

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 645 689**

51 Int. Cl.:

A61K 31/505 (2006.01)

A61K 31/513 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.05.2009 PCT/US2009/044918**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.11.2009 WO09143389**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.05.2009 E 09751617 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.09.2017 EP 2300013**

54 Título: **Derivados de fósforo como inhibidores de quinazas**

30 Prioridad:

31.07.2008 US 137490 P

13.08.2008 US 188796 P

21.05.2008 US 128317 P

23.09.2008 US 192938 P

23.09.2008 US 192964 P

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

07.12.2017

73 Titular/es:

ARIAD PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)

40 Landsdowne Street

Cambridge, MA 02139, US

72 Inventor/es:

WANG, YIHAN;

HUANG, WEI-SHENG;

LIU, SHUANGYING;

SHAKESPEARE, WILLIAM, C.;

THOMAS, R., MATHEW;

QI, JIWEI;

LI, FENG;

ZHU, XIAOTIAN;

KOHLMANN, ANNA;

DALGARNO, DAVID, C.;

ROMERO, JAN, ANTOINETTE, C. y

ZOU, DONG

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 645 689 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

Derivados de fósforo como inhibidores de quinasas

Antecedentes de la invención

5 Las proteínas quinasas representan una gran familia de proteínas que desempeñan un papel crucial en la regulación de una amplia diversidad de procesos celulares y mantienen el control sobre la función celular. Una lista parcial, no limitante, de tales quinasas incluye ALK, abl, Akt, bcr-abl, Blk, Brk, c-kit, c-met, c-src, CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9, CDK10, bRaf, cRaf1, CSK, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, Erk, Pak, fes, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, Fgr, flt-1, flt-3, Fps, Frk, Fyn, Hck, IGF-1R, INS-R, Jak1, Jak2, Jak3, KDR, Lck, Lyn, FAK, MEK, p38, PDGFR, PIK, PKC, PYK2, ros, tie, tie2, Pim-1, PI3k, TRK y Zap70. La actividad anormal de las

10 proteínas quinasas se ha relacionado con varios trastornos, que varían desde enfermedades no mortales, tales como la psoriasis, hasta enfermedades extremadamente graves, tales como el cáncer.

En vista de este gran número de proteínas quinasas y la multitud de enfermedades relacionadas con las proteínas quinasas, siempre existe la necesidad de proporcionar nuevas clases de compuestos con una selectividad incrementada que sean útiles como inhibidores de proteínas quinasas, y por lo tanto útiles en el tratamiento de las

15 enfermedades relacionadas con las proteínas tirosina quinasas.

El documento WO 2004/080980 describe 2,4-di(fenilamino)pirimidinas útiles en el tratamiento de trastornos neoplásicos, inflamatorios y trastornos del sistema inmunitario. Un compuesto descrito en esta publicación también se describe como el compuesto NVP-TAE684 en *PNAS*, vol. 104, nº 1, 2007, 270-275.

La invención se refiere a una familia nueva de compuestos de fósforo y a su uso en el tratamiento de cánceres y otras enfermedades.

20

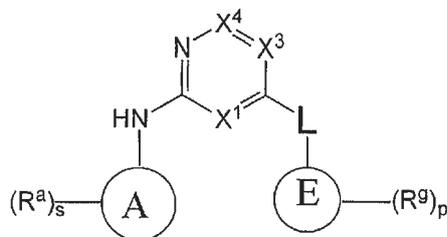
Descripción de la invención

1. Descripción general de los compuestos de la invención

Los compuestos de la invención pueden tener una gran variedad de actividades biológicas y farmacológicas útiles, que permiten su uso en composiciones farmacéuticas y métodos para tratar el cáncer (que incluye linfomas, tumores sólidos y leucemias, entre otros cánceres), que incluye, también entre otros, casos avanzados y casos que son resistentes a otro u otros tratamientos.

25

La invención proporciona compuestos de Fórmula VIa:



en la que

30 X¹ es N;

X³ es CR^d;

X⁴ es CR^e;

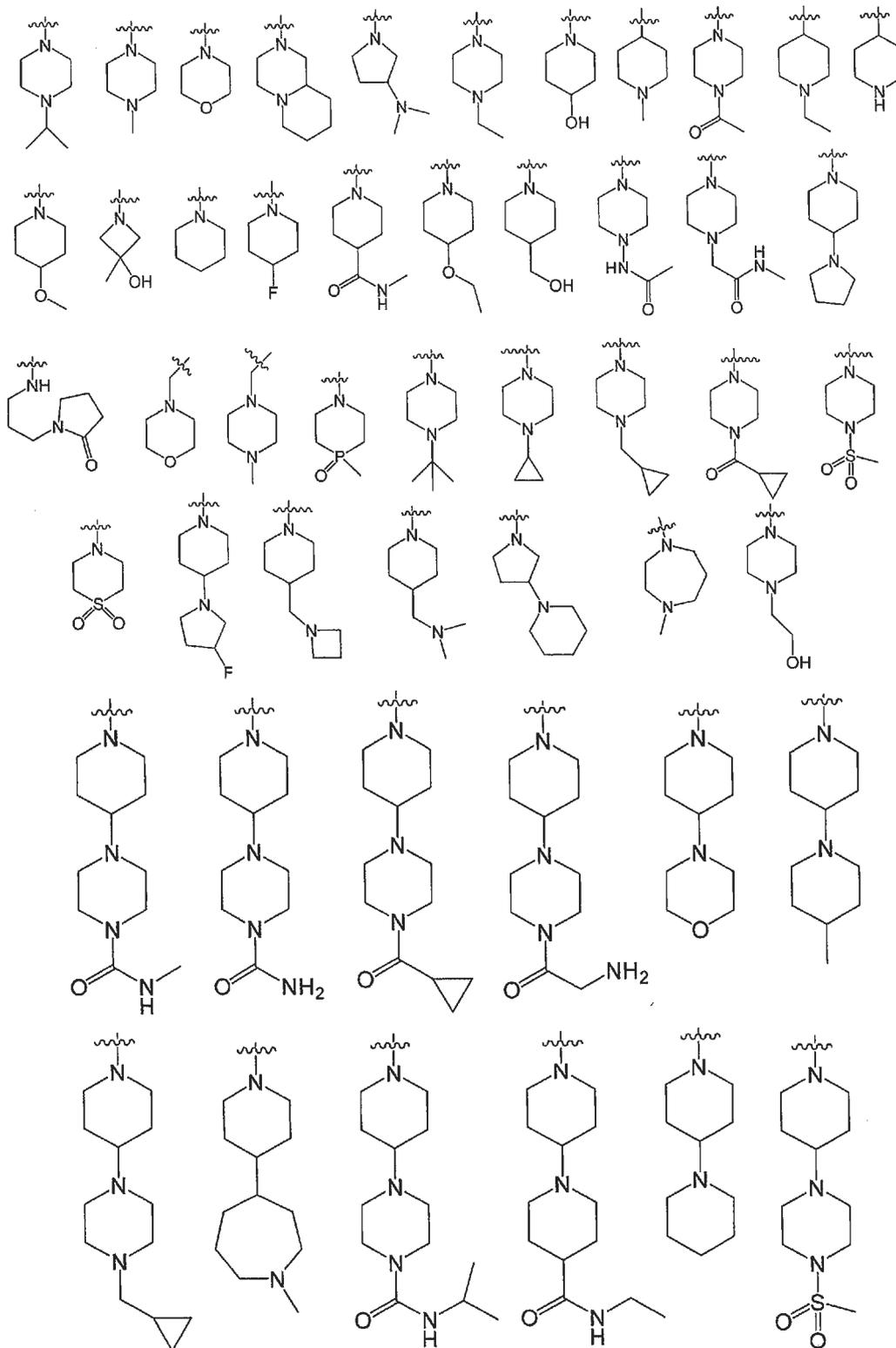
el Anillo A y el Anillo E son cada uno anillos fenilo;

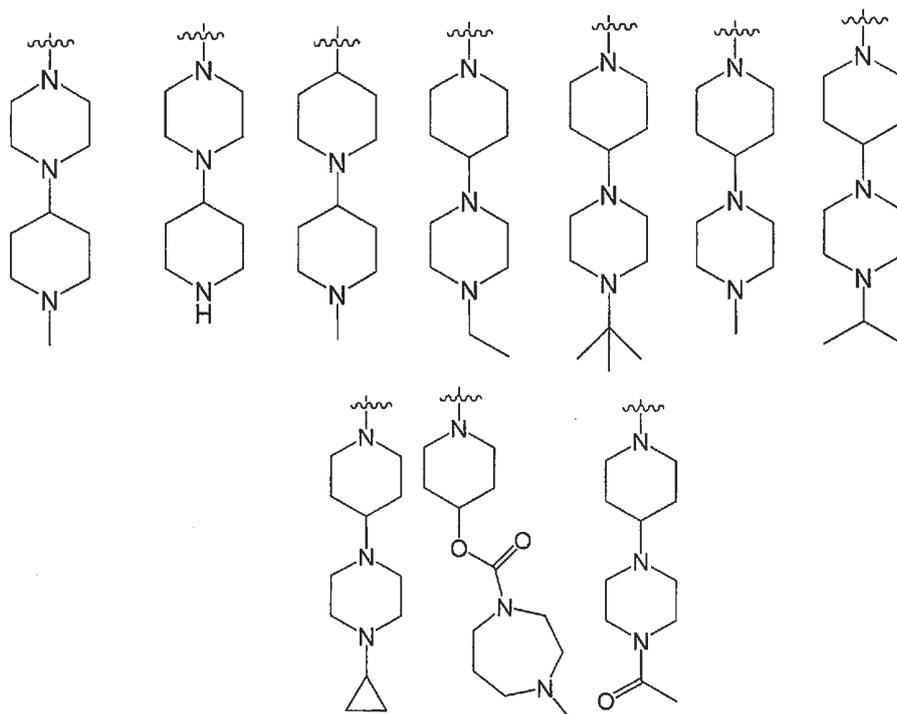
35 cada caso de R^a, R^b, R^d, R^e, y R^g se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, -R¹, -OR², -O-NR¹R², -NR¹R², -NR¹-NR¹R², -NR¹-OR², -C(O)YR², -OC(O)YR², -NR¹C(O)YR², -SC(O)YR², -NR¹C(=S)YR², -OC(=S)YR², -C(=S)YR², -YC(=NR¹)YR², -YC(=N-OR¹)YR², -YC(=N-NR¹R²)YR², -YP(=O)(YR³)(YR³), -Si(R^{3a})₃, -NR¹SO₂R², -S(O)_rR², -SO₂NR¹R² y -NR¹SO₂NR¹R²; o, de manera alternativa, cada R^a y R^g también puede ser o incluir un resto seleccionado independientemente, -P(=O)(R³)₂ o un sistema de anillos que contiene el resto -P(=O)(R³)- como miembro del anillo;

40 o, de manera alternativa, dos restos R^a adyacentes pueden formar, con los átomos a los que están unidos, un anillo condensado, de 5, 6 o 7 miembros, saturado, parcialmente saturado o insaturado, que contiene 0-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S(O), y que puede albergar hasta cuatro sustituyentes;

al menos uno de R^a y R^g es o contiene un resto -P(=O)(R³)₂ o un sistema de anillos que contiene el resto -P(=O)(R³)- como miembro del anillo;

al menos un R^a se selecciona de lo siguiente:





el Anillo A que contiene opcionalmente hasta dos restos R^a adicionales;

el Anillo E contiene un resto R^g que es un resto $-P(=O)(R^3)_2$ en orto, meta o para, y contiene opcionalmente hasta dos restos R^g adicionales;

- 5 L es NH;
 r es 0, 1 o 2;
 s es 1, 2 o 3;
 p es 1, 2 o 3;
 cada caso de Y es independientemente un enlace, -O-, -S- o $-NR^1-$;
- 10 cada caso de R^1 y R^2 es independientemente H o un resto alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroalquilo, heterocíclico o heteroarilo;
 cada caso de R^3 es independientemente un resto alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroalquilo, heterocíclico o heteroarilo, o dos restos R^3 adyacentes se combinan para formar un sistema de anillos que incluye un átomo de fósforo;
- 15 cada caso de R^{3a} se selecciona independientemente de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroalquilo, heterocíclico, y heteroarilo;
 de manera alternativa, cada resto NR^1R^2 puede ser un anillo de 5, 6 o 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado, que puede estar sustituido opcionalmente y que contiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S(O);
- 20 los grupos alquilo tienen de 1 a 8 átomos de carbono;
 los grupos alquenilo tienen de 2 a 8 átomos de carbono;
 los grupos alquinilo tienen de 2 a 8 átomos de carbono;
 los grupos cicloalquilo tienen de 3 a 13 átomos de carbono;
 los grupos cicloalquenilo tienen de 3 a 13 átomos de carbono;
- 25 los grupos cicloalquinilo tienen de 5 a 13 átomos de carbono;

los grupos heteroalquilo son un grupo alquilo, alqueno, o alquino ramificados o sin ramificar que tienen de 1 a 7 átomos de carbono además de 1, 2, 3, o 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O, S y P;

los grupos arilo son grupos de anillos aromáticos que tienen de 6 a 14 átomos en el anillo;

- 5 los grupos heteroarilo son restos aromáticos heterocíclicos que tienen de 5 a 14 átomos en el anillo que comprenden uno o más anillos;

los grupos heterocíclicos son sistemas de anillos no aromáticos que tienen de 5 a 14 átomos en el anillo en 1, 2 o 3 anillos, en los que 1 a 4 carbonos del anillo están sustituidos cada uno por heteroátomos seleccionados de N, O o S;

- 10 cada uno de los restos alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, heteroalquilo, arilo, heteroarilo y heterocíclicos no aromáticos anteriores está sustituido opcionalmente;

- 15 los sustituyentes opcionales en el átomo de carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo se seleccionan de halógeno (F, Cl, Br o I), alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, -CN, -R¹, -OR², -S(O)_rR² (en el que r es un número entero de 0, 1 o 2), -SO₂NR¹R², -NR¹R², -O-NR¹R², -NR¹-NR¹R², -(CO)YR², -O(CO)YR², -NR¹(CO)YR², -S(CO)YR², -NR¹C(=S)YR², -OC(=S)YR², -C(=S)YR², -YC(=NR¹)YR², -YC(=N-OR¹)YR², -YC(=N-NR¹R²)YR², -COCOR², -COMCOR² (en el que M es un grupo alquilo de 1-6 carbonos), -YP(=O)(YR³)(YR³), -Si(R^{3a})₃, -NO₂, -NR¹SO₂R² y -NR¹SO₂NR¹R²;

- 20 los sustituyentes opcionales en el grupo alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino o heterocíclico no aromático se seleccionan de halógeno (F, Cl, Br o I), alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, -CN, -R¹, -OR², -S(O)_rR² (en el que r es un número entero de 0, 1 o 2), -SO₂NR¹R², -NR¹R², -O-NR¹R², -NR¹-NR¹R², -(CO)YR², -O(CO)YR², -NR¹(CO)YR², -S(CO)YR², -NR¹C(=S)YR², -OC(=S)YR², -C(=S)YR², -YC(=NR¹)YR², -YC(=N-OR¹)YR², -YC(=N-NR¹R²)YR², -COCOR², -COMCOR² (en el que M es un grupo alquilo de 1-6 carbonos), -YP(=O)(YR³)(YR³), -Si(R^{3a})₃, -NO₂, -NR¹SO₂R² y -NR¹SO₂NR¹R²;

- 25 y (en un átomo de carbono saturado) =O, =S, =NH, =NNR²R³, =NNHC(O)R², =NNHCO₂R², o =NNHSO₂R², en los que R² y R³ en cada caso se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, heteroalquilo, arilo, heteroarilo y heterocíclico;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En ciertas realizaciones específicas de los compuestos de Fórmula VIA, R^d se selecciona de Cl, F, alquilo C1-C4, trihaloalquilo, cicloalquilo, alqueno C2-C4, y alquino. En tales realizaciones, Cl, F, Me y ciclopropilo son de interés particular.

- 30 Los compuestos de Fórmula VIA de interés particular, en general y que incluyen las realizaciones individuales descritas anteriormente, incluyen aquellos en los que cada uno de los sustituyentes adicionales R^a se seleccionan independientemente de halógeno, -R¹, -OR², -NR¹R² y -P(=O)(R³)₂, en los que cada resto R¹ y R² puede estar sustituido adicionalmente o sin sustituir. En ciertas realizaciones, los compuestos incluyen al menos un sustituyente adicional R^a que es -OR², y R² se selecciona de alquilo C1-C6, alqueno C2-C6 y alquino C2-C6. En tales casos, como se ilustra en los compuestos mostrados en la presente memoria, a menudo se eligen MeO-, EtO- e iPrO- como resto R^a.

- 40 Los compuestos de Fórmula VIA, en general y que incluyen las realizaciones individuales descritas hasta ahora, también incluyen compuestos que tienen al menos un sustituyente adicional R^a que es un resto heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros, unido al Anillo A directamente o mediante un enlace éter, y que puede estar sustituido adicionalmente con 1 - 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno -CN, -NO₂, -R¹, -OR², -O-NR¹R², -NR¹R², -NR¹-NR¹R², -NR¹-OR², -C(O)YR², -OC(O)YR², -NR¹C(O)YR², -SC(O)YR², -NR¹C(=S)YR², -OC(=S)YR², -C(=S)YR², -YC(=NR¹)YR², -YC(=N-OR¹)YR², -YC(=N-NR¹R²)YR², -YP(=O)(YR³)(YR³), -Si(R^{3a})₃, -NR¹SO₂R², -S(O)₁R², -SO₂NR¹R² y -NR¹SO₂NR¹R²; en los que cada Y es independientemente un enlace, -O-, -S- o NR¹.

- 45 Los compuestos de Fórmula VIA, en general y, de nuevo, que incluyen las realizaciones individuales descritas hasta ahora, también incluyen compuestos de Fórmula VIA en los que al menos uno de los sustituyentes adicionales R^a es o alberga un resto -P(=O)(R³)₂, en el que R³ es un alquilo C1-C4.

- 50 Los compuestos de Fórmula VIA, en general y, de nuevo, que incluyen las realizaciones descritas hasta ahora, también incluyen las realizaciones de la Fórmula VIA, en la que cada uno de los R⁹ adicionales se selecciona independientemente de halógeno, -R¹, -OR², -S(O)_rR² y -P(=O)(R³)₂. En ciertas realizaciones, el Anillo E contiene al menos un resto R⁹ en la posición orto respecto del átomo del anillo unido a L. En otras realizaciones, ese resto R⁹ está en la posición meta respecto del átomo del anillo unido a L, e incluso en otras realizaciones, ese resto R⁹ está en la posición para respecto del átomo del anillo unido a L.

La realización de los compuestos de fórmula VIA, en general y, de nuevo, que incluyen las realizaciones individuales

descritas hasta ahora, también incluyen los compuestos en los que el grupo $-P(=O)(R^3)_2$ se selecciona de $-P(=O)(CH_3)_2$ y $-P(=O)(CH_2CH_3)_2$.

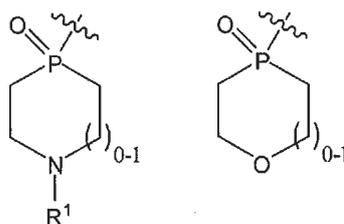
En los compuestos de la invención, el Anillo A es un grupo fenilo sustituido con 1-3 restos R^a .

- 5 En otra realización de cualquiera de las clases y subclases anteriores de compuestos, cada R^a adicional se selecciona de halógeno, $-P(=O)(R^3)_2$, $-R^1$, $-OR^2$, $-NR^1R^2$, $-NR^1C(O)R^2$, $-NR^1C(O)NR^2$, $-C(O)NR^1R^2$, $-C(O)OR^1$, $-SO_2NR^1R^2$, $-SO_2R^1$, y $-NR^1SO_2R^2$.

- 10 Otra subclase de interés son los compuestos de la realización anterior en los que cada R^a adicional es $-P(=O)(alquilo)_2$, alquilo, alquinilo, halógeno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-O$ -alquilo (es decir: OMe y similares), $-CN$, $-C(O)NH$ -alquilo, $-C(O)NH$ -arilo, $-C(O)NH$ -heterociclilo, $-OH$, $-NR^1R^2$, $NHS(O)_2$ -alquilo, $-NHS(O)_2$ -arilo. Los ejemplos no limitantes de cada R^a adicional incluyen $-(CH_2)_mP(=O)(Me)_2$, $-(CH_2)_mP(=O)(Et)_2$, $-F$, $-Cl$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-(CH_2)_yC(=O)NR^1R^2$, $-(CH_2)_yC(=O)arilo$, $-SO_2NR^1R^2$, $-NHSO_2R^1$, alquilo inferior, $-(CH_2)_yC(=O)heteroarilo$, $-(CH_2)_yC(=O)heterociclilo$, $-(CH_2)_yNHC(=O)R^2$, $-(CH_2)_yNR^1R^2$, $-(CH_2)_yOR^2$, $-(CH_2)_ySR^2$, $-(CH_2)_yheterociclilo$, $-(CH_2)_y$ arilo, $-(CH_2)_y$ heteroarilo, $-NH$ -arilo, $-NH$ -heteroarilo, $-NH$ -heterociclilo, en los que y y m se seleccionan independientemente de 0, 1, 2, 3 y 4.

- 15 En otra realización de cualquiera de las clases y subclases anteriores de compuestos, cada R^a adicional se selecciona de $-P(=O)(alquilo)_2$, $-(CH_2)_{1-2}P(=O)(alquilo)_2$, $-O$ -alquilo inferior (p.ej. OMe), alquilo inferior (p.ej. metilo y etilo), halógeno, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CN$, $-NH$ (alquilo), alqueno, y alquinilo (p.ej. acetileno).

- 20 En cualquiera de las clases y subclases anteriores de compuestos, el o cada R^a adicional se puede seleccionar de $-(CH_2)_m-P(=O)(R^3)_2$, $-(CH_2)_m-NR^1-P(=O)(R^3)_2$, $-(CH_2)_m-O-P(=O)(R^3)_2$, $-(CH_2)_m-NR^1-(CH_2)_m-P(=O)(R^3)_2$, $-(CH_2)_m-NR^1C(O)O-(CH_2)_m-P(=O)(R^3)_2$, y $-(CH_2)_m-C(O)NR^1-(CH_2)_m-P(=O)(R^3)_2$, en los que m es 0, 1, 2, 3 o 4. De manera alternativa, el o cada R^a adicional puede ser un resto de una de las fórmulas siguientes:



- 25 Para estas clases y otras clases y subclases de la invención, los compuestos de interés incluyen, entre otros, los compuestos en los que uno de los o cada R^a adicional es o contiene $-P(=O)(R^3)_3$. Los ejemplos de R^a que contienen $-P(=O)(R^3)_2$ incluyen, sin limitación, $-(CH_2)_m-P(=O)(R^3)_2$, $-(CH_2)_m-NR^1-P(=O)(R^3)_2$, $-(CH_2)_m-P(=O)(R^3)_2$, $-(CH_2)_m-NR^1-(CH_2)_m-P(=O)(R^3)_2$, $-(CH_2)_m-NR^1C(O)O-(CH_2)_m-P(=O)(R^3)_2$, $-(CH_2)_m-C(O)NR^1-(CH_2)_m-P(=O)(R^3)_2$, en los que m es 0, 1, 2, 3 o 4 y las estructuras cíclicas que contienen $-P(=O)$ como se representaron anteriormente.

- 30 Otros compuestos de interés incluyen, entre otros, los compuestos de Fórmula VIa, en los que R^d se selecciona de H, halógeno (es decir, Cloro, Fluoro, Bromo), $-CF_3$, grupo alquilo inferior sustituido opcionalmente (p.ej. Metilo, Etilo, Isopropilo, Ciclopropilo), $-CN$, acetileno sustituido opcionalmente, $-NO_2$, $-O$ -alquilo, $-S$ -alquilo, $-C(=O)$ alquilo, $-NH$ -alquilo y $-C(=O)N$ (alquilo)₂. Son de interés adicional los compuestos de esta clase en los que R^d es halógeno o CF_3 .

- 35 Otros compuestos de interés incluyen, entre otros, los compuestos de Fórmula VIA en los que R^e se selecciona de halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-R^1$, $-OR^2$, $-O-NR^1R^2$, $-C(O)YR^2$, $-OC(O)YR^2$, $-SC(O)YR^2$, $-NR^1C(=S)YR^2$, $-OC(=S)YR^2$, $-C(=S)YR^2$, $-YC(=NR^1)YR^2$, $-YC(=N-OR^1)YR^2$, y $-YC(=N-NR^1R^2)YR^2$. Son de interés adicional los compuestos de esta clase en los que R^e es H, CN, NO_2 , alquilo inferior o halógeno, en los que R^1 , R^2 , e Y son como se definió en la Fórmula VIA. De interés adicional, R^e se selecciona de H, alquilo inferior y halógeno.

Los compuestos de la invención de interés particular incluyen aquellos con una o más de las características siguientes:

- 40 • un peso molecular menor de 1000, preferiblemente menor de 750 y más preferiblemente menor de 600 unidades de masa (sin incluir el peso de cualquier especie de solvatación o cocrystalización, de cualquier contraión en el caso de una sal); o
- 45 • una actividad inhibitoria hacia una quinasa de tipo natural o mutante (especialmente un mutante clínicamente relevante), especialmente una quinasa tal como ALK, Met, Jak2, bRaf, EGFR, Tie-2, FLT3 u otra quinasa de interés con un valor de CI_{50} de 1 μM o menos (como se determina mediante el uso de cualquier ensayo de inhibición de quinasas científicamente aceptable), preferiblemente con una CI_{50} de 500 nM o mejor, y de manera óptima con un valor de CI_{50} de 250 nM o mejor; o
- una actividad inhibitoria hacia una quinasa concreta con un valor de CI_{50} al menos 100 veces inferior a sus valores

de CI_{50} para otras quinasas de interés; o

- una actividad inhibitoria hacia ALK, Met, Jak2 o B-Raf con un valor de CI_{50} de 1 μM o mejor hacia cada una; o

5 • un efecto citotóxico o inhibitorio del crecimiento sobre líneas celulares de cáncer mantenidas *in vitro*, o en estudios en animales mediante el uso de un modelo científicamente aceptable de xenoinjerto de células cancerosas, (se prefieren especialmente los compuestos de la invención que inhiben la proliferación de células Ba/F3 NPM-ALK, Ba/F3 EML4-ALK, Karpas 299 y/o SU-DHL-1 con una potencia al menos tan elevada como la potencia de los inhibidores conocidos de ALK, tales como NVP-TAE684 y PF2341066 entre otros, preferiblemente con una potencia de al menos dos veces la de los inhibidores conocidos de ALK, y más preferiblemente con una potencia de al menos 10 veces la de los inhibidores conocidos de ALK, tal como se determina mediante estudios comparativos.

10 También se proporciona una composición que comprende al menos un compuesto de la invención o una sal, hidrato u otro solvato del mismo, y al menos un excipiente o aditivo farmacéuticamente aceptable. Tales composiciones se pueden administrar a un sujeto que lo necesita para inhibir el crecimiento, el desarrollo y/o la metástasis de cánceres, que incluyen tumores sólidos (p.ej., cáncer de próstata, cáncer de colon, cáncer pancreático y ovárico, cáncer de mama, cáncer de pulmón de células no microcíticas (NSCLS), tumores neuronales tales como glioblastomas y neuroblastomas; carcinomas esofágicos, cánceres de tejidos blandos, tales como rhabdomyosarcomas; entre otros); diversas formas de linfomas, tales como un linfoma no Hodgkin (NHL) conocido como linfoma anaplásico de células grandes (ALCL), diversas formas de leucemia; y que incluyen cánceres que son resistentes a otro tratamiento, que incluyen aquellos que son resistentes al tratamiento con otro inhibidor de quinasas, y en general al tratamiento y la profilaxis de enfermedades o afecciones indeseables mediadas por una o más quinasas que se inhiben mediante un compuesto de la invención.

15 La invención presenta los compuestos de la invención para el uso en el tratamiento del cáncer. El tratamiento incluye administrar (en forma de una monoterapia o en combinación con otro u otros agentes antineoplásicos, uno o más agentes para mejorar los efectos secundarios, la radiación, etc.) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención a un ser humano o animal que lo necesita para inhibir, ralentizar o invertir el crecimiento, el desarrollo o la diseminación del cáncer, que incluye tumores sólidos u otras formas de cáncer tales como leucemias, en el receptor. Tal administración constituye un método para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades mediadas por una o más quinasas inhibidas por uno de los compuestos descritos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La "administración" de un compuesto de la invención abarca la administración a un receptor de un compuesto del tipo descrito en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, mediante el uso de cualquier formulación o vía de administración adecuada, como se discute en la presente memoria. En general, el compuesto se administra una o más veces al mes, a menudo una o más veces a la semana, p.ej. cada día, cada dos días, 5 días/semana, etc. Las administraciones orales e intravenosas son de interés particular actualmente.

25 Un aspecto importante de la invención son los compuestos de la invención para el uso en el tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de tratamiento de una composición que contiene un compuesto de la invención. El tratamiento se puede proporcionar en combinación con otra u otras terapias del cáncer, que incluyen cirugía, radioterapia (p.ej., radiación gamma, radioterapia con haces de neutrones, radioterapia con haces de electrones, terapia con protones, braquiterapia, e isótopos radiactivos sistémicos, etc.), terapia endocrina, modificadores de la respuesta biológica (p.ej., interferones, interleucinas, y factor de necrosis tumoral (TNF), por nombrar algunos), hipertermia, crioterapia, agentes para la atenuación de cualquier efecto adverso (p.ej., antieméticos), y otros fármacos quimioterápicos del cáncer. El/los otro(s) agente(s) se puede(n) administrar mediante el uso de una formulación, vía de administración y calendario de dosificación igual o diferente del usado con el compuesto de la invención.

35 Tales otros fármacos incluyen, pero sin limitación, uno o más de los siguientes: un agente alquilante o intercalante antineoplásico (p.ej., mecloretamina, clorambucilo, Ciclofosfamida, Melfalano, e Ifosfamida); antimetabolito (p.ej., Metotrexato); antagonista de purinas o antagonista de pirimidinas (p.ej., 6-Mercaptopurina, 5-Fluorouracilo, Citarabina, y Gemcitabina); agente antimetabólico (p.ej., Vinblastina, Vincristina, Vinorelbina y Paclitaxel); podofilotoxina (p.ej., Etopósido, Irinotecano, Topotecano); antibiótico (p.ej., Doxorubicina, Bleomicina y Mitomicina); nitrosourea (p.ej., Carmustina, Lomustina); ión inorgánico (p.ej., Cisplatino, Carboplatino, Oxaliplatino u oxiplatino); enzima (p.ej., Asparaginasa); hormona (p.ej., Tamoxifeno, Leuprolida, Flutamida y Megestrol); inhibidor de mTOR (p.ej., Sirólimus (rapamicina), Temsirólimus (CCI779), Everólimus (RAD001), AP23573 u otros compuestos descritos en la patente de EE.UU. n.º 7.091.213); inhibidor de proteosomas (tal como Velcade, otro inhibidor de proteosomas (véase, p.ej., el documento WO 02/096933) u otro inhibidor de NF- κ B, que incluye, p.ej., un inhibidor de I κ K); otros inhibidores de quinasas (p.ej., un inhibidor de Src, BCR/Abl, kdr, flt3, aurora-2, glucógeno sintasa quinasa 3 ("GSK-3"), quinasa de EGF-R (p.ej., Iressa, Tarceva, etc.), quinasa de VEGF-R, quinasa de PDGF-R, etc.); un anticuerpo, receptor soluble u otro antagonista de receptores hacia un receptor u hormona implicada en un cáncer (lo que incluye receptores tales como EGFR, ErbB2, VEGFR, PDGFR, e IGF-R; y agentes tales como Herceptina, Avastina, Erbitux, etc.); etc. Para una discusión más extensa de las terapias actualizadas contra el cáncer, véase <http://www.nci.nih.gov/>, una lista de los fármacos oncológicos aprobados por la FDA en <http://www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe.htm>, y The Merck Manual, Decimoséptima Ed. 1999, cuyo contenido completo se incorpora en la presente memoria como referencia. Los ejemplos de otros agentes terapéuticos se indican en otra parte en la presente memoria, e incluyen,

entre otros, Zylprim, alemtuzumab, altretamina, amifostina, nastrozol, anticuerpos hacia antígenos de membrana específicos de próstata (tales como MLN-591, MLN591RL y MLN2704), trióxido de arsénico, bexaroteno, bleomicina, busulfano, capecitabina, implante Gliadel, celecoxib, clorambucilo, cisplatino-epinefrina en gel, cladribina, citarabina liposómica, daunorrubicina liposómica, daunorrubicina, daunomicina, dexrazoxano, docetaxel, doxorubicina, solución B de Elliott, epirubicina, estramustina, fosfato de etopósido, etopósido, exemestano, fludarabina, 5-FU, fulvestrant, gemcitabina, gemtuzumab-ozogamicina, acetato de goserelina, hidroxiurea, idarrubicina, idamicina, ifosfamida, mesilato de imatinib, irinotecano (u otro inhibidor de topoisomerasas, lo que incluye anticuerpos tales como MLN576 (XR11576)), letrozol, leucovorina, levamisol, daunorrubicina liposómica, melfalano, L-PAM, mesna, metotrexato, metoxsaleno, mitomicina C, mitoxantrona, MLN518 o MLN608 (u otros inhibidores de receptor de tirosina quinasa flt-3, PDGF-R o c-kit), itoxantrona, paclitaxel, Pegademasa, pentoestatina, porfímero sódico, Rituximab (RITUXAN®), talco, tamoxifeno, temozolamida, tenipósido, VM-26, topotecano, toremifeno, 2C4 (u otro anticuerpo que interfiere con la señalización mediada por HER2), tretinoína, ATRA, valrubicina, vinorelbina, o pamidronato, zoldronato u otro bisfosfonato.

La invención comprende además la preparación de un compuesto de Fórmula VIa mediante el uso de un método descrito en la presente memoria.

La invención también comprende el uso de un compuesto de la invención, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento agudo o crónico del cáncer (que incluye linfomas y tumores sólidos, primarios o metastásicos, que incluyen cánceres tales como se indica en otra parte en la presente memoria, y que incluyen cánceres que son resistentes a otra u otras terapias). Los compuestos de la invención pueden ser útiles en la fabricación de medicamentos antineoplásicos. Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en la fabricación de un medicamento para atenuar o prevenir trastornos por medio de la inhibición de una o más quinasas tales como ALIC, jak2, b-raf, met, Tie-2, EGFR, FLT3, FAK, Pim-I, PI3k, etc.

La invención abarca además una composición que comprende un compuesto de la invención, que incluye un compuesto de cualquiera de las clases o subclases descritas, que incluye las de cualquiera de las fórmulas indicadas anteriormente, entre otras, preferiblemente en una cantidad terapéuticamente eficaz, junto con al menos un vehículo, adyuvante o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la invención también pueden ser útiles como patrones y reactivos para caracterizar diversas quinasas, especialmente, pero sin limitación, ALK, Met, Jak2, b-Raf, Tie-2, EGFR, FLT3, entre otras, así como para estudiar el papel de tales quinasas en fenómenos biológicos y patológicos; para estudiar las rutas de transducción de señales intracelulares mediadas por tales quinasas, para la evaluación comparativa de nuevos inhibidores de quinasas; y para estudiar diversos cánceres en líneas celulares y modelos animales.

3. Definiciones

Al leer este documento, se aplica la siguiente información y definiciones a menos que se indique de otra manera.

El término "alquilo" pretende incluir grupos hidrocarburo lineales (es decir, sin ramificar o acíclicos), ramificados, que están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos funcionales. A menos que se especifique de otra manera, los grupos "alquilo" contienen de uno a ocho, y preferiblemente de uno a seis átomos de carbono. Alquilo C₁₋₆ pretende incluir grupos alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, y C₆. Alquilo inferior se refiere a grupos alquilo que contienen de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, terc-pentilo, hexilo, isohexilo, etc. Alquilo puede estar sustituido o sin sustituir. Los grupos alquilo sustituidos ilustrativos incluyen, pero sin limitación, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 3-fluoropropilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, bencilo, bencilo sustituido, fenetilo, fenetilo sustituido, etc.

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

"Haloalquilo" pretende incluir hidrocarburos saturados de cadena tanto ramificada como lineal, que tienen uno o más carbonos sustituidos con un halógeno. Los ejemplos de haloalquilo incluyen, pero sin limitación, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo y similares.

El término "alqueno" pretende incluir cadenas de hidrocarburo de configuración lineal, ramificada, o cíclica que tienen uno o más enlaces insaturados carbono-carbono, que pueden existir en cualquier punto estable a lo largo de la cadena o ciclo. A menos que se especifique de otra manera, "alqueno" se refiere a grupos que tienen de dos a ocho, a menudo dos a seis, átomos de carbono. Por ejemplo, "alqueno" se puede referir a prop-2-enilo, but-2-enilo, but-3-enilo, 2-metilprop-2-enilo, hex-2-enilo, hex-5-enilo, 2,3-dimetilbut-2-enilo, y similares. Además, los grupos alqueno pueden estar sustituidos o sin sustituir.

El término "alquinilo" pretende incluir cadenas de hidrocarburo de configuración lineal o ramificada, que tienen uno o más enlaces triples carbono-carbono, que pueden existir en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. A menos que se especifique de otra manera, "alquinilo" se refiere a grupos que tienen de dos a ocho, preferiblemente dos a seis, carbonos. Los ejemplos de "alquinilo" incluyen, pero sin limitación, prop-2-inilo, but-2-inilo, but-3-inilo, pent-2-inilo, 3-metilpent-4-inilo, hex-2-inilo, hex-5-inilo, etc. Además, los grupos alquinilo pueden estar sustituidos o sin sustituir.

Cicloalquilo incluye cualquier grupo hidrocarburo cíclico o policíclico estable de 3 a 13 átomos de carbono, cualquiera de los cuales está saturado. Los ejemplos de tales cicloalquilos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, norbornilo, [2.2.2]bicyclooctano, [4.4.0]bicyclodecano, y similares, que, como en el caso de otros restos alquilo, pueden estar sustituidos opcionalmente. El término "cicloalquilo" se puede usar de manera intercambiable con el término "carbociclo".

Cicloalquenilo incluye cualquier grupo hidrocarburo cíclico o policíclico estable de 3 a 13 átomos de carbono, preferiblemente de 5 a 8 átomos de carbono, que contiene uno o más enlaces dobles insaturados carbono-carbono que pueden existir en cualquier punto a lo largo del ciclo. Los ejemplos de tales cicloalquenilos incluyen, pero sin limitación, ciclopentenilo, ciclohexenilo y similares.

Cicloalquinilo incluye cualquier grupo hidrocarburo cíclico o policíclico estable de 5 a 13 átomos de carbono, que contiene uno o más enlaces triples insaturados carbono-carbono que pueden existir en cualquier punto a lo largo del ciclo. Como en el caso de otros restos alquenilo y alquinilo, el cicloalquenilo y el cicloalquinilo pueden estar sustituidos opcionalmente.

El término "heteroalquilo" quiere decir un grupo alquilo, alquenilo, o alquinilo ramificado o sin ramificar que tiene de 1 a 7 átomos de carbono además de 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O, S, y P. Los heteroalquilos incluyen, sin limitación, aminas terciarias, aminas secundarias, éteres, tioéteres, amidas, tioamidas, carbamatos, tiocarbamatos, hidrazonas, iminas, fosfodiésteres, fosforamidatos, sulfonamidas, y disulfuros. Un heteroalquilo puede incluir opcionalmente anillos monocíclicos, bicíclicos, o tricíclicos, en los que cada anillo tiene de manera deseable de tres a seis miembros. El grupo heteroalquilo puede estar sustituido o sin sustituir. Los ejemplos de heteroalquilos incluyen, sin limitación, poliéteres, tales como metoximetilo y etoxietilo.

"Heterociclo", "heterociclilo", o "heterocíclico", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a sistemas de anillos no aromáticos que tienen de cinco a catorce átomos en el anillo, en los que uno o más carbonos del anillo, preferiblemente uno a cuatro, están sustituidos cada uno por un heteroátomo seleccionado de N, O, y S. Los grupos heterocíclicos pueden estar sustituidos o sin sustituir, y pueden incluir uno, dos, o tres sistemas de anillos condensados o sin condensar. Los ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen 3-1H-benzimidazol-2-ona, (1-sustituido)-2-oxo-benzimidazol-3-ilo, 2-tetrahidrofuranilo, 3-tetrahidrofuranilo, 2-tetrahidrotiofenilo, 3-tetrahidrotiofenilo, 2-morfolinilo, 3-morfolinilo, 4-morfolinilo, 2-tiomorfolinilo, 3-tiomorfolinilo, 4-tiomorfolinilo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, 4-tiazolidinilo, diazolonilo, diazolonilo N-sustituido, 1-ftalimidinilo, benzoxanilo, benzopirrolidinilo, benzopiperidinilo, benzoxolanilo, benzotiolanilo, y benzotianilo. Un grupo heterocíclico puede incluir dos o más de los sistemas de anillos enumerados anteriormente. También se incluye en el alcance del término "heterociclilo" o "heterocíclico", tal como se usa en la presente memoria, un grupo en el que un anillo no aromático que contiene heteroátomos está condensado con uno o más anillos aromáticos o no aromáticos, tal como en un indolinilo, cromanilo, fenantridinilo, o tetrahidroquinolinilo, en los que el radical o punto de unión está en el anillo no aromático que contiene heteroátomos. El término "heterociclo", "heterociclilo", o "heterocíclico", ya esté saturado o parcialmente insaturado, también se refiere a los anillos que están sustituidos opcionalmente.

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

El término "heteroarilo", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a restos aromáticos heterocíclicos y poliheterocíclicos estables que tienen 5 - 14 átomos en el anillo. Los grupos heteroarilo pueden estar sustituidos o sin sustituir, y pueden comprender uno o más anillos. Los ejemplos de anillos heteroarilo típicos incluyen grupos de anillos monocíclicos de 5 miembros tales como tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, furilo, isotiazolilo, furazanilo, isoxazolilo, tiazolilo y similares; grupos monocíclicos de 6 miembros, tales como piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo y triazinilo; y grupos de anillos heterocíclicos policíclicos, tales como benzo[b]tienilo, nafto[2,3-b]tienilo, tiantrenilo, isobenzofuranilo, cremenilo, xantenilo, fenoxatienilo, indolizínilo, isoindolilo, indolilo, indazolilo, purinilo,

isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, benzotiazol, bencimidazol, tetrahydroquinolina, cinolinilo, pteridinilo, carbazolilo, beta-carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, perimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, isotiazolilo, fenotiazinilo y fenoxazinilo (véase, p.ej., Katritzky, Handbook of Heterocyclic Chemistry). Los ejemplos específicos adicionales de anillos heteroarilo incluyen 2-furanilo, 3-furanilo, N-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-oxadiazolilo, 5-oxadiazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-pirimidilo, 3-piridazinilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 5-tetrazolilo, 2-triazolilo, 5-triazolilo, 2-tienilo, 3-tienilo, carbazolilo, bencimidazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, indolilo, quinolinilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, benzooxazolilo, bencimidazolilo, isoquinolinilo, indolilo, isoindolilo, acridinilo, o benzoisoxazolilo. Los grupos heteroarilo incluyen además un grupo en el que un anillo heteroaromático está condensado con uno o más anillos aromáticos o no aromáticos, en el que el radical o punto de unión está en el anillo heteroaromático. Los ejemplos incluyen tetrahydroquinolina, tetrahydroisoquinolina, y pirido[3,4-d]pirimidinilo, imidazo[1,2-a]pirimidilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[1,2-c]pirimidilo, pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazinilo, pirazolo[1,5-c]pirimidilo, imidazo[1,2-b]piridazinilo, imidazo[1,5-a]pirimidilo, pirazolo[1,5-b][1,2,4]triazina, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalilo, imidazotriazinilo, pirrolo[2,3-d]pirimidilo, triazolopirimidilo, piridopirazinilo. El término "heteroarilo" también se refiere a anillos que están sustituidos opcionalmente. El término "heteroarilo" se puede usar de manera intercambiable con el término "anillo heteroarilo" o el término "heteroaromático".

Un grupo arilo (lo que incluye la porción arilo de un resto aralquilo, aralcoxi, o ariloxialquilo, y similares) o un grupo heteroarilo (lo que incluye la porción heteroarilo de un resto heteroaralquilo o heteroarilalcoxi, y similares) puede contener uno o más sustituyentes. Los sustituyentes opcionales en el átomo de carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo se seleccionan de halógeno (F, Cl, Br o I), alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, -CN, -R¹, -OR², -S(O)_rR², (en el que r es un número entero 0, 1 o 2), -SO₂NR¹R², -NR¹R², -O-NR¹R², -NR¹-NR¹R², -(CO)YR², -O(CO)YR², -NR¹(CO)YR², -S(CO)YR², -NR¹C(=S)YR², -OC(=S)YR², -C(=S)YR², en los que cada caso de Y es independientemente -O-, -S-, -NR¹-, o un enlace químico; -(CO)YR² así abarca -C(=O)R², -C(=O)OR², y -C(=O)NR¹R²; los sustituyentes adicionales incluyen -YC(=NR¹)YR², -YC(=NOR¹)YR², -YC(=N-NR¹R²)YR², -COCOR², -COMCOR² (en el que M es un grupo alquilo de 1-6 carbonos), -YP(=O)(YR³)(YR³) (que incluye entre otros -P(=O)(R³)₂), -Si(R^{3a})₃, NO₂, -NR¹SO₂R² y -NR¹SO₂NR¹R². Para ilustrarlo adicionalmente, los sustituyentes en los que Y es -NR¹ incluyen así, entre otros, -NR¹C(=O)R², -NR¹C(=O)NR¹R², -NR¹C(=O)OR², y -NR¹C(=NH)NR¹R². El sustituyente R³ se selecciona de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo; los sustituyentes R¹ y R² en cada caso se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, y los sustituyentes R¹, R² y R³ pueden ellos mismos estar sustituidos o sin sustituir. Los ejemplos de sustituyentes permitidos en R¹, R² y R³ incluyen, entre otros, grupos amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, halógeno, alquilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo, carbociclo, heterociclo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, nitro, ciano, carboxi, alcocixarbonilo, alquilcarbonilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi. Los ejemplos ilustrativos adicionales incluyen OH protegido (tal como aciloxi), fenilo, fenilo sustituido, -O-fenilo, -O-(sustituido) fenilo, -bencilo, bencilo sustituido, -O-fenetilo (es decir, -OCH₂CH₂C₆H₅), -O-(sustituido)fenetilo. Las ilustraciones no limitantes de un resto R¹, R² o R³ sustituido incluyen haloalquilo y trihaloalquilo, alcroxialquilo, halofenilo, -M-heteroarilo, -M-heterociclo, -M-arilo, -M-OR², -M-SR², -M-NR¹R², -M-OC(O)NR¹R², -M-C(=NR²)NR¹R², -M-C(=NR¹)OR², -M-P(=O)(R³)₂, Si(R^{3a})₃, -M-NR¹C(O)R², -M-NR¹C(O)OR², -M-C(O)R², -M-C(=S)R², -M-C(=S)NR¹R², -M-C(O)NR¹R², -M-C(O)NR²-M-NR¹R², -M-NR²C(NR¹)NR¹R², -M-NR¹C(S)NR¹R², -M-S(O)₂R¹, -M-C(O)R¹, -M-OC(O)R¹, -MC(O)SR², -M-S(O)₂NR¹R², -C(O)-M-C(O)R², -MCO₂R², -MC(=O)NR¹R², -M-C(=NH)NR¹R², y -M-OC(=NH)NR¹R² (en los que M es un grupo alquilo de 1-6 carbonos).

Algunos ejemplos más específicos incluyen, pero sin limitación, clorometilo, triclorometilo, trifluorometilo, metoxietilo, alcóxifenilo, halofenilo, -CH₂-arilo, -CH₂-heterociclo, -CH₂C(O)NH₂, -C(O)CH₂N(CH₃)₂, -CH₂CH₂OH, -CH₂OC(O)NH₂, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂CH₂NEt₂, -CH₂OH₃, -C(O)NH₂, -CH₂CH₂-heterociclo, -C(=S)CH₃, -C(=S)NH₂, -C(=NH)NH₂, -C(=NH)OEt, -C(O)NH-ciclopropilo, C(O)NHCH₂CH₂-heterociclo, -C(O)NHCH₂CH₂OCH₃, -C(O)CH₂CH₂NHCH₃, -CH₂CH₂F, -C(O)CH₂-heterociclo, -CH₂C(O)NHCH₃, -CH₂CH₂P(=O)(CH₃)₂, Si(CH₃)₃ y similares.

Cuando un sistema de anillos (p.ej., cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo) está sustituido con varios sustituyentes que varían dentro de un intervalo expresamente definido, se entiende que el número total de sustituyentes no supera las valencias normales disponibles en las condiciones existentes. Así, por ejemplo, un anillo fenilo sustituido con "n" sustituyentes (en el que "n" oscila de 1 a 5) puede tener de 1 a 5 sustituyentes, mientras que se entiende que un anillo piridinilo sustituido con "n" sustituyentes tiene varios sustituyentes que oscilan de 1 a 4. Se puede determinar fácilmente el número máximo de sustituyentes que puede tener un grupo en los compuestos de la invención.

Un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo o heterocíclico no aromático también puede contener uno o más sustituyentes. Los sustituyentes opcionales en tales grupos se seleccionan de los enumerados anteriormente para los átomos de carbono de un grupo arilo o heteroarilo, y además incluyen los sustituyentes siguientes para un átomo de carbono saturado: =O, =S, =NH, =NNR²R³, =NNHC(O)R², =NNHCO₂R², o =NNHSO₂R², en los que R² y R³ en cada caso son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo.

Los ejemplos ilustrativos de sustituyentes en un grupo alifático, heteroalifático o heterocíclico incluyen grupos amino,

alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, halógeno, alquilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alcoxido, nitro, -CN, carboxi, alcoxycarbonilo, alquilcarbonilo, -OH, haloalcoxi, o haloalquilo. Los sustituyentes ilustrativos en un nitrógeno, p.ej., en un anillo heteroarilo o heterocíclico no aromático, incluyen R^1 , NR^1R^2 , $-C(=O)R^2$, $-C(=O)OR^2$, $-C(=O)SR^2$, $-C(=O)NR^1R^2$, $-C(=NR^2)NR^1R^2$, $-C(=NR^2)OR^2$, $-C(=NR^1)R^3$, $-COCOR^2$, $-COMCOR^2$, $-CN$, $-SO_2R$, $S(O)R^2$, $-P(=O)(YR^3)(YR^3)$, $NR^1SO_2R^2$ y $-NR^1SO_2NR^1R^2$, en los que cada caso de R^3 es alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, arilo, heteroarilo y heterocíclico; cada caso de R^1 y R^2 es independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, arilo, heteroarilo y heterocíclico.

Cuando un sistema de anillos (p.ej., cicloalquilo, heterocíclico, arilo, o heteroarilo) está sustituido con varios sustituyentes que varían dentro de un intervalo expresamente definido, se entiende que el número total de sustituyentes no supera las valencias normales disponibles en las condiciones existentes. Así, por ejemplo, un anillo fenilo sustituido con "m" sustituyentes (en el que "m" oscila de 0 a 5) puede tener de 0 a 5 sustituyentes, mientras que se entiende que un anillo piridinilo sustituido con "m" sustituyentes tiene varios sustituyentes que oscilan de 0 a 4. Se puede determinar fácilmente el número máximo de sustituyentes que puede tener un grupo en los compuestos de la invención.

Ciertos compuestos de la invención pueden existir en formas tautoméricas, y la invención incluye la totalidad de tales formas tautoméricas de esos compuestos, a menos que se especifique de otra manera.

A menos que se indique de otra manera, las estructuras representadas en la presente memoria también pretenden incluir todas las formas estereoquímicas de la estructura; es decir, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico. Así, los isómeros estereoquímicos individuales, así como las mezclas enantioméricas y diastereoméricas de los presentes compuestos, se hallan dentro del alcance de la invención. Así, la invención abarca cada diastereómero o enantiómero sustancialmente exento de otros isómeros (>90%, y preferiblemente >95%, exento de otros estereoisómeros en una base molar), así como una mezcla de tales isómeros.

Se pueden obtener isómeros ópticos particulares mediante la resolución de las mezclas racémicas según procesos convencionales, p.ej., mediante formación de sales diaestereoisoméricas, mediante tratamiento con un ácido o base ópticamente activa. Los ejemplos de ácidos adecuados son ácido tartárico, diacetiltartárico, dibenzoiltartárico, ditoluoltartárico, y canforsulfónico, y después la separación de la mezcla de diaestereoisómeros mediante cristalización, seguido de liberación de las bases ópticamente activas a partir de estas sales. Un proceso diferente para la separación de los isómeros ópticos implica el uso de una columna de cromatografía quiral elegida de manera óptima para maximizar la separación de los enantiómeros. Otro método implica la síntesis de moléculas diaestereoisoméricas covalentes haciendo reaccionar los compuestos de la invención con un ácido ópticamente puro en una forma activada o un isocianato ópticamente puro. Los diaestereoisómeros sintetizados se pueden separar mediante medios convencionales, tales como cromatografía, destilación, cristalización o sublimación, y después se pueden hidrolizar para producir el compuesto enantioméricamente puro.

Los compuestos ópticamente activos de la invención se pueden obtener mediante el uso de materiales de partida activos. Estos isómeros pueden estar en forma de un ácido libre, una base libre, un éster o una sal.

Los compuestos de la invención pueden existir en forma radiomarcada, es decir, dichos compuestos pueden contener uno o más átomos que contienen una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico hallado normalmente en la naturaleza. Los radioisótopos de hidrógeno, carbono, fósforo, flúor y cloro incluyen 3H , ^{14}C , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Los compuestos de la invención que contienen esos radioisótopos y/u otros radioisótopos de otros átomos se hallan dentro del alcance de la invención. Se prefieren en particular los radioisótopos tritados, es decir 3H , y de carbono-14, es decir, ^{14}C , por su facilidad de preparación y de detección.

Los compuestos radiomarcados de la invención se pueden preparar en general mediante métodos muy conocidos para los expertos en la técnica. De manera conveniente, tales compuestos radiomarcados se pueden preparar llevando a cabo los procedimientos descritos en la presente memoria, pero sustituyendo un reactivo radiomarcado fácilmente disponible por un reactivo sin radiomarcado.

4. Resumen Sintético

El profesional tiene una bibliografía bien establecida sobre transformaciones heterocíclicas y otras transformaciones químicas relevantes, y tecnologías de recuperación y de purificación a las que recurrir, en combinación con la información contenida en los ejemplos siguientes, como guía sobre estrategias sintéticas, grupos protectores, y otros materiales y métodos útiles para la síntesis, recuperación y caracterización de los compuestos de la invención, que incluyen los compuestos que contienen las diversas elecciones de R^a , R^b , R^d , R^c , R^g , y de los Anillos A y E.

Se pueden usar diversas aproximaciones sintéticas para producir los compuestos descritos en la presente memoria, que incluyen las aproximaciones representadas esquemáticamente más adelante. El profesional apreciará que se pueden usar grupos protectores en estas aproximaciones. Los "grupos protectores" son restos que se usan para bloquear temporalmente la reacción química en un sitio potencialmente reactivo (p.ej., una amina, hidroxilo, tiol, aldehído, etc.), de forma que se puede llevar a cabo de manera selectiva una reacción en otro sitio en un compuesto

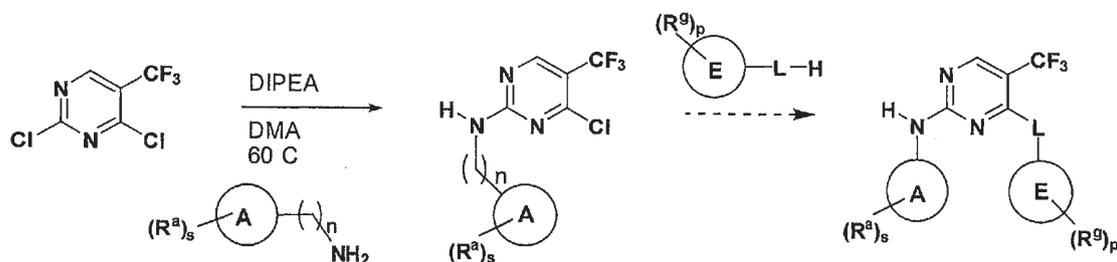
5 multifuncional. En las realizaciones preferidas, un grupo protector reacciona de manera selectiva con un buen rendimiento para proporcionar un sustrato protegido que es adecuado para las reacciones deseadas; el grupo protector debería ser eliminable de manera selectiva con un buen rendimiento mediante reactivos fácilmente disponibles, preferiblemente atóxicos, que no ataquen excesivamente los otros grupos funcionales presentes; el grupo protector forma preferiblemente un derivado fácilmente separable (más preferiblemente, sin la generación de nuevos centros estereogénicos); y el grupo protector tiene preferiblemente un mínimo de funcionalidad adicional para evitar la complicación de sitios de reacción adicionales. Se conoce en la técnica una amplia diversidad de grupos protectores y estrategias, reactivos y condiciones para desplegarlos y retirarlos. Véase, p.ej., "Protective Groups in Organic Synthesis", Tercera Ed. Greene, T.W. y Wuts, P.G., Eds., John Wiley & Sons, Nueva York: 1999. Para información de referencia adicional sobre las metodologías de los grupos protectores (materiales, métodos y estrategias para la protección y desprotección) y otras transformaciones químicas sintéticas útiles para producir los compuestos descritos en la presente memoria, véase R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª Ed., John Wiley and Sons (1999); L. Fieser y M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); y L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995). Todo el contenido de estas referencias se incorpora en la presente memoria como referencia.

20 Además, se pueden elegir reactivos enriquecidos en un isótopo deseado, p.ej. deuterio en lugar de hidrógeno, para crear compuestos de la invención que contienen tal(es) isótopo(s). Los compuestos que contienen deuterio en lugar de hidrógeno en una o más localizaciones, o que contienen diversos isótopos de C, N, P y O, están abarcados por la invención y se pueden usar, por ejemplo, para estudiar el metabolismo y/o la distribución tisular de los compuestos, o para alterar la velocidad o ruta del metabolismo u otros aspectos del funcionamiento biológico.

25 Los compuestos de la invención se pueden sintetizar mediante el uso de los métodos descritos más adelante, junto con los métodos sintéticos conocidos en la técnica de la química orgánica sintética, o mediante una variación de los mismos, como apreciarán los expertos en la técnica. Los métodos preferidos incluyen, pero sin limitación, los descritos más adelante. Las reacciones se llevan a cabo en un disolvente adecuado para los reactivos y materiales empleados y adecuados para la transformación a efectuar. Los expertos en la técnica de síntesis orgánica entenderán que la funcionalidad presente en la molécula debería ser coherente con las transformaciones propuestas. Esto requerirá a veces ciertas decisiones para modificar el orden de las etapas sintéticas o para seleccionar un esquema de proceso particular frente a otro para obtener un compuesto deseado de la invención.

30 Se podría preparar un compuesto de la invención como se resume desde el Esquema 1 hasta el Esquema 57a y por medio de métodos habituales conocidos para los expertos en la técnica. Para ciertos compuestos de la invención, se puede llevar a cabo una síntesis asistida por microondas mediante el uso de procedimientos convencionales y las condiciones indicadas en los ejemplos siguientes. Las reacciones se pueden llevar a cabo mediante el uso de reactores de microondas disponibles comercialmente tales como el Biotage Initiator 2.0™ (Biotage AB, Kungsgatan 76, SE-753 18 Uppsala, Suecia o 1725 Discovery Drive Charlottesville, Virginia 22911) o el CEM Discover™ System (CEM Corporation, Matthews, Carolina del Norte) que se usaron en los ejemplos siguientes.

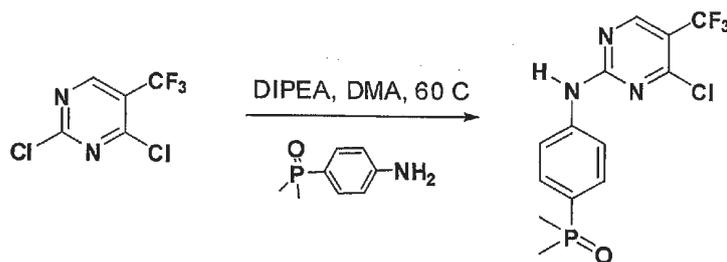
40 Un compuesto de Fórmula VIA en la que n es 0 y X es N se puede preparar en una síntesis de 2 etapas como se muestra en el Esquema 1. Se puede incorporar primero un resto [Anillo A] en el resto de pirimidina central haciendo reaccionar [Anillo A]-NH₂ con 2,4-dicloro-5-(trifluorometil)pirimidina en presencia de una base tal como di-isopropiletil amina a temperatura elevada, lo que genera el intermedio 1. El resto [Anillo E]-L- se puede incorporar después en el intermedio 1 mediante el uso de diversas condiciones, dependiendo de la naturaleza del ligador L. Las variables del intermedio [Anillo E]-[L]- y [Anillo A] son como se definieron previamente, y los Anillos A y E están sustituidos con grupos R^a y R^g permitidos, respectivamente.



45 Intermedio 1

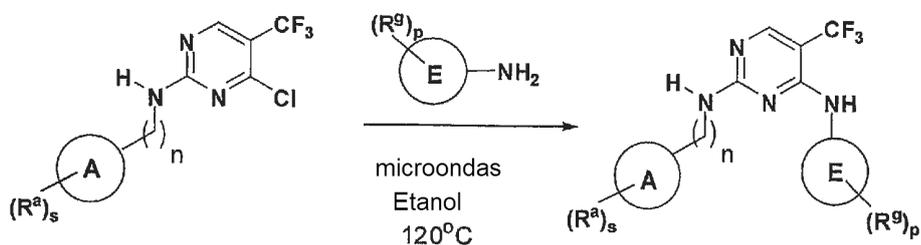
Esquema 1

Una aproximación para la preparación de un intermedio 1 se ilustra a continuación en el Esquema 1A, en el que el Anillo A es un fenilo:



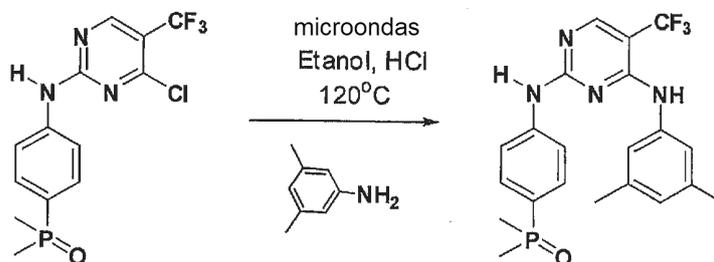
Esquema 1A

5 Se puede preparar un compuesto de Fórmula VIA en el que L es NH mediante el uso de la química de microondas, mediante la reacción de un intermedio 1 con [Anillo E]-NH₂, en un disolvente polar tal como Etanol, y mediante el uso de temperaturas elevadas, como se muestra en el Esquema 3. Se puede añadir una base (es decir, diisopropiletilamina, trietilamina o similares) o un ácido para facilitar la reacción de desplazamiento.

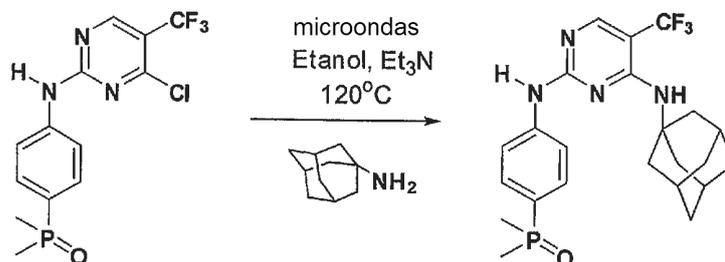


Esquema 3

10 Una aproximación para la preparación de varios compuestos de Fórmula VIA en los que L es NH se ilustra a continuación en los Esquemas 3A y 3B, en los que E es un fenilo o adamantanamina:



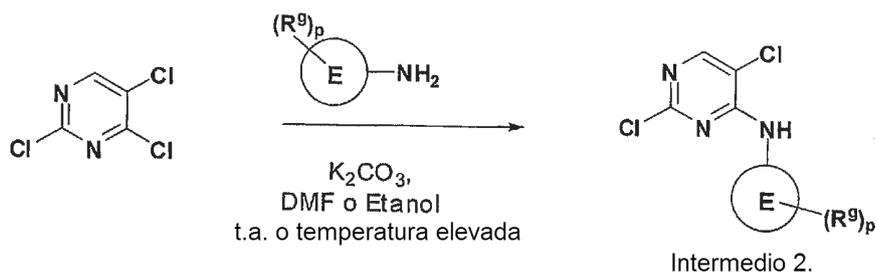
Esquema 3A



Esquema 3B

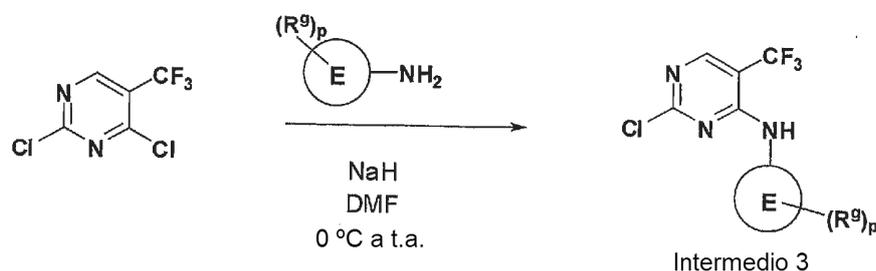
15 Se puede usar una secuencia alternativa de reacciones para la preparación de los compuestos de Fórmula VIa, en los que L es NH. El resto [Anillo E]-NH se puede incorporar primero en el resto de pirimidina central antes de la incorporación del resto [Anillo A]-NH. El Esquema 8 ilustra la reacción de 2,4,5-tricloropirimidina con un resto [Anillo E]-NH₂ en presencia de una base (es decir, carbonato potásico o hidruro sódico o similares) en un disolvente tal como dimetilformamida o Etanol para generar el intermedio 2. La reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente, o puede requerir una temperatura mayor.

20



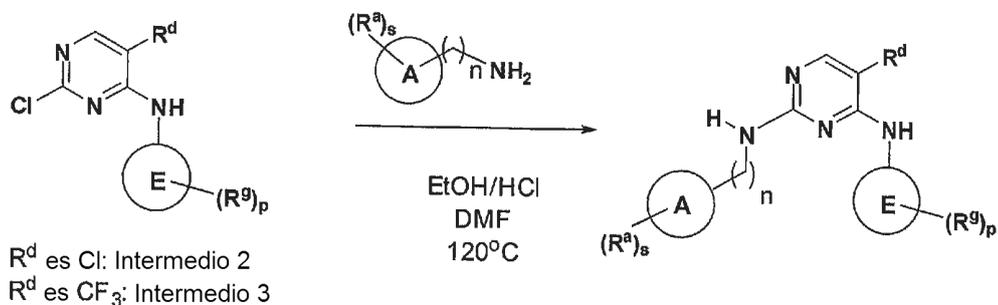
Esquema 8

5 Otro ejemplo de esta reacción se muestra a continuación en el Esquema 9, en el que se prepara el intermedio 3 haciendo reaccionar 2,4-dicloro-5-(trifluorometil)pirimidina con un resto [Anillo E]-NH₂ en presencia de hidruro sódico en dimetilformamida a temperaturas inferiores.



Esquema 9

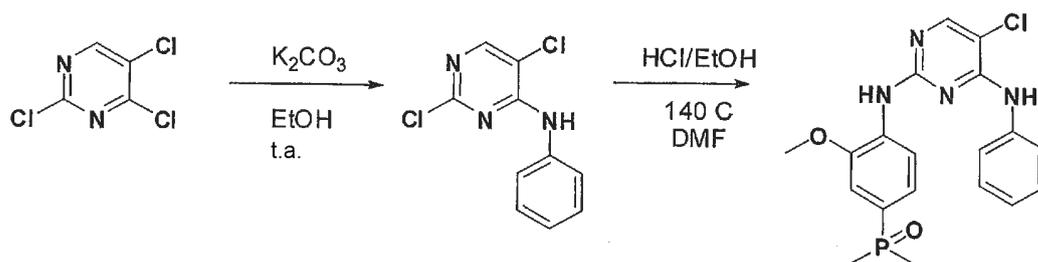
El intermedio 2 o 3 se puede hacer reaccionar después con un resto [Anillo-A]-(CH₂)_nNH₂ mediante el uso de condiciones de desplazamiento regulares como se muestra a continuación en el Esquema 10.



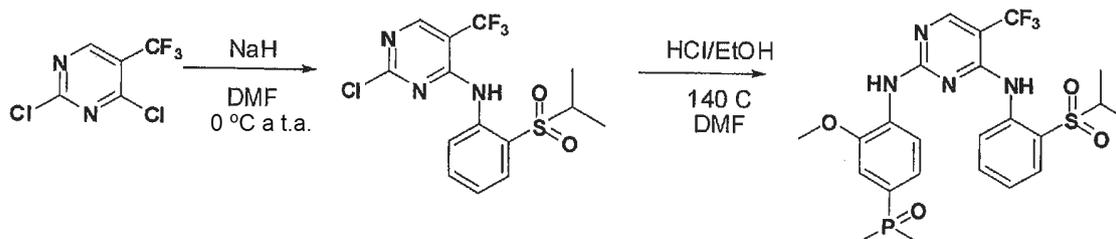
10

Esquema 10

En un ejemplo no limitante, los Esquemas 10A y 10B ilustran la preparación de compuestos de Fórmula VIA en los que L es NH y el Anillo A y el Anillo E son fenilo sustituido:



Esquema 10A



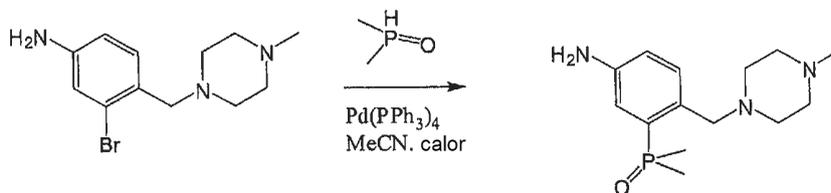
Esquema 10B

La guía sintética proporcionada en los Esquemas 1, 3 y 8 a 10 es aplicable a una diversidad de Anillos A y Anillos E de la invención, y permite la preparación de todos los compuestos de la invención.

- 5 Para los compuestos de la invención, uno de R^a , R^b , R^{b1} , R^c , R^{c1} , R^d , R^{d1} , R^e , R^{e1} , R^f o R^g , cuando están presentes, es o contiene $-P(=O)(R^3)_2$.

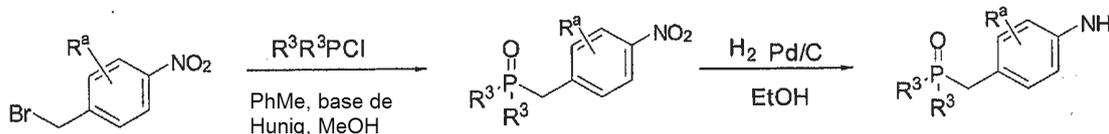
Los Esquemas 18, 19 y 22 a 24 ilustran la preparación de sustituyentes que contienen fósforo y restos que contienen fósforo de interés actual.

- 10 Son de otro interés los compuestos en los que el sustituyente R^a es un sustituyente que contiene fósforo. El Esquema 18 ilustra la síntesis de un [Anillo A]- NH_2 intermedio en el que el Anillo A es un fenilo sustituido con $-P(=O)(CH_3)_2$.



Esquema 18

- 15 El Esquema 19 ilustra la preparación de un intermedio [Anillo A]- NH_2 , en el que el Anillo A es un fenilo sustituido con $(CH_2)_m-P(=O)(R^3)_2$ y m es 1.

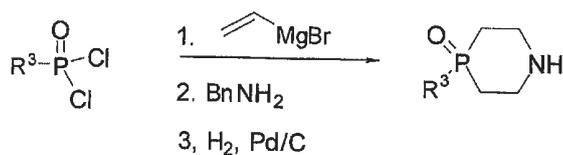


Esquema 19

En cierta realización, un R^a , R^f o R^g que contiene un sustituyente $-P(=O)(R^3)_2$ puede ser de estructura cíclica.

Los Esquemas 22 a 23 ilustran la síntesis de estructuras cíclicas de interés que contienen $-P(=O)(R^3)_2$.

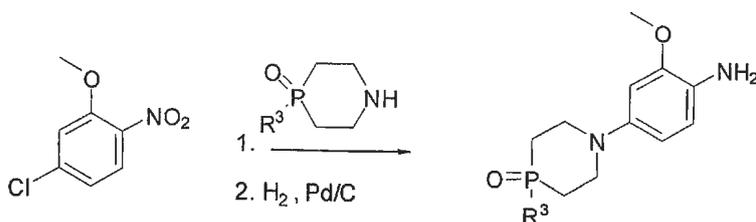
- 20 El Esquema 22 ilustra la preparación del sustituyente cíclico R^a (o R^f o R^g) que contiene $-P(=O)(R^3)_2$.



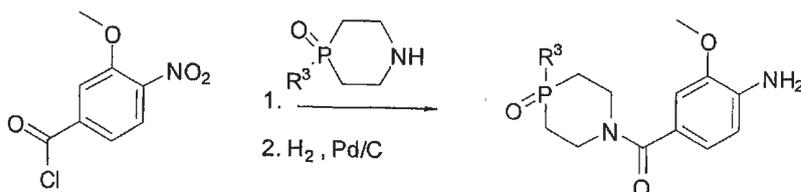
Esquema 22

Los Esquemas 22A y 22B ilustran la incorporación de este sustituyente cíclico en un Anillo A o Anillo E.

- 5 El Esquema 22A ilustra la síntesis de un resto [Anillo A]-NH₂, en el que el Anillo A es un fenilo sustituido con un grupo metoxi y con un sustituyente cíclico que contiene -P(=O)(R³)₂. Este esquema se podría usar también para la síntesis de un resto [Anillo E]-L en el que L es NH y el Anillo E es un fenilo sustituido con un grupo metoxi y con un sustituyente cíclico que contiene -P(=O)(R³)₂.

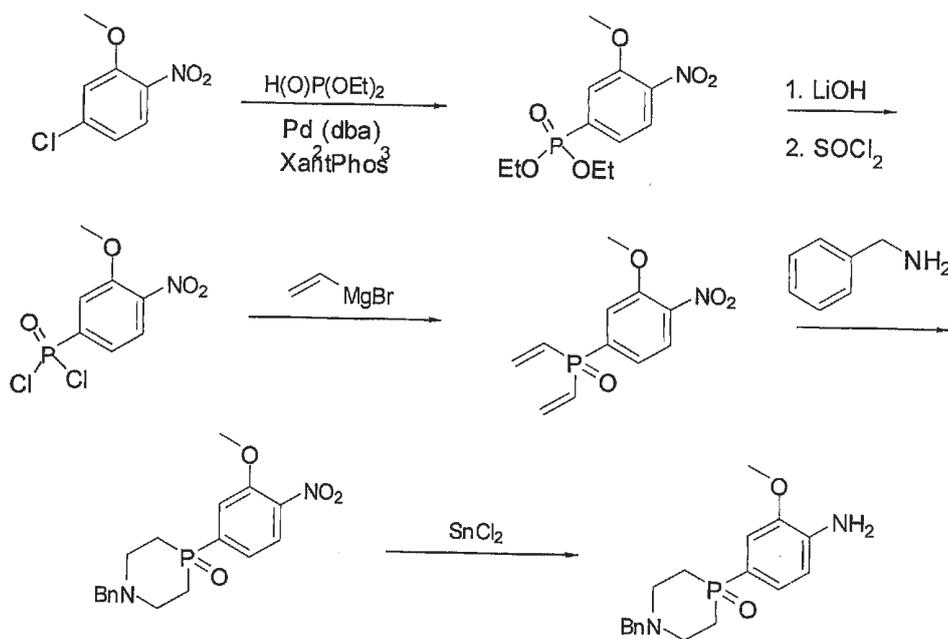


Esquema 22A



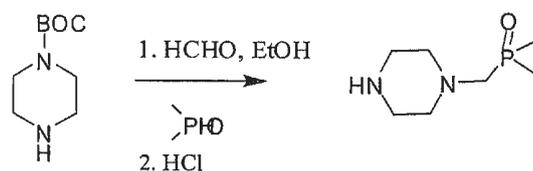
Esquema 22B

- 10 El Esquema 23 ilustra la síntesis de un intermedio [Anillo A]-NH₂, en el que el Anillo A es fenilo sustituido con metoxi y un grupo -P(=O)(R³)₂ en el que los dos grupos R³ forman con el átomo de fósforo al que están unidos un anillo saturado de 6 miembros.



Esquema 23

El Esquema 24 ilustra la síntesis de un sustituyente de piperazina que está sustituido adicionalmente con -CH₂P(=O)(CH₃)₂. Este esquema se puede usar para la síntesis del intermedio [Anillo A]-NH₂, en el que el Anillo A es un fenilo sustituido con un grupo piperazina que contiene fósforo. También se podría usar para la síntesis de un compuesto de Fórmula VIa de la invención, en el que uno de los sustituyentes (R^a, R^b, R^d, R^e o R^g) es NR¹R² y NR¹R² forma un anillo piperazina sustituido con -CH₂P(=O)(CH₃)₂.



Esquema 24

Con aproximaciones sintéticas tales como las anteriores, combinadas con los ejemplos que siguen, la información adicional proporcionada en la presente memoria y los métodos y materiales convencionales, el profesional debería poder preparar la variedad completa de compuestos descritos en la presente memoria.

5. Usos, Formulaciones, Administración

Usos Farmacéuticos; indicaciones

La invención presenta compuestos que tienen propiedades biológicas que los hacen interesantes para tratar o modular una enfermedad en la que pueden estar implicadas las quinasas, los síntomas de tal enfermedad, o el efecto de otros eventos fisiológicos mediados por las quinasas. Por ejemplo, se ha demostrado que varios compuestos de la invención inhiben la actividad de tirosina quinasa de ALK, fak y c-met, entre otras tirosina quinasas que se cree que median en el crecimiento, el desarrollo y/o la metástasis del cáncer. También se ha descubierto que varios compuestos de la invención poseen una potente actividad *in vitro* hacia líneas celulares de cáncer, que incluyen, entre otras, las células karpas 299. Tales compuestos son interesantes, por tanto, para el tratamiento de cánceres, que incluyen tumores sólidos así como linfomas, y que incluyen cánceres que son resistentes a otras terapias.

Tales cánceres incluyen, entre otros, cáncer de mama, cáncer de pulmón de células no microcíticas (NSCLS), tumores neuronales tales como glioblastomas y neuroblastomas; carcinomas esofágicos, cánceres de tejidos blandos, tales como rabdomiosarcomas, entre otros; diversas formas de linfomas, tales como un linfoma no Hodgkin (NHL) conocido como linfoma anaplásico de células grandes (ALCL), diversas formas de leucemia; y que incluyen cánceres que están mediados por ALK o c-met.

La quinasa de linfoma anaplásico (ALK) es una tirosina quinasa receptora que atraviesa la membrana celular, que pertenece a la subfamilia de receptores de insulina. La tirosina quinasa receptora (RTK) ALK se identificó inicialmente debido a su implicación en el subtipo de linfoma no Hodgkin humano conocido como linfoma anaplásico de células grandes (ALCL). ALK tiene normalmente una distribución limitada en células de mamífero, y se halla a niveles significativos solamente en el sistema nervioso durante el desarrollo embrionario, lo que sugiere un posible papel de ALK en el desarrollo cerebral (Duyster, J. et al., *Oncogene*, 2001, 20, 5623-5637).

Además de su papel en el desarrollo normal, también se ha detectado la expresión de la ALK normal de longitud completa en líneas celulares obtenidas de una diversidad de tumores, tales como neuroblastomas, tumores neuroectodérmicos (Lamant L. et al., *Am. J. Pathol.*, 2000, 156, 1711-1721; Osajima-Hakomori Y., et al., *Am. J. Pathol.* 2005, 167, 213-222) y glioblastoma (Powers C. et al., *J. Biol. Chem.* 2002, 277, 14153-14158; Grzelinski M. et al., *Int. J. Cancer*, 2005, 117, 942-951; Mentlein, R. et al., *J. Neurochem.*, 2002, 83, 747-753) así como líneas de cáncer de mama y melanoma (Dirk WG. et al., *Int. J. Cancer*, 2002, 100, 49-56).

Al igual que en otras RTKs, las translocaciones afectan al gen ALK, lo que da como resultado la expresión de quinasas de fusión oncogénicas, de las cuales la más habitual es NPM-ALK. Por ejemplo, aproximadamente un sesenta por ciento de los linfomas anaplásicos de células grandes (ALCL) están asociados a una mutación cromosómica que genera una proteína de fusión que consiste en nucleofosmina (NMP) y el dominio intracelular de ALK. (Armitage, J.O. et al., *Cancer: principle and practice of oncology*, 6ª Edición, 2001, 2256-2316; kutok, J.L. y Aster J.C., *J. Clin. Oncol.*, 2002, 20, 3691-3702; Wan, W. et al., *Blood*, 2006, 107, 1617-1623. Esta proteína mutante, NPM-ALK, posee un dominio de tirosina quinasa activo de manera constitutiva que es responsable de su propiedad oncogénica por medio de la activación de efectores posteriores (Falini, B and al., *Blood*, 1999, 94, 3509-3515; Morris, S.W. et al., *Brit. J. Haematol.*, 2001, 113, 275-295). Los datos experimentales han demostrado que la expresión anormal de la ALK activa de manera constitutiva está implicada directamente en la patogénesis de ALCL, y que la inhibición de ALK puede dificultar notablemente el crecimiento de las células de linfoma positivas para ALK (Kuefer, Mu et al., *Blood*, 1997, 90, 2901-2910; Bai, R.Y. et al., *Exp. Hematol.*, 2001, 29, 1082-1090; Slupianek, A. et al., *Cancer Res.*, 2001, 61, 2194-2199; Turturro, F. et al., *Clin. Cancer. Res.*, 2002, 8, 240-245). La ALK quimérica activada de manera constitutiva también se ha demostrado en alrededor de un 60% de tumores miofibroblásticos

5 inflamatorios (IMTs), un sarcoma de crecimiento lento que afecta principalmente a niños y adultos jóvenes (Lawrence, B. et al., *Am. J. Pathol.*, 2000, 157, 377-384). Además, los informes recientes también han descrito la existencia de una fusión de ALK variante, TPM4-ALK, en casos de carcinoma de células escamosas (SCC) del esófago (Jazzi fr., et al., *World J. Gastroenterol.*, 2006, 12, 7104-7112; Du X., et al., *J. Mol. Med.*, 2007, 85, 863-875; Aklilu M., *Semin. Radiat. Oncol.*, 2007, 17, 62-69). Así, ALK es uno de los pocos ejemplos de RTK implicada en la oncogénesis en neoplasias malignas tanto no hematopoyéticas como hematopoyéticas. Más recientemente, se ha demostrado que una pequeña inversión en el cromosoma 2p da como resultado la formación de un gen de fusión que comprende porciones del gen de la proteína 4 asociada a microtúbulos de equinodermo (EML4) y el gen de la quinasa de linfoma anaplásico (ALK) en células de cáncer de pulmón de células no microcíticas (NSCLC) (Soda M., et al., *Nature*, 2007, 448, 561-567).

10 Por lo tanto, se prevé que un inhibidor de ALK permitiría curaciones duraderas al usarlo como agente terapéutico individual o combinado con la quimioterapia actual para ALCL, IMT, trastornos proliferativos, glioblastoma y otros posibles tumores sólidos citados en la presente memoria, o, como un agente terapéutico individual, se podría usar en una labor de mantenimiento para prevenir la recidiva en pacientes que necesitan tal tratamiento.

15 *Usos Farmacéuticos*

La invención presenta un compuesto de la invención para el uso en el tratamiento de un sujeto que tiene o que corre el riesgo de contraer un cáncer.

20 Una "cantidad terapéuticamente eficaz" es la cantidad eficaz para la destrucción o inhibición detectable del crecimiento o la diseminación de las células cancerosas; el tamaño o número de los tumores; u otra medida del nivel, estadio, progresión o gravedad del cáncer. La cantidad exacta necesaria variará de sujeto a sujeto, dependiendo de la especie, edad, y estado general del sujeto, la gravedad de la enfermedad, el agente antineoplásico particular, su modo de administración, el tratamiento de combinación con otras terapias, y similares.

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

30 Los compuestos antineoplásicos de la invención se formulan preferiblemente en una forma farmacéutica unitaria por la comodidad de la administración y la uniformidad de la dosis. La expresión "forma farmacéutica unitaria", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a una unidad físicamente discreta de agente antineoplásico adecuada para el paciente a tratar. Como normalmente es el caso, el uso diario total de los compuestos y las composiciones de la invención lo decidirá el médico que aplica el tratamiento dependiendo rutinariamente del criterio médico sensato. El nivel de dosis específico terapéuticamente eficaz para cualquier paciente u organismo particular dependerá de una diversidad de factores, que incluyen el trastorno a tratar; la gravedad del trastorno; la potencia del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; la vía y el calendario de administración; la velocidad del metabolismo y/o de excreción del compuesto; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o de manera coincidente con la administración del compuesto de la invención; y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

35 Además, tras la formulación con un vehículo adecuado farmacéuticamente aceptable en una dosis deseada, las composiciones de la invención se pueden administrar a seres humanos y otros animales de manera oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (tal como mediante un parche transdérmico, polvos, pomadas, o gotas), sublingual, bucal, en forma de un spray oral o nasal, o similares.

40 La dosis sistémica eficaz del compuesto estará en general en el intervalo de 0,01 a 500 mg de compuesto por kg de peso corporal del paciente, preferiblemente 0,1 a 125 mg/kg, y en ciertos casos 1 a 25 mg/kg, administrados en dosis individuales o múltiples. En general, el compuesto se puede administrar a pacientes que necesitan tal tratamiento en un intervalo de dosis diaria de alrededor de 50 a alrededor de 2000 mg por paciente. La administración puede ser una vez o múltiples veces al día, a la semana (o en algún otro intervalo de múltiples días), o en un calendario intermitente. Por ejemplo, el compuesto se puede administrar una o más veces al día de manera semanal (p.ej. cada lunes) de manera indefinida o durante un periodo de semanas, p.ej. 4-10 semanas. De manera alternativa, se puede administrar diariamente durante un periodo de días (p.ej. 2-10 días) seguido de un periodo de días (p.ej. 1-30 días) sin administración del compuesto, y ese ciclo se repite indefinidamente o durante un número concreto de repeticiones, p.ej. 4-10 ciclos. Como ejemplo, se puede administrar un compuesto de la invención diariamente durante 5 días, después se interrumpe durante 9 días, después se administra diariamente durante otro periodo de 5 días, después se interrumpe durante 9 días, y así sucesivamente, repitiendo el ciclo de manera indefinida, o durante un total de 4-10 veces.

55 La cantidad de compuesto que será eficaz en el tratamiento o la prevención de un trastorno o afección particular dependerá en parte de factores bien conocidos que afectan a la dosis de fármaco. Además, se pueden emplear opcionalmente ensayos *in vitro* o *in vivo* para ayudar a identificar los intervalos de dosis óptimos. Una guía aproximada de las dosis eficaces se puede extrapolar a partir de curvas de dosis-respuesta procedentes de sistemas de ensayo *in vitro* o de modelos animales. El nivel preciso de dosis debería ser determinado por el médico que aplica

el tratamiento u otro profesional sanitario, y dependerá de factores bien conocidos, que incluyen la vía de administración, y la edad, el peso corporal, el sexo y la salud general del individuo; la naturaleza, la gravedad y el estadio clínico de la enfermedad; el uso (o no) de terapias concomitantes; y la naturaleza y el grado de modificación genética de las células del paciente.

- 5 Cuando se administran para el tratamiento o la inhibición de un estado patológico o trastorno particular, la dosis eficaz del compuesto de la invención puede variar dependiendo del compuesto particular utilizado, el modo de administración, la afección, y la gravedad de la misma, de la afección a tratar, así como los diversos factores físicos relacionados con el individuo a tratar. En muchos casos, se pueden obtener resultados satisfactorios cuando el compuesto se administra en una dosis diaria de alrededor de 0,01 mg/kg-500 mg/kg, preferiblemente entre 0,1 y 125 mg/kg, y más preferiblemente entre 1 y 25 mg/kg. Se espera que las dosis diarias previstas varíen con la vía de administración. Así, la dosificación parenteral será a menudo a niveles aproximadamente del 10% al 20% de los niveles de dosificación oral.

- 15 Cuando el compuesto de la invención se usa como parte de un régimen de combinación, se administran las dosis de cada uno de los componentes de la combinación durante un periodo de tratamiento deseado. Los componentes de la combinación se pueden administrar al mismo tiempo; como una forma farmacéutica unitaria que contiene ambos componentes, o como unidades farmacéuticas diferentes; los componentes de la combinación también se pueden administrar en momentos diferentes durante un periodo de tratamiento, o se pueden administrar uno como pretratamiento del otro.

Sobre el Compuesto

- 20 Los compuestos de la presente invención pueden existir en forma libre para el tratamiento, o, cuando sea adecuado, en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales que son, dentro del alcance del criterio médico sensato, adecuadas para el uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin una excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y corresponden a una proporción razonable de beneficio/riesgo.
- 25 Las sales farmacéuticamente aceptables de aminas, ácidos carboxílicos, fosfonatos y otros tipos de compuestos se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge, et al. describe sales farmacéuticamente aceptables con detalle en *J. Pharmaceutical Sciences*, 66: 1-19 (1977), incorporado en la presente memoria como referencia. Las sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y la purificación de los compuestos de la invención, o por separado haciendo reaccionar la base libre o el ácido libre de un compuesto de la invención con una base o ácido adecuado, respectivamente. Los ejemplos de sales de adición de ácido atóxicas farmacéuticamente aceptables son las sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico, o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico, o mediante el uso de otros métodos usados en la técnica, tales como el intercambio de iones. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato, y similares. Las sales representativas de metales alcalinos o alcalinotérreos incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen, cuando sea adecuado, cationes atóxicos de amonio, amonio cuaternario, y amina formados mediante el uso de contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquilo inferior-sulfonato y aril sulfonato.

45 *Composiciones Farmacéuticas*

- La invención también presenta composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas comprenden además opcionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales. En ciertos casos, se puede administrar un compuesto de la invención a un sujeto que se somete a otra u otras intervenciones terapéuticas (p.ej. Gleevec u otros inhibidores de quinasas, interferón, trasplante de médula ósea, inhibidores de farnesil transferasa, bisfosfonatos, talidomida, vacunas contra el cáncer, terapia hormonal, anticuerpos, radiación, etc.). Por ejemplo, se puede usar el compuesto de la invención como componente de una terapia de combinación en la que se administran al sujeto uno o más agentes terapéuticos adicionales (p.ej., un agente antineoplásico), y los agentes se formulan juntos o por separado.

- 55 Las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Los vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables que se pueden usar en las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen, sin limitación, disolventes, diluyentes, u otros vehículos, agentes auxiliares de dispersión o suspensión, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, como sea adecuado para la forma farmacéutica particular deseada. Remington's Pharmaceutical Sciences, Decimoquinta Edición, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1975)

describe diversos vehículos usados para formular composiciones farmacéuticas y las técnicas conocidas para la preparación de las mismas. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, carbohidratos tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados, tales como carboximetil celulosa sódica, etil celulosa y acetato de celulosa; tragacanto pulverizado; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón; aceite de cártamo; aceite de sésamo; aceite de oliva; aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propilén glicol; ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponadores tales como hidróxido magnésico e hidróxido de aluminio; ácido alginico; agua apirógena; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico, y disoluciones tampón fosfato, así como otros lubricantes compatibles atóxicos tales como lauril sulfato sódico y estearato magnésico, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de revestimiento, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes, que también pueden estar presentes en la composición.

Los compuestos de la invención se pueden administrar mediante cualquier vía adecuada, preferiblemente en forma de una composición farmacéutica adaptada a tal vía, y en una dosis eficaz para el tratamiento previsto. Los compuestos de la invención se pueden administrar, por ejemplo, de manera oral, mucosa, tópica, rectal, pulmonar, tal como mediante un spray de inhalación, o parenteral, que incluye de manera intravascular, intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, intraesternal y las técnicas de infusión, en formulaciones farmacéuticas unitarias que contienen vehículos y adyuvantes farmacéuticamente aceptables convencionales.

Para la administración oral, la composición farmacéutica puede estar en forma, por ejemplo, de un comprimido, cápsula, suspensión o líquido. La composición farmacéutica se hace preferiblemente en forma de una dosis unitaria que contiene una cantidad particular del ingrediente activo. Cada dosis unitaria puede contener una cantidad de ingrediente activo de alrededor de 1 a 2000 mg, preferiblemente de alrededor de 1 a 500 mg, más habitualmente de alrededor de 5 a 200 mg. La cantidad de un compuesto de la invención a administrar estará en general en el intervalo de 0,01 a 500 mg de compuesto por kg de peso corporal, preferiblemente entre 0,1 y 125 mg/kg de peso corporal y, en ciertos casos, entre 1 y 25 mg/kg de peso corporal. Como se mencionó previamente, la dosis diaria se puede proporcionar en una administración, o se puede dividir entre 2, 3, 4 o más administraciones.

En el caso de las afecciones cutáneas, puede ser preferible aplicar una preparación tópica de los compuestos de la invención en el área afectada de dos a cuatro veces al día. Las formulaciones adecuadas para la administración tópica incluyen preparaciones líquidas o semilíquidas adecuadas para la penetración a través de la piel (p.ej., linimentos, lociones, pomadas, cremas, o pastas) y gotas adecuadas para la administración en el ojo, oído, o nariz. Una dosis tópica adecuada de ingrediente activo de un compuesto de la invención es de 0,1 mg a 150 mg administrados de una a cuatro, preferiblemente una o dos veces al día. Para la administración tópica, el ingrediente activo puede comprender del 0,001% al 10% p/p, p.ej., del 1% al 2% en peso de la formulación, aunque puede comprender como mucho un 10% p/p, pero preferiblemente no más del 5% p/p, y más preferiblemente del 0,1% al 1% de la formulación.

Cuando se formulan en una pomada, los ingredientes activos se pueden emplear con una base de pomada parafínica o miscible con el agua. De manera alternativa, los ingredientes activos se pueden formular en una crema con una base de crema aceite en agua. Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir, por ejemplo, al menos un 30% p/p de un alcohol polihídrico tal como propilén glicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol, polietilén glicol y mezclas de los mismos. La formulación tópica puede incluir de manera deseable un compuesto que potencie la absorción o la penetración del ingrediente activo a través de la piel o de otras áreas afectadas. Los ejemplos de tales potenciadores de la penetración dérmica incluyen sulfóxido de dimetilo y los análogos relacionados.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar mediante un dispositivo transdérmico. Preferiblemente, la administración transdérmica se llevará a cabo mediante el uso de un parche de tipo depósito y membrana porosa o de una diversidad de matrices sólidas. En cada caso, el agente activo se administra continuamente desde el depósito o las microcápsulas a través de una membrana hacia el adhesivo permeable al agente activo, que está en contacto con la piel o mucosa del receptor. Si el agente activo se absorbe a través de la piel, se administra un flujo controlado y predeterminado del agente activo al receptor. En el caso de las microcápsulas, el agente de encapsulación también puede funcionar como membrana.

La fase oleosa de las emulsiones de la invención se puede constituir a partir de ingredientes conocidos de una manera conocida.

Aunque la fase puede comprender simplemente un emulsionante, puede comprender una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite, o con una grasa y un aceite. Preferiblemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como estabilizante. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. En conjunto, el/los emulsionante(s) con o sin estabilizante(s) constituyen la denominada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y la grasa constituyen la denominada base de pomada emulsionante que forma la fase dispersa oleosa de las formulaciones de crema. Los emulsionantes y estabilizantes de la emulsión adecuados para el uso en la formulación de la invención incluyen Tween 60, Span 80, alcohol cetosteárfilico,

alcohol mirístico, monoestearato de glicerilo, lauril sulfato sódico, diestearato de glicerilo solo o con una cera, u otros materiales bien conocidos en la técnica.

La elección de los aceites o grasas adecuados para la formulación se basa en conseguir las propiedades cosméticas deseadas, ya que la solubilidad del compuesto activo en la mayoría de aceites que se van a usar probablemente en las formulaciones de emulsiones farmacéuticas es muy baja. Así, la crema debería ser preferiblemente un producto que no sea grasiento, que no manche y que sea lavable, con una consistencia adecuada para evitar escapes de tubos u otros recipientes. Se pueden usar ésteres de alquilo de cadena lineal o ramificada, mono- o dibásicos, tales como di-isoadipato, estearato de isocetilo, diéster de propilen glicol de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una mezcla de ésteres de cadena ramificada. Estos se pueden usar solos o en combinación, dependiendo de las propiedades necesarias.

De manera alternativa, se pueden usar lípidos de punto de fusión elevado tales como parafina blanca blanda y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en el ojo también incluyen colirios, en los que se disuelven o se suspenden los ingredientes activos en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso para los ingredientes activos.

Los ingredientes activos están presentes preferiblemente en tales formulaciones en una concentración del 0,5 al 20%, de manera ventajosa del 0,5 al 10%, y en particular alrededor del 1,5% p/p.

Las formulaciones para la administración parenteral pueden estar en forma de soluciones o suspensiones isotónicas para inyección estéril acuosas o no acuosas. Estas soluciones y suspensiones se pueden preparar a partir de polvos o gránulos estériles mediante el uso de uno o más de los vehículos o diluyentes mencionados para el uso en las formulaciones para administración oral, o mediante el uso de otros agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. Los compuestos se pueden disolver en agua, polietilen glicol, propilen glicol, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, alcohol bencílico, cloruro sódico, goma de tragacanto, y/o diversos tampones.

Otros adyuvantes y modos de administración se conocen bien y de manera generalizada en la técnica farmacéutica. El ingrediente activo se puede administrar también mediante inyección en forma de una composición con vehículos adecuados, que incluyen solución salina, dextrosa, o agua, o con ciclodextrina (es decir, Captisol), solubilización con codisolventes (es decir, propilen glicol) o solubilización micelar (es decir, Tween 80).

La preparación inyectable estéril puede ser también una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable atóxico, por ejemplo en forma de una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están el agua, disolución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, se emplean de manera convencional aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, se puede emplear cualquier aceite fijo suave, lo que incluye los mono- o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico tienen utilidad en la preparación de composiciones inyectables.

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

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

Las composiciones farmacéuticas se pueden someter a operaciones farmacéuticas convencionales, tales como esterilización, y/o pueden contener adyuvantes convencionales, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, tampones, etc. Los comprimidos y las píldoras se pueden preparar además con revestimientos entéricos. Tales composiciones pueden comprender además adyuvantes, tales como humectantes, edulcorantes, aromatizantes, y agentes perfumantes.

Terapia de Combinación

Los compuestos de la invención se pueden administrar como parte de un régimen de tratamiento en el que el compuesto es el único agente farmacéutico activo, o se pueden usar en combinación con otro u otros agentes terapéuticos como parte de una terapia de combinación. Cuando se administran como un componente de una terapia de combinación, los agentes terapéuticos a administrar se pueden formular como composiciones diferentes que se administran al mismo tiempo o de manera secuencial en momentos diferentes (p.ej., dentro de 72 horas, 48 horas, o 24 horas entre sí), o los agentes terapéuticos se pueden formular juntos en una composición farmacéutica individual y administrarlos simultáneamente.

Así, la administración de los compuestos de la invención se puede dar junto con terapias adicionales conocidas para los expertos en la técnica en la prevención o el tratamiento del cáncer, tales como radioterapia o agentes

citostáticos, agentes citotóxicos, otros agentes antineoplásicos y otros fármacos para mejorar los síntomas del cáncer o los efectos secundarios de cualquiera de los fármacos.

Si se formulan como una dosis fija, tales productos de combinación emplean los compuestos de la invención dentro de los intervalos aceptados de dosis. Los compuestos de la invención se pueden administrar también de manera secuencial con otros agentes antineoplásicos o citotóxicos cuando es inadecuada una formulación de combinación. La invención no está limitada con respecto a la secuencia de administración; los compuestos de la invención se pueden administrar antes, de manera simultánea, o después de la administración del otro agente antineoplásico o citotóxico.

En la actualidad, el tratamiento estándar de los tumores primarios consiste en la extirpación quirúrgica, cuando es adecuado, seguido de radioterapia o quimioterapia, y en general administrada de manera intravenosa (IV). El régimen típico de quimioterapia consiste en agentes alquilantes del ADN, agentes intercalantes del ADN, inhibidores de CDK, o agentes antimicrotubulares. Las dosis de quimioterapia usadas están justo por debajo de la dosis tolerada máxima, y por lo tanto las toxicidades que limitan la dosis incluyen en general náuseas, vómitos, diarrea, pérdida de pelo, neutropenia, y similares.

Existe un gran número de agentes antineoplásicos disponibles para uso comercial, en evaluación clínica y en desarrollo preclínico, que se seleccionarían para el tratamiento del cáncer mediante una quimioterapia farmacológica de combinación. Y existen varias categorías principales de tales agentes antineoplásicos, concretamente, agentes de tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes antimetabolitos, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes de tipo interferón, y una categoría de agentes variados.

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

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

Una tercera familia de agentes antineoplásicos que se pueden usar en combinación con los compuestos de la invención consiste en agentes antineoplásicos de tipo antibiótico. Los agentes antineoplásicos adecuados de tipo antibiótico se pueden seleccionar, pero sin limitación, del grupo que consiste en 4181-A de Taiho, aclarubicina, actinomicina D, actinoplanona, ADR-456 de Erbamont, derivado de aeroplisinina, AN II de Ajinomoto, AN3 de Ajinomoto, anisomicinas de Nippon Soda, antraciclina, azinomicina-A, bisucaberina, BL-6859 de Bristol-Myers, BMY-25067 de Bristol-Myers, BNY-25551 de Bristol-Myers, BNY-26605 de Bristol-Myers, BMY-27557 de Bristol-Myers, BMY-28438 de Bristol-Myers, sulfato de bleomicina, briostatina-1, C-1027 de Taiho, caliquemicina, cromoximicina, dactinomicina, daunorrubicina, DC-102 de Kyowa Hakko, DC-79 de Kyowa Hakko, DC-88A de Kyowa Hakko, DC89-A1 de Kyowa Hakko, DC92-B de Kyowa Hakko, ditrisarubicina B, DOB-41 de Shionogi, doxorubicina, doxorubicina-fibrinógeno, elsamicina-A, epirubicina, erbastatina, esorrubicina, esperamicina-A1, esperamicina-A1b, FCE21954 de Erbamont, FK-973 de Fujisawa, fostriecina, FR-900482 de Fujisawa, glidobactina, gregatina-A, grincamicina, herbimicina, idarrubicina, iludinas, kanzasamicina, kesarirodinas, KM-5539 de Kyowa Hakko, KRN-8602 de Kirin Brewery, KT-5432 de Kyowa Hakko, KT-5594 de Kyowa Hakko, KT-6149 de Kyowa Hakko, LL-D49194 de American Cyanamid, ME 2303 de Meiji Seika, menogarilo, mitomicina, mitoxantrona, M-TAG de SmithKline, neoenactina, NK-313 de Nippon Kayaku, NKT-01 de Nippon Kayaku, NSC-357704 de SRI International, oxalisina, oxanomicina, peplomycin, pilatino, pirarubicina, porotramicina, pirindanicina A, RA-I de Tobishi, rapamicina, rizoxina, rodorrubicina, sibanomicina, siwenmicina, SM5887 de Sumitomo, SN-706 de Snow Brand, SN-07 de Snow Brand, sorangicina-A, esparsomicina, SS-21020 de SS Pharmaceutical, SS-7313B de SS Pharmaceutical, SS-9816B

de SS Pharmaceutical, estefimicina B, 4181-2 de Taiho, talisomicina, TAN-868A de Takeda, terpentecina, trazina, tricozarina A, U-73975 de Upjohn, UCN-10028A de Kyowa Hakko, WF-3405 de Fujisawa, Y-25024 de Yoshitomi y zorrubicina.

Una cuarta familia de agentes antineoplásicos que se pueden usar en combinación con los compuestos de la invención consiste en una familia variada de agentes antineoplásicos, que incluyen agentes que interactúan con tubulina, inhibidores de topoisomerasa II, inhibidores de topoisomerasa I y agentes hormonales, seleccionados, pero sin limitación, del grupo que consiste en α -caroteno, α -difluorometil-arginina, acitretina, AD-5 de Biotec, AHC-52 de Kyorin, alstonina, amonafida, amfetinilo, amsacrina, Angiostat, anquinomicina, antineoplaston A10, antineoplaston A2, antineoplaston A3, antineoplaston A5, antineoplaston AS2-1F, APD de Henkel, glicinato de afidicolina, asparaginasa, Avarol, bacarina, batracilina, benfluron, benzotript, BIM-23015 de Ipsen-Beaufour, bisantreno, BNY-40481 de Bristol-Myers, boro-10 de Vestar, bromofosfamida, BW-502 de Wellcome, BW-773 de Wellcome, caracemida, hidrocloreuro de carmetizol, CDAF de Ajinomoto, clorsulfacuinoxalona, CHX-2053 de Chemes, CHX-100 de Chemex, CI-921 de Warner-Lambert, CI-937 de Warner-Lambert, CI-941 de Warner-Lambert, CI958 de Warner-Lambert, clanfenur, claviridenona, compuesto 1259 de ICN, compuesto 4711 de ICN, Contracan, CPT-11 de Yakult Honsha, crisnatol, curaderm, citocalasina B, citarabina, citocitina, D-609 de Merz, maleato de DABIS, dacarbazina, dateliptinio, didemnina-B, éter de dihematoporfirina, dihidrolenperona, dinalina, distamicina, DM-341 de Toyo Phamar, DM-75 de Toyo Phamar, DN-9693 de Daiichi Seiyaku, docetaxel eliprabina, acetato de eliptinio, EPMTc de Tsumura, las epotilonas, ergotamina, etopósido, etretinida, frenretinida, FR-57704t de Fujisawa, nitrato de galio, genkwadafina, GLA-43 de Chugai, GR-63178 de Glaxo, grifolan NMF5N, hexadecilfosfocolina, HO-221 de Green Cross, homoharringtonina, hidroxurea, ICRF-187 de BTG, ilmofosina, isoglutamina, isotretinoína, JI-36 de Otsuka, K-477 de Ramot, K-76COONa de Otsuka, K-AM de Kureha Chemical, KI-8110 de MECT Corp, L-623 de American Cyanamid, leucoregulina, lonidamina, LU 1121 de Lundbeck, LY-186641 de Lilly, MAP de NCI (US), maricina, MDL-27048 de Merrel Dow, MEDR-340 de Medco, merbarona, derivados de merocianina, metilaniinoacridina, MGI136 de Molecular Genetics, minactivina, mitonafida, mitoquidona, mopidamol, motretinida, MST-16 de Zenyaku Kogyo, N-(retinoil)aminoácidos, N-021 de Nisshin Flour Milling, deshidroalaninas N-aciladas, nafazatom, NCU-190 de Taisho, derivado de nocodazol, Normosang, NSC-145813 de NCI, NSC-361456 de NCI, NSC-604782 de NCI, NSC-95580 de NCI, octeótidio, ONO-112 de Ono, oquizanocina, Org-10172 de Akzo, paclitaxel, pancratistatina, pazeliptina, PD-111707 de Warner-Lambert, PD-115934 de Warner-Lambert, PD-131141 de Warner-Lambert, PE-1001 de Pierre Fabre, péptido D de ICRT, piroxantrona, polihematoporfirina, ácido polipeico, porfirina de Efamol, probimano, procarbazona, proglumida, proteasa nexina I de Invitron, RA-700 de Tobishi, razoxano, RBS de Sapporo Breweries, restrictina-P, reteliptina, ácido retinoico, RP-49532 de Rhone-Poulenc, RP-56976 de Rhone-Poulenc, SK&F-104864 de SmithKline, SM-108 de Sumitomo, SMANCS de Kuraray, SP10094 de SeaPharm, espatol, derivados de espirociclopropano, espirogermanio, Unimed, SS-554 de SS Pharmaceutical, estripoldinona, estipoldiona, SUN 0237 de Suntory, SUN 2071 de Suntory, superóxido dismutasa, T-506 de Toyama, T-680 de Toyama, taxol, TEI-0303 de Teijin, tenipósido, taliblastina, TJB-29 de Eastman Kodak, tocotrienol, topotecano, Topostin, TT82 de Teijin, UCN-01 de Kyowa Hakko, UCN-1028 de Kyowa Hakko, ucraína, USB-006 de Eastman Kodak, sulfato de vinblastina, vincristina, vindesina, vinestramida, vinorelbina, vintriptol, vinzolidina, witanóolidos e YM de Yamanouchi. De manera alternativa, también se pueden usar los presentes compuestos en co-terapias con otros agentes antineoplásicos, tales como acemanano, aclarrubicina, aldesleucina, alemtuzumab, alitretinoína, altretamina, amifostina, ácido aminolevulínico, amrubicina, amsacrina, anagrelida, anastrozol, ANCER, ancestim, ARGLABIN, trióxido de arsénico, BAM 002 (Novelos), bexaroteno, bicalutamida, broxuridina, capecitabina, celmoleucina, cetorelix, cladribina, clotrimazol, ocfosfato de citarabina, DA 3030 (Dong-A), daclizumab, denileucina difitox, deslorelina, dextrazoxano, dilazep, docetaxel, docosanol, doxercalciferol, doxilfluridina, doxorubicina, bromocriptina, carmustina, citarabina, fluorouracilo, diclofenaco de HIT, interferón alfa, daunorrubicina, doxorubicina, tretinoína, edelfosina, edrecolomab, eflornitina, emitefur, epirubicina, epoetina beta, fosfato de etopósido, exemestano, exisulind, fadrozol, filgrastim, finasterida, fosfato de fludarabina, formestano, fotemustina, nitrato de galio, gemcitabina, gemtuzumab zogamicina, combinación de gimeracil/oteracil/tegafur, glicopina, goserelina, heptaplatino, gonadotropina coriónica humana, alfa-fetoproteína fetal humana, ácido ibandrónico, idarrubicina, (imiquimod, interferón alfa, interferón alfa, natural, interferón alfa-2, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-N1, interferón alfa-n3, interferón alfacon-1, interferón alfa, natural, interferón beta, interferón beta-1a, interferón beta-1b, interferón gamma, interferón gamma-1a natural, interferón gamma-1b, interleucina-1 beta, iobenguano, irinotecano, irsogladina, lanreotida, LC 9018 (Yakult), leflunomida, lenograstim, sulfato de lentinano, letrozol, interferón alfa leucocitario, leuprolerina, levamisol + fluorouracilo, liarozol, lobaplatino, lonidamina, lovastatina, masoprocol, melarsoprol, metoclopramida, mifepriestona, miltefosina, mirimostim, ARN bicatenario con apareamiento erróneo, mitoguzona, mitolactol, mitoxantrona, molgramostim, nafarelina, naloxona + pentazocina, nartograstim, nedaplatino, nilutamida, noscapina, proteína estimulante de la eritropoyesis nueva, octeótidio de NSC 631570, oprevecina, osaterona, oxaliplatino, paclitaxel, ácido pamidrónico, pegaspargasa, PEG-interferón alfa-2b, polisulfato sódico de pentosano, pentostatina, picibanil, pirarrubicina, anticuerpo policlonal antitímocito de conejo, polietilenglicol-interferón alfa-2a, porfímero sódico, raloxifeno, raltitrexed, rasburicasa, etidronato de renio Re 186, retinamida RII, rituximab, romurtida, samario (153 Sm)-lexidronam, sargramostim, sizofirano, sobuzoxano, sonermina, cloruro de estroncio-89, suramina, tasonermina, tazaroteno, tegafur, temoporfina, temozolomida, tenipósido, tetraclorodecaóxido, talidomida, timalfasina, tiotropina alfa, topotecano, toremifeno, tositumomab-yodo 131, trastuzumab, treosulfano, tretinoína, trilostano, trimetrexato, triptorelina, factor de necrosis tumoral alfa, natural, ubenimex, vacuna contra el cáncer de vejiga, vacuna de Maruyama, vacuna de lisado de melanoma, valrubicina, verteporfina, vinorelbina, VIRULIZIN, zinostatina estimalámero o ácido zoledrónico; abarelix; AE 941 (Aeterna), ambamustina, oligonucleótido antisentido, bcl-2

(Genta), APC 8015 (Dendreon), cetuximab, decitabina, dexaminoglutetimida, diaziquona, EL 532 (Elan), EM 800 (Endorecherche), eniluracilo, etanidazol, fenretinida, filgrastim SDO1 (Amgen), fulvestrant, galocitabina, inmunógeno de gastrina 17, terapia génica con HLA-B7 (Vical), factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, dihidrocloruro de histamina, ibritumomab tiuxetano, ilomastat, IM 862 (Cytran), interleucina-2, iproxifeno, LDI 200 (Milkhaus), leridistim, lintuzumab, MAb contra CA 125 (Biomira), MAb contra el cáncer (Japan Pharmaceutical Development), MAb contra HER-2 y Fc (Medarex), MAB 105AD7 idiopático (CRC Technology), MAb contra CEA idiopático (Trilex), MAb contra LYM-1-yodo 131 (Techniclone), MAb contra mucina epitelial polimórfica-itrio 90 (Antisoma), marimastat, menogarilo, mitumomab, motexafina gadolinio, MX 6 (Galderma), nelarabina, nolatrexed, proteína P 30, pegvisomant, pemetrexed, porfiromicina, prinomastat, RL 0903 (Shire), rubitecano, satraplatino, fenilacetato de sodio, ácido esparfósico, SRL 172 (SR Pharma), SU 5416 (SUGEN) y SU 6668 (SUGEN), TA 077 (Tanabe), tetratiomolibdato, taliblastina, trombopoyetina, etil-etiopupurina de estaño, tirapazamina, vacuna contra el cáncer (Biomira), vacuna de melanoma (Universidad de Nueva York), vacuna de melanoma (Instituto Sloan Kettering), vacuna de oncolisado de melanoma (Colegio Médico de Nueva York), vacuna de lisados celulares de melanoma viral (Hospital Royal Newcastle), o valsopodar.

15 *Kits de Tratamiento*

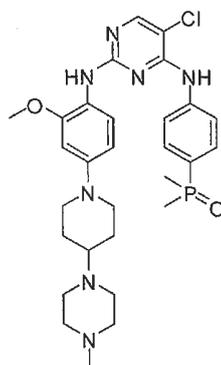
En otras realizaciones, la invención se refiere a un kit para llevar a cabo de manera conveniente y eficaz los métodos de acuerdo con la invención. En general, el envase farmacéutico o kit comprende uno o más recipientes rellenos de uno o más de los ingredientes de las composiciones farmacéuticas de la invención, e instrucciones para administrar la composición farmacéutica (p.ej., una etiqueta o prospecto de envase) como parte de un método descrito en la presente memoria. Tales kits son especialmente adecuados para la administración de formas orales sólidas tales como comprimidos o cápsulas. Tal kit incluye preferiblemente varias dosis unitarias, y puede incluir además una tarjeta que tiene las dosis orientadas en el orden de su uso previsto. Si se desea, se puede proporcionar una ayuda nemotécnica, por ejemplo en forma de números, letras, u otras señales, o con un calendario que designa los días del calendario de tratamiento en los que se pueden administrar las dosis. Puede haber asociada opcionalmente a tal(es) recipiente(s) una nota en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, el uso o la comercialización de productos farmacéuticos, cuya nota refleja la aprobación por parte de la agencia de la fabricación, el uso o la comercialización para la administración a seres humanos.

Los siguientes ejemplos representativos contienen información adicional importante, ejemplificación y guía que se pueden adaptar a la práctica de la invención en sus diversas realizaciones y los equivalentes de las mismas. Estos ejemplos pretenden ayudar a ilustrar la invención, y no pretenden limitar, ni se debería considerar que limiten, su alcance. De hecho, diversas modificaciones de la invención, y muchas realizaciones adicionales de la misma, además de las mostradas y descritas en la presente memoria, serán evidentes para los expertos en la técnica tras la revisión de este documento, que incluye los ejemplos siguientes y las referencias a la bibliografía científica y de patentes citadas en la presente memoria. El contenido de esas referencias citadas se incorpora en la presente memoria como referencia para ayudar a ilustrar el estado de la técnica. Además, para los fines de la invención, se identifican los elementos químicos de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75ª Ed., cubierta interior. Además, los principios generales de química orgánica, así como los restos funcionales específicos y la reactividad, se describen en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y "Organic Chemistry", Morrison & Boyd (3ª Ed), cuyo contenido completo se incorpora en la presente memoria como referencia.

Ejemplos

EJEMPLO 1:

5-cloro-*N*⁴-[4-(dimetilfosforil)fenil]-*N*²-[2-metoxi-4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil]pirimidin-2,4-diamina:



45 *2,5-dicloro-N*-[4-(dimetilfosforil)fenil]pirimidin-4-amina: A una disolución de 2,4,5-tricloropirimidina (0,15 ml, 1,31 mmol) en 1 mL de DMF se le añadió 4-(dimetilfosforil)anilina (0,221 g, 1,31 mmol) y carbonato potásico (0,217 g,

1,57 mmol). La mezcla se calentó a 110 °C durante 4 h. Se basificó con una disolución saturada de bicarbonato sódico. La suspensión se filtró y se lavó con acetato de etilo para proporcionar el producto final (0,15 g, rendimiento del 36%). MS/ES+: m/z=316.

5 **1-[1-(3-metoxi-4-nitrofenil)piperidin-4-il]-metilpiperazina:** A una disolución de 5-fluoro-2-nitroanisol (0,5 g, 2,92 mmol) en 3 mL de DMF se le añadió 1-metil-4-(piperidinil)piperazina (0,536 g, 2,92 mmol) y carbonato potásico (0,808 g, 5,84 mmol). La mezcla se calentó a 120 °C durante 18 h. La mezcla se basificó con una disolución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se purificó mediante cromatografía para proporcionar el producto final en forma de un sólido amarillo (0,95 g, rendimiento del 95%). MS/ES+: m/z=334.

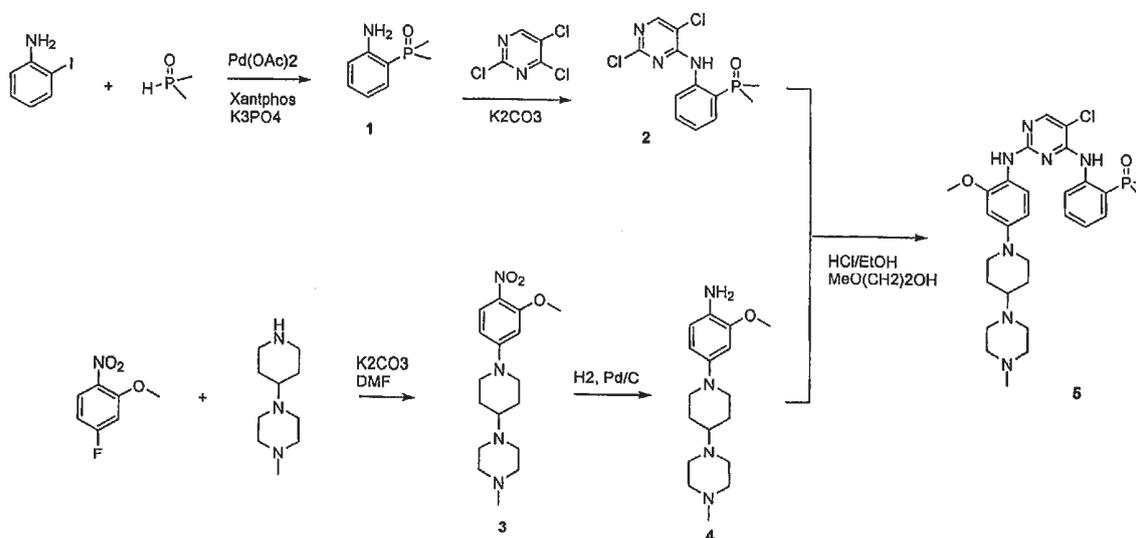
10 **2-metoxi-4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]anilina:** A una disolución de 1-[1-(3-metoxi-4-nitrofenil)piperidin-4-il]-4-metilpiperazina (0,3 g, 0,90 mmol) en 10 mL de etanol purgado con argón se le añadió un 10% de paladio sobre carbono (0,060 g). La hidrogenación finalizó a 30 psi (206,8 kPa) después de 4 h. La mezcla se hizo pasar a través de Celite a un matraz que contenía HCl en etanol. La concentración del filtrado proporcionó el producto final (0,15 g, rendimiento del 88%). MS/ES+: m/z=334.

15 **5-cloro-N⁴-[4-(dimetilfosforil)fenil]-N²-{2-metoxi-4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil}pirimidin-2,4-diamina:** Al compuesto 2,5-dicloro-N-[4-(dimetilfosforil)fenil]pirimidin-4-amina (0,005 g, 0,16 mmol) en 1 mL de 2-metoxietanol se le añadió 2-metoxi-4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]anilina (0,71 g, 0,16 mmol). La mezcla se agitó a 110 °C durante 18 h. La mezcla se basificó con una disolución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con una cantidad limitada de acetato de etilo. La capa acuosa se purificó mediante cromatografía para proporcionar el producto final (0,015 g, rendimiento del 20%). MS/ES+: m/z=583.

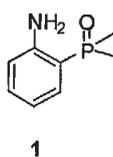
20 EJEMPLO 2:

Síntesis del Compuesto 5:

El Compuesto 5 se puede sintetizar como se resume en el Esquema 122 (a continuación).

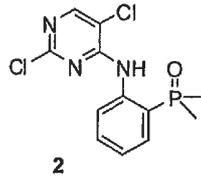


Síntesis de 1:



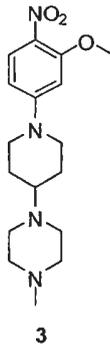
25 A una disolución de 2-yodoanilina (1,0 eq) y óxido de dimetilfosfina (1,1 eq) en DMF se le añadió fosfato potásico (1,1 eq), acetato de paladio/Xantphos (cantidad catalítica). La reacción se agitó a 150 °C durante 3 h y se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó, y el residuo se redisolvió con DCM/agua. El producto bruto se purificó con una columna (EtOAc/MeOH 10:1) para proporcionar 1 en forma de un sólido marrón (rendimiento del 80%).

Síntesis de 2:



Se agitó 2,4,5-tricloropirimidina (1,57 eq), **1** (1,0 eq), y carbonato potásico (3,14 eq) en DMF a 60 °C durante 5 horas, y después se enfrió a t.a. La mezcla se filtró, y el filtrado fue

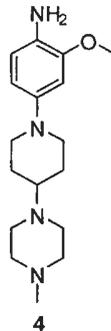
Síntesis de **3**:



5

Se agitó 5-fluoro-2-nitroanisol (1,0 eq), 1-metil-4-(piperidin-4-il)piperazina (1,0 eq), y carbonato potásico (2,0 eq) en DMF a 120 °C durante 6 horas, y después se enfrió a t.a. La mezcla se filtró y se evaporó. El producto bruto se cristalizó a partir de etanol para proporcionar **3** en forma de un sólido amarillo (rendimiento del 72%).

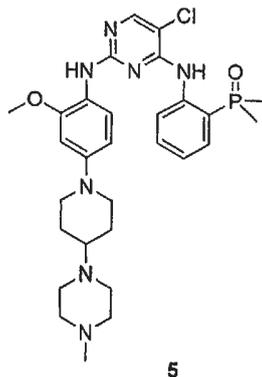
Síntesis de **4**:



10

Se añadió paladio sobre carbón activado a una disolución de **3** en etanol bajo nitrógeno. La suspensión se agitó después bajo hidrógeno (50 psi (344,7 kPa)) durante 3 horas. La mezcla se filtró, y la filtración se evaporó para proporcionar **4** en forma de un sólido púrpura con un rendimiento cuantitativo.

Síntesis de **5**:



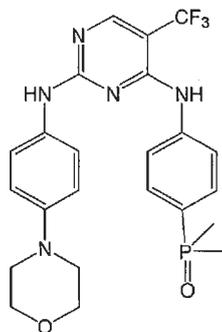
15

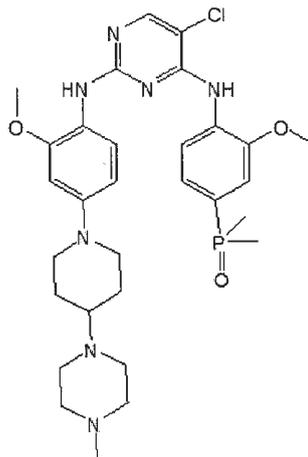
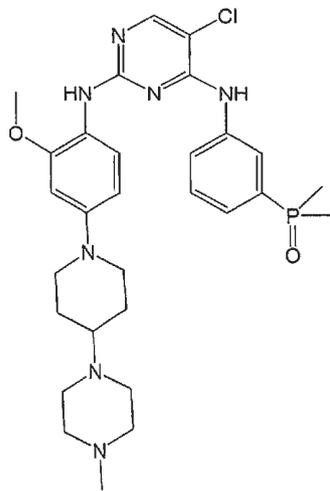
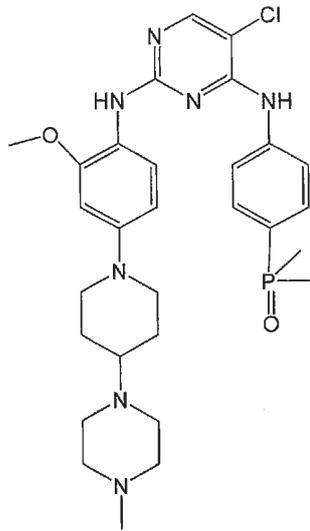
Una disolución de 2 (1,0 eq), 4 (1,4 eq), y HCl 2,5 M en etanol (exceso) en 2-metoxietanol se selló y se calentó a 120 °C con agitación durante 5,5 horas, y después se enfrió a t.a. La reacción se repitió 5 veces y se combinó. La mezcla se filtró y se evaporó. Se añadió Na₂CO₃ saturado, seguido de DCM con agitación intensa. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se secaron, se evaporaron y se cromatografiaron [EtOAc/MeOH (amoníaco 7 M) 20:1] para proporcionar un sólido amarillo. Se añadió EtOAc y la suspensión se sometió a reflujo durante 30 minutos. Después de enfriar a t.a., la filtración proporcionó un sólido, que se disolvió en DCM, se filtró, y se evaporó para proporcionar 5 en forma de un sólido blanquecino (rendimiento del 66%).

EJEMPLO 3: Evaluación Biológica de los Compuestos

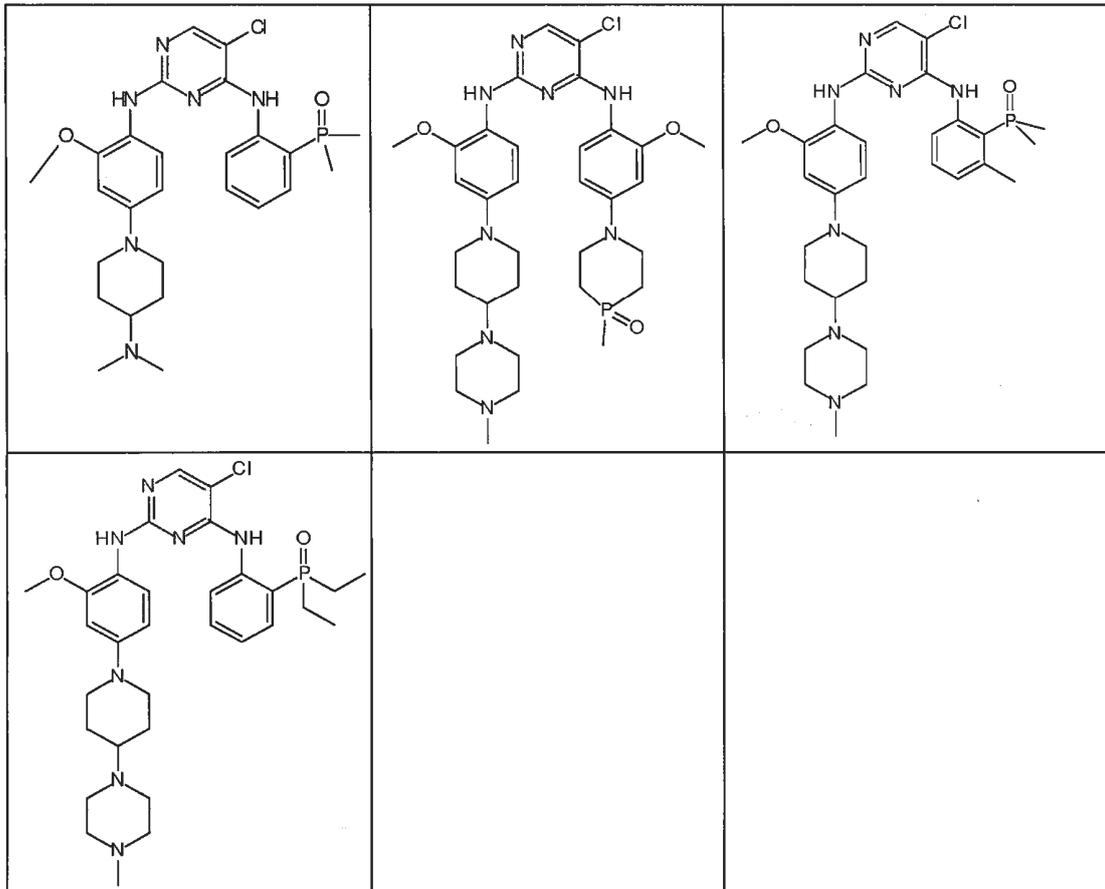
Los compuestos de la invención se evalúan en una diversidad de ensayos para determinar sus actividades biológicas. Por ejemplo, los compuestos de la invención se pueden ensayar por su capacidad de inhibir diversas proteínas quinasas de interés. Algunos de los compuestos ensayados exhibieron una potente actividad nanomolar hacia las quinasas siguientes: ALK y c-Met. Además, algunos de estos compuestos se cribaron por su actividad antiproliferativa en las líneas celulares humanas de linfoma Karpas-299 y SU-DHL-1, y demostraron actividad en el intervalo de 1-100 nM. Los compuestos también se pueden evaluar por sus efectos citotóxicos o inhibitorios del crecimiento sobre las células tumorales de interés, p.ej., como se describe con más detalle más adelante y como se mostró anteriormente para algunos compuestos representativos. Véase, p.ej., el documento WO 03/000188, páginas 115-136, cuyo contenido completo se incorpora en la presente memoria como referencia.

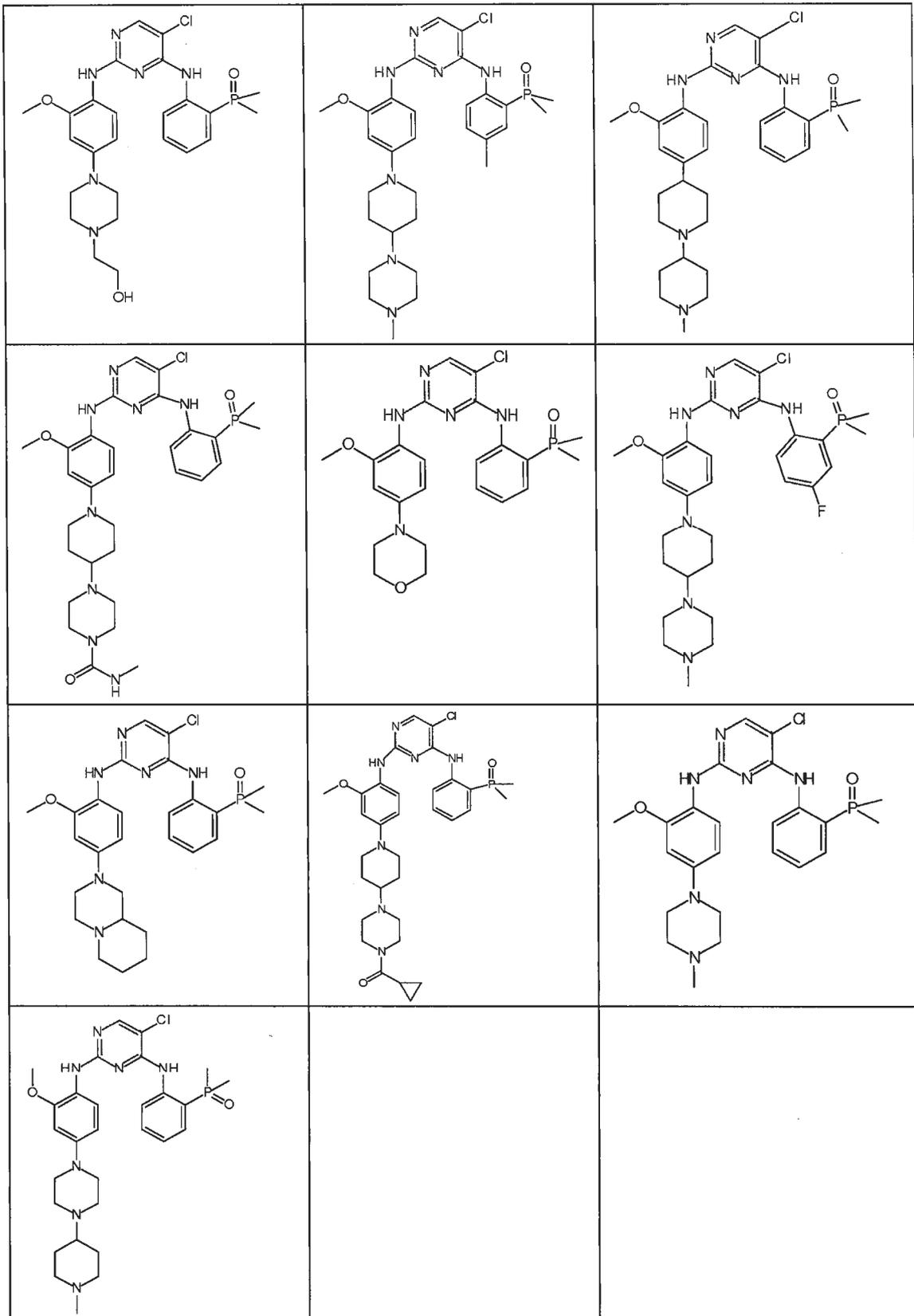
A continuación se representan algunos compuestos representativos de la invención:

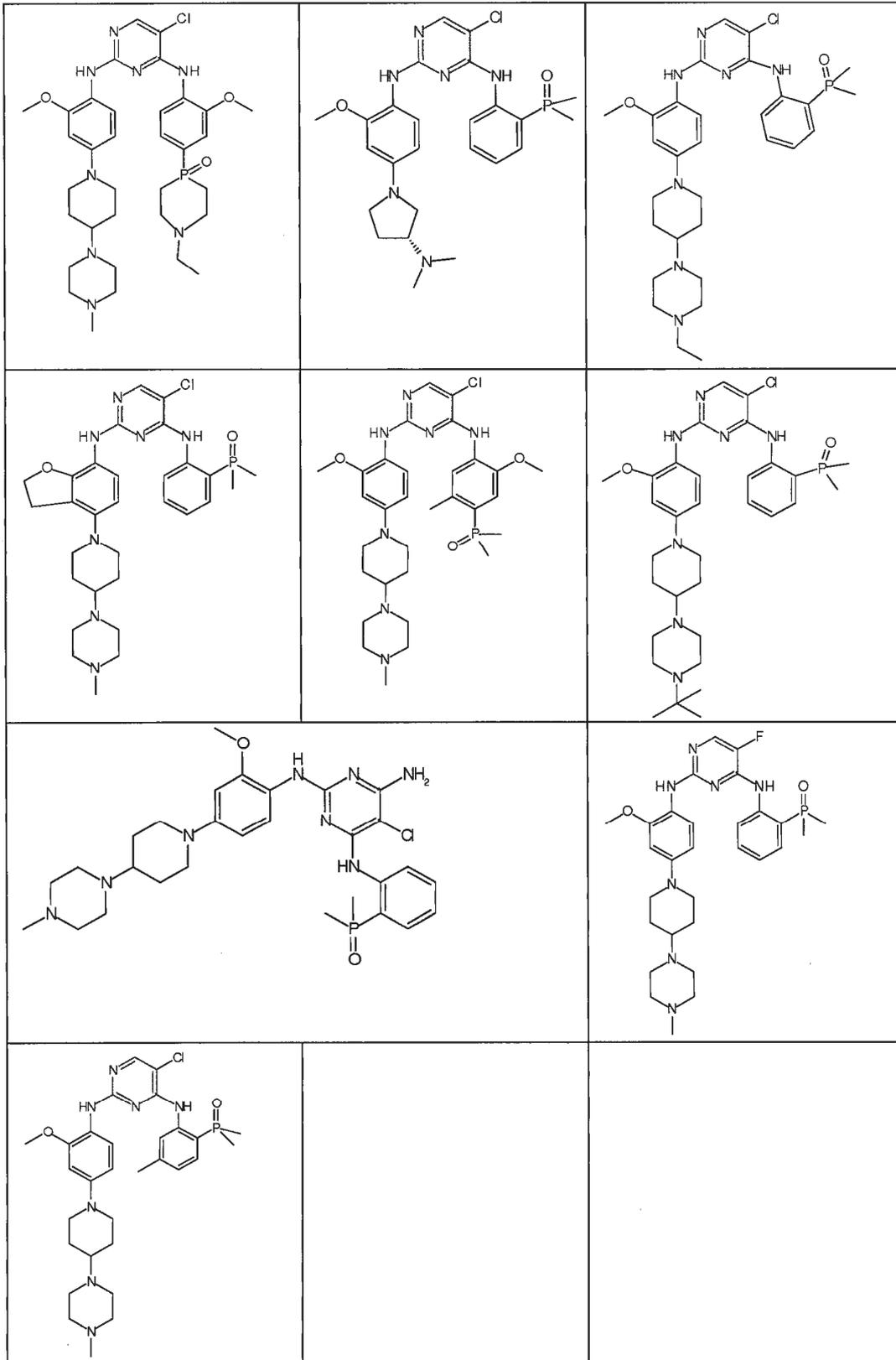


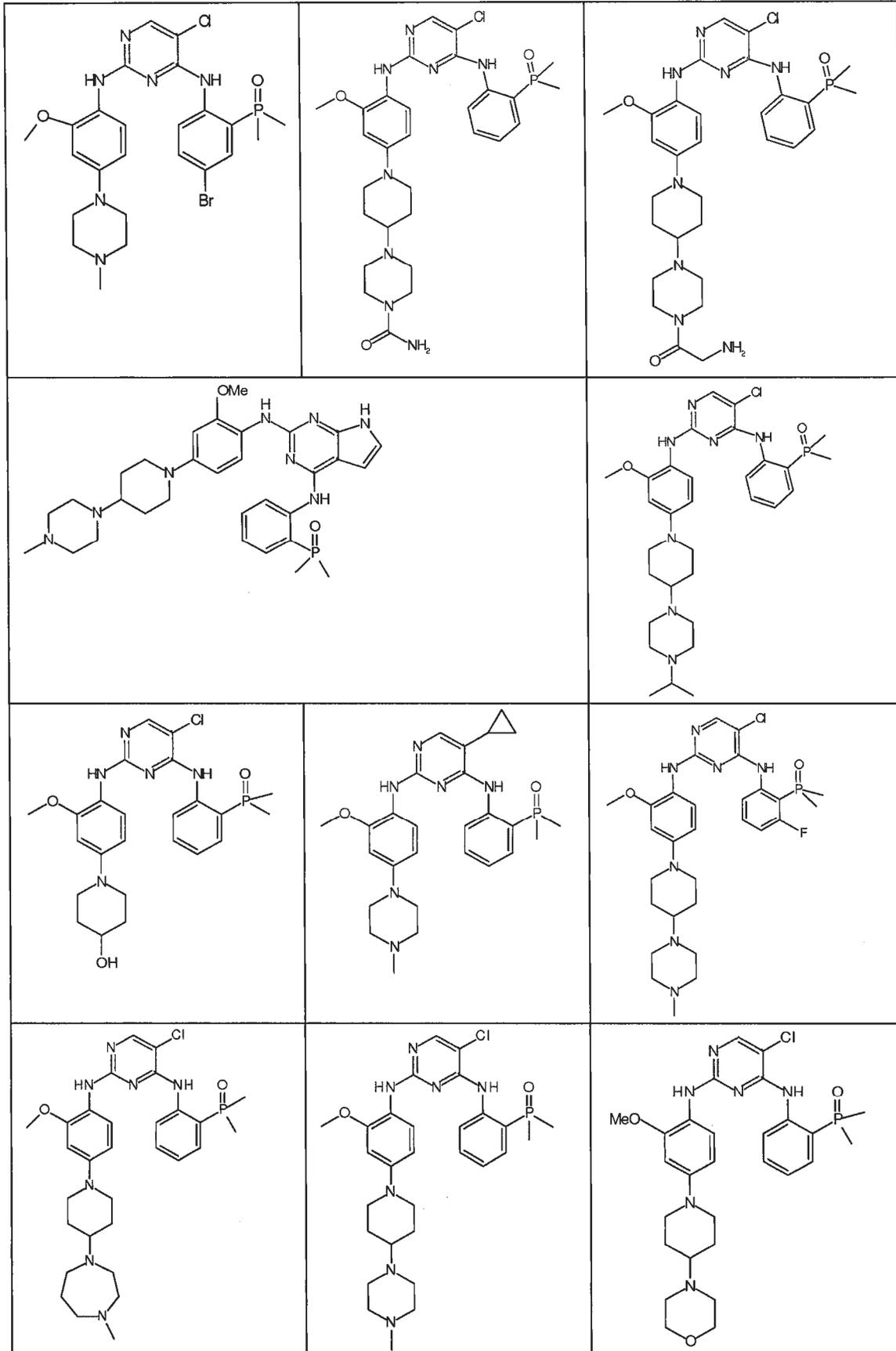


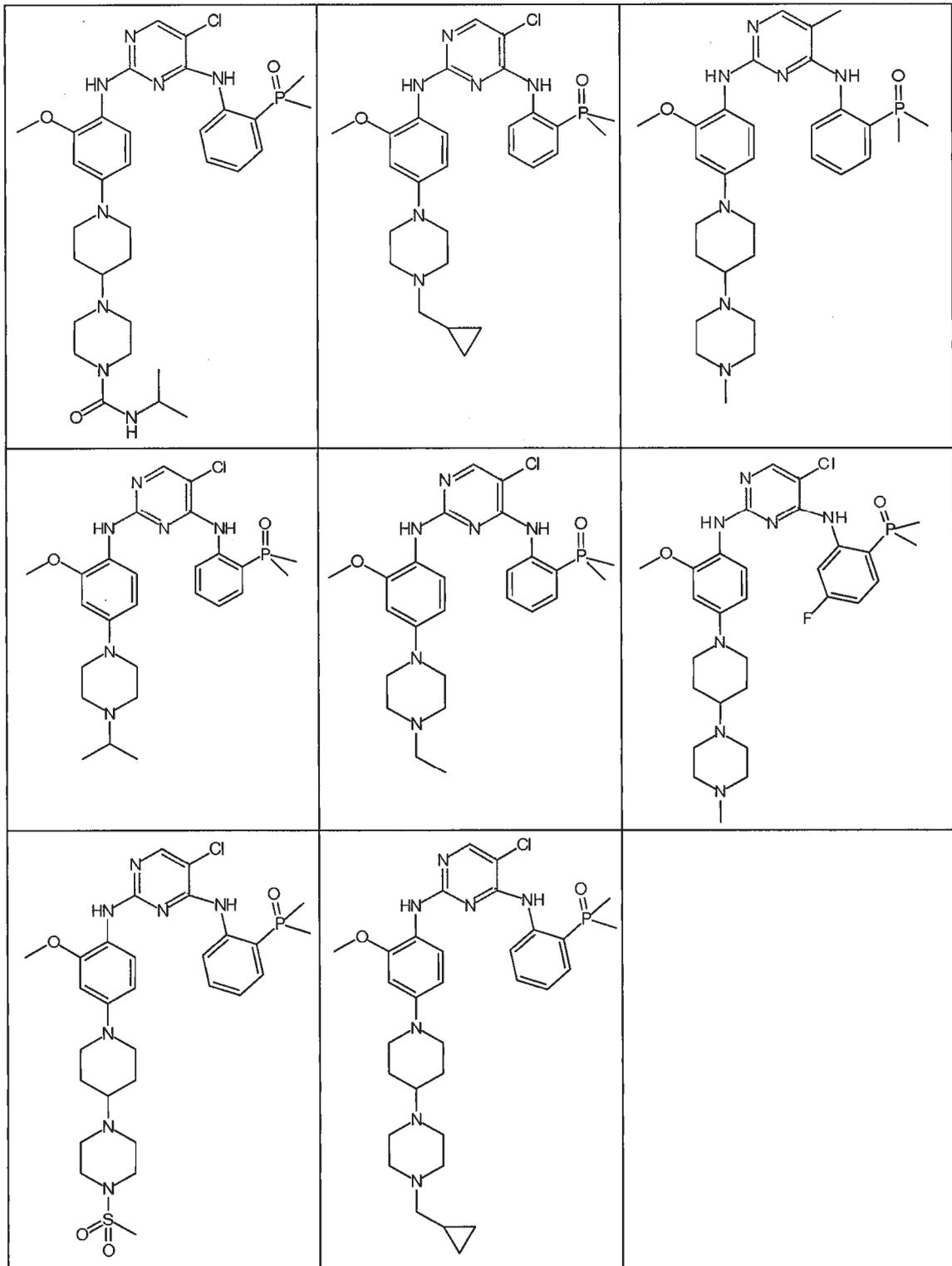
5 Los compuestos representativos siguientes se sintetizaron y se ensayaron con respecto a la inhibición de quinasas con un panel de quinasas, y algunos también se ensayaron en diversas líneas celulares. Se descubrió que muchos de los compuestos fueron activos en los ensayos *in vitro*.

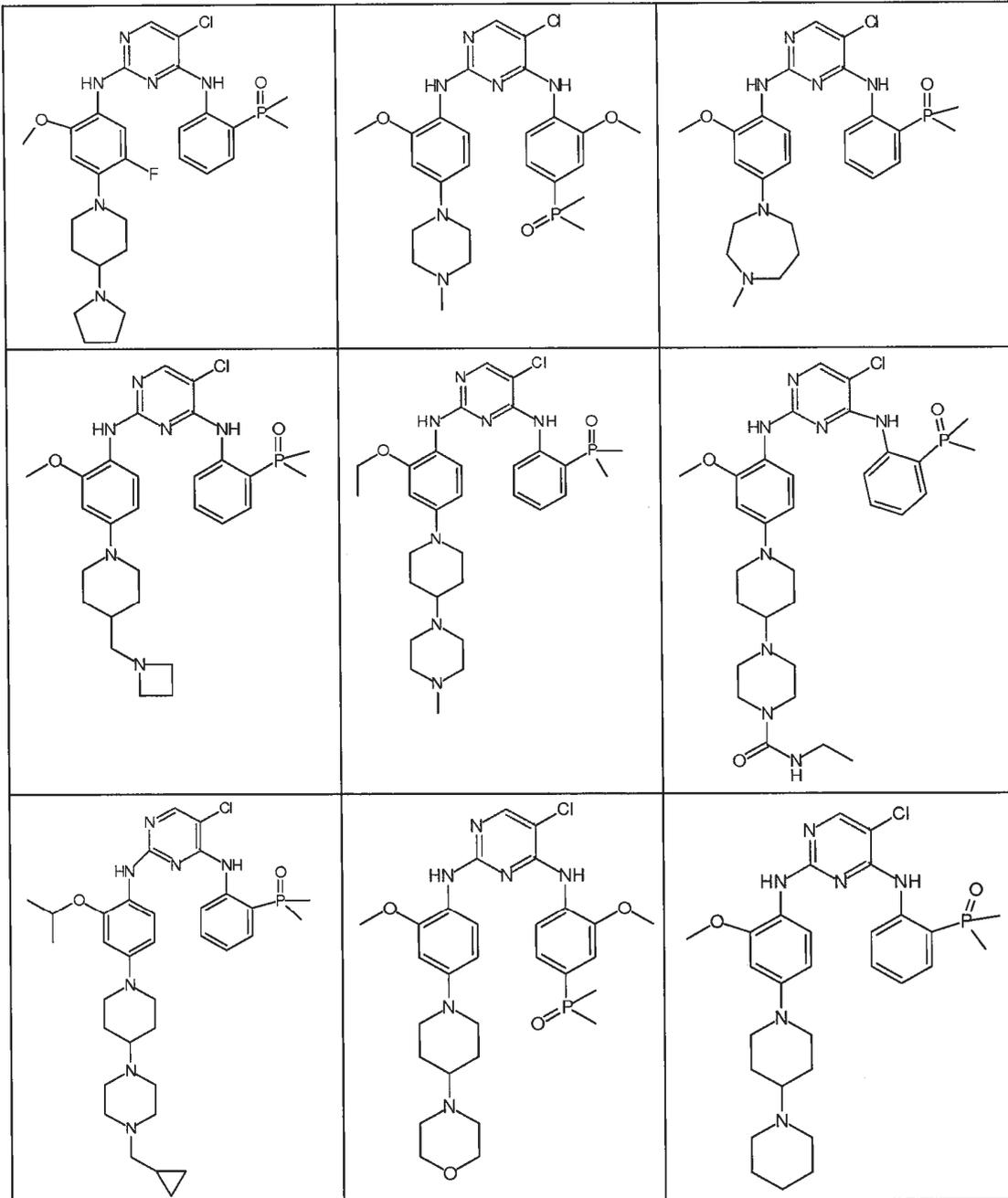


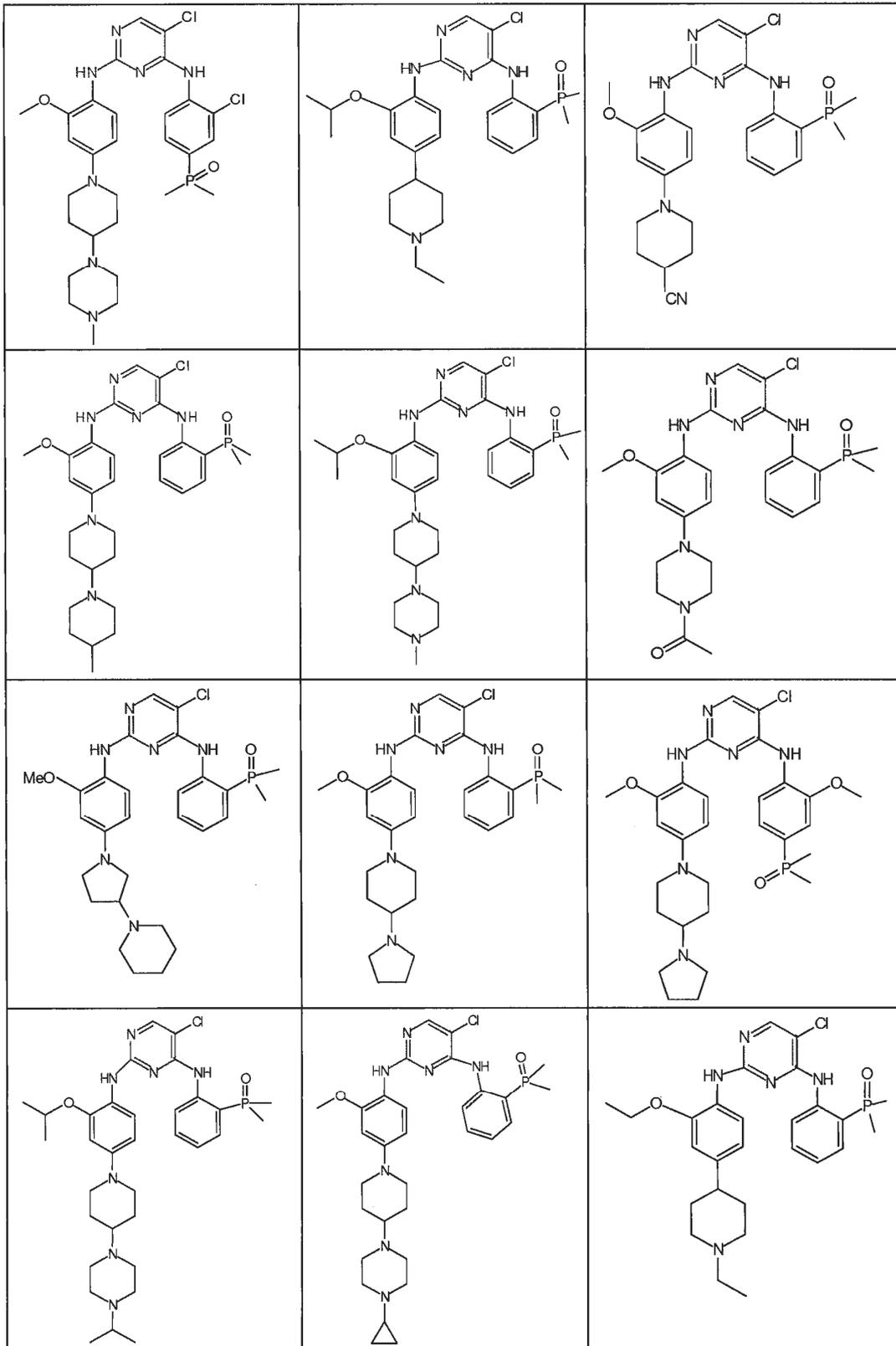


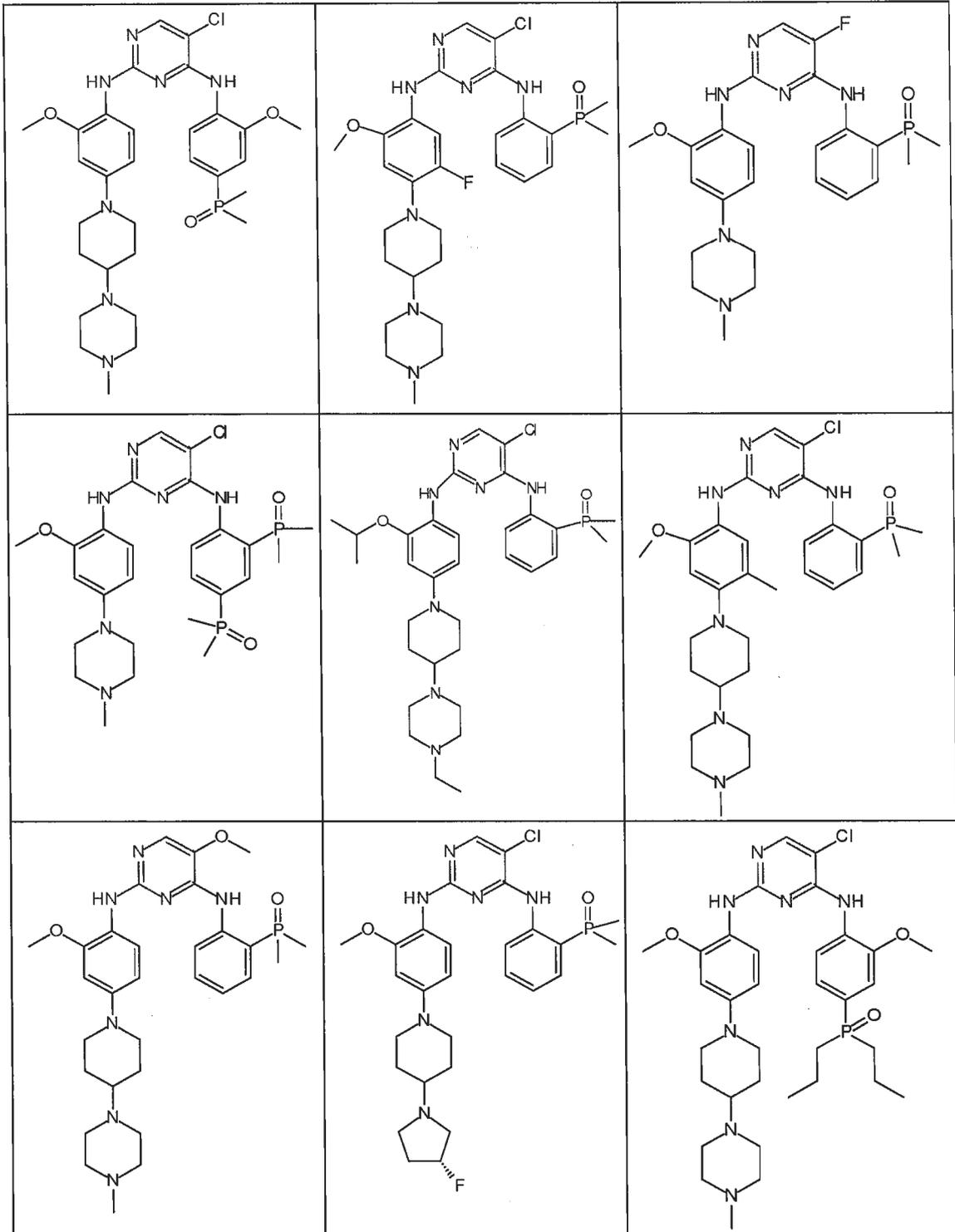


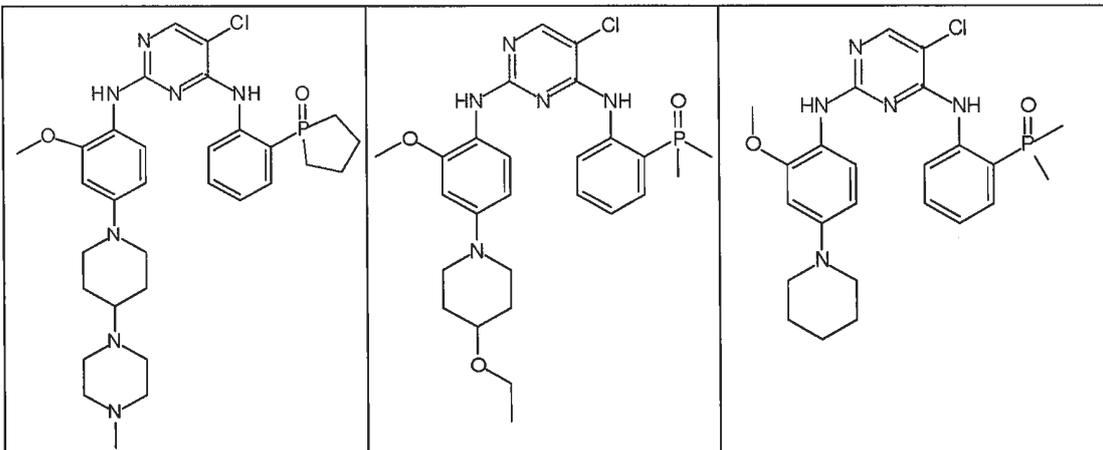
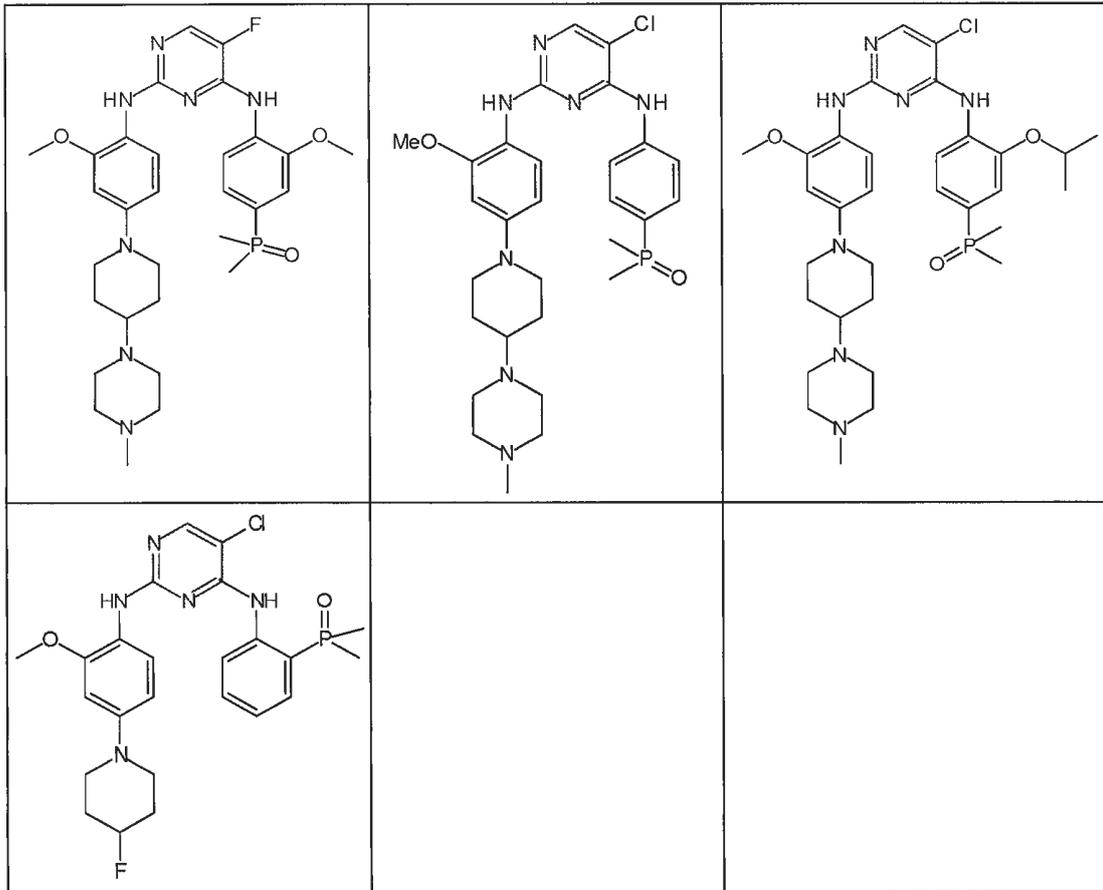


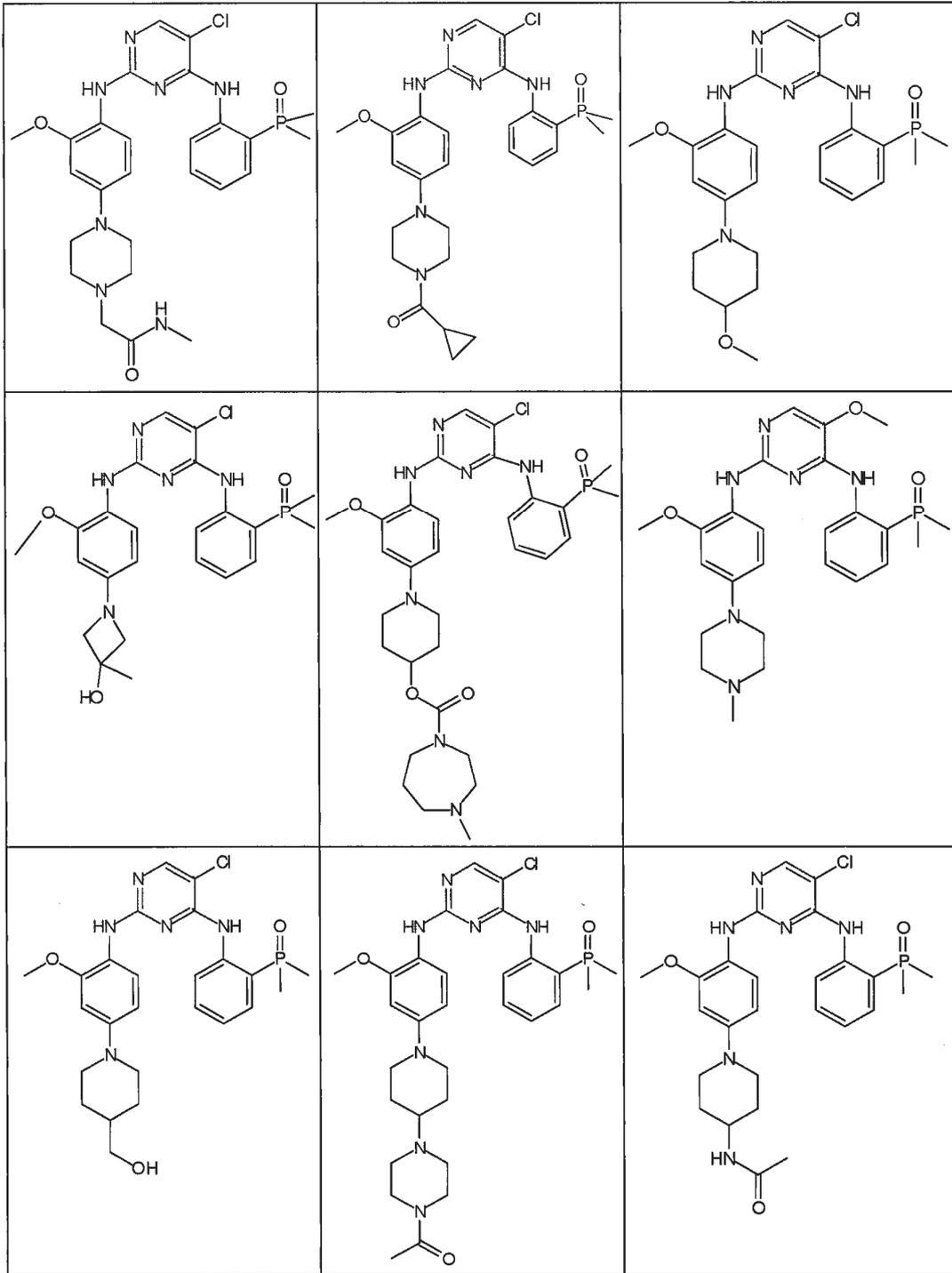


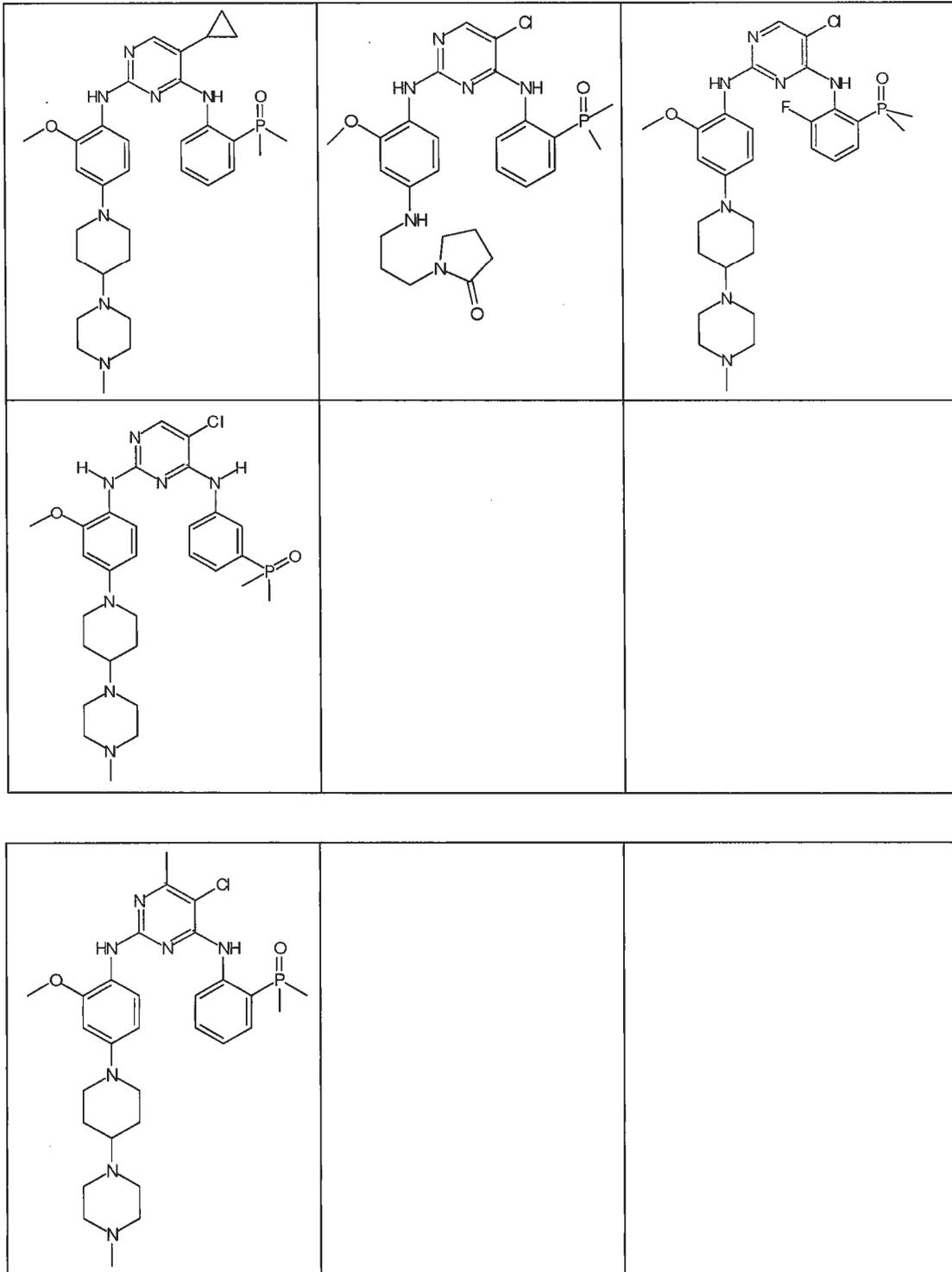


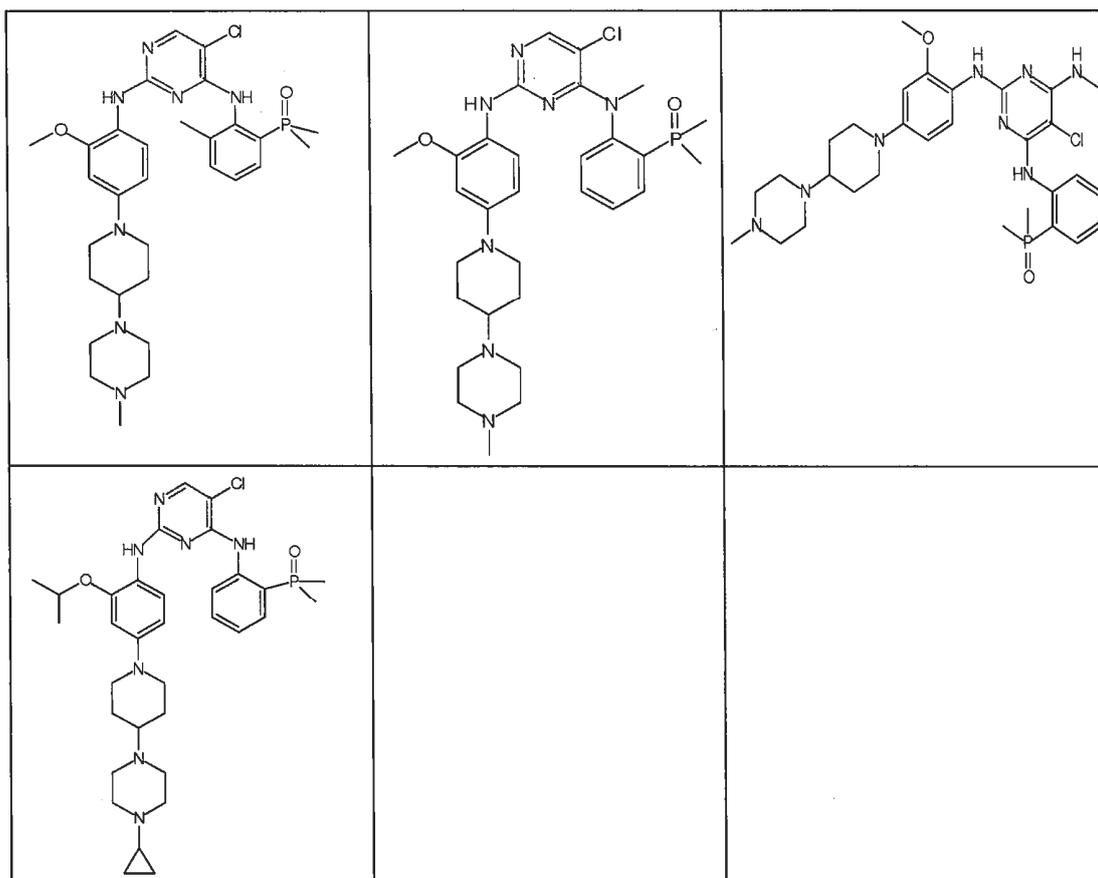












Inhibición de quinasas

De manera más específica, los compuestos descritos en la presente memoria se criban con respecto a la actividad de inhibición de quinasas como sigue. Las quinasas adecuadas para el uso en el siguiente protocolo incluyen, pero sin limitación: ALK, Jak2, b-Raf, c-Met, Tie-2, FLT3, Abl, Lck, Lyn, Src, Fyn, Syk, Zap-70, Itk, Tec, Btk, EGFR, ErbB2, Kdr, FLT1, Tek, InsR, y AKT.

Las quinasas se expresan como dominios de quinasa o construcciones de longitud completa fusionadas con glutatión S-transferasa (GST) o proteínas de fusión marcadas con poliHistidina en sistemas de expresión High Five con Baculovirus o E. coli. Se purifican casi hasta homogeneidad mediante cromatografía de afinidad como se describió previamente (Lehr et al., 1996; Gish et al., 1995). En ciertos casos, las quinasas se coexpresan o mezclan con polipéptidos reguladores purificados o parcialmente purificados antes de la medida de la actividad.

Se puede medir la actividad y la inhibición de quinasas mediante protocolos establecidos (véase, p.ej., Braunwalder et al., 1996). En tales casos, la transferencia de $^{33}\text{PO}_4$ desde el ATP hasta los sustratos sintéticos de poli(Glu, Tyr) 4:1 o poli(Arg, Ser) 3:1 unidos a la superficie bioactiva de las placas de microtitulación se toma como medida de la actividad de la enzima. Tras un periodo de incubación, se mide la cantidad de fosfato transferido lavando primero la placa con ácido fosfórico al 0,5%, añadiendo líquido de centelleo, y después realizando la medida en un detector de centelleo líquido. La CI_{50} se determina mediante la concentración de compuesto que provoca una reducción del 50% en la cantidad de ^{33}P incorporada al sustrato unido a la placa.

También son útiles otros métodos que se basan en la transferencia de fosfato a un sustrato peptídico o polipeptídico que contiene tirosina, serina, treonina o histidina, solos, en combinación entre sí, o en combinación con otros aminoácidos, en disolución o inmovilizado (es decir, en fase sólida).

Por ejemplo, la transferencia de fosfato a un péptido o polipéptido también se puede detectar mediante el uso de métodos de proximidad de centelleo, polarización de fluorescencia y fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo. De manera alternativa, la actividad quinasa se puede medir mediante el uso de métodos basados en anticuerpos, en los que se usa un anticuerpo o polipéptido como reactivo para detectar el polipéptido objetivo fosforilado.

Para información de referencia adicional sobre tales metodologías de ensayo, véase, p.ej., Braunwalder et al., 1996, Anal. Biochem. 234(1) :23; Cleaveland et al., 1990, Anal Biochem. 190(2):249 Gish et al. (1995). Protein Eng. 8(6):609 Kolb et al. (1998). Drug Discov. Toda V. 3:333 Lehr et al. (1996). Gene 169(2):27527 - 87 Seethala et al.

(1998). *Anal Biochem.* 255(2):257 Wu et al. (2000).

La inhibición de la actividad de la tirosina quinasa ALK se puede demostrar mediante el uso de métodos conocidos. Por ejemplo, en un método, se pueden ensayar los compuestos por su capacidad de inhibir la actividad quinasa de ALK expresada en baculovirus mediante el uso de una modificación del protocolo de ELISA informado para trkA en Angeles, T.S. et al., *Anal. Biochem.* 1996, 236, 49-55, que se incorpora en la presente memoria como referencia. La fosforilación del sustrato, fosfolipasa C-gamma (PLC- γ) generada en forma de una proteína de fusión con glutatión-S-transferasa (GST) como se informó en Rotin, D. et al., *EMBO J.* 1992, 11, 559-567, que se incorpora como referencia, se puede detectar con un anticuerpo anti-fosfotirosina marcado con europio, y se mide mediante fluorescencia resuelta en el tiempo (TRF). En este ensayo, se reviste una placa de 96 pocillos con 100 μ L/pocillo de 10 μ g/mL de sustrato (fosfolipasa C- γ) en solución salina tamponada con Tris (TBS). La mezcla de ensayo (volumen total = 100 μ L/pocillo), que consiste en HEPES 20 nM (pH 7,2, 1 μ MATP (nivel de K_m), $MnCl_2$ 5 nM, 0,1 % de BSA, 2,5% de DMSO, y diversas concentraciones de compuesto de ensayo, se añade después a la placa de ensayo. La reacción se inicia añadiendo la enzima (30 ng/mL de ALK) y se deja proseguir a 37 °C durante 15 minutos. La detección del producto fosforilado se puede llevar a cabo añadiendo 100 μ L/pocillo de anticuerpo PT66 marcado con Eu-N1 (Perkim Elmer, n° AD0041). La incubación a 37 °C prosigue después durante una hora, seguido de la adición de 100 μ L de disolución de ampliación (por ejemplo, Wallac, n° 1244-105). La placa se agita suavemente y, después de treinta minutos, se puede medir la fluorescencia de la disolución resultante (por ejemplo, mediante el uso del lector de placas para múltiples marcadores EnVision 2100 (o 2102) de Perkin Elmer).

Después se puede llevar a cabo el análisis de los datos. Los valores de CI_{50} se pueden calcular representando el porcentaje de inhibición frente al \log_{10} de la concentración del compuesto.

También se puede medir la inhibición de la actividad tirosina quinasa de ALK mediante el uso del dominio de quinasa recombinante de la ALK de manera análoga al ensayo de quinasa VEDG-R descrito en J. Wood et al., *Cancer Res* 2000, 60, 2178-2189. Los ensayos enzimáticos *in vitro* mediante el uso de la proteína tirosina quinasa GST-ALK se pueden llevar a cabo en placas de 96 pocillos como un ensayo de unión en filtro en Tris.HCl 20 mM, pH 7,5, $MgCl_2$ 3 mM, $MnCl_2$ 10 mM, DTT 1 nM, 0,1 μ Ci/ensayo (=30 μ L) de [γ - ^{33}P]-ATP, ATP 2 μ M, 3 μ g/mL de poli (Glu, tyr 4:1) Poliy-EY (sigma P-0275), 1% de DMSO, 25 ng de enzima ALK. Los ensayos se pueden incubar durante 10 min a temperatura ambiente. Las reacciones se pueden terminar añadiendo 50 μ L de EDTA 125 mM, y la mezcla de reacción se puede transferir a una placa MAIP Multiscreen (Millipore, Bedford, MA) previamente humedecida con metanol, y rehidratada durante 5 minutos con agua. Tras el lavado (0,5% de H_3PO_4), las placas se pueden analizar en un contador de centelleo líquido. Los valores de CI_{50} se calculan mediante un análisis de regresión lineal de la inhibición en porcentaje.

Ensayos Basados en Células

Ciertos compuestos de la invención también han mostrado efectos citotóxicos o inhibitorios del crecimiento en líneas celulares tumorales y otras líneas celulares de cáncer, y así pueden ser útiles en el tratamiento del cáncer y otras enfermedades proliferativas celulares. Los compuestos se ensayan con respecto a la actividad antitumoral mediante el uso de ensayos *in vivo* e *in vitro* que son muy conocidos para los expertos en la técnica. En general, se llevan a cabo cribados iniciales de los compuestos para identificar los fármacos antineoplásicos candidatos en ensayos celulares. Los compuestos en los que se identificó una actividad anti-proliferativa en tales ensayos basados en células se pueden ensayar posteriormente en organismos completos con respecto a la actividad antitumoral y la toxicidad. En general, se pueden llevar a cabo cribados basados en células más rápidamente y de una manera económica respecto de los ensayos con organismos completos. Para los fines de la invención, los términos actividad "antitumoral" y "antineoplásica" se usan de manera intercambiable.

Los métodos basados en células para medir la actividad antiproliferativa son muy conocidos, y se pueden usar para la caracterización comparativa de los compuestos de la invención. En general, los ensayos de proliferación celular y de viabilidad celular están diseñados para proporcionar una señal detectable cuando las células son metabólicamente activas. Los compuestos se pueden ensayar por su actividad antiproliferativa midiendo cualquier disminución observada en la actividad metabólica de las células tras la exposición de las células al compuesto. Los métodos usados habitualmente incluyen, por ejemplo, la medida de la integridad de la membrana (como medida de la viabilidad celular) (p.ej. mediante el uso de la exclusión de azul tripán) o la medida de la síntesis de ADN (p.ej. midiendo la incorporación de BrdU o 3H-timidina).

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

Otros métodos para ensayar la proliferación celular implican incubar las células en un medio de crecimiento deseado

- con y sin los compuestos a ensayar. Las condiciones de crecimiento para diversas células procarióticas y eucarióticas son muy conocidos para los expertos habituales en la técnica (Ausubel et al. *Current Protocols in Molecular Biology*. Wiley and Sons. 1999; Bonifacino et al. *Current Protocols in Cell Biology*. Wiley and Sons. 1999, ambos incorporados en la presente memoria como referencia). Para detectar la proliferación celular, se añaden las sales de tetrazolio a las células cultivadas incubadas para permitir la conversión enzimática hasta el producto detectable por parte de las células activas. Las células se procesan, y se determina la densidad óptica de las células para medir la cantidad de derivados de formazano. Además, existen kits comercialmente disponibles, que incluyen reactivos y protocolos, por ejemplo, de Promega Corporation (Madison, WI), Sigma-Aldrich (St. Louis, MO), y Trevigen (Gaithersburg, MD).
- Además, se puede usar una amplia diversidad de tipos de células para cribar los compuestos con respecto a la actividad antiproliferativa, que incluyen las líneas celulares siguientes, entre otras: COLO 205 (cáncer de colon), DLD-1 (cáncer de colon), HCT-15 (cáncer de colon), HT29 (cáncer de colon), HEP G2 (Hepatoma), K-562 (Leucemia), A549 (Pulmón), NCI-H249 (Pulmón), MCF7 (Mamario), MDA-MB-231 (Mamario), SAOS-2 (Osteosarcoma), OVCAR-3 (Ovário), PANC-1 (Páncreas), DU-145 (Próstata), PC-3 (Próstata), ACHN (Renal), CAKI-1 (Renal), MG-63 (Sarcoma).

Aunque la línea celular es preferiblemente mamífera, también se pueden usar células eucarióticas de orden inferior, tales como de levadura, para cribar los compuestos. Las líneas celulares mamíferas preferidas se obtienen de seres humanos, ratas, ratones, conejos, monos, hámsteres, y conejillos de Indias, ya que las líneas celulares de estos organismos están muy estudiadas y caracterizadas. Sin embargo, también se pueden usar otras.

- Las líneas celulares mamíferas adecuadas a menudo se obtienen de tumores. Por ejemplo, los siguientes tipos de células tumorales pueden ser fuentes de células para el cultivo: células de melanoma, leucemia mieloide, carcinomas de pulmón, mama, ovarios, colon, riñón, próstata, páncreas y testículos, cardiomiocitos, células endoteliales, células epiteliales, linfocitos (células T y células B), mastocitos, eosinófilos, células de la capa íntima vascular, hepatocitos, leucocitos que incluyen leucocitos mononucleares, células madre tales como las células madre hematopoyéticas, neuronales, cutáneas, pulmonares, renales, hepáticas y miocitos (para el uso en el cribado de factores de diferenciación y desdiferenciación), osteoclastos, condrocitos y otras células del tejido conectivo, queratinocitos, melanocitos, células hepáticas, células renales, y adipocitos. Los ejemplos no limitantes de líneas celulares mamíferas que han usado de manera generalizada los investigadores incluyen HeLa, NIH/3T3, HT1080, CHO, COS-1, 293T, WI-38 y CV1/EBNA-1.
- Se pueden usar otros ensayos celulares que se basan en un gen indicador para detectar las células metabólicamente activas. Los ejemplos no limitantes de sistemas de expresión de genes indicadores incluyen la proteína fluorescente verde (GFP) y la luciferasa. Como ejemplo del uso de GFP para cribar fármacos antitumorales potenciales, Sandman et al. (*Chem Biol*. 6:541-51; incorporado en la presente memoria como referencia) usó células HeLa que contenían una variante inducible de GFP para detectar los compuestos que inhibían la expresión de GFP, y por tanto inhibían la proliferación celular.

- A continuación se muestra un ejemplo de ensayo basado en células. Las líneas celulares que se pueden usar en el ensayo son Ba/F3, una línea de células pro-B murinas, que se ha transfectado de manera estable con un vector de expresión pCIneo™ (Promega Corp., Madison WI) que codifica NPM-ALK, y la selección posterior de las células resistentes a G418. Las células Ba/F3 no transfectadas dependen de IL-3 para la supervivencia celular. En contraste, las células Ba/F3 que expresan NPM-ALK (denominadas Ba/F3-NPM-ALK) pueden proliferar sin IL-3, porque obtienen la señal proliferativa por medio de la quinasa NPM-ALK. Los supuestos inhibidores de la quinasa NPM-ALK, por lo tanto, suprimen la señal de crecimiento y dan como resultado una actividad antiproliferativa. La actividad antiproliferativa de los inhibidores de la quinasa NPM-ALK se puede superar, sin embargo, mediante la adición de IL-3, que proporciona señales de crecimiento por medio de un mecanismo independiente de NPM-ALK. Para un sistema celular análogo mediante el uso de la quinasa FLT3 véase E. Weisberg et al. *Cancer cell*, 2002, 1, 433-443. La actividad inhibitoria de los compuestos de fórmula I se puede determinar como sigue: Las células BaF3-NPM-ALK (15.000/pocillo de placa de microtitulación) se pueden transferir a placas de microtitulación de 96 pocillos. El compuesto de ensayo (disuelto en DMSO) se añade después en una serie de concentraciones (serie de diluciones) de tal manera que la concentración final de DMSO no es mayor del 1% (v/v). Tras la adición, las placas se pueden incubar durante dos días, durante los cuales los cultivos de control sin compuesto de ensayo son capaces de experimentar dos ciclos de división celular. El crecimiento de las células BaF3-NPM-ALK se puede medir por medio de la tinción Yopro™ (T Idziorek et al., *J. Immunol. Methods* 1995, 185, 249-258). Se añaden 25 µL de tampón de lisis que consiste en citrato sódico 20 mM, pH 4,0, cloruro sódico 26,8 mM, 0,4% de NP40, y EDTA 20 mM a cada pocillo. La lisis celular se completa en 60 minutos a temperatura ambiente, y se determina la cantidad total de Yopro unida al ADN mediante una medida con el uso, por ejemplo, de un lector de placas de 96 pocillos CytoFluor II (PerSeptive Biosystems). La CI_{50} se puede determinar mediante un sistema computerizado con el uso de la fórmula:

$$CI_{50} = [(ABS_{ensayo} - ABS_{inicio}) / (ABS_{control} - ABS_{inicio})] \times 100$$

- en la que ABS es la absorción. El valor de CI_{50} en tal experimento se proporciona como la concentración del compuesto de ensayo en cuestión que da como resultado un recuento celular que es un 50% inferior al obtenido mediante el uso del control sin inhibidor.

La acción antiproliferativa de los compuestos de la invención también se puede determinar en la línea celular de linfoma humano KARPAS-299 por medio de una inmunotransferencia, como se describió en WG Dirks et al. *Int. J. Cancer* 2002, 100, 49-56, mediante el uso de la metodología descrita anteriormente para la línea celular BaF3-NPM-ALK.

5 En otro ejemplo, se puede determinar la actividad antiproliferativa mediante el uso de la línea celular de linfoma KARPAS-299 en el procedimiento siguiente: Los compuestos de la invención se incubaron con las células durante 3 días, y se midió el número de células viables en cada pocillo indirectamente mediante el uso de un ensayo de MTS tetrazolio (Promega). Este ensayo es un método colorimétrico para determinar el número de células viables por medio de la medida de su actividad metabólica. Por ejemplo, la detección del producto de la conversión enzimática de las sales de tetrazolio en derivados de formazano azules se consigue midiendo la absorbancia a 490 nm mediante el uso de un lector de placas. Se añadieron 40 μ L del reactivo MTS a todos los pocillos, excepto a los pocillos de los bordes, y después se devolvieron las placas al incubador a 37 °C durante 2 horas. Después se midió la absorbancia en cada pocillo a 490 nm mediante el uso de un lector de placas Wallac Victor²V. La CI_{50} se calculó determinando la concentración necesaria de compuesto para hacer disminuir la señal de MTS un 50% en curvas con el mejor ajuste mediante el uso del programa informático Microsoft XLfit, comparando con el valor inicial, el control de DMSO, como un 0% de inhibición.

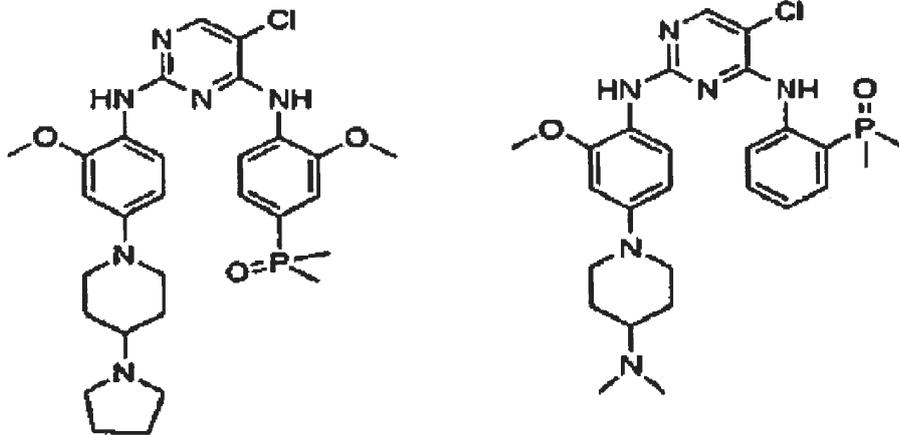
Los compuestos identificados mediante tales ensayos celulares por tener actividad anti-proliferación celular se ensayan después con respecto a la actividad antitumoral en organismos completos. Preferiblemente, los organismos son mamíferos. Los sistemas mamíferos bien caracterizados para estudiar el cáncer incluyen roedores, tales como ratas y ratones. En general, se trasplanta un tumor de interés en un ratón que tiene una capacidad reducida de generar una respuesta inmunitaria hacia el tumor, para reducir la probabilidad de rechazo. Tales ratones incluyen, por ejemplo, ratones atímicos y ratones SCID (inmunodeficiencia combinada grave). Se pueden usar otros ratones transgénicos, tales como ratones que contienen un oncogén, en los presentes ensayos (véanse, por ejemplo, los documentos USP 4.736.866 y USP 5.175.383). Para una revisión y discusión sobre el uso de modelos de roedores para los ensayos de fármacos antitumorales, véase Kerbel (*Cancer Metastasis Rev.* 17:301-304, 1998-99).

En general, los tumores de interés se implantan en un organismo de ensayo preferiblemente de manera subcutánea. El organismo que contiene el tumor se trata con dosis de los compuestos anti-tumorales candidatos. El tamaño del tumor se mide periódicamente para determinar el efecto del compuesto de ensayo sobre el tumor. Ciertos tipos de tumores se implantan en localizaciones distintas de las localizaciones subcutáneas (p.ej. localizaciones intraperitoneales), y se mide la supervivencia como criterio de valoración. Los parámetros a ensayar con el cribado rutinario incluyen diferentes modelos de tumores, diversos tumores y vías para los fármacos, y cantidades de dosis y calendarios. Para una revisión del uso de ratones en la detección de los compuestos antitumorales, véase Corbett et al. (*Invest New Drugs.* 15:207-218, 1997; incorporado en la presente memoria como referencia).

Resultados

35 Se descubrió que una amplia diversidad de compuestos de esta invención inhiben intensamente varias quinasas importantes. Muchos exhibieron CI_{50} s por debajo de 100 nM, y en muchos casos por debajo de 10 nM, y en algunos casos por debajo de 1 nM al ensayarlos como inhibidores de la quinasa, ALK, por ejemplo. Esto incluyó los compuestos que contenían el resto de óxido de fosfina como sustituyente R^a o R^e . Algunos compuestos fueron inhibidores en el rango nanomolar, de un solo dígito, de un panel de quinasas, que incluyeron quinasas como ALK, FER, FLT3, FES/FPS, FAK/PTK2, BRK y otras. Se descubrió que los compuestos de la invención de diversas estructuras exhibieron preferencias por la inhibición de algunas quinasas sobre otras, así como variaciones en los perfiles farmacocinéticos, lo que confirmó que esta clase de compuestos es de gran interés como fuente de agentes farmacéuticos potenciales.

45 Para ilustrar lo anterior, se ensayó un grupo variado de compuestos (mostrados a continuación), y se descubrió que tenían valores de CI_{50} por debajo de 1 nM al ensayarlos frente a la quinasa ALK.



EJEMPLO 4: Composiciones farmacéuticas

Se proporcionan formas farmacéuticas representativas de los compuestos de la invención (el ingrediente activo se denomina "Compuesto"), para el uso terapéutico o profiláctico en seres humanos:

(a) Comprimido I	mg/comprimido
Compuesto	100
Lactosa Ph. Eur	182,75
Croscarmelosa sódica	12,0
Pasta de almidón de maíz (pasta del 5% p/v)	2,25
Estearato magnésico	3,0

5

(b) Comprimido II	mg/comprimido
Compuesto	50
Lactosa Ph. Eur	223,75
Croscarmelosa sódica	6,0
Almidón de maíz	15,0
Polivinilpirrolidona (pasta del 5% p/v)	2,25
Estearato magnésico	3,0

(c) Comprimido III	mg/comprimido
Compuesto	1,0
Lactosa Ph. Eur	93,25
Croscarmelosa sódica	4,0
Pasta de almidón de maíz (pasta del 5% p/v)	0,75
Estearato magnésico	1,0 - 76

ES 2 645 689 T3

(d) Cápsula	mg/cápsula
Compuesto	10
Lactosa Ph. Eur	488,5
Magnesio	1,5

(e) Inyección I	(50 mg/ml)
Compuesto	5,0% p/v
Disolución de hidróxido sódico 1 M	15,0% v/v
Ácido clorhídrico 0,1 M (para ajustar el pH a 7,6)	
Polietilenglicol 400	4,5% p/v
Agua para inyección hasta 100%	

(f) Inyección II	(10 mg/ml)
Compuesto	1,0% p/v
Fosfato sódico BP	3,6% p/v
Disolución de hidróxido sódico 0,1 M	15,0% v/v
Agua para inyección hasta 100%	

(g) Inyección III	(1 mg/ml, tamponado a pH 6)
Compuesto	0,1% p/v
Fosfato sódico BP	2,26% p/v
Ácido cítrico	0,38% p/v
Polietilenglicol 400	3,5% p/v
Agua para inyección hasta 100%	

(h) Aerosol I	mg/ml
Compuesto	10,0
Trioleato de sorbitán	13,5
Triclorofluorometano	910,0
Diclorodifluorometano	490,0

5

(i) Aerosol II	mg/ml
Compuesto	0,2
Trioleato de sorbitán	0,27
Triclorofluorometano	70,0
Diclorodifluorometano	280,0

Diclorotetrafluoroetano 1094,0

(j) Aerosol III mg/ml

Compuesto 2,5

Trioleato de sorbitán 3,38

Triclorofluorometano 67,5

Diclorodifluorometano 1086,0

Diclorotetrafluoroetano 191,6

(k) Aerosol IV mg/ml

Compuesto 2,5

Lecitina de soja 2,7

Triclorofluorometano 67,5

Diclorodifluorometano 1086,0

Diclorotetrafluoroetano 191,6

(1) Pomada /ml

Compuesto 40 mg

Etanol 300 µl

Agua 300 µl

1-Dodecilazacicloheptanona 50 µl

Propilen glicol hasta 1 ml

5 Estas formulaciones se pueden preparar mediante el uso de procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica farmacéutica. A los comprimidos (a)-(c) se les puede aplicar un revestimiento entérico mediante medios convencionales, si se desea, para proporcionar un revestimiento de acetato-ftalato de celulosa, por ejemplo. Las formulaciones en aerosol (h)-(k) se pueden usar junto con dispensadores de aerosoles de dosis medidas habituales, y los agentes de suspensión trioleato de sorbitán y lecitina de soja se pueden sustituir por un agente de suspensión alternativo, tal como monooleato de sorbitán, sesquioleato de sorbitán, polisorbato 80, oleato de poliglicerol o ácido oleico.

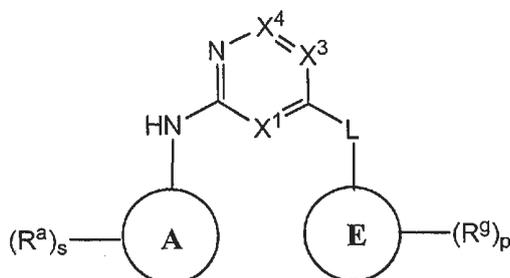
Otras Realizaciones

15 Aunque la invención se ha descrito con respecto a las realizaciones específicas de la misma, se entenderá que es susceptible de modificaciones adicionales, y esta solicitud pretende cubrir cualquier variación, uso, o adaptación de la invención siguiendo, en general, los principios de la invención, lo que incluye las desviaciones de la presente descripción que surgen de la práctica conocida o habitual en la técnica a la que pertenece la invención, y se pueden aplicar a las características esenciales expuestas anteriormente en la presente memoria, y sigue en el alcance de las reivindicaciones.

Otras realizaciones están en las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula VIa:



en la que

5 X^1 es N;

X^3 es CR^d ;

X^4 es CR^e ;

el Anillo A y el Anillo E son cada uno anillos fenilo;

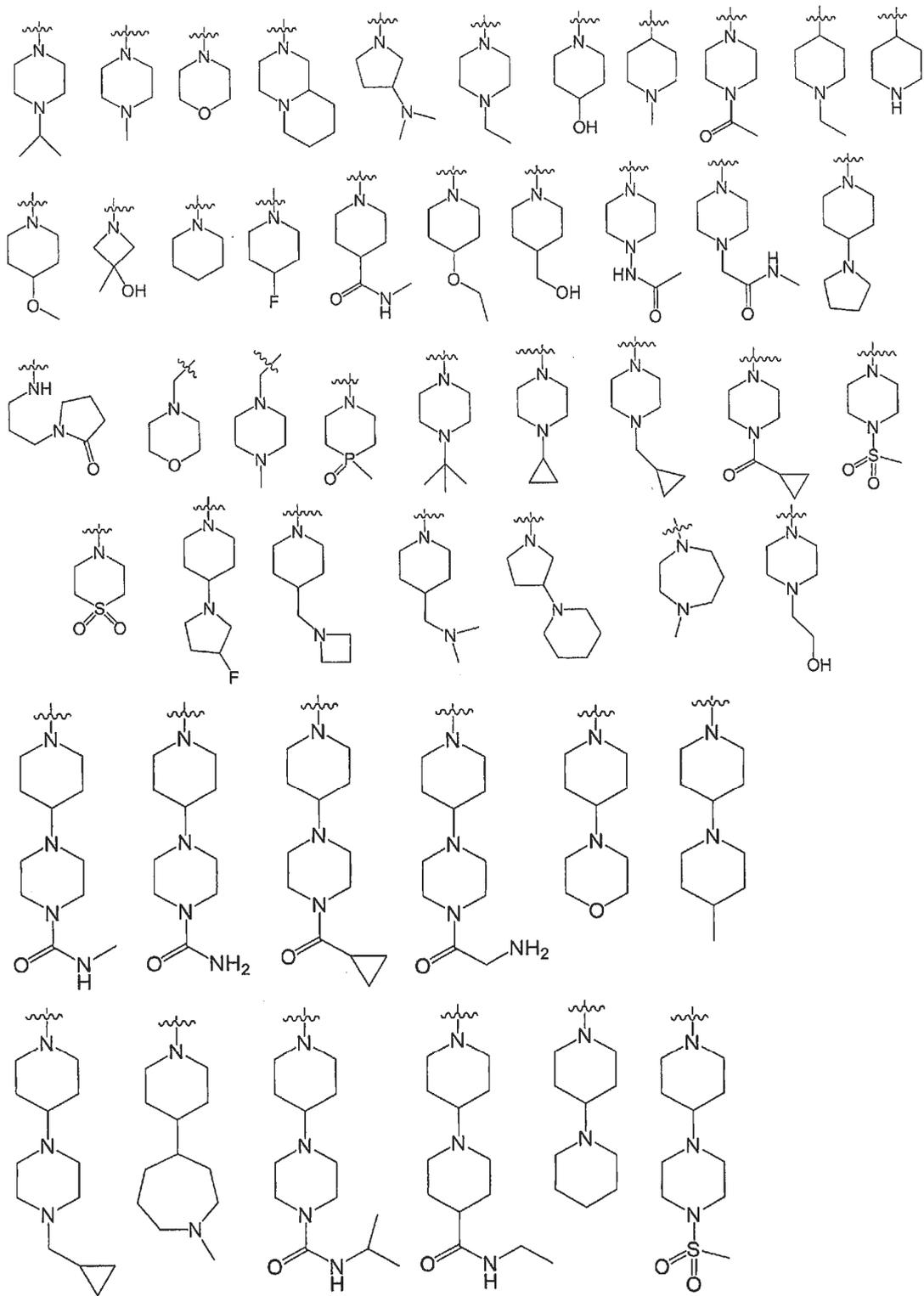
10 cada caso de R^a , R^b , R^d , R^e , y R^g se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-R^1$, $-OR^2$, $-O-NR^1R^2$, $-NR^1R^2$, $-NR^1-NR^1R^2$, $-NR^1-OR^2$, $-C(O)YR^2$, $-OC(O)YR^2$, $-NR^1C(O)YR^2$, $-SC(O)YR^2$, $-NR^1C(=S)YR^2$, $-OC(=S)YR^2$, $-C(=S)YR^2$, $-YC(=NR^1)YR^2$, $-YC(=N-OR^1)YR^2$, $-YC(=N-NR^1R^2)YR^2$, $-YP(=O)(YR^3)(YR^3)$, $-Si(R^{3a})_3$, $-NR^1SO_2R^2$, $-S(O)_iR^2$, $-SO_2NR^1R^2$ y $-NR^1SO_2NR^1R^2$;

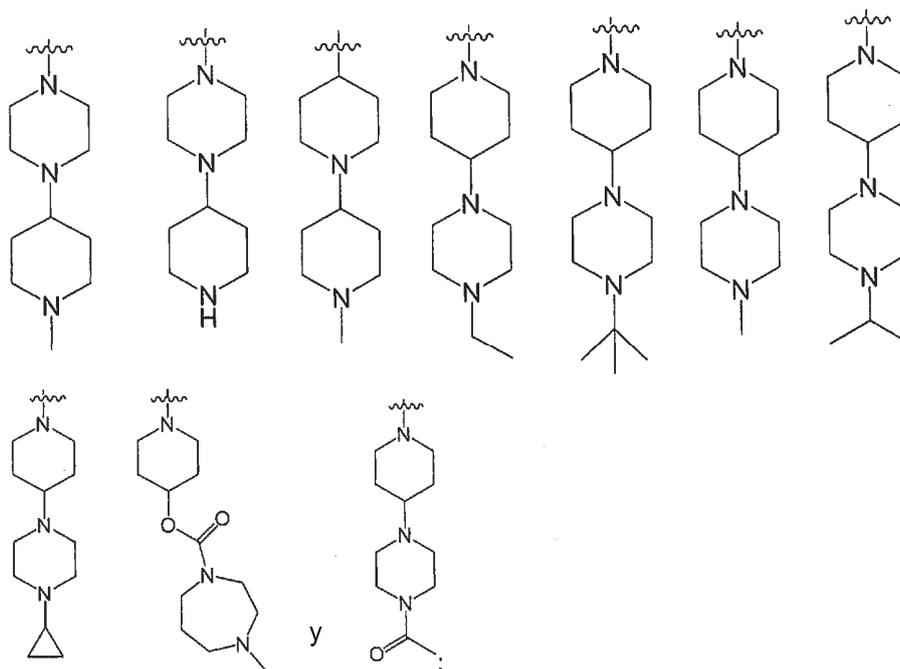
o, de manera alternativa, cada R^a y R^g también puede ser un resto seleccionado independientemente, $-P(=O)(R^3)_2$ o un sistema de anillos que contiene el resto $-P(=O)(R^3)-$ como miembro del anillo;

15 o, de manera alternativa, dos restos R^a adyacentes pueden formar, con los átomos a los que están unidos, un anillo condensado, de 5, 6 o 7 miembros, saturado, parcialmente saturado o insaturado, que contiene 0-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S(O), y que puede albergar hasta cuatro sustituyentes;

al menos uno de R^a y R^g es o contiene un resto $-P(=O)(R^3)_2$ o un sistema de anillos que contiene el resto $-P(=O)(R^3)-$ como miembro del anillo;

20 al menos un R^a se selecciona de:





el Anillo A contiene opcionalmente hasta dos restos R^a adicionales;

el Anillo E contiene un resto R^g que es un resto $-P(=O)(R^3)_2$ en orto, meta o para, y contiene opcionalmente hasta dos restos R^g adicionales;

5 L es NH;

r es 0, 1 o 2;

s es 1, 2, o 3;

p es 1, 2, o 3;

cada caso de Y es independientemente un enlace, -O-, -S- o $-NR^1$;

10 cada caso de R^1 y R^2 es independientemente H o un resto alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroalquilo, heterocíclico o heteroarilo;

cada caso de R^3 es independientemente un resto alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroalquilo, heterocíclico o heteroarilo, o dos restos R^3 adyacentes se combinan para formar un sistema de anillos que incluye un átomo de fósforo;

15 cada caso de R^{3a} se selecciona independientemente de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroalquilo, heterocíclico, y heteroarilo;

de manera alternativa, cada resto NR^1R^2 puede ser un anillo de 5, 6 o 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado, que puede estar sustituido opcionalmente y que contiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S(O)_r; y

20 los grupos alquilo tienen de 1 a 8 átomos de carbono;

los grupos alquenilo tienen de 2 a 8 átomos de carbono;

los grupos alquinilo tienen de 2 a 8 átomos de carbono;

los grupos cicloalquilo tienen de 3 a 13 átomos de carbono;

los grupos cicloalquenilo tienen de 3 a 13 átomos de carbono; los grupos cicloalquinilo tienen de 5 a 13 átomos de carbono;

25 los grupos heteroalquilo son un grupo alquilo, alquenilo, o alquinilo ramificado o sin ramificar que tienen de 1 a 7 átomos de carbono además de 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O, S, y P;

los grupos arilo son grupos de anillos aromáticos que tienen de 6 a 14 átomos en el anillo;

los grupos heteroarilo son restos aromáticos heterocíclicos que tienen 5-14 átomos en el anillo que comprenden uno o más anillos;

5 los grupos heterocíclicos son sistemas de anillos no aromáticos que tienen de 5 a 14 átomos en el anillo en 1, 2 o 3 anillos, en los que 1 a 4 carbonos del anillo están sustituidos cada uno por un heteroátomo seleccionado de N, O, o S;

cada uno de los restos alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, heteroalquilo, arilo, heteroarilo y heterocíclicos no aromáticos anteriores está sustituido opcionalmente;

10 los sustituyentes opcionales en el átomo de carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo se seleccionan de halógeno (F, Cl, Br o I), alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, -CN, -R¹, -OR², -S(O)_rR² (en el que r es un número entero de 0, 1 o 2), -SO₂NR¹R², -NR¹R², -O-NR¹R², -NR¹-NR¹R², -(CO)YR², -O(CO)YR², -NR¹(CO)YR², -S(CO)YR², -NR¹C(=S)YR², -OC(=S)YR², -C(=S)YR², -YC(=NR¹)YR², -YC(=N-OR¹)YR², -YC(=N-NR¹R²)YR², -COCOR², -COMCOR² (en el que M es un grupo alquilo de 1-6 carbonos), -YP(=O)(YR³)(YR³), -Si(R^{3a})₃, -NO₂, -NR¹SO₂R² y -NR¹SO₂NR¹R²;

15 los sustituyentes opcionales en el grupo alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino o heterocíclico no aromático se seleccionan de halógeno (F, Cl, Br o I), alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, -CN, -R¹, -OR², -S(O)_rR² (en el que r es un número entero de 0, 1 o 2), -SO₂NR¹R², -NR¹R², -O-NR¹R², -NR¹-NR¹R², -(CO)YR², -O(CO)YR², -NR¹(CO)YR², -S(CO)YR², -NR¹C(=S)YR², -OC(=S)YR², -C(=S)YR², -YC(=NR¹)YR², -YC(=N-OR¹)YR², -YC(=N-NR¹R²)YR², -COCOR², -COMCOR² (en el que M es un grupo alquilo de 1-6 carbonos), -YP(=O)(YR³)(YR³), -Si(R^{3a})₃, -NO₂, -NR¹SO₂R² y -NR¹SO₂NR¹R²;

20 y (en un átomo de carbono saturado) =O, =S, =NH, =NNR²R³, =NNHC(O)R², =NNHCO₂R², o =NNHSO₂R², en los que R² y R³ en cada caso se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, heteroalquilo, arilo, heteroarilo y heterocíclico;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que:

los sustituyentes opcionales en el átomo de carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo se seleccionan de halógeno (F, Cl, Br o I), alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, -CN, -R¹, -OR², -S(O)_rR² (en el que r es un número entero de 0, 1 o 2), -SO₂NR¹R², -NR¹R², -O-NR¹R², -NR¹-NR¹R², -(CO)YR², -O(CO)YR², -NR¹(CO)YR², -S(CO)YR², -NR¹C(=S)YR², -OC(=S)YR², -C(=S)YR², -Y'C(=NR¹)YR², -Y'C(=N-OR¹)YR², -Y'C(=N-NR¹R²)YR², -COCOR², -COMCOR² (en el que M es un grupo alquilo de 1-6 carbonos), -YP(=O)(YR³)(YR³), -Si(R^{3a})₃, -NO₂, -NR¹SO₂R² y -NR¹SO₂NR¹R²; en el que cada caso de Y' es independientemente un enlace, -O-, -S- o -NR¹-;

35 los sustituyentes opcionales en el grupo alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino o heterocíclico no aromático se seleccionan de halógeno (F, Cl, Br o I), alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, -CN, -R¹, -OR², -S(O)_rR² (en el que r es un número entero de 0, 1 o 2), -SO₂NR¹R², -NR¹R², -O-NR¹R², -NR¹-NR¹R², -(CO)YR², -O(CO)YR², -NR¹(CO)YR², -S(CO)YR², -NR¹C(=S)YR², -OC(=S)YR², -C(=S)YR², -Y'C(=NR¹)YR², -Y'C(=N-OR¹)YR², -Y'C(=N-NR¹R²)YR², -COCOR², -COMCOR² (en el que M es un grupo alquilo de 1-6 carbonos), -YP(=O)(YR³)(YR³), -Si(R^{3a})₃, -NO₂, -NR¹SO₂R² y -NR¹SO₂NR¹R²;

y (en un átomo de carbono saturado) =O, =S, =NH, =NNR²R³, =NNHC(O)R², =NNHCO₂R², o =NNHSO₂R², en los que cada caso de Y' es independientemente un enlace, -O-, -S- o -NR¹-;

40 los sustituyentes opcionales en un átomo de nitrógeno en un anillo heteroarilo o heterocíclico no aromático se seleccionan de R¹, NR¹R², -C(=O)R², -C(=O)OR², -C(=O)SR², -C(=O)NR¹R², -C(=NR²)NR¹R², -C(=NR²)OR², -C(=NR¹)R³, -COCOR², -COMCOR², -CN, -SO₂R², S(O)R², -P(=O)(YR³)(YR³), -NR¹SO₂R² y -NR¹SO₂NR¹R²;

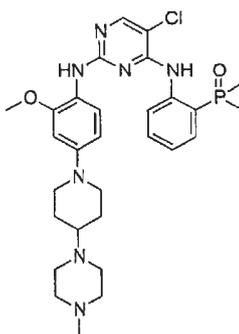
en la que R¹ y R² en cada caso se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, arilo, heteroarilo y heterocíclico;

45 R³ se selecciona de alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, arilo, heteroarilo y heterocíclico;

R² y R³ en cada caso se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, heteroalquilo, arilo, heteroarilo y heterocíclico; y

50 los sustituyentes R¹, R² y R³ están sin sustituir o sustituidos con amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, halógeno, alquilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo, carbociclo, heterociclo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, nitro, ciano, carboxi, alcocarbonilo, alquilcarbonilo, hidroxilo, alcoxi, o haloalcoxi.

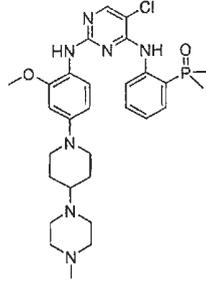
3. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R^d se selecciona de Cl, F, alquilo C_1-C_4 , trihaloalquilo, cicloalquilo, alqueno C_2-C_4 , y alquino.
4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que cada uno de los R^a adicionales se selecciona independientemente de halógeno, $-R^1$, $-OR^2$, $-NR^1R^2$ y $-P(=O)(R^3)_2$, en los que cada resto R^1 y R^2 puede estar sustituido adicionalmente o sin sustituir.
5. El compuesto de la reivindicación 4, en el que al menos uno de los R^a adicionales es $-OR^2$, y R^2 se selecciona de alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , y alquino C_2-C_6 .
6. El compuesto de la reivindicación 4 o 5, en el que al menos uno del R^a adicional es un resto heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros, unido al Anillo A directamente o mediante un enlace éter, y que puede estar sustituido adicionalmente con 1 - 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-R^1$, $-OR^2$, $-O-NR^1R^2$, $-NR^1R^2$, $-NR^1-NR^1R^2$, $-NR^1-OR^2$, $-C(O)YR^2$, $-OC(O)YR^2$, $-NR^1C(O)YR^2$, $-SC(O)YR^2$, $-NR^1C(=S)YR^2$, $-OC(=S)YR^2$, $-C(=S)YR^2$, $-YC(=NR^1)YR^2$, $-YC(=N-OR^1)YR^2$, $-YC(=N-NR^1R^2)YR^2$, $-YP(=O)(YR^3)(YR^3)$, $-Si(R^{3a})_3$, $-NR^1SO_2R^2$, $-S(O)_rR^2$, $-SO_2NR^1R^2$ y $-NR^1SO_2NR^1R^2$; en el que cada Y es independientemente un enlace, $-O-$, $-S-$ o $-NR^1-$.
7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 4 - 6, en el que al menos uno de los R^a adicionales es $-P(=O)(R^3)_2$, en el que cada R^3 es, independientemente, un resto alquilo C_1-C_4 .
8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 7, en el que cada uno de los R^g adicionales se selecciona independientemente de halógeno, $-R^1$, $-OR^2$, $-S(O)_rR^2$ y $-P(=O)(R^3)_2$.
9. El compuesto de la reivindicación 8, en el que al menos un resto de los R^g adicionales es $-P(=O)(R^3)_2$, y $-P(=O)(R^3)_2$ es $-P(=O)(CH_3)_2$ o $-P(=O)(CH_2CH_3)_2$.
10. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^e es H, CN, NO_2 , alquilo C_{1-6} o halógeno.
11. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
12. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 10 o una composición farmacéutica de la reivindicación 11 para el uso en el tratamiento del cáncer.
13. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-10 o una composición farmacéutica de la reivindicación 11 para el uso en el tratamiento del cáncer de próstata, cáncer de colon, cáncer pancreático, cáncer ovárico, cáncer de mama, cáncer de pulmón de células no microcíticas (NSCLC), tumores neuronales, carcinomas esofágicos, cánceres de tejidos blandos, linfoma, y/o leucemia.
14. Un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que tiene la estructura siguiente:



15. Una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 14.
16. Un compuesto de la reivindicación 14 para el uso en el tratamiento del cáncer.
17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 14 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
18. Un compuesto de la reivindicación 14, una sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 15, o una composición farmacéutica de la reivindicación 17 para el uso en el tratamiento del cáncer.
19. Un compuesto de la reivindicación 14, una sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 15, o una composición farmacéutica de la reivindicación 17 para el uso en el tratamiento del cáncer de próstata, cáncer de colon, cáncer pancreático, cáncer ovárico, cáncer de mama, cáncer de pulmón de células no microcíticas (NSCLC),

tumores neuronales, carcinomas esofágicos, cánceres de tejidos blandos, linfoma, y/o leucemia.

20. Un método para producir el compuesto

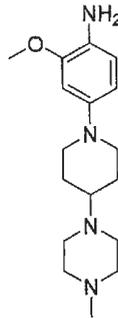


en el que el método comprende hacer reaccionar el compuesto



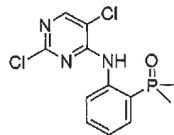
5

con el compuesto



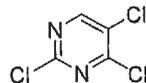
en presencia de HCl, etanol y $\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$.

21. El método de la reivindicación 20, en el que el compuesto

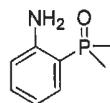


10

se forma mediante un método que comprende hacer reaccionar el compuesto



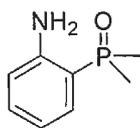
con el compuesto



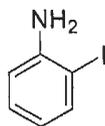
15

en presencia de K_2CO_3 .

22. El método de la reivindicación 21, en el que el compuesto



se forma mediante un método que comprende hacer reaccionar el compuesto



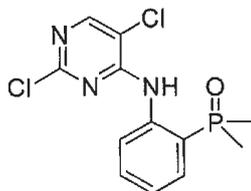
con el compuesto



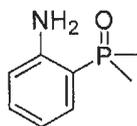
5

en presencia de Pd(OAc)₂, xantphos, y K₃PO₄.

23. El compuesto



24. El compuesto



10