporosis-pseudoglioma, OPPG) [N. Engl. J. Med. (2002), 346(20), 1513-21], vitrorretinopatía 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), 1278-82], síndrome de tetra-amelia [Am. J. Hum. Genet. (2004), 74(3), 558-63], regresión del conducto Müllerian y virilización

[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 de Al-Awadi/Raas-Rothschild/Schinzel [Am. J. Hum. Genet. (2006), 79(2), 402-8], displasia odonto-óncico-dérmica [Am. J. Hum. Genet. (2007), 81(4), 821-8], obesidad [Diabetologia (2006), 49(4), 678-84], malformaciones de mano/pie partido [Hum. Mol. Genet. (2008), 17(17), 2644-53], síndrome de duplicación caudal [Am. J. Hum. Genet. (2006), 79(1), 155-62], agénesis dental [Am. J. Hum. Genet. (2004), 74(5), 1043-50], 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], anoniquia recesiva autosómica [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 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.

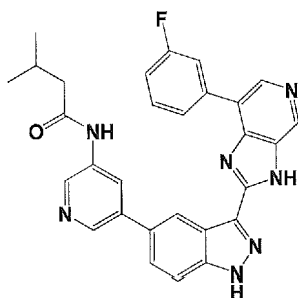
La regulación de la señalización celular a través de la ruta de señalización Wnt, es importante para la formación de circuitos neuronales. La ruta Wnt modula en el tejido neural, entre otras cosas, la orientación de axón, desarrollo dendrítico y ensamble sináptico. A través de diferentes receptores, la trayectoria Wnt activa y/o regula diversas rutas de señalización y otros procesos que conducen a cambios locales en el citoesqueleto o cambios celulares globales que implican la función nuclear. Recientemente, se ha descubierto una unión entre la actividad neuronal, esencial para la formación y refinamiento de conexiones neuronales, y la señalización Wnt. De hecho, la actividad neuronal regula la liberación de diversas proteínas Wnt y la localización de sus receptores. La ruta Wnt transmite cambios estructurales sinápticos inducidos por la actividad o experiencia neuronal. La evidencia sugiere que la disfunción en la señalización Wnt contribuye a trastornos neurológicos [Brain Research Reviews (2000), 33(1), 1-12; Oncogene (2006) 25(57), 7545-7553; Molecular Neurodegeneration (2008), 3, 9; Neurobiology of Disease (2010), 38(2), 148-153; Journal of Neurodevelopmental Disorders (2011), 3(2), 162-174 y Cold Spring Harbor Perspectives in Biology Febrero (2012), 4(2)].

Los documentos US 2011/0034497 y US 2011/0034441 describen compuesto indazol y su uso en el tratamiento de trastornos caracterizados por la activación de la señalización de la ruta Wnt.

Sumario de la invención

El compuesto desvelado en el presente documento es un inhibidor de Wnt que contiene un núcleo de indazol. Otras realizaciones desveladas en el presente documento incluyen composiciones farmacéuticas que contienen este compuesto, y el compuesto para su uso en la medicina.

Una realización desvelada en el presente documento incluye un compuesto que tiene la fórmula:



así como sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Algunas realizaciones incluyen estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la fórmula anterior.

Algunas realizaciones de la presente invención incluyen composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la fórmula anterior y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos y composiciones proporcionadas en el presente documento pueden usarse para tratar cáncer, para reducir o inhibir la angiogénesis, para reducir o inhibir la proliferación celular y corregir un trastorno genético debido a mutaciones en los componentes de señalización Wnt. Los ejemplos no limitantes de enfermedades que pueden ser tratadas con los compuestos y composiciones proporcionadas en el presente documento incluyen una diversidad de cánceres, retinopatía diabética, fibrosis pulmonar, artritis reumatoide, escleroderma, infecciones micóticas y víricas, osteocondrodisplasia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad pulmonar, osteoartritis, poliposis cólica, síndrome de osteoporosis-pseudoglioma, vitreoretinopatía exudativa familiar, angiogénesis retiniana, enfermedad coronaria temprana, síndrome de tetra-amelia, regresión del conducto Müllerian y virilización, síndrome de SERKAL, diabetes mellitus tipo 2, síndrome de Fuhrmann, síndrome de focomelia de Al-Awadi/Raas-Rothschild/Schinzel,

displasia odonto-ónico-dérmica, obesidad, malformación de manos/pies partidos, síndrome de duplicación caudal, agénesis dental, tumor de Wilms, displasia esquelética, hipoplasia dérmica focal, anoniquia recesiva autosómica, defectos del tubo neural, síndrome de alfa-talasemia (ATRX), síndrome X frágil, síndrome de ICF, síndrome de Angelman, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Beckwith-Wiedemann y síndrome de Rett.

Otra realización desvelada en el presente documento incluye una composición farmacéutica que tiene un compuesto de acuerdo con la fórmula anterior y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En el presente documento se describen métodos para preparar un compuesto de la fórmula anterior.

Debe apreciarse que tanto la descripción general anterior como la siguiente descripción detallada son únicamente ilustrativas y explicativas y no son restrictivas de la invención, tal como se reivindica.

Descripción detallada de la invención

Las composiciones y métodos para inhibir uno o más miembros de la ruta Wnt, incluyendo una o más proteínas Wnt, pueden ser de un beneficio tremendo. Ciertas realizaciones proporcionan dichas composiciones. Ciertos compuestos y métodos relacionados se desvelan en la Solicitud de Estados Unidos n.º de Ser. 12/852.706, presentada el 9 de agosto de 2010, que reivindica la prioridad de las Solicitudes Provisionales de Estados Unidos n.º de Ser. 61/232.603 y 61/305.459, y publicadas como US 2011/0034497.

Se desvela un método para tratar una enfermedad, tal como cánceres, retinopatía diabética, fibrosis pulmonar, artritis reumatoide, escleroderma, infecciones micóticas y víricas, osteocondrodisplasia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad pulmonar, osteoartritis, poliposis cólica, síndrome de osteoporosis-pseudoglioma, vitreoretinopatía exudativa familiar, angiogénesis retiniana, enfermedad coronaria temprana, síndrome de tetra-amelia, regresión del conducto Müllerian y virilización, síndrome de SERKAL, diabetes mellitus tipo 2, síndrome de Fuhrmann, síndrome de focomelia de Al-Awadi/Raas-Rothschild/Schinzel, displasia odonto-ónico-dérmica, obesidad, malformación de manos/pies partidos, síndrome de duplicación caudal, agénesis dental, tumor de Wilms, displasia esquelética, hipoplasia dérmica focal, anoniquia recesiva autosómica, defectos del tubo neural, síndrome de alfa-talasemia (ATRX), síndrome 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 su uso en el tratamiento de una enfermedad de un animal, *por ejemplo*, un mamífero, causada por la activación patológica o mutaciones de la ruta Wnt. La composición incluye un transportador farmacéuticamente aceptable y un inhibidor de la ruta Wnt, como se describe en el presente documento.

Definiciones

A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que se entiende normalmente por un experto habitual en la técnica a la que pertenece esta divulgación. En el caso de que exista una pluralidad de definiciones de un término en el presente documento, los que se encuentran en esta sección prevalecerán, a menos que se manifieste lo contrario.

En esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones, los siguientes términos tendrán los significados que se definen.

Los expertos en la técnica reconocerán que algunas estructuras descritas en el presente documento pueden ser formas de resonancia o tautómeros de compuestos que pueden ser relativamente representados a través de otras estructuras químicas, incluso en forma cinética; el experto reconoce que dichas estructuras son únicamente una parte muy pequeña de una muestra de dicho compuesto o compuestos. Dichos compuestos están claramente contemplados dentro del alcance de la presente invención, aunque dichas formas de resonancia o tautómeros no estén representados en el presente documento.

Los compuestos proporcionados en el presente documento pueden comprender varias formas estereoquímicas. Los compuestos también incluyen diastereómeros, así como isómeros ópticos, por ejemplo, mezclas de enantiómeros, incluyendo mezclas racémicas, así como enantiómeros y diastereómeros individuales, los cuales surgen como una consecuencia de la asimetría estructural en ciertos compuestos. La separación de los isómeros individuales o síntesis selectiva de los isómeros individuales, se logra a través de la aplicación de diversos métodos los cuales son bien conocidos para los expertos en la técnica. A menos que se indique otra cosa, cuando un compuesto desvelado se denomina o representa mediante una estructura sin especificar la estereoquímica y tiene uno o más centros quirales, se entiende que representa todos los estereoisómeros posibles del compuesto.

El término "administración" o "administrar" se refiere a un método para proporcionar una dosificación de un compuesto o composición farmacéutica a un vertebrado o invertebrado, incluyendo un mamífero, una ave, un pez, o un anfibio, donde el método es de administración, por ejemplo, oral, subcutánea, intravenosa, intranasal, tópica,

transdérmica, intraperitoneal, intramuscular, intrapulmonar, vaginal, rectal, oncológica, neuro-otológica, intraocular, subconjuntival, mediante inyección en la cámara del ojo anterior, intravítrea, intraperitoneal, intratecal, intracistal, intrapleural, mediante irrigación en herida, intrabucal, intraabdominal, intraarticular, intraaural, intrabronquial, intracapsular, intrameningea, mediante inhalación, mediante instilación endotraqueal o endobronquial, mediante

instilación directa en cavidades pulmonares, intraespinal, intrasinovial, intratorácica, mediante irrigación de toracostomía, epidural, intratimpánica, intracisternal, intravascular, intraventricular, intraóseo, mediante irrigación del hueso infectado, o mediante aplicación como parte de cualquier mezcla con un aparato protésico. El método de administración preferido puede variar dependiendo de diversos factores, *por ejemplo*, los componentes de la composición farmacéutica, el sitio de enfermedad, la enfermedad implicada y la gravedad de la misma.

Un "diagnóstico" como se usa en el presente documento, es un compuesto, método, sistema o dispositivo que ayuda a la identificación y caracterización de un estado de salud o patología. El diagnóstico puede ser utilizado en ensayos estándar como se conoce en la técnica.

El término "mamífero" se utiliza en su sentido biológico usual. Por lo tanto, incluye específicamente seres humanos, ganado, caballos, perros y gatos, pero también incluye muchas otras especies.

La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" o "excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los disolventes, codisolventes, agentes de complejación, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos o retardantes de la absorción y similares, que no sean biológica o de otra forma indeseables. El uso de dichos medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas se conoce bien en la técnica. Excepto que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el principio activo, se contempla su uso en composiciones terapéuticas. Los ingredientes activos suplementarios también pueden incorporarse en las composiciones. Además, se pueden incluir diversos adyuvantes tal como los comúnmente utilizados en la técnica. Estos y otros de dichos compuestos se describen en la bibliografía, *por ejemplo*, en el Merck Index, Merck & Company, Rahway, NJ. Las consideraciones para la inclusión de diversos componentes en composiciones farmacéuticas se describen, por ejemplo, en la, *por ejemplo*, en Gilman et al. (Eds.) (2010); Goodman y Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12ª Ed., The McGraw-Hill Companies.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales que retienen la eficacia y las propiedades biológicas del compuesto proporcionado en el presente documento y, que no son biológicamente o de otro modo indeseables. En la mayoría de los casos, el compuesto proporcionado en el presente documento es capaz de formar sales de ácido y/o base por virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a los mismos. Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables pueden formarse con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Los ácidos inorgánicos de los que pueden obtenerse sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares. Los ácidos orgánicos de los que pueden obtenerse sales incluyen, por ejemplo, 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-toluenosulfónico, ácido salicílico, y similares. Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables pueden formarse con bases inorgánicas y orgánicas. Las bases inorgánicas de las que pueden obtenerse sales incluyen, por ejemplo, sodio, potasio litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, aluminio, y similares; particularmente se prefieren las sales de amonio, potasio sodio, calcio y magnesio. Las bases orgánicas de los que pueden obtenerse sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas, y similares, específicamente, tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina y etanolamina. Muchas de estas sales se conocen en la técnica, como se describe en el documento WO 87/05297.

"Solvato" se refiere al compuesto formado por la interacción de un disolvente y un compuesto de la fórmula anterior, o sal del mismo. Los solvatos adecuados son solvatos farmacéuticamente aceptables, incluyendo hidratos.

"Paciente", como se usa en el presente documento, se refiere a 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 ave, *por ejemplo*, un pollo, así como cualquier otro vertebrado o invertebrado.

Por "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad farmacéuticamente eficaz" de un compuesto como se proporciona en el presente documento es una que es suficiente para conseguir el efecto deseado y puede variar de acuerdo con la naturaleza y gravedad de la afección, y la potencia del compuesto. La "cantidad terapéuticamente eficaz" también pretende incluir uno o más compuestos de la fórmula anterior en combinación con uno más de otros agentes que son eficaces para inhibir las enfermedades y/o afecciones relacionadas con Wnt. La combinación de compuestos es preferiblemente una combinación sinérgica. La sinergia, como se describe, por ejemplo, por Chou, Cancer Research (2010), 70(2), 440-446, se produce cuando el efecto de los compuestos cuando se administran en combinación, es mayor que el efecto aditivo de los compuestos cuando se administran en solitario como un único agente. En general, un efecto sinérgico se demuestra mucho más claramente a concentraciones subóptimas de los compuestos. Se apreciará que se pueden utilizar diferentes concentraciones para profilaxis, que para el tratamiento

de una enfermedad activa. Esta cantidad puede depender en forma adicional de la altura, peso, sexo, edad e historial médico del paciente.

Un efecto terapéutico libera, hasta cierto punto, uno o más de los síntomas de la enfermedad, e incluye curar una enfermedad. "Curación" significa que se eliminan los síntomas de la enfermedad activa. Sin embargo, pueden existir ciertos efectos de la enfermedad a largo plazo o permanentes, incluso después de que se obtiene una curación (tal como daño de tejido extensivo).

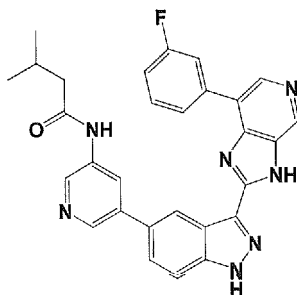
"Tratar", "tratamiento" o "tratando" como se utilizan en el presente documento, se refieren a administrar un compuesto o composición farmacéutica como se proporciona en el presente documento con fines terapéuticos. La expresión "tratamiento terapéutico" se refiere a administrar tratamiento a un paciente que ya padece de una enfermedad, originando de esta forma un efecto terapéuticamente beneficioso, tal como mejorar los síntomas existentes, prevenir síntomas adicionales, mejorar o prevenir las causadas metabólicas subyacentes de los síntomas, posponer o prevenir el desarrollo adicional del trastorno y/o reducir la gravedad de los síntomas que se espera que se desarrollen, retener una forma o configuración deseada y en la que uno o más fármacos pueden incorporarse y a partir de la cual el fármaco o fármacos incorporados son capaces de eluirse con el tiempo.

"Fármaco eluible" como se utiliza en el presente documento, se refiere a cualquier fármaco o combinación de fármacos que tenga la capacidad de pasar con el tiempo del material de elución de fármaco en el que se incorpora en las áreas circundantes del cuerpo.

Compuestos

Los compuestos y composiciones que se describen en el presente documento pueden usarse como agentes antiproliferativos, por ejemplo, agentes anticancerosos y antiangiogénesis, y/o como inhibidores de la ruta de señalización Wnt, por ejemplo, para su uso en el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con señalización Wnt aberrante. Además, los compuestos se pueden utilizar como inhibidores de una o más cinasas, receptores de cinasa o complejos de cinasa. Dichos compuestos y composiciones también son útiles para controlar la proliferación, diferenciación y/o apoptosis celular.

Algunas realizaciones de la presente invención incluyen un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la fórmula



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 una sal farmacéuticamente aceptable; y (b) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos proporcionados en el presente documento también pueden ser útiles en combinación (administrados juntos o secuencialmente) con otros agentes conocidos.

Los ejemplos no limitantes de enfermedades que pueden tratarse con una combinación de un compuesto de la fórmula anterior y otros agentes conocidos son cáncer colorrectal, cáncer de ovario, retinitis pigmentaria, degeneración macular, fibrosis pulmonar idiopática y osteoartritis.

En algunas realizaciones, el cáncer colorrectal puede tratarse con una combinación de un compuesto de la fórmula anterior y uno o más de los siguientes fármacos: 5-Fluorouracilo (5-FU), que con frecuencia se proporciona con el fármaco tipo vitamina, leucovorina (también denominado ácido folínico); Capecitabina (Xeloda®), Irinotecán (Camptosar®), Oxaliplatino (Eloxatin®). Los ejemplos de combinaciones de estos fármacos que pueden combinarse adicionalmente con un compuesto de Fórmula (I) son FOLFOX (5-FU, leucovorina y oxaliplatina), FOLFIRI (5-FU, leucovorina y irinotecán), FOLFOXIRI (leucovorina, 5-FU, oxaliplatino e irinotecán) y CapeOx (Capecitabina y oxaliplatina). Para el cáncer colorrectal, se puede administrar la quimio con 5-FU o capecitabina combinada con radiación, antes de la cirugía (tratamiento neoadyuvante).

En algunas realizaciones, el cáncer de ovario puede tratarse con una combinación de un compuesto de la fórmula anterior y uno o más de los siguientes fármacos: Topotecán, doxorubicina liposómica (Doxil[®]), Gemcitabina (Gemzar[®]), Ciclofosfamida (Cytoxan[®]), Vinorelbina (Navelbine[®]), Ifosfamida (Ifex[®]), Etopósido (VP-16), Altretamina (Hexalen[®]), Capecitabina (Xeloda[®]), Irinotecán (CPT-11, Camptosar[®]), Melfalán, Pemetrexed (Alimta[®]) y paclitaxel unido a albúmina (nab-paclitaxel, Abraxane[®]). Los ejemplos de combinaciones de estos fármacos que pueden combinarse adicionalmente con un compuesto de fórmula son TIP (paclitaxel [Taxol], ifosfamida y cisplatino), Velp (vinblastina, ifosfamida y cisplatino) y VIP (etopósido [VP-16], ifosfamida y cisplatino).

En algunas realizaciones, un compuesto de la fórmula anterior se puede utilizar para tratar cáncer en combinación con cualquiera de los siguientes métodos: (a) Terapia hormonal tal como inhibidores de aromatasa, análogos e inhibidores de LHRH [hormona de liberación de hormona luteinizante], y otros; (b) Procedimientos de ablación o embolización tal como ablación por radiofrecuencia (RFA), ablación con etanol (alcohol), termoterapia de microondas y criocirugía (crioterapia); (c) Quimioterapia utilizando agentes de alquilación tal como cisplatino y carboplatino, oxaliplatino, mecloretamina, ciclofosfamida, clorambucilo e ifosfamida; (d) Quimioterapia utilizando antimetabolitos tales como azatioprina y mercaptopurina; (e) Quimioterapia utilizando alcaloides y terpenoides vegetales tales como alcaloides (por ejemplo, Vincristina, Vinblastina, Vinorelbina y Vindesina) y taxanos; (f) Quimioterapia utilizando podofilotoxina, etopósido, tenipósido y docetaxel; (g) Quimioterapia utilizando inhibidores de topoisomerasa tales como irinotecán, topotecán, amsacrina, etopósido, fosfato de etopósido y tenipósido; (h) Quimioterapia utilizando antibióticos citotóxicos tales como actinomicina, antraciclinas, doxorubicina, daunorubicina, valrubicina, idarrubicina, epirubicina, bleomicina, plicamicina y mitomicina; (i) Quimioterapia utilizando inhibidores de tirosina-cinasa tal como mesilato de Imatinib (Gleevec[®], también conocido como STI-571), Gefitinib (Iressa, también conocido como ZD1839), Erlotinib (comercializado como Tarceva[®]), Bortezomib (Velcade[®]), tamoxifeno, tofacitinib, crizotinib, inhibidores de Bcl-2 (por ejemplo, obatoclast en ensayos clínicos, ABT-263, y Gossypol), inhibidores de PARP (por ejemplo, Iniparib, Olaparib en ensayos clínicos), inhibidores de PI3K (por ejemplo, perifosina en ensayo de fase III), inhibidores del receptor 2 de VEGF (por ejemplo, Apatinib), AN-152, (AEZS-108), inhibidores de Braf (por ejemplo, vemurafenib, dabrafenib y LGX818), inhibidores de MEK (por ejemplo, trametinib y MEK162), inhibidores de CDK, (por ejemplo, PD-0332991), salinomicina y Sorafenib; (j) Quimioterapia utilizando anticuerpos monoclonales tales como Rituximab (comercializado como MabThera[®] o Rituxan[®]), Trastuzumab (Herceptin[®] también conocida como ErbB2), Cetuximab (comercializado como Erbitux[®]) y Bevacizumab (comercializado como Avastin[®]); y (k) terapia de radiación.

En algunas realizaciones, la fibrosis pulmonar idiopática puede ser tratada con una combinación de un compuesto de la fórmula anterior y uno o más de los siguientes fármacos: pirfenidona (la pirfenidona fue aprobada para su uso en 2011 en Europa bajo la marca comercial Esbriet[®]), prednisona, azatioprina, N-acetilcisteína, interferón-γ 1b, bosentán (bosentán está siendo estudiado actualmente en pacientes con IPF, [The American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine (2011), 184(1), 92-9]), Nintedanib (BIBF 1120 y Vargatef), QAX576 [British Journal of Pharmacology (2011), 163(1), 141-172], y agentes antiinflamatorios tales como corticoesteroides.

En algunas realizaciones, un compuesto de la fórmula anterior puede ser utilizado para tratar la fibrosis pulmonar idiopática en combinación con cualquiera de los siguientes métodos: terapia con oxígeno, rehabilitación pulmonar y cirugía.

En algunas realizaciones, un compuesto de la fórmula anterior se puede utilizar para tratar la osteoartritis en combinación con cualquiera de los siguientes métodos: (a) fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como ibuprofeno, naproxeno, aspirina y acetaminofeno; (b) terapia física; (c) inyecciones de medicamentos corticoesteroides; (d) inyecciones de derivados de ácido hialurónico (por ejemplo Hyalgan, Synvisc); (e) narcóticos, tipo codeína; (f) en combinación con aparatos ortopédicos y plantillas para zapatos o cualquier aparato que pueda inmovilizar o soportar la articulación para ayudar a mantener presión fuera de la misma (por ejemplo, férulas, aparatos ortopédicos, plantillas para zapatos u otros dispositivos médicos); (g) realineación de huesos (osteotomía); (h) reemplazo de articulaciones (artroplastia); y (i) en combinación con una clase de dolor crónico.

En algunas realizaciones, la degeneración macular puede tratarse con una combinación de un compuesto de la fórmula anterior y uno o más de los siguientes fármacos: Bevacizumab (Avastin[®]), Ranibizumab (Lucentis[®]), Pegaptanib (Macugen), Aflibercept (Eylea[®]), verteporfin (Visudyne[®]) junto con terapia fotodinámica (PDT) o con cualquiera de los siguientes métodos: (a) junto con láser para destruir vasos sanguíneos anormales (fotocoagulación); y (b) junto con ingesta aumentada de vitaminas antioxidantes y cinc.

En algunas realizaciones, la retinitis pigmentaria puede tratarse con una combinación de un compuesto de la fórmula anterior y uno o más de los siguientes fármacos: UF-021 (Ocuseva[™]), palmitato de vitamina A o picacurina o con cualquiera de los siguientes métodos: (a) con implante retinal Argus[®] II; y (b) con terapia de células madre y/o génica.

La administración de los compuestos desvelados en el presente documento o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, puede ser a través de cualquiera de los modos de administración aceptados para agentes que sirven utilidades similares incluyendo pero sin limitación, por vía oral, subcutánea, intravenosa, intranasal, tópica, transdérmica, intraperitoneal, intramuscular, intrapulmonar, vaginal, rectal, oncológica, neuro-

otológica, intraocular, subconjuntival, mediante inyección en la cámara del ojo anterior, intravítrea, intraperitoneal, intratecal, intracistical, intrapleural, mediante irrigación en herida, intrabucal, intraabdominal, intraarticular, intraaural, intrabronquial, intracapsular, intrameningea, mediante inhalación, mediante instilación endotraqueal o endobronquial, mediante instilación directa en cavidades pulmonares, intraespinal, intrasinovial, intratorácica, mediante irrigación de toracostomía, epidural, intratimpánica, intracisternal, intravascular, intraventricular, intraóseo, mediante irrigación del hueso infectado, o mediante aplicación como parte de cualquier mezcla con un dispositivo protésico. Las administraciones orales y parenterales son las habituales para tratar las indicaciones.

Los compuestos proporcionados en el presente documento destinados a su uso farmacéutico, pueden administrarse como productos cristalinos o amorfos. Las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden incluir sólidos, semi-sólidos, líquidos, soluciones, coloidales, liposomas, emulsiones, suspensiones, complejos, coacervados y aerosoles. Las formas de dosificación, tal como, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, polvos, líquidos, suspensiones, supositorios, aerosoles, implantes, liberación controlada o similares. Pueden obtenerse, por ejemplo, en forma de tapones sólidos, polvos, o películas mediante métodos tales como precipitación, cristalización, molienda, trituración, procesamiento de fluidos supercríticos, coacervación, coacervación compleja, encapsulado, emulsificación, combinación, liofilización, secado por pulverización o secado por evaporación. Para este fin, se puede utilizar secado por microondas o radiofrecuencia. Los compuestos también pueden administrarse en formas de dosificación de liberación sostenida o controlada, incluyendo inyecciones de depósito, bombas osmóticas, píldoras (comprimidos y/o cápsulas), parches transdérmicos (incluyendo electrotransporte), implantes y similares, durante administración prolongada y/o programada, pulsada en una tasa predeterminada.

Los compuestos se pueden administrar en solitario o más típicamente junto con un vehículo, excipiente farmacéutico convencional o similar. El término "excipiente" se utiliza en el presente documento para describir cualquier ingrediente además del compuesto o compuestos proporcionados en el presente documento. Los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDDS) tales como d- α -tocopherol polietilenglicol 1000 succinato, tensoactivos utilizados en formas de dosificación farmacéutica tal como Tweens, poloxámeros u otras matrices de administración polimérica similares, proteínas de suero, tales como albúmina de suero humano, sustancias tampón tales como fosfatos, tris, 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 disódico, hidrogenofosfato potásico, cloruro sódico, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinil pirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietilen-polioxipropileno, y grasa de lana. También se pueden utilizar ventajosamente ciclodextrinas tales como α , β y γ -ciclodextrina, o derivados modificados químicamente tales como hidroxialquilciclodextrinas, incluyendo 2 y 3-hidroxiopropil- β -ciclodextrinas, u otros derivados solubilizados para mejorar la liberación de compuestos 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 rango del 0,005 % al 100 % con el resto elaborado de un vehículo no tóxico. Las composiciones contempladas pueden contener un 0,001 %-100 % de principio activo, en una realización un 0,1-95 %, en otra realización un 75-85 %, en una realización adicional un 20-80 %, Los métodos actuales de preparación de dichas formas de dosificación se conocen, o serán evidentes, para los expertos en la técnica; por ejemplo, véase Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22ª Edición (Pharmaceutical Press, Londres, Reino Unido. 2012).

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 principio activo, un diluyente tal como lactosa, sacarosa, fosfato de dicalcio o similar; un lubricante tal como estearato de magnesio o similares; y un aglutinante, tal como almidón, goma de acacia, polivinilpirrolidina, gelatina, celulosa, derivados de celulosa o similares. En otra forma de dosificación sólida, se encapsula un polvo, gránulos, solución o suspensión (por ejemplo, en carbonato de propileno, aceites vegetales, PEG, poloxámero 124 o triglicéridos) en una cápsula (gelatina o cápsula a base de celulosa). También se contemplan formas de dosificación unitaria en las que dos ingredientes activos están físicamente separados; por ejemplo, cápsulas con gránulos (o comprimidos en una cápsula) de cada gránulo; gránulos de dos capas; cápsulas de gel de dos compartimentos, etc. También se contemplan formas de dosificación oral recubiertas en forma entérica o de liberación retardada.

Las composiciones líquidas farmacéuticamente administrables, por ejemplo, pueden por ejemplo, prepararse disolviendo, dispersando, etc., un compuesto activo como se ha definido anteriormente y adyuvantes farmacéuticos opcionales en un vehículo (por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, glicoles, etanol y similares) para formar una solución, coloide, liposoma, emulsión, complejo, coacervado o suspensión. Si se desea, la composición farmacéutica también puede contener cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas tal como agentes de humectación, agentes emulsificantes, codisolventes, agentes solubilizantes agentes tamponadores del pH y similares (por ejemplo, acetato sódico, citrato sódico, derivados de ciclodextrina, monolaurato de sorbitán, acetato de trietanolamina, oleato de trietanolamina, y similares).

En algunas realizaciones, la dosificación unitaria del compuesto de la fórmula anterior es de 0,25 mg/kg a 50 mg/kg en seres humanos.

- En algunas realizaciones, la dosificación unitaria del compuesto de la fórmula anterior es de 0,25 mg/kg a 20 mg/kg en seres humanos.
- 5 En algunas realizaciones, la dosificación unitaria del compuesto de la fórmula anterior es de 0,50 mg/kg a 19 mg/kg en seres humanos.
- En algunas realizaciones, la dosificación unitaria de compuestos de la fórmula anterior es de 0,75 mg/kg a 18 mg/kg en seres humanos.
- 10 En algunas realizaciones, la dosificación unitaria del compuesto de la fórmula anterior es de 1,0 mg/kg a 17 mg/kg en seres humanos.
- En algunas realizaciones, la dosificación unitaria del compuesto de la fórmula anterior es de 1,25 mg/kg a 16 mg/kg en seres humanos.
- 15 En algunas realizaciones, la dosificación unitaria del compuesto de la fórmula anterior es de 1,50 mg/kg a 15 mg/kg en seres humanos.
- En algunas realizaciones, la dosificación unitaria del compuesto de la fórmula anterior es de 1,75 mg/kg a 14 mg/kg en seres humanos.
- 20 En algunas realizaciones, la dosificación unitaria del compuesto de la fórmula anterior es de 2,0 mg/kg a 13 mg/kg en seres humanos.
- En algunas realizaciones, la dosificación unitaria del compuesto de la fórmula anterior es de 3,0 mg/kg a 12 mg/kg en seres humanos.
- 25 En algunas realizaciones, la dosificación unitaria del compuesto de la fórmula anterior es de 4,0 mg/kg a 11 mg/kg en seres humanos.
- 30 En algunas realizaciones, la dosificación unitaria del compuesto de la fórmula anterior es de 5,0 mg/kg a 10 mg/kg en seres humanos.
- En algunas realizaciones, las composiciones se proporcionan en formas de dosificación unitaria adecuadas para una sola administración de una dosis precisa.
- 35 En algunas realizaciones, las composiciones se proporcionan en formas de dosificación unitaria adecuadas para una administración dos veces al día de una dosis precisa.
- En algunas realizaciones, las composiciones se proporcionan en formas de dosificación unitaria adecuadas para una administración tres veces al día de una dosis precisa.
- 40 Los inyectables se pueden preparar en formas convencionales, ya sea como soluciones líquidas, coloides, liposomas, complejos, coacervados o suspensiones, como emulsiones o en formas sólidas adecuadas para reconstitución en un líquido antes de la inyección. El porcentaje de principio activo contenido en dichas composiciones parenterales es altamente dependiente de la naturaleza específica del mismo, así como de la actividad del compuesto y de las necesidades del sujeto. Sin embargo, pueden emplearse porcentajes del principio activo del 0,01 % al 10 % en solución, y pueden ser superiores si la composición es un sólido o suspensión, la cual puede diluirse posteriormente en los porcentajes anteriores.
- 45 En algunas realizaciones, la composición comprenderá del 0,1-10 % del agente activo en solución.
- En algunas realizaciones, la composición comprenderá del 0,1-5 % del agente activo en solución.
- 50 En algunas realizaciones, la composición comprenderá del 0,1-4 % del agente activo en solución.
- En algunas realizaciones, la composición comprenderá del 0,15-3 % del agente activo en solución.
- En algunas realizaciones, la composición comprenderá del 0,2-2 % del agente activo en solución.
- 60 En algunas realizaciones, las composiciones se proporcionan en formas de dosificación adecuadas para la dosificación continua mediante infusión intravenosa durante un período de 1-96 horas.
- En algunas realizaciones, las composiciones se proporcionan en formas de dosificación adecuadas para la dosificación continua mediante infusión intravenosa durante un período de 1-72 horas.
- 65

En algunas realizaciones, las composiciones se proporcionan en formas de dosificación adecuadas para la dosificación continua mediante infusión intravenosa durante un período de 1-48 horas.

5 En algunas realizaciones, las composiciones se proporcionan en formas de dosificación adecuadas para la dosificación continua mediante infusión intravenosa durante un período de 1-24 horas.

En algunas realizaciones, las composiciones se proporcionan en formas de dosificación adecuadas para la dosificación continua mediante infusión intravenosa durante un período de 1-12 horas.

10 En algunas realizaciones, las composiciones se proporcionan en formas de dosificación adecuadas para la dosificación continua mediante infusión intravenosa durante un período de 1-6 horas.

En algunas realizaciones, estas composiciones pueden administrarse por infusión intravenosa a seres humanos a dosis de 5 mg/m^2 a 300 mg/m^2 .

15 En algunas realizaciones, estas composiciones pueden administrarse por infusión intravenosa a seres humanos a dosis de 5 mg/m^2 a 200 mg/m^2 .

20 En algunas realizaciones, estas composiciones pueden administrarse por infusión intravenosa a seres humanos a dosis de 5 mg/m^2 a 100 mg/m^2 .

En algunas realizaciones, estas composiciones pueden administrarse por infusión intravenosa a seres humanos a dosis de 10 mg/m^2 a 50 mg/m^2 .

25 En algunas realizaciones, estas composiciones pueden administrarse por infusión intravenosa a seres humanos a dosis de 50 mg/m^2 a 200 mg/m^2 .

En algunas realizaciones, estas composiciones pueden administrarse por infusión intravenosa a seres humanos a dosis de 75 mg/m^2 a 175 mg/m^2 .

30 En algunas realizaciones, estas composiciones pueden administrarse por infusión intravenosa a seres humanos a dosis de 100 mg/m^2 a 150 mg/m^2 .

35 Debe apreciarse que las concentraciones y valores de dosificación también pueden variar dependiendo del compuesto específico y la gravedad de la afección a aliviar. Debe entenderse además que para cualquier paciente particular, los regímenes de dosificación específica deben ser ajustados con el tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones, y que los intervalos de concentración expuestos en el presente documento son únicamente ejemplares y no pretenden limitar el alcance o práctica de las composiciones reivindicadas.

40 En una realización preferida, las composiciones pueden administrarse al tracto respiratorio (incluyendo nasal y pulmonar), por ejemplo, a través de un nebulizador, inhaladores de dosis medida, atomizador, vaporizador, aerosol, inhalador de polvo seco, insuflador, instilación líquida u otro dispositivo o técnica adecuada.

45 En algunas realizaciones, los aerosoles proyectados para administración a la mucosa nasal se proporcionan para inhalación a través de la nariz. Para una administración óptima a las cavidades nasales, son útiles tamaños de partícula inhalados de aproximadamente 5 a aproximadamente 100 micrómetros, siendo preferidos tamaños de partícula de aproximadamente 10 a aproximadamente 60 micrómetros. Para administración nasal, se desea un tamaño de partícula inhalado más grande para maximizar el impacto en la mucosa nasal y para minimizar o prevenir la deposición pulmonar de la formulación administrada. En algunas realizaciones, los aerosoles proyectados para administración en los pulmones se proporcionan para inhalación a través de la nariz o la boca. Para una administración óptima al pulmón, son útiles tamaños de partícula aerodinámicos inhalados aproximadamente menos de $10 \mu\text{m}$, siendo preferido un tamaño de partícula aerodinámico de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 micrómetros. Las partículas inhaladas pueden definirse como gotas líquidas que contiene un fármaco disuelto, gotas líquidas que contienen partículas de fármaco suspendidas (en casos donde el fármaco es insoluble en el medio de suspensión), partículas secas de sustancia de fármacos puras, sustancias de fármacos incorporados con excipientes, liposomas, emulsiones, sistemas coloidales, coacervados, agregados de las nanopartículas de fármacos o partículas secas de un diluyente que contiene nanopartículas de fármaco incrustadas.

60 En algunas realizaciones, el compuesto de la fórmula anterior desvelado en el presente documento están destinados a administración respiratoria (ya sea sistémica o local) se pueden administra como formulaciones acuosas, como soluciones o suspensiones no acuosas, como suspensiones o soluciones en propulsores de hidrocarburo halogenados con o sin alcohol, como un sistema coloidal como emulsiones, coacervados o como polvos secos. Las formulaciones acuosas pueden ser aerosolizadas mediante nebulizadores líquidos que emplean atomización ya sea hidráulica o ultrasónica o pueden ser sistemas de microbomba modificados (tipo los inhaladores de vapor suave, los sistemas Aerodose® o AERx®). Los sistemas a base de propulsor pueden usar inhaladores de dosis medida

presurizada adecuados (pMDI). Los polvos secos pueden utilizar dispositivos inhaladores de polvo seco (DPI), los cuales tienen la capacidad de dispersar de forma eficaz la sustancia de fármaco. Se puede obtener un tamaño y distribución de partícula deseada eligiendo un dispositivo adecuado.

5 En algunas realizaciones, la composición que contiene el compuesto de la fórmula anterior desvelada en el presente documento puede administrarse al oído a través de diversos métodos. Por ejemplo, se puede utilizar un catéter de ventana redonda (por ejemplo, Pat. de Estados Unidos N.º 6.440.102 y 6.648.873).

10 Como alternativa, las formulaciones pueden ser incorporadas en una mecha para utilizarse entre el oído exterior y el medio (por ejemplo, la Pat. de Estados Unidos n.º No. 6.120.484) o absorbidas en una esponja de colágeno u otro soporte sólido (por ejemplo, la Pat. de Estados Unidos N.º 4.164.559).

Si se desea, las formulaciones de la presente invención pueden incorporarse en una formulación de gel (por ejemplo, Pat. de Estados Unidos N.º 4.474.752 y 6.911.211).

15 En algunas realizaciones, los compuestos de la fórmula anterior desvelados en el presente documento destinados para administración al oído, se pueden administrar a través de una bomba implantada y un sistema de suministro a través de una aguja directamente en el oído medio o interno (cóclea) o a través de un canal de electrodo de estilete de implante coclear o como alternativa, un canal de administración de fármaco preparado tal como, pero sin limitación, una aguja a través del hueso temporal en la cóclea.

20 Otras opciones incluyen administración mediante una bomba a través de una película delgada recubierta sobre un electrodo multicanal o electrodo con un canal de administración de fármaco incrustado en forma especial (trayectorias) labrado en la película delgada para este fin. En otras modalidades, el compuesto sólido ácido o básico de la fórmula anterior, se puede administrar desde el depósito de un sistema de bombeo implantado en forma externa o interna.

25 Las formulaciones de la invención también se pueden administrar al oído mediante inyección intratimpánica en el oído medio, oído interno o cóclea (por ejemplo, Pat. de Estados Unidos N.º 6.377.849 y n.º de serie 11/337.815).

30 La inyección intratimpánica de agentes terapéuticos es la técnica de inyección de un agente terapéutico detrás de la membrana timpánica en el oído medio y/o interno. En una realización, las formulaciones descritas en el presente documento se administran directamente en la membrana de ventana redonda a través de inyección transtimpánica.

35 En otra realización, las formulaciones aceptadas en la área del agente que modula el canal de ion descritas en el presente documento, se administran sobre la membrana de ventana redonda a través de un método no transtimpánico. En realizaciones adicionales, la formulación descrita en el presente documento se administra sobre la membrana de ventana redonda mediante un enfoque quirúrgico a la membrana de ventana redonda, que comprende la modificación de la cóclea fenestra crista.

40 En algunas realizaciones, el compuesto de la fórmula anterior se formula en composiciones rectales tales como enemas, geles rectales, espumas rectales, aerosoles rectales, supositorios, supositorios gelatinosos o enemas de retención, que contienen bases de supositorio convencionales, tales como manteca de cacao u otros glicéridos. así como polímeros sintéticos tales como polivinilpirrolidona, PEG (ungüentos tipo PEG), y similares.

45 Los supositorios para administración rectal del fármaco (ya sea como una solución, coloide, suspensión o complejo) se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a las temperaturas ordinarias, pero líquido a la temperatura rectal y por consiguiente se derretirá o erosionará/disolverá en el recto y liberará el fármaco. Dichos materiales incluyen manteca de cacao, gelatina glicerizada, aceites vegetales hidrogenados, poloxámeros, mezclas de polietilenglicoles, de varios pesos moleculares y esteres de ácido graso de polietilenglicol. En forma de supositorio de las composiciones, se derrite primero una cera de bajo índice de derretimiento, tal como, pero sin limitación, una mezcla de glicéridos de ácido graso, opcionalmente en combinación con manteca de cacao.

50 Las composiciones sólidas pueden ser proporcionadas en diversos tipos diferentes de formas de dosificación, dependiendo de las propiedades psicoquímicas del fármaco, la tasa de disolución deseado, las consideraciones de 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 contenida en una forma o artículo sólido con forma física, individual. En otras palabras, la composición sólida es coherente, lo cual es en contraste con una forma de dosificación unitaria múltiple, en la las unidades son incoherentes.

55 Los ejemplos de unidades individuales que pueden ser utilizadas en forma de dosificación para la composición sólida incluyen comprimidos, tales como comprimidos, unidades tipo película, unidades tipo lámina, obleas, unidades de matriz liofilizada y similares. En una realización preferida, la composición sólida es una forma liofilizada altamente porosa. Dichos liofilizados, algunas veces también denominados obleas o comprimidos liofilizados, son

65

particularmente útiles por su rápida desintegración, lo cual también permite la rápida disolución del compuesto activo.

Por otro lado, para algunas aplicaciones la composición sólida también puede formarse como una forma de dosificación unitaria múltiple, tal como se definió anteriormente. Los ejemplos de unidades múltiples son polvos, gránulos, micropartículas, gránulos, minicomprimidos, perlas, polvos liofilizados y similares. En una realización, la composición sólida es un polvo liofilizado. Dicho sistema liofilizado disperso comprende una pluralidad de partículas en polvo, y debido al proceso de liofilización utilizado en la formación del polvo, cada partícula tiene una microestructura porosa, irregular a través de la cual el polvo tiene la capacidad de absorber agua muy rápidamente, dando como resultado una disolución rápida. Las composiciones efervescentes también están contempladas para ayudar a la rápida dispersión y absorción del compuesto.

Otro tipo de sistema de multiparticulado que también tiene la capacidad de lograr una rápida disolución de fármaco es el de polvos, gránulos o perlas de excipientes solubles en agua que son recubiertos con el fármaco, de modo que el fármaco se localice en la superficie externa de las partículas individuales. En este tipo de sistema, el excipiente de bajo peso molecular soluble en agua es útil para preparar los centros de dichas partículas recubiertas, que pueden recubrirse posteriormente con una composición de recubrimiento que comprende el fármaco, y preferiblemente, uno o más excipientes adicionales, tal como un aglutinante, un formador de poros, un sacárido, un alcohol de azúcar, un polímero formador de películas, un plastificante, u otros excipientes utilizados en las composiciones de recubrimiento farmacéutico.

También se proporcionan en el presente documento kits. Típicamente, un kit incluye uno o más compuestos o composiciones como se describe en el presente documento. En ciertas realizaciones, un kit puede incluir uno o más sistemas de administración, por ejemplo, para suministrar o administrar un compuesto como se proporciona en el presente documento, y direcciones para utilizar el kit (por ejemplo, instrucciones para tratar 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 los contenidos serán administrados 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 los contenidos serán administrados a un paciente con uno o más de carcinoma hepatocelular, cáncer de colon, leucemia, linfoma, sarcoma, cáncer de ovario, retinopatía diabética, fibrosis pulmonar, artritis reumatoide, escleroderma, infecciones micóticas y víricas, enfermedades de huesos y cartílagos, enfermedad de Alzheimer, enfermedad pulmonar, osteoartritis, poliposis cólica, defectos de densidad ósea y vasculares en los ojos (Síndrome de Osteoporosis-pseudoglioma, OPPG), vitreorretinopatía exudativa familiar, angiogénesis retiniana, enfermedad coronaria temprana, tetra-amelia, regresión del conducto Müllerian y virilización, síndrome de SERKAL, diabetes de tipo II, síndrome de Fuhrmann, síndrome de focomelia de Al-Awadi/Raas-Rothschild/Schinzel, displasia odonto-ónico-dérmica, obesidad, malformación de manos/pies partidos, duplicación de caudal, agénesis dental, tumor de Wilms, displasia esquelética, hipoplasia dérmica focal, anoniqia recesiva autosómica, defectos del tubo neural, síndrome de alfa-talasemia (ATRX), síndrome X frágil, síndrome de ICF, síndrome de Angelman, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Beckwith-Wiedemann, enfermedad de Norrie 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 adecuada está dentro del conocimiento de los expertos en la técnica.

Usos médicos

Los compuestos y composiciones proporcionados en el presente documento pueden utilizarse como inhibidores y/o moduladores de uno o más componentes de la ruta Wnt, que pueden incluir una o más proteínas Wnt, y por lo tanto, se pueden utilizar para tratar una diversidad de trastornos y enfermedades en las que está implicada la señalización Wnt aberrante, tal como cáncer y otras enfermedades asociadas con angiogénesis anormal, proliferación celular y ciclado celular. Por consiguiente, los compuestos y composiciones proporcionadas en el presente documento pueden usarse para tratar cáncer, para reducir o inhibir la angiogénesis, para reducir o inhibir la proliferación celular, para corregir un trastorno genético y/o para tratar una afección/trastorno/enfermedad neurológica debido a mutaciones o desregulación de la ruta Wnt y/o de uno o más componentes de la señalización de Wnt. Los ejemplos no limitantes de enfermedades que pueden ser tratadas con los compuestos y composiciones proporcionadas en el presente documento incluyen una diversidad de cánceres, retinopatía diabética, fibrosis pulmonar, artritis reumatoide, escleroderma, infecciones micóticas y víricas, enfermedades de huesos y cartílagos, afecciones/enfermedades neurológicas tales como enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), enfermedad de neurona motora, esclerosis múltiple o autismo, enfermedad pulmonar, osteoartritis, poliposis cólica, densidad ósea y defectos vasculares en el ojo (síndrome de osteoporosis-pseudoglioma, OPPG), vitreorretinopatía exudativa familiar, angiogénesis retiniana, enfermedad coronaria temprana, tetra-amelia, regresión del conducto Müllerian y virilización, síndrome de SERKAL, diabetes de tipo II, síndrome de Fuhrmann, síndrome de focomelia de Al-Awadi/Raas-Rothschild/Schinzel, displasia odonto-ónico-dérmica, obesidad, malformación de manos/pies partidos, duplicación de caudal, agénesis dental, tumor de Wilms, displasia esquelética, hipoplasia dérmica focal, anoniqia recesiva autosómica, defectos del tubo neural, síndrome de alfa-talasemia (ATRX), síndrome X frágil, síndrome de ICF, síndrome de Angelman, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Beckwith-Wiedemann, enfermedad de Norrie y síndrome de Rett.

Con respecto al cáncer, se sabe que la ruta Wnt es constitutivamente activada en una diversidad de cánceres incluyendo, por ejemplo, cáncer de colon, carcinoma hepatocelular, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer pancreático y leucemias tales como CML, CLL y T-ALL. La activación constitutiva se debe a la β -catenina constitutivamente activa, posiblemente debido a su estabilización mediante factores de interacción o inhibición de la ruta de degradación. Por consiguiente, los compuestos y composiciones descritos en el presente documento se pueden utilizar para tratar estos cánceres en los que la ruta Wnt está constitutivamente activada. En ciertas realizaciones, el cáncer se elige entre carcinoma hepatocelular, cáncer de colon, leucemia, linfoma, sarcoma y cáncer de ovario.

Otros cánceres también pueden ser tratados con los compuestos y composiciones descritos en el presente documento.

Más particularmente, los cánceres que pueden ser tratados por el compuesto, composiciones y métodos descritos en el presente documento incluyen, pero sin limitación, 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 estromales tales como fibroadenomas, tumores filoides y sarcomas y tumores epiteliales tales como papilomas ductales grandes; carcinomas del seno incluyendo carcinoma *in situ* (no invasivo) que incluye carcinoma ductal *in situ* (incluyendo enfermedad de Paget) y carcinoma lobular *in situ*, y carcinoma invasivo (infiltrante) que incluye, pero sin limitación, carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular invasivo, carcinoma medular, carcinoma coloide (mucinoso), carcinoma tubular y carcinoma papilares invasivos; y neoplasias diversas. Los ejemplos adicionales de cánceres de mama pueden incluir cáncer de mama luminal A, luminal B, basal A, basal B, y negativo triple, que es un receptor negativo de estrógenos (ER⁻), receptor negativo de progesterona y negativo a her2 (her2⁻). En algunas realizaciones, el cáncer de mama puede tener una calificación de Oncotipo de alto riesgo.

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

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

4) Cáncer gastrointestinal, incluyendo, por ejemplo, cánceres del esófago, por ejemplo, carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomioma y linfoma; cánceres del estómago, por ejemplo, carcinoma, linfoma y leiomioma; cánceres del 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, por ejemplo, cánceres del riñón, por ejemplo, adenocarcinoma, tumor de Wilm (nefroblastoma), linfoma y leucemia; cánceres de la vejiga y uretra, por ejemplo, carcinoma de células escamosas, carcinoma de célula de transición y adenocarcinoma; cánceres de la próstata, por ejemplo, adenocarcinoma u sarcoma; cáncer de los testículos, por ejemplo, seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatosos y lipoma.

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

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

8) Cánceres del sistema nervioso, incluyendo, por ejemplo, cánceres del cráneo, por ejemplo, osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, y osteítis deformans; cánceres de las 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, por ejemplo, cánceres del útero, por ejemplo, carcinoma de endometrio; cánceres del cuello del útero, por ejemplo, carcinoma cervical, y displasia cervical pretumoral; cánceres de los ovarios, por ejemplo, carcinoma ovariano, incluyendo quistoadenocarcinoma seroso, cistoadenocarcinoma mucinoso, carcinoma sin clasificar, tumores de célula teca granulosa, tumores de célula 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 rabdomiosarcoma embrional; y cánceres de los tubos falopianos, por ejemplo, carcinoma.

10) Cánceres hematológicos, incluyendo, por ejemplo, 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 Waldenstrom.

11) Cánceres de piel y trastornos de piel, incluyendo, por ejemplo, melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi; moles nevos displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, y escleroderma.

12) Cánceres de glándulas suprarrenales, incluyendo, por ejemplo, neuroblastoma.

Los cánceres pueden ser tumores sólidos que pueden o no ser metastáticos. Los cánceres también pueden surgir en forma de leucemia, en forma de un tejido difuso. Por lo tanto, la expresión "célula tumoral", como se proporciona en el presente documento, incluye una célula que padece uno de cualquiera de los trastornos identificados anteriormente.

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

Los compuestos y composiciones descritas en el presente documento se pueden utilizar como agentes antiangiogénesis y como agentes para modular y/o inhibir la actividad de las proteínas cinasas, proporcionando de esta forma tratamientos para cáncer y otras enfermedades asociadas con la proliferación celular mediada por proteínas cinasas. Por ejemplo, los compuestos descritos en el presente documento pueden inhibir la actividad de una o más cinasas. Por consiguiente, se desvela un método para tratar cáncer o prevenir o reducir la angiogénesis a través de la inhibición de cinasa.

Además, e incluyendo el tratamiento de cáncer, los compuestos y composiciones descritas en el presente documento pueden funcionar como agentes de control de ciclo celular para tratar trastornos proliferativos en un paciente. Los trastornos asociados con la proliferación excesiva incluyen, por ejemplo, cánceres, escleroderma, trastornos inmunológicos que implican la proliferación de leucocitos no deseada, y reestenosis y otros trastornos de músculo liso. Además, dichos compuestos pueden utilizarse para prevenir la desdiferenciación de tejido y/o células postmitóticas.

Las enfermedades y trastornos asociados con una proliferación celular no controlada y anormal incluyen, pero sin limitación, los siguientes:

- una diversidad de cánceres, incluyendo, pero sin limitación, carcinoma, tumores hematopoyéticos de linaje linfóide, tumores hematopoyéticos de linaje, tumores de origen mesenquimal, tumores del sistema nervioso central y periférico, y otros tumores incluyendo melanoma, seminoma y sarcoma de Kaposi.
- un proceso de enfermedad que caracteriza la proliferación celular normal, por ejemplo, hiperplasia prostática benigna, poliposis de adenomatosis familiar, neurofibromatosis, aterosclerosis, artritis, glomerulonefritis, restenosis después de angioplastia o cirugía vascular, enfermedad inflamatoria del intestino, rechazo de trasplante, choque endotóxico, e infecciones fúngicas. Trastornos fibróticos tal como fibrosis de piel; escleroderma; fibrosis sistémica progresiva; fibrosis de pulmón; fibrosis de músculo; fibrosis de riñón; glomeruloesclerosis; glomerulonefritis; formación de cicatriz hipertrófica; fibrosis uterina; fibrosis renal; cirrosis del hígado; fibrosis hepática; adhesiones, tal como las que surgen en el abdomen, pelvis, columna y tendones; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; fibrosis después de infarto al miocardio; fibrosis pulmonar; fibrosis y cicatrización asociada con enfermedad de pulmón difusa/intersticial; fibrosis de sistema nervioso central, tal como fibrosis después de ictus; fibrosis asociada con trastornos neurodegenerativos tal como enfermedad de Alzheimer o esclerosis múltiple; fibrosis asociada con vitreoretinopatía proliferativa (PVR); reestenosis; endometriosis; enfermedad isquémica y fibrosis de radiación.
- afecciones asociadas a la apoptosis defectuosa, tal como cánceres (incluyendo, pero sin limitación, los tipos mencionados en el presente documento), infecciones víricas (incluyendo, pero sin limitación, virus del herpes, virus de viruela, virus de Epstein-Barr, virus de Sindbis y adenovirus), prevención de desarrollo del sida en individuos infectados con VIH, enfermedades autoinmunes (incluyendo, pero sin limitación, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, escleroderma, glomerulonefritis transmitida autoinmune, enfermedad inflamatoria intestinal y diabetes mellitus autoinmune), trastornos neurodegenerativos (incluyendo, pero sin limitación, enfermedad de Alzheimer, enfermedad pulmonar, esclerosis lateral amiotrófica, retinitis pigmentaria, enfermedad de Parkinson, demencia relacionada con sida, atrofia muscular espinal y degeneración cerebelar), síndromes mielodisplásicos, anemia aplásica, lesión isquémica asociada con infartos del miocardio, ictus y lesión por reperfusión, arritmia, aterosclerosis, enfermedades del hígado inducidas por toxinas o relacionadas con alcohol, enfermedades hematológicas (incluyendo, pero sin limitación, anemia crónica y anemia aplásica), enfermedades degenerativas del sistema musculoesquelético (incluyendo, pero sin limitación, osteoporosis y artritis), rinosinusitis sensible a aspirina, fibrosis quística, esclerosis múltiple, enfermedades del riñón y dolor por cáncer.

- enfermedades genéticas debido a mutaciones en los componentes de señalización de Wnt, tal como poliposis cólica, síndrome de osteoporosis-pseudoglioma, vitreoretinopatía exudativa familiar, angiogénesis retiniana, enfermedad coronaria temprana, síndrome de tetra-amelia, regresión del conducto Müllerian y virilización, síndrome de SERKAL, diabetes mellitus tipo 2, síndrome de Fuhrmann, síndrome de focomelia de Al-Awadi/Raas-Rothschild/Schinzel, displasia odonto-ónico-dérmica, obesidad, malformación de manos/pies partidos, síndrome de duplicación caudal, agénesis dental, tumor de Wilms, displasia esquelética, hipoplasia dérmica focal, anoniquia recesiva autosómica, defectos del tubo neural, síndrome de alfa-talasemia (ATRX), síndrome X frágil, síndrome de ICF, síndrome de Angelman, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Beckwith-Wiedemann y síndrome de Rett.

Además, los compuestos y composiciones descritas en el presente documento pueden utilizarse para tratar afecciones, trastornos y/o enfermedades neurológicas causadas por disfunción en la ruta de señalización de Wnt. Los ejemplos no limitantes de afecciones/trastornos/enfermedades neurológicas que se pueden tratar con los compuestos y composiciones proporcionadas en el presente documento incluyen enfermedad de Alzheimer, afasia, apraxia, aracnoiditis, telangiectasia ataxia, trastorno de hiperactividad por déficit de atención, trastorno de procesamiento auditivo, autismo, alcoholismo, parálisis de Bell, trastorno bipolar, lesión de plexo braqueal, enfermedad de Canavan, síndrome del túnel carpiano, causalgia, síndrome de dolor central, mielínolisis pontina central, miopatía centronuclear, trastorno cefálico, aneurisma cerebral, arteriosclerosis cerebral, atrofia cerebral, gigantismo cerebral, parálisis cerebral, vasculitis cerebral, estenosis cervical espinal, enfermedad de Charcot-Marie-Toot, malformación de Chiari, síndrome de fatiga crónica, polineuropatía desmielinante inflamatoria crónica (CIDP), dolor crónico, síndrome de Coffin-Lowry, síndrome de dolor regional complejo, neuropatía por compresión, diplejía facial congénita, degeneración corticobasal, arteritis craneal, craniostosis, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, trastorno por trauma acumulativo, síndrome de Cushing, enfermedad de cuerpo de inclusión citomegálico (CIBD), síndrome de Dandy-Walker, enfermedad de Dawson, síndrome de De Morsier, parálisis de Dejerine-Klumpke, enfermedad de Dejerine-Sottas, síndrome de fase de sueño retardado, demencia, dermatomiositis, dispraxia de desarrollo, neuropatía diabética, esclerosis difusa, síndrome de Dravet, disautonomía, discalculia, disgrafia, dislexia, distonía, síndrome de la silla vacía, encefalitis, encefalocelo, angiomas encefalotrigeminal, encopresis, epilepsia, parálisis de Erb, eritromelalgia, temblor esencial, enfermedad de Fabry, síndrome de Fahr, parálisis espástica familiar, convulsión febril, síndrome de Fisher, ataxia de Friedreich, fibromialgia, síndrome de Foville, enfermedad de Gaucher, síndrome de Gerstmann, arteritis de células gigantes, enfermedad de inclusión de células gigantes, leucodistrofia de células globoides, heterotopia de materia gris, síndrome de Guillain-Barre, mielopatía asociada con HTLV-1, enfermedad de Hallervorden-Spatz, espasmo hemifacial, paraplegia espástica hereditaria, hereditaria atáctica polineuritisiformis, herpes zoster oticus, herpes zoster, síndrome de Hirayama, holoprosencefalia, enfermedad de Huntington, hidranencefalia, hidrocefalia, hipercortisolismo, hipoxia, encefalomiелitis transmitida inmune, miositis de cuerpo de inclusión, incontinencia pigmentaria, enfermedad de almacenamiento de ácido fitánico infantil, enfermedad de Refsum infantil, espasmos infantiles, miopatía inflamatoria, quiste intracraneal, hipertensión intracraneal, síndrome de Joubert, síndrome de Karak, síndrome de Keams-Sayre, enfermedad de Kennedy, síndrome de Kinsbourne, síndrome de Klippel Feil, enfermedad de Krabbe, enfermedad de Kugelberg-Welander, kuru, enfermedad de Lafora, síndrome miasténico de Lambert-Eaton, síndrome de Landau-Kleffner, síndrome medular lateral (Wallenberg), enfermedad de Leigh, síndrome de Lennox-Gastaut, síndrome de Lesch-Nyhan, leucodistrofia, demencia de cuerpos de Lewy, lisencefalia, síndrome de enclaustramiento, enfermedad de Lou Gehrig, enfermedad de disco lumbar, estenosis lumbar espinal, enfermedad de Lyme, enfermedad de Machado-Joseph (ataxia espinocerebelar tipo 3), macroencefalia, macropsia, megaloencefalia, síndrome de Melkersson-Rosenthal, enfermedad de Menieres, meningitis, enfermedad de Menkes, leucodistrofia etacromática, microencefalia, micropsia, síndrome de Miller Fisher, misofonia, miopatía mitocondrial, síndrome de Mobius, amiotrofia monomélica, enfermedad de neurona motora, trastorno de habilidades motoras, enfermedad de Moyamoya, mucopolisacaridosis, demencia por infartos múltiples, neuropatía motora multifocal, esclerosis múltiple, atrofia multisistémica, distrofia muscular, encefalomiелitis miálgica, miastenia gravis, esclerosis difusa mielínoclastica, encefalopatía mioclónica de niños, mioclono, miopatía, miopatía miotubular, miotonia congénita, narcolepsia, neurofibromatosis, síndrome maligno neuroléptico, lupus eritematoso, neuromiotonia, lipofuscinosis cerioide neuronal, enfermedad de Niemann-Pick, síndrome de O'Sullivan-McLeod, Neuralgia occipital, Secuencia de Disrafismo Espinal oculta, síndrome de Ohtahara, atrofia olivopontocerebelar, síndrome de mioclono opsoclono, neuritis óptica, hipotensión ortostática, palinopsia, parestesia, enfermedad de Parkinson, paramiotonia Congénita, enfermedades paraneoplásicas, ataques paroxismales, síndrome de Parry-Romberg, enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, parálisis periódica, neuropatía periférica, reflejo de estornudo fótico, enfermedad de almacenamiento de ácido fitánico, enfermedad de Pick, polimicrogiria (PMG), polimiositis, porencefalia, síndrome post-polio, neuralgia postherpética (PHN), hipotensión postural, síndrome de Prader-Willi, esclerosis lateral primaria, enfermedades priónicas, atrofia hemifacial progresiva, leucoencefalopatía multifocal progresiva, parálisis supranuclear progresiva, cerebro pseudomotor, síndrome de Ramsay Hunt tipo I, síndrome de Ramsay Hunt tipo II, síndrome de Ramsay Hunt tipo III, encefalitis de Rasmussen, distrofia neurovascular de reflejo, enfermedad de Refsum, síndrome de piernas inquietas, mielopatía asociada con retrovirus, síndrome de Rett, síndrome de Reye, trastorno de movimiento rítmico, síndrome de Romberg, danza de Saint Vitus, enfermedad de Sandhoff, esquizofrenia, enfermedad de Schilder, esquizoencefalia, disfunción de integración sensorial, displasia septo-óptica, síndrome de Shy-Drager, síndrome de Sjögren, esnaciación, síndrome de Sotos, espasticidad, columna bífida, tumores de columna vertebral, atrofia muscular espinal, ataxia espinocerebelar, síndrome de Steele-Richardson-Olszewski, síndrome de la persona rígida, ictus, síndrome de Sturge-Weber, panencefalitis esclerosante subaguda, encefalopatía arteriosclerótica

- subcortical, siderosis superficial, corea de Sydenham, síncope, sinestesia, siringomielia, síndrome de túnel tarsal, discinesia tardía, disfrenia tardía, quiste de Tarlov, enfermedad de Tay-Sachs, arteritis temporal, tétanos, síndrome de columna vertebral anclada, enfermedad de Thomsen, síndrome de salida torácica, tic doloroso, parálisis de Todd, síndrome de Tourette, encefalopatía tóxica, ataque isquémico transitorio, encefalopatía espongiiformes transmisibles, mielitis transversal, temblor, neuralgia trigeminal, paraparesis espástica tropical, tripanosomiasis, esclerosis tuberosa, ubisiosis, enfermedad Von Hippel-Lindau (VHL), encefalomielitis de Viliuisk (VE), síndrome de Wallenberg, enfermedad de Werdnig, enfermedad de Hoffman, síndrome de west, síndrome de Williams, enfermedad de Wilson y síndrome de Zellweger.
- 10 Los compuestos y composiciones también pueden ser útiles en la inhibición del desarrollo de cáncer invasivo, angiogénesis de tumor y metástasis.
En algunas realizaciones, la divulgación proporciona el compuesto de la fórmula anterior, junto con (de forma simultánea o secuencialmente) con al menos otro agente, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con proliferación celular aberrante.
- 15 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula anterior, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 20 En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es cáncer.
En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es retinopatía diabética.
En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es fibrosis pulmonar.
- 25 En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es artritis reumatoide.
En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es escleroderma.
- 30 En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es una infección micótica o vírica.
En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es una enfermedad ósea o de cartílago.
En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es enfermedad de Alzheimer.
- 35 En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es osteoartritis.
En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es enfermedad pulmonar
- 40 En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es una enfermedad genética causada por mutaciones en los componentes de la señalización de Wnt, en las que la enfermedad genética se selecciona entre: poliposis cólica, síndrome de osteoporosis-pseudoglioma, vitreorretinopatía exudativa familiar, angiogénesis retiniana, enfermedad coronaria temprana, síndrome de tetra-amelia, regresión del conducto Müllerian y virilización, síndrome de SERKAL, diabetes mellitus tipo 2, síndrome de Fuhrmann, síndrome de focomelia de Al-Awadi/Raas-Rothschild/Schinzal,
- 45 displasia odonto-ónico-dérmica, obesidad, malformación de manos/pies partidos, síndrome de duplicación caudal, agénesis dental, tumor de Wilms, displasia esquelética, hipoplasia dérmica focal, anoniqia recesiva autosómica, defectos del tubo neural, síndrome de alfa-talasemia (ATRX), síndrome X frágil, síndrome de ICF, síndrome de Angelman, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Beckwith-Wiedemann, enfermedad de Norrie y síndrome de Rett.
- 50 En algunas realizaciones, el paciente es un ser humano.
En algunas realizaciones, el cáncer se selecciona entre: carcinoma hepatocelular, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de páncreas, leucemia mieloide crónica (CML), leucemia mielomonocítica crónica, leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda, linfoma de Hodgkin, linfoma, sarcoma y cáncer de ovario.
- 55 En algunas realizaciones, el cáncer se elige entre: cáncer de pulmón - célula no pequeña, cáncer de pulmón - célula pequeña, mieloma múltiple, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, osteosarcoma, cáncer de pene, tumor hipofisario, cáncer de próstata, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, cáncer de glándulas salivales, cáncer de piel - células basales y escamosas, cáncer de piel - melanoma, cáncer del intestino delgado, cánceres de estómago, cáncer de testículos, cáncer de timo, cáncer de tiroides, sarcoma uterino; cáncer vaginal; cáncer vulvar; cáncer laríngeo o hipolaríngeo, cáncer de riñón, sarcoma de Kaposi, enfermedad trofoblástica gestacional, tumor estromal gastrointestinal, tumor carcinoide gastrointestinal, cáncer de vesícula biliar, cáncer de ojo (melanoma y linfoma), tumor de Ewing, cáncer de esófago, cáncer de endometrio, cáncer colorrectal, cáncer de cuello de útero, tumor de cerebro o columna vertebral, metástasis ósea, cáncer óseo, cáncer de vejiga, cáncer del conducto biliar, cáncer anal y cáncer adrenocortical.
- 60
65

- En algunas realizaciones, el cáncer es carcinoma hepatocelular.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de colon.
- 5 En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de mama.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de páncreas.
- 10 En algunas realizaciones, el cáncer es leucemia mieloide crónica (CML).
- En algunas realizaciones, el cáncer es leucemia mielomonocítica crónica.
- En algunas realizaciones, el cáncer es leucemia linfocítica crónica.
- 15 En algunas realizaciones, el cáncer es leucemia mieloide aguda.
- En algunas realizaciones, el cáncer es leucemia linfocítica aguda.
- En algunas realizaciones, el cáncer es linfoma de Hodgkin.
- 20 En algunas realizaciones, el cáncer es linfoma.
- En algunas realizaciones, el cáncer es sarcoma.
- 25 En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de ovarios.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de pulmón - célula no pequeña.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de pulmón - célula pequeña.
- 30 En algunas realizaciones, el cáncer es mieloma múltiple.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer nasofaríngeo.
- 35 En algunas realizaciones, el cáncer es neuroblastoma.
- En algunas realizaciones, el cáncer es osteosarcoma.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de pene.
- 40 En algunas realizaciones, el cáncer es tumores de la pituitaria.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de próstata.
- 45 En algunas realizaciones, el cáncer es retinoblastoma.
- En algunas realizaciones, el cáncer es rhabdomyosarcoma.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de glándula salival.
- 50 En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de piel - células basal y escamosas.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de piel - melanoma.
- 55 En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de intestino delgado.
- En algunas realizaciones, el cáncer son cánceres de estómago.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de testículos.
- 60 En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de timo.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de tiroides.
- 65 En algunas realizaciones, el cáncer es sarcoma uterino.

- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer vaginal.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer vulvar.
- 5 En algunas realizaciones, el cáncer es tumor de Wilms.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer laríngeo o hipofaríngeo.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de riñón.
- 10 En algunas realizaciones, el cáncer es sarcoma de Kaposi.
- En algunas realizaciones, el cáncer es enfermedad trofoblástica gestacional.
- 15 En algunas realizaciones, el cáncer es tumor estromal gastrointestinal.
- En algunas realizaciones, el cáncer es tumor carcinoide gastrointestinal.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de vesícula biliar.
- 20 En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de los ojos (melanoma y linfoma).
- En algunas realizaciones, el cáncer es tumor de Ewing.
- 25 En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de esófago.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer endometrial.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer colorrectal.
- 30 En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer cervical.
- En algunas realizaciones, el cáncer es tumor de cerebro y médula espinal.
- 35 En algunas realizaciones, el cáncer es metástasis de huesos.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de huesos.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de vejiga.
- 40 En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer del conducto biliar.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer anal.
- 45 En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer suprarrenal cortical.
- En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es una afección, trastorno o enfermedad neurológica, en la que la afección/trastorno/enfermedad neurológica se selecciona de: enfermedad de Alzheimer, demencia frontotemporal, demencia con cuerpos de lewy, enfermedades priónicas, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal, atrofia del sistema múltiple, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), miositis de cuerpo de inclusión, autismo, miopatías degenerativas, neuropatía diabética, otras neuropatías metabólicas, neuropatías endocrinas, hipotensión ortoestática, esclerosis múltiple, y enfermedad de Charcot-Marie-Tooth.
- 50
- 55 Se desvela que el compuesto de la fórmula anterior inhibe una o más proteínas en la ruta Wnt.
- Se desvela que el compuesto de la fórmula anterior inhibe la señalización inducida por una o más proteínas Wnt.
- En algunas realizaciones, las proteínas Wnt se eligen entre: WNT1, WNT2, WNT2B, WNT3, WNT3A, WNT4, WNT5A, WNT5B, WNT6, WNT7A, WNT7B, WNT8A, WNT8B, WNT9A, WNT9B, WNT10A, WNT10B, WNT11, y WNT16.
- 60
- Se desvela adicionalmente que el compuesto de la fórmula anterior inhibe una actividad de cinasa.
- 65 Se desvela que el compuesto de la fórmula anterior inhibe una o más proteínas Wnt.

En algunas realizaciones, una enfermedad o trastorno mediado por la actividad de cinasa comprende crecimiento tumoral, proliferación celular o angiogénesis.

Además, los compuestos y composiciones, por ejemplo, como los inhibidores de las cinasas dependientes de ciclina (CDK), pueden modular el nivel de síntesis de ARN y ADN celular, y por consiguiente se espera que sean útiles en el tratamiento de infecciones víricas tales como VIH, virus de papiloma humano, virus del herpes, virus de Epstein-Barr, adenovirus, virus de Sindbis, virus de viruela y similares.

Los compuestos y composiciones descritos en el presente documento pueden inhibir la actividad de cinasa de, por ejemplo, los complejos de CDK/ciclina, tal como los activos en la etapa 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 puede ensayarse usando cualquier ensayo adecuado conocido por los expertos en la técnica, por ejemplo, los documentos WO 01/53268 o WO 2005/009997. Por ejemplo, la actividad de un compuesto puede ensayarse utilizando uno o más de los métodos de ensayo descritos a continuación.

En un ejemplo, se pueden clasificar células de tumor para crecimiento independiente de Wnt. En dicho método, las células de tumor de interés se contactan con un compuesto (por ejemplo, inhibidor) de interés, y se controla la proliferación de las células, por ejemplo, mediante captación de timidina tritiada. En algunas realizaciones, las células de tumor pueden aislarse de un paciente candidato quien se ha explorado para determinar la presencia de un cáncer que está asociado con una mutación en la ruta de la señalización de Wnt. Los cánceres candidatos, incluyen, sin limitación, los enumerados anteriormente.

En otro ejemplo, se pueden utilizar ensayos *in vitro* para determinar la actividad biológica de Wnt, por ejemplo, estabilización de β -catenina y promoción de crecimiento de células madre. Los ensayos para actividad biológica de Wnt incluyen estabilización de β -catenina, que puede medirse, por ejemplo, mediante diluciones en serie de una composición inhibidora candidata. Un ensayo de ejemplo para la actividad biológica de Wnt entra en contacto con una composición Wnt en presencia de un inhibidor candidato con células, por ejemplo, células L de ratón. Las células se cultivan durante un período de tiempo suficiente para estabilizar la β -catenina, usualmente al menos aproximadamente 1 hora, y se lisan. El lisado celular se resuelve mediante SDS PAGE, posteriormente se transfiere a nitrocelulosa y se sondea con anticuerpos específicos para β -catenina.

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

Para ilustrar adicionalmente esta invención, se incluyen los siguientes ejemplos. Los ejemplos, por supuesto, no deben interpretarse como limitantes específicamente de la invención. Las variaciones de estos ejemplos dentro del alcance de las reivindicaciones, están dentro de la consideración de un experto en la técnica y se consideran que están dentro del alcance de la invención, como se reivindica en el presente documento. El lector reconocerá que los expertos en la técnica, dotados con la presente divulgación, y la habilidad en la técnica, podrán preparar y utilizar la invención sin ejemplos exhaustivos.

Ejemplos

Preparación de compuesto

Se conocen los materiales de partida utilizados en la preparación de los compuestos de la presente invención, elaborados mediante métodos conocidos, o están comercialmente disponibles. Los expertos en la técnica podrán apreciar que los métodos para preparar los precursores y la funcionalidad relacionada con los compuestos reivindicados en el presente documento se describen de manera general en la bibliografía. El experto en la materia dado en la bibliografía y en esta divulgación está bien equipado para preparar cualquiera de los compuestos.

Se reconocerá que el experto en la técnica de la química orgánica puede realizar fácilmente manipulaciones sin dirección adicional, es decir, está dentro del alcance y práctica de los expertos en la técnica para realizar estas manipulaciones. Éstas incluyen reducción de compuestos carbonilo en sus alcoholes correspondientes, oxidaciones, acilaciones, sustituciones aromáticas, tanto electrófilas como nucleófilas, eterificaciones, esterificación y saponificación, y similares. Estas manipulaciones se analizan en textos estándares tales como March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure 7^a Ed., John Wiley & Sons (2013), Carey and Sundberg, Advanced Organic Chemistry 5^a Ed., Springer (2007), Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Transformations, 2^a Ed., John Wiley & Sons (1999) y similares.

Los expertos en la técnica apreciarán fácilmente que ciertas de las reacciones se realizarán mejor manera cuando otra funcionalidad esté cubierta o protegida en la molécula, evitando de esta forma cualquiera de las reacciones

secundarias indeseables y/o aumentando el rendimiento de la reacción. Con frecuencia los expertos en la técnica utilizan grupos de protección para lograr dichos rendimientos aumentados o para evitar las reacciones no deseadas. Estas reacciones se encuentran en la bibliografía y también están dentro del alcance del experto en la técnica. Los ejemplos de muchas de estas manipulaciones pueden encontrarse, por ejemplo, en T. Greene y P. Wuts *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4ª Ed., John Wiley & Sons (2007).

Las marcas comerciales utilizadas en el presente documento son únicamente ejemplos que reflejan materiales ilustrativos utilizados al momento de la invención. Los expertos en la técnica reconocerán que se esperan variaciones en el lote, procesos de fabricación y similares. Por lo tanto, los ejemplos y las marcas comerciales utilizadas en los mismos no son limitantes, y no pretenden ser limitantes, sino que son meramente una ilustración de cómo un experto en la técnica puede elegir realizar una o más de las realizaciones de la invención.

Se midieron los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) ^1H en los solventes indicados en un espectrómetro RMN Bruker (Avance TM DRX300, 300 MHz para ^1H). Las posiciones pico se expresaron en partes por millón (ppm) campo abajo del tetrametilsilano. Las multiplicidades pico se indican como se señala a continuación, s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuadruplete, quin, quintuplete; sex, sextuplete; sep, septuplete; non, noneto; dd, doblete de dobletes; td, triplete de dobletes; dt, doblete de tripletes; m, multiplete.

Las siguientes abreviaturas tienen los significados indicados:

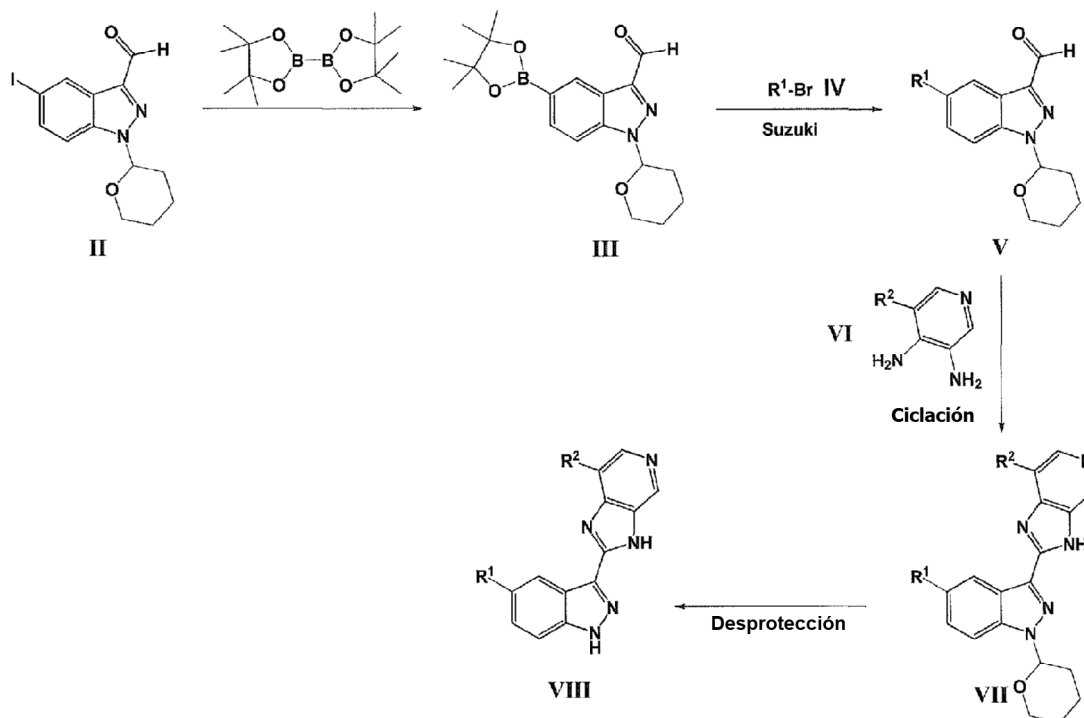
$(\text{Boc})_2\text{O}$ =	dicarbonato de di- <i>tert</i> -butilo
salmuera =	cloruro sódico acuoso saturado
CDCl_3 =	cloroformo deuterado
CsCO_3 =	carbonato de cesio
DCE =	dicloroetano
DCM =	diclorometano
DEAD =	azodicarboxilato de dietilo
DHP =	3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirano
DMF =	N,N-dimetilformamida
$\text{DMSO}-d_6$ =	dimetilsulfóxido deuterado
ESIMS =	espectrometría de masas de electronebulización
EtOAc =	acetato de etilo
Et_3SiH =	trietilsilano
HCl =	ácido clorhídrico
HOAc =	ácido acético
KOAc =	acetato potásico
KOH =	hidróxido potásico
K_3PO_4 =	fosfato potásico
LAH =	hidruro de litio y aluminio
MeOH =	metanol
MgSO_4 =	sulfato de magnesio
NaBH_4 =	borohidruro sódico
$\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ =	triacetoxi borohidruro sódico
NaCNBH_3 =	cianoborohidruro sódico
Na_2CO_3 =	carbonato sódico
NaHCO_3 =	bicarbonato sódico
NaHSO_3 =	bisulfito sódico
NaHSO_4 =	bisulfato sódico
NaOAc =	acetato sódico
RMN =	resonancia magnética nuclear
ON =	durante una noche
PE =	éter de petróleo
Pd/C =	paladio sobre carbono
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ =	tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)
$\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ =	dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II)
$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ =	dicloro-bis(trifenilfosfina)paladio (II)
$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ =	tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0)
PPh_3 =	trifenilfosfina
PPTS =	p-toluenosulfonato de piridinio
ta =	temperatura ambiente
SEM =	2-(trimetilsilil)etoximetilo
TEA =	trietilamina

TFA = ácido trifluoroacético
THF = tetrahidrofurano
TLC = cromatografía de capa fina

Se proporcionan los siguientes esquemas de ejemplo para guía del lector, y representan colectivamente el método de ejemplo para elaborar los compuestos proporcionados en el presente documento. Además, los expertos en la técnica podrán apreciar fácilmente otros métodos para preparar los compuestos de la invención, a la luz de los siguientes esquemas de reacción y ejemplos. Los expertos en la técnica están equipados para preparar estos compuestos a través de los métodos proporcionados en la literatura y en esta divulgación. Las numeraciones de los compuestos utilizados en los esquemas sintéticos ilustrados a continuación, son únicamente para los esquemas específicos, y no deberán interpretarse o confundirse con las mismas numeraciones en otras secciones de la solicitud. A menos que se indique otra cosa, todas las variables son tal como se definió anteriormente.

Procedimientos generales

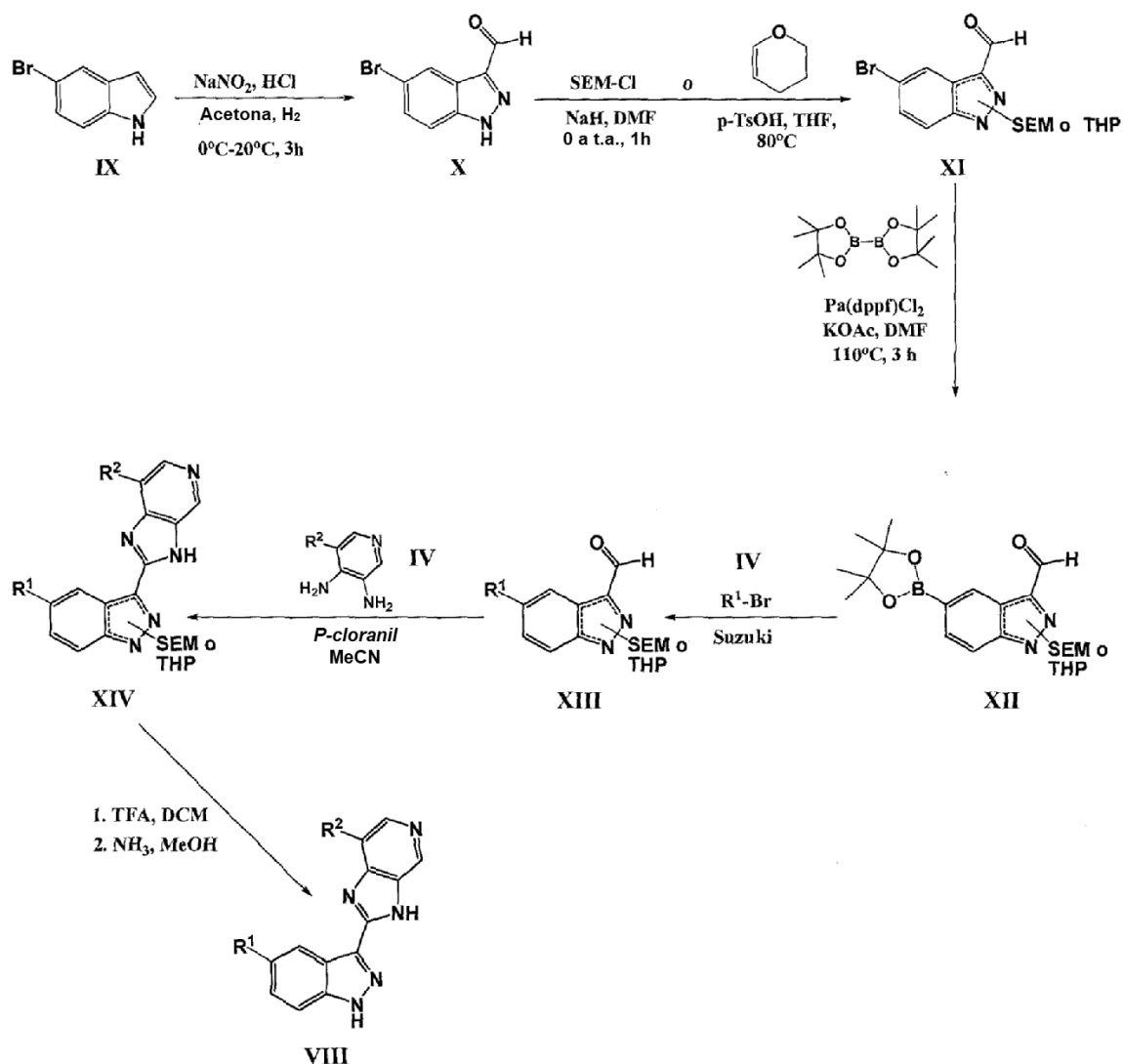
El compuesto de la presente invención puede prepararse como se representa en el Esquema 1, en el que R¹ y R² son como se definen en relación con el compuesto de la fórmula anterior.



Esquema 1

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

Como alternativa, los compuestos de la presente invención pueden prepararse como se representa en el Esquema 2, en el que R¹ y R² son como se han definido anteriormente en relación con el compuesto de la fórmula anterior.

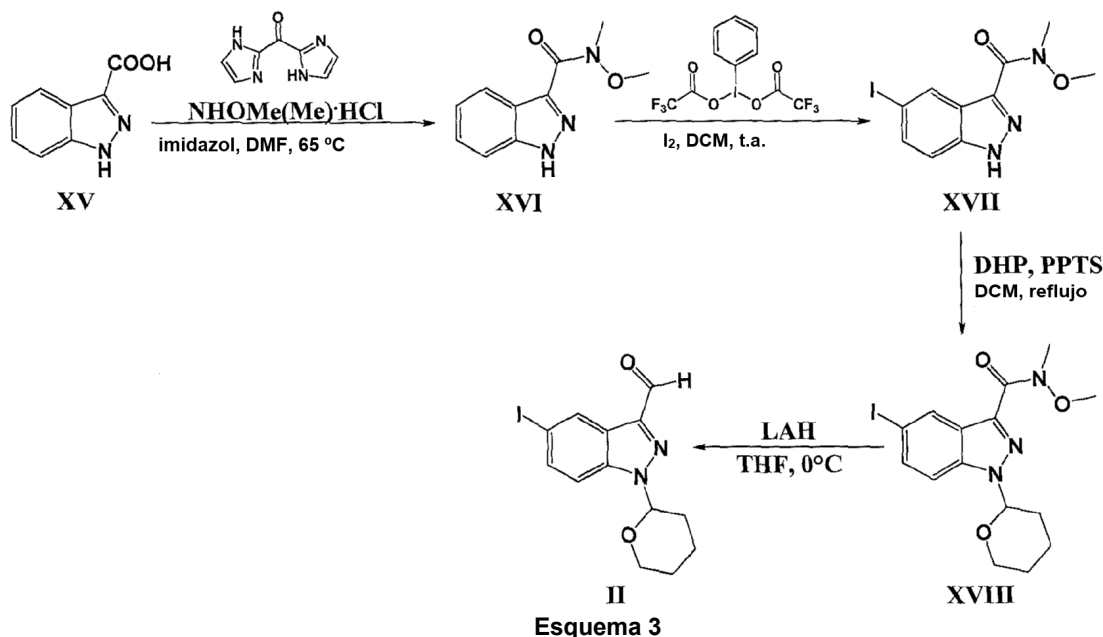


Esquema 2

El Esquema 2 describe un método alternativo para la preparación de derivados de indazol (VIII) formilando en primer lugar 5-bromo-1H-indol (IX) para producir 5-bromo-1H-indazol-3-carbaldehído (X) seguido de protección con SEM-Cl o DHP para dar el aldehído protegido (XI). Después, el aldehído (XI) se hace reaccionar con bis(pinacolato)diboro para formar el éster de borato (XII). El acoplamiento de Suzuki con diversos bromuros (IV) produce derivados de indazol (XIII). El aldehído (V) se hace reaccionar con diversas 1,2-diaminas (VI) para producir (XIV). Desprotección final del pirazol nitrógeno produce los derivados de indazol deseados (VIII).

Ejemplos de compuestos ilustrativos

La preparación del intermedio (II) se representa a continuación en el Esquema 3.

**Etapas 1**

El ácido 1H-indazol-3-carboxílico (XV) (100 g, 617 mmol) en DMF se trató con carbonildiimidazol (110 g, 678 mmol) a temperatura ambiente hasta que el desprendimiento de gas se detuvo (aprox. 15 minutos). La reacción se calentó a 60-65 °C durante dos horas y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió N,O-dimetilhidroxilamina-HCl (66,2 g, 678 mmol) en forma de un sólido y la mezcla se calentó a 65 °C durante 3 horas. La reacción se concentró para dar una pasta y se recogió en DCM, y se lavó posteriormente con agua y HCl 2 N. El producto puede precipitarse de la solución. El sólido se filtró y se aclaró por separado con EtOAc. Las capas de EtOAc y DCM se lavaron por separado con bicarbonato sódico seguido de salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. Los sólidos resultantes se combinaron, se tritularon con una mezcla 1:1 de DCM-éter, se filtraron y se secaron para producir N-metoxi-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida (XVI) en forma de un sólido de color blanco (100 g, 487 mmol, rendimiento del 79 %). ¹H RMN (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 observado para C₁₀H₁₁N₃O₂ m/z 206 (M+H).

Etapas 2

A la N-metoxi-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida (XVI) (20 g, 97,4 mmol) en DCM (1 l) 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 un sólido comenzó a precipitar el cual se filtró y se aclaró con 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 (XVII) en forma de un sólido de color blanco (23,2 g, 70 mmol, rendimiento del 72 %). ¹H RMN (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 observado para C₁₀H₁₀N₃O₂ m/z 331 (M+H).

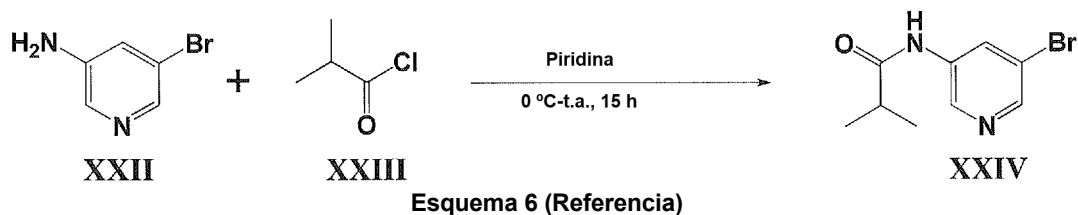
Etapas 3

Una mezcla de 5-yodo-N-metoxi-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida (XVII) (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 sobre una columna de gel de sílice (EtOAc al 100 % → 3:97 de MeOH:DCM) para proporcionar 5-yodo-N-metoxi-N-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida (XVIII) en forma de un aceite viscoso de color blanco (19,1 g, 46 mmol, rendimiento del 92 %). ¹H RMN (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 observado para C₁₅H₁₈N₃O₃ m/z 416 (M+H).

Etapa 4

Se añadió en porciones hidruro de litio y aluminio (160 mg, 4,21 mmol) a una solución enfriada (0 °C) de 5-yodo-N-metoxi-N-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida (XVIII) (1,46 g, 3,5 mmol) en THF. La agitación se continuó a 0 °C hasta que se completó la reacción, aproximadamente 30 min. La reacción se interrumpió 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 sobre una columna de gel de sílice (EtOAc al 100 % → 3:97 de MeOH:DCM) para dar 5-yodo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carbaldehído (II) en forma de un sólido de color blanco (0,90 g, 3,15 mmol, rendimiento del 72%). ¹H RMN (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 observado para C₁₃H₁₃N₂O₂ m/z 357 (M+H).

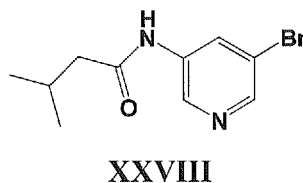
La preparación del intermedio N-(5-bromopiridin-3-il)isobutiramida (XXIV) se representa a continuación en el Esquema de Referencia 6.



Etapa 1

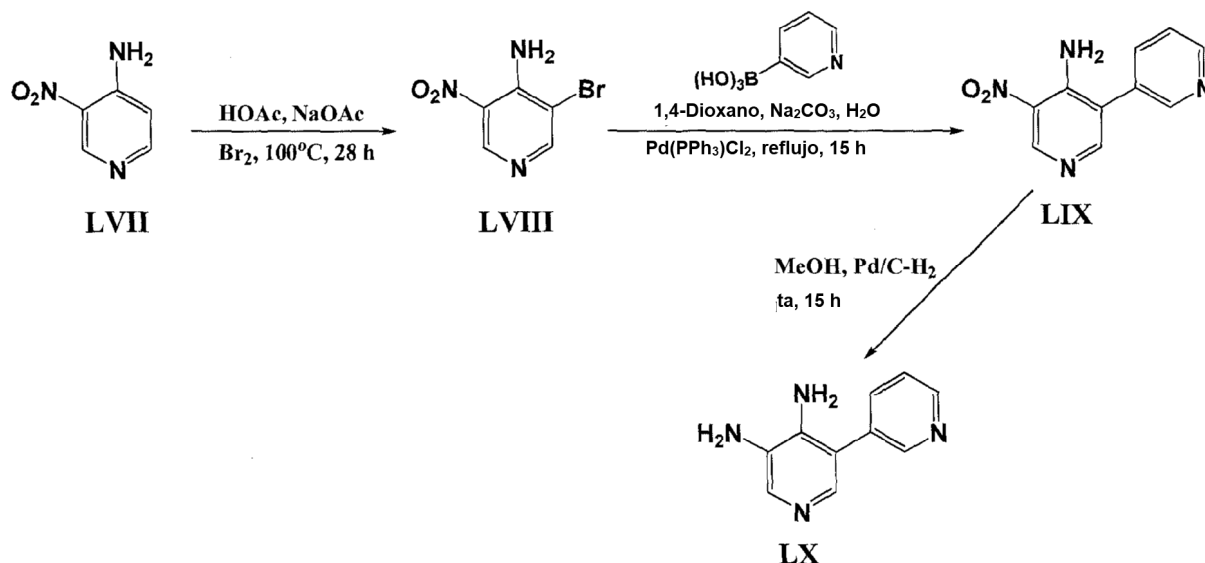
Se disolvió 3-amino-5-bromo piridina (XXII) (1 equiv.) en DCM y se enfrió a 0 °C antes de añadir piridina (2,2 equiv.) y cloruro de isobutirilo (XXIII) (1,1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 h hasta que el análisis por TLC mostró la reacción completa. La mezcla 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 proporcionar N-(5-bromopiridin-3-il)isobutiramida (XXIV) en forma de un sólido de color blanquecino, (rendimiento del 71 %). ¹H RMN (CDCl₃) 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 observado C₉H₁₁BrN₂O m/z 243,05(M+H).

El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema 6 anterior.



N-(5-Bromopiridin-3-il)-3-metilbutanamida (XXVIII): Sólido de color blanquecino, (rendimiento del 67 %), ¹H RMN (CDCl₃, 500 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 observado C₁₀H₁₃BrN₂O m/z 258,80 (M+H).

La preparación del intermedio (LX) se representa a continuación en el Esquema de Referencia 12.

Etapa 1

Una mezcla de 3-nitropiridin-4-amina (LVII) (10 g, 71,94 mmol) y ácido acético (120 ml) se añadió a un tubo cerrado herméticamente seguido de la adición de NaOAc (29,50 g, 93,52 mmol) y la adición gota a gota de bromo (4,7 ml 359,7 mmol) en agitación. El tubo cerrado herméticamente se calentó a 100 °C durante 28 h hasta que el análisis por 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 EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron para producir 3-bromo-5-nitropiridin-4-amina (LVIII) en forma de un sólido de color amarillo (12 g, 55 mmol, rendimiento del 77%). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ ppm 9,19 (s, 1H), 8,58 (s, 1H); ESIMS observado para C₅H₄BrN₃O₂ m/z 217, 219 (M⁺, M+2).

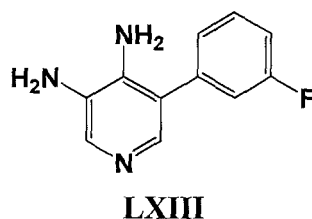
Etapa 2

Una solución de 3-bromo-5-nitropiridin-4-amina (LVIII) (6 g, 26 mmol), ácido piridin-3-ilborónico (3,54 g, 29 mmol), una solución 1 N de Na₂CO₃ (78 ml) y 1,4-dioxano (150 ml) se degasificó con argón tres veces. Se añadió Pd(PPh₃)₂Cl₂ (927 mg, 5 % en mmol) a la reacción y la solución se calentó a reflujo durante 15 h hasta que el análisis por TLC mostró la reacción completa. La reacción se pasó a través de una capa de Celite® y después se concentró a presión reducida. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se recogió en EtOAc. El extracto orgánico se lavó con agua, se secó y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó sobre una columna de gel de sílice (EtOAc al 100% → 2:98 de MeOH:DCM) para dar 5-nitro-3,3'-bipiridin-4-amina (LIX) en forma de un sólido de color amarillo (5 g, 23,1 mmol, rendimiento del 87%). ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz,) δ ppm 9,31 (s, 1H), 8,80-8,79 (m, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,80-7,73 (m, 1H), 7,52-7,48 (m, 1H). ESIMS observado C₁₀H₈N₄O₂ m/z 216,95 (M+H).

Etapa 3

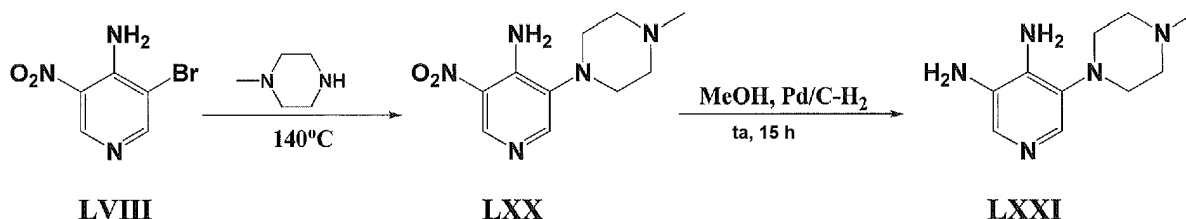
A una solución de 5-nitro-3,3'-bipiridin-4-amina (LIX) (5 g, 23 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió Pd al 10%/C. La solución se purgó con hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 15 h. La suspensión se filtró a través de Celite® y se concentró al vacío para producir 3,3'-bipiridina-4,5-diamina (LX) en forma de un sólido de color blanquecino (3,3 g, 17,7 mmol, rendimiento del 76%). ¹H RMN (DMSO-d₆, 500 MHz,) δ ppm 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 (s a, 2H), 5,31 (s a, 2H). ESIMS observado C₁₀H₁₀N₄ m/z 187,10 (M+H).

El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema 12 anterior.



5-(3-Fluorofenil)piridina-3,4-diamina (LXIII): Sólido de color blanquecino, (rendimiento del 76 %). ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ ppm 4,72 (s, 2H), 5,07 (s, 2H), 7,17-7,23 (m, 3H), 7,44 (s, 1H), 7,48-7,52 (m, 1H), 7,68 (s, 1H); ESIMS observado $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{FN}_3$ m/z 204,1 (M+H).

La preparación del intermedio (LXXI) se representa a continuación en el Esquema 13.



Esquema 13

Etapas 1

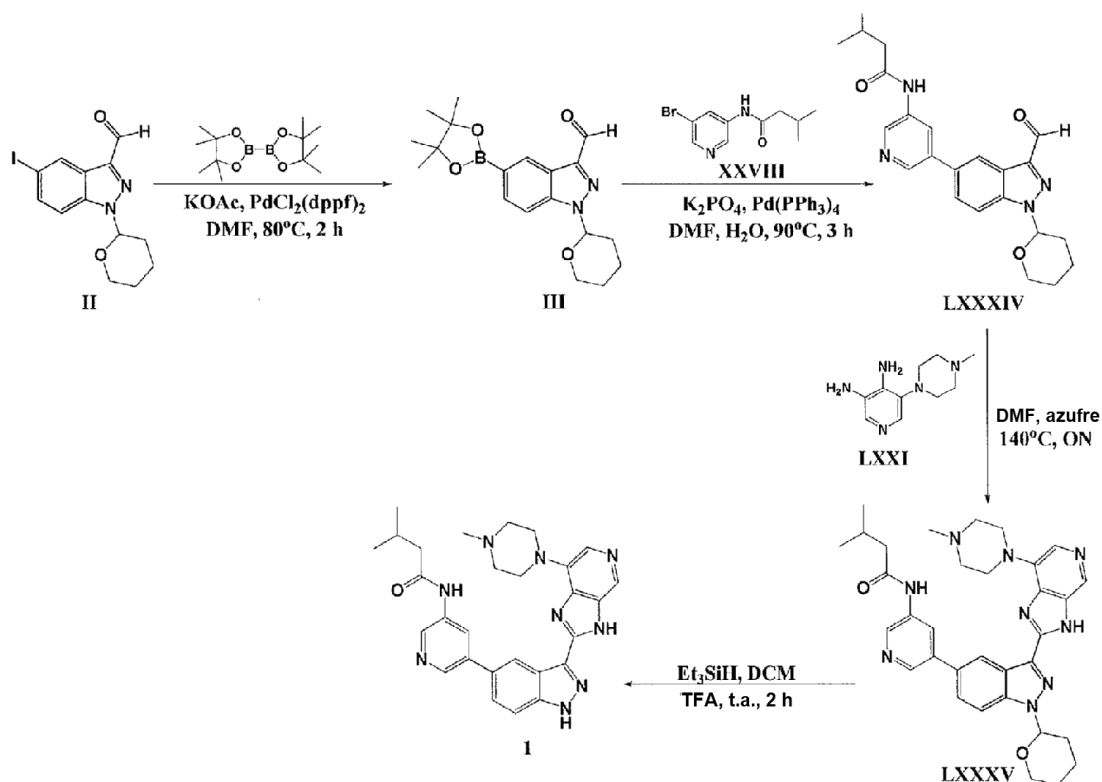
Una solución de 3-bromo-5-nitropiridin-4-amina (LVIII) (618 mg, 2,83 mmol) en 1-metilpiperazina (1 ml, 8,51 mmol) se calentó a 140 °C durante una noche. La reacción se vertió en una mezcla EtOAc/ H_2O ; la capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó sobre una columna de gel de sílice (CHCl_3 al 100 % $\rightarrow$ 3:97 de MeOH(7 N NH_3): CHCl_3) para dar 3-(4-metilpiperazin-1-il)-5-nitropiridin-4-amina (LXX) en forma de un sólido de color amarillo (382 mg, 1,61 mmol, rendimiento del 56,7%). ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz), δ ppm 2,20 (s, 3H), 2,35-2,37 (m, 4H), 4,52-3,54 (m, 4H), 5,96 (s, 1H), 7,42 (s, 2H), 8,78 (s, 1H); ESIMS observado $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2$ m/z 238 (M+H).

Etapas 2

A una solución de 3-(4-metilpiperazin-1-il)-5-nitropiridin-4-amina (LXX) (382 mg, 1,61 mmol) en MeOH (11 ml) se le añadió Pd al 10%/C. La solución se purgó con hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 4 h. La suspensión se filtró a través de Celite® y se concentró al vacío para producir 5-(4-metilpiperazin-1-il)piridina-3,4-diamina (LXXI) en forma de un sólido de color púrpura (330 mg, 1,59 mmol, rendimiento del 99%). ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz): δ 2,18 (s, 3H), 2,34-2,36 (m, 4H), 3,13-3,16 (m, 4H), 3,89 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 5,94 (s, 1H), 7,31 (s, 1H); ESIMS observado $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{N}_5$ m/z 208 (M+H).

Ejemplo 1.

La preparación del Compuesto de referencia (1) se representa a continuación en el Esquema 16.



Esquema 16

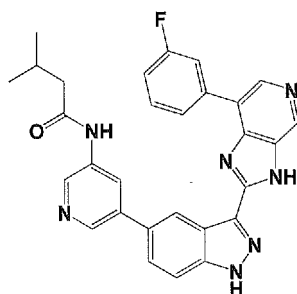
Etapa 1-2

Una solución de 5-yodo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-carbaldehído (II) (498 mg, 1,4 mmol), bis(pinacolato)diboro (426 mg, 1,6 mmol), KOAc (412 mg, 4,2 mmol) y DMF seca (10 ml) se purgó con nitrógeno. Se añadió Pd(dppf)₂Cl₂ (68 mg, 0,08 mmol) a la reacción y se purgó de nuevo con nitrógeno. La solución se calentó a 90 °C durante 2 h. Una vez que el análisis por TLC mostró la desaparición de (II), la solución se enfrió a temperatura ambiente. A esta solución se le añadieron K₃PO₄ (446 mg, 2,1 mmol), N-(5-bromopiridin-3-il)-3-metilbutanamida (XXVIII) (358 mg, 1,4 mmol), Pd(PPh₃)₄ (48 mg, 0,042 mmol) y agua (2 ml). La solución se purgó con nitrógeno y se calentó a 90 °C durante 4 h. La reacción se pasó a través de una capa de Celite® y después se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en agua, se soncó, se filtró y se secó. El producto en bruto se purificó sobre una columna de gel de sílice (DCM al 100% → 3:97 de MeOH:DCM) para dar N-(5-(3-formil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)piridin-3-il)-3-metilbutanamida (LXXXIV) en forma de un sólido de color blanquecino (239 mg, 0,59 mmol, rendimiento del 42 %). ¹H RMN (DMSO-d₆, 500 MHz) δ ppm 0,96 (d, 6H), 1,60-1,67 (m, 1H), 1,75-1,84 (m, 1H), 2,05-2,15 (m, 3H), 2,26 (d, 2H), 2,39-2,47 (m, 1H), 3,80-3,86 (m, 1H), 3,89-3,93 (m, 1H), 6,13 (dd, 1H), 7,91 (dd, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,81 (d, 1H), 10,23 (s, 1H); ESIMS observado C₂₃H₂₆N₄O₃ m/z 407,3 (M+H).

Etapa 3-4

Una solución de N-(5-(3-formil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)piridin-3-il)-3-metilbutanamida (LXXXIV) (52 mg, 0,127 mmol), 5-(4-metilpiperazin-1-il)piridina-3,4-diamina (LXXI) (29 mg, 0,13 mmol) y azufre (45 mg, 0,13 mmol) en DMF seca (10 ml) se calentó a 140 °C durante una noche. La reacción se enfrió y se evaporó al vacío. El residuo viscoso se secó durante una noche al vacío. El sólido se lavó con agua fría y se seca al vacío. El producto en bruto (LXXXV) se disolvió en DCM (5 ml) seguido de Et₃SiH (48 µl, 0,30 mmol) y la adición lenta de TFA (2,5 ml). La reacción se agitó hasta que el análisis por TLC (MeOH al 10 %/DCM) mostró que la reacción estaba completa. La reacción se evaporó al vacío y el residuo se trató con agua, se soncó y después se basificó con amoníaco ac. Los sólidos se filtraron, se lavaron con agua fría y se secaron. El producto en bruto se calentó en EtOAc y se filtró caliente para retirar las impurezas. La solución de EtOAc caliente se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente y se filtró para dar 3-metil-N-(5-(3-(7-(4-metilpiperazin-1-il)-3H-imidazo [4,5-c]piridin-2-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)piridin-3-il)butanamida 1 en forma de un sólido de color rosa (36 mg, 0,071 mmol, rendimiento del 59%). ¹H RMN (DMSO-d₆, 500 MHz) δ ppm 0,97 (d, 6H), 2,13 (m, 1H), 2,27 (m, 4H), 3,45 (m, 4H), 6,70 (s, 1H), 7,79 (dd, 2H), 8,36 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 12,97 (s, 1H), 13,82 (s, 1H); ESIMS observado para C₂₈H₃₁N₉O m/z 510,5 (M+H).

El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo de Referencia 1 anterior.



10

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

Sólido de color blanco (rendimiento del 98 %). ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ ppm 0,98 (d, 6H), 2,13 (m, 1H), 2,28 (d, 2H), 7,24 (t, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,84 (dd, 2H), 8,27 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,77 (s, 2H), 8,87 (d, 2H), 10,23 (s, 1H), 13,81 (s a, 1H), 14,05 (s, 1H); ESIMS observado $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{FN}_7\text{O}$ m/z 506,1 (M+H).

Ejemplo 2.

Los compuestos sintetizados anteriormente se cribaron utilizando el procedimiento de ensayo para la actividad de Wnt que se describe más adelante.

Las líneas de células indicadoras pueden generarse mediante transducción estable de las células de las líneas de células de cáncer (por ejemplo, cáncer de colon) con una construcción lentiviral que incluye un promotor sensible a wnt que conduce a la expresión del gen de luciferasa de luciérnaga.

Se pueden elaborar construcciones lentivirales en las que el promotor SP5, un promotor que tiene ocho sitios de unión a TCF/LEF derivado del promotor SP5, se une aguas arriba del gen de luciferasa de luciérnaga. Las construcciones lentivirales también pueden incluir un gen de resistencia a hidromicina, en la forma de un marcador seleccionable. La construcción del promotor SP5 puede utilizarse para transducir células SW480, una línea de células de cáncer de colon que tiene un gen APC mutado que genera una proteína APC truncada que conduce a la acumulación desregulada de β -catenina. Se puede generar una línea celular de control utilizando otra construcción lentiviral que contiene el gen de luciferasa bajo el control del promotor SV40, el cual no requiere β -catenina para la activación.

Las células SW480 cultivadas que contienen una construcción indicadora se pueden distribuir en aproximadamente 10.000 células por pocillo en placas multipocillo de 384 pocillos. Posteriormente, se pueden añadir a los pocillos, los compuestos de una biblioteca de compuestos de molécula pequeña en diluciones semilogarítmicas utilizando una concentración superior de tres micromolares. Una serie de los pocillos de control para cada tipo celular, recibe únicamente tampón y disolvente del compuesto. Veinticuatro horas después de la adición del compuesto, se puede ensayar la actividad indicadora 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 para las células tratadas únicamente con DMSO, y posteriormente las actividades normalizadas se utilizan en los cálculos de CI_{50} . La Tabla 2 muestra la actividad de los análogos de indazol seleccionados.

Tabla 2.

Compuesto	Inhibición de Wnt (μM)	Compuesto	Inhibición de Wnt (μM)	Compuesto	Inhibición de Wnt (μM)
10	0,0034 - 0,009				

Ejemplo 3.

La preparación de una suspensión parenteral con un compuesto de la fórmula anterior para el tratamiento de enfermedades óseas/de cartílago.

Tabla 3. Solubilidad aproximada de un compuesto de la fórmula anterior

Media	Solubilidad (µg/ml)
HCl 0,01 N	5
HCl 0,1 N	150
PBS 10 mM pH 7,4	<0,05
PBS/CMC al 0,5 %/Tween80 al 0,05 %	0,3
PEG 400	8500
Propilenglicol	3700
EtOH	4500
Acetato de etilo	80
DCM	35
Captex 300 C8/C10 Triglicérido	50

La absorción de vapor dinámica muestra que se absorbe hasta el 17,2 % de agua, lo que muestra la higroscopicidad de un compuesto de la fórmula anterior.

Tabla 4. Resultados de la calorimetría de barrido diferencial para un compuesto de la fórmula anterior

Muestra	Deshidratación	Cambio polimórfico	Fusión
API anhidro	N/A	282,7 °C y 17,4 J/g	361 °C y 128, 3 J/g
API hidratado	101 °C y 309 J/g	283,7 °C y 13,6 J/g	363 °C y 117,9 J/g

La preparación de una suspensión de 220 µg/ml en CMC al 0,5 %/tween 80 al 0,05 % comienza suministrando 597 g ± 1 g de Gibco 1X PBS en la botella de vidrio de 1 l. Utilizando una jeringa estéril de 1 ml, se miden 0,3 ml de Tween 80. En un recipiente de peso, se pesaron 3 g ± 0,1 g de carboximetil celulosa 7LXF PH (CMC). Se comienza mezclando la solución de Tween80/PBS y se salpica lentamente CMC en la botella de 1 l que contiene la mezcla de PBS/Tween (aumentar la velocidad de mezcla, según sea necesario). Una vez que se dispersa visualmente y el polímero se hidrata, se inicia el calentamiento del recipiente en una placa de calentamiento para promover la inversión de fase (turbiedad). Una vez que la solución se siente fría al tacto, se filtran 120 ml de NLT en la botella de vidrio de 250 ml. Se pesan 27 mg de un compuesto de la fórmula anterior y se suspenden mediante mezcla con la ayuda de 120 g de una solución de CMC/tween filtrada estéril. Se llenan 2 ml de frascos de vidrio Schott y tapones recubiertos Flurotec de 13 mm (West Pharma) y los frascos se someten a autoclave a una temperatura de 260 °F (126,6 °C) para NLT durante 25 minutos. Se realizó la medida del tamaño de partícula (Tabla 4) después del autoclave utilizando Horiba L-950.

Tabla 5.

	D(v, 0,1)	D(v, 0,5)	D(v, 0,9)
220 µg/ml de suspensión (autoclave)	1,5 µm	2,8 µm	4,9 µm

Tabla 6.

	Osmolalidad	pH	Viscosa	% de pureza (HPLC)	Concentración (HPLC)
220 µg/ml de suspensión (autoclave)	308 mOsm/kg	7,3	2,3 cP	99,0	226 µg/ml

Ejemplo 4.

Preparación de una preparación parenteral con un compuesto de la fórmula anterior.

Se pesaron 10 mg de un compuesto de la fórmula anterior (o su sal) y se disolvieron con la ayuda de 10 ml de propilenglicol (grado USP), utilizando técnicas asépticas, la solución se filtró en forma estéril utilizando un filtro de jeringa millex GP en un recipiente de vidrio estéril (tipo II). Antes de la administración parenteral, se añadieron 10 ml de la solución anterior en propilenglicol a un frasco que contenía 90 ml de agua estéril, se mezcló bien.

Ejemplo 5.

La preparación de una suspensión para inyección intravítrea con un compuesto de la fórmula anterior.

Se pesaron 10 mg del compuesto micronizado de la fórmula anterior (tamaño de partícula promedio de 5 µm) y se añadió lentamente mientras se mezcló a 100 ml de una solución de carboximetil celulosa al 0,5 % (Aqualon 7LXF) y

tween 80 HP-LQ-MH al 0,05 % (Croda) se disolvió en PBS (Gibco, pH 7,4). La suspensión final se carga en frascos de vidrio de 2 ml y se esteriliza en forma terminal mediante autoclave.

También se contempla la esterilización con calor del compuesto micronizado de la fórmula anterior, y la mezcla aséptica con la solución filtrada estéril de carboximetil celulosa al 0,5 % (Aqualon 7LXF) y tween 80 HP-LQ-MH al 0,05 % (Croda) disuelto en PBS (Gibco, pH 7,4).

La administración se realizó utilizando una aguja 30G y un volumen de aproximadamente 50 µl para la inyección intravítrea en conejos, la presencia del fármaco en la parte anterior del ojo (coroide/retina) se confirmó mediante análisis por LC/MS después de la extracción utilizando una solución de acetonitrilo/ácido fórmico.

Ejemplo 6.

Composición para inyección intratimpánica con un compuesto de la fórmula anterior.

Se pesaron 10 mg de un compuesto de la fórmula anterior y se disolvieron con la ayuda de 100 ml de propilenglicol (grado USP), utilizando técnicas asépticas, la solución se filtró en forma estéril utilizando un filtro de jeringa millex GP en un recipiente de vidrio estéril (tipo II). Antes de la administración parenteral, se añadieron 10 ml de la solución anterior en propilenglicol a un frasco que contenía 90 ml de agua estéril, se mezcló bien.

La administración se realiza usando una aguja de 25 G y un volumen de aproximadamente 200 µl para la inyección intratimpánica en la membrana de ventana redonda.

Ejemplo 7.

Preparación de una composición para administración pulmonar con un compuesto de la fórmula anterior para el tratamiento de fibrosis pulmonar.

Se pesaron 100 mg de un compuesto de la fórmula anterior (o su sal) y se añadió lentamente mientras se mezcló con 100 ml de solución de dextrosa al 1,5 % (o lactosa) + tiloxapol al 0,05 %. La solución final se filtró de forma estéril para obtener una solución utilizando un filtro de jeringa millex GP.

La administración se realiza utilizando un nebulizador de chorro (Pari LC plus) o un nebulizador de aerodosis.

Los ratones C57/B16 se dosificaron durante 30 minutos a través de una cámara únicamente de nariz (CH technology) a un caudal de 15 LPM, la distribución del tamaño de partícula y la dosis se midió mediante un impactador de 7 etapas (1 LPM) colocado en uno de los puertos. Se obtuvo un tamaño de partícula en aerosol promedio de 1,2 µm con un GSD de 1,8 µm, y una tasa de dosificación de 1,8 µM/min/ratón.

Tabla 7.

Concentraciones de un compuesto de la fórmula anterior en ratones (C57/B16)			
Inhalación	Conc. (ng/ml)		
Punto temporal (h)	Plasma	PUlmon	Relación
0,25	188	12600	67
2	132	7510	57
6	29,9	5225	175
23	453	2945	7

Se nebulizó una formulación diluida de 0,5 mg/ml del compuesto de la fórmula anterior durante 10 y 30 minutos a ratones C57/b16 (animales con fibrosis pulmonar inducida por bleomicina mediante la administración de bleomicina mediante administración intratraqueal), el compuesto de la fórmula anterior se administró mediante una cámara únicamente de nariz (CH technology) a un caudal de 20 LPM al día durante 14 días. Al final de los 14 días, los animales se ensayaron para determinar los niveles de MMP-7 y los pulmones se calificaron utilizando el sistema de calificación de Ashcroft para evaluar la fibrosis pulmonar.

Tabla 8.

Tratamiento	Clasificación de Ashcroft	Niveles de MMP-7 (ng/ml)
PBS/sin dosis	0,25	10
Bleomicina/vehículo	3,04	13,6
Bleomicina/Aerosol durante 10 min del compuesto	3,52	10,7
Bleomicina/Aerosol durante 30 min del compuesto	2,08	9,4

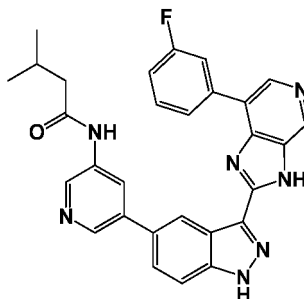
Ejemplo 8.

Preparación de una suspensión del material de elución de fármaco con un compuesto de la fórmula anterior.

- 5 Solución 1 (activo que contiene PLGA): Se pesaron 425 mg de PLGA 50:50 (PLGA 0,55-0,75, Lactel B6010-2P) + 4,5 mg de un compuesto de la fórmula anterior + 4 ml de diclorometano, se mezclaron bien para su disolución.
- Solución 2 (solución de PVA al 1 %): Se añaden 40 ml de agua DI, después se añaden 413 mg de alcohol polivinílico (Sigma, hidrolizado al 87-89 %, PN 363170-25), se mezclaron hasta disolverse, posteriormente se
- 10 filtraron en forma estéril a través de un filtro de jeringa PES de 0,22 μ (Millipore Millex GP).
- Formación de micropartículas de PLGA: Se añaden 20 ml de la solución 2 en un recipiente estéril limpio, mientras se mezcló (mezclado de alta velocidad) añadiendo lentamente a la solución 2, los 4 ml de la solución 1.
- 15 El término "que comprende", como se utiliza en el presente documento, es sinónimo de "incluir", "contener" y "caracterizado por", y es inclusivo o de extremo abierto y no excluye elementos o etapas de métodos adicionales que se hayan mencionado.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula:



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad seleccionado de: retinopatía diabética, fibrosis pulmonar, artritis reumatoide, escleroderma, una infección micótica o vírica, una enfermedad ósea o del cartilago, enfermedad de Alzheimer, osteoartritis y enfermedad pulmonar.

15

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad genética por mutaciones en los componentes de señalización de Wnt, en el que la enfermedad genética se selecciona entre: poliposis cólica, síndrome de osteoporosis-pseudoglioma, vitreorretinopatía exudativa familiar, angiogénesis retiniana, enfermedad coronaria temprana, síndrome de tetra-amelia, regresión del conducto Müllerian y virilización, síndrome de SERKAL, diabetes mellitus tipo 2, síndrome de Fuhrmann, síndrome de focomelia de Al-Awadi/Raas-Rothschild/Schinzal, displasia odonto-ónico-dérmica, obesidad, malformación de manos/pies partidos, síndrome de duplicación caudal, agénesis dental, tumor de Wilms, displasia esquelética, hipoplasia dérmica focal, anoniquia recesiva autosómica, defectos del tubo neural, síndrome de alfa-talasemia (ATRX), síndrome X frágil, síndrome de ICF, síndrome de Angelman, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Beckwith-Wiedemann y síndrome de Rett.

20

25

5. El compuesto para su uso de la reivindicación 3, en el que el trastorno o enfermedad es osteoartritis.