

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 649 673**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 471/04</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/496</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/14</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/4725</b>	(2006.01)
<b>C07D 217/22</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/472</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/12</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/444</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/541</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/4375</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/5377</b>	(2006.01)	<b>A61P 43/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/506</b>	(2006.01)	<b>A61P 35/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/501</b>	(2006.01)	<b>A61P 35/02</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/4985</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/497</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.06.2012 PCT/CN2012/077032**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **19.12.2013 WO13185353**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.06.2012 E 12878945 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.10.2017 EP 2861590**

54 Título: **Compuesto como inhibidor de la señalización WNT, composición, y uso del mismo**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**15.01.2018**

73 Titular/es:

**CUREGENIX INC. (100.0%)  
Building D 10th Floor Guangzhou International  
Business Incubator Science Park  
Guangzhou, Guangdong 510663, CN**

72 Inventor/es:

**AN, SONGZHU**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 649 673 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

Compuesto como inhibidor de la señalización WNT, composición, y uso del mismo

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a un compuesto como inhibidor de la ruta de transducción de señales WNT, así como a una composición que comprende el mismo. Además, la presente invención se refiere al compuesto para el uso en un método de inhibición de la ruta de transducción de señales WNT.

**Antecedentes de la invención**

10 La señalización WNT es importante tanto para la embriogénesis como para la homeostasis en animales adultos. La ruta WNT está compuesta en general de una red de proteínas que regulan los siguientes procesos: 1, la producción y secreción de proteínas WNT; 2, la unión de WNT a receptores celulares; y 3, la transducción intracelular de las respuestas bioquímicas desencadenadas por la interacción (Mikels y Nusse, 2006; MacDonald, 2009; Moon, 2005).

La denominada ruta WNT canónica desencadenada por la unión de proteínas WNT a co-receptores Frizzled LRP5/6 de la superficie celular da como resultado un cambio en la cantidad de  $\beta$ -catenina que alcanza el núcleo, donde interacciona con factores de transcripción de la familia TCF/LEF para estimular la transcripción de genes específicos.

15 La ruta WNT no canónica transducida por un grupo diferente de proteínas intracelulares controla la polaridad de las células planas en insectos y varios procesos, tales como la gastrulación en vertebrados.

20 También se conoce la señalización WNT por su papel en el control de la pluripotencia y la diferenciación de las células madre embrionarias y adultas (Nusse, 2008). Por ejemplo, la formación de la línea primitiva durante la gastrulación se asoció a la activación por WNT localizada en los cuerpos embrionarios (ten Berge, 2008). La derivación de varios tipos de células, tales como las células cardíacas, las células pancreáticas beta, las neuronas dopaminérgicas y los hepatocitos del hígado a partir de las células madre embrionarias o células iPS se ve influida por la modulación por WNT (Yang, 2008; D'Amour, 2006; Inestrosa y Arenas, 2010; Sullivan, 2010). La ruta WNT desempeña un papel especialmente importante en el desarrollo del tejido esquelético, tal como la osteogénesis y la condrogénesis (Hoepfner, 2009; Chun, 2008). La señalización WNT también está asociada a la neuro-regeneración del sistema nervioso central adulto (Lie, 2005).

25 Pueden surgir enfermedades de una actividad alterada de la ruta WNT. Por ejemplo, la hiperactivación de la ruta WNT canónica puede conducir a un crecimiento celular anormal (Reya y Clevers, 2005). En particular, el 90% de los cánceres colorrectales se inician por la pérdida del gen de poliposis adenomatosa de colon (APC), un inhibidor de la ruta WNT/ $\beta$ -catenina (Kinzler y Vogelstein, 1996). La expresión incrementada de proteínas WNT y la pérdida de los inhibidores extracelulares que normalmente inhiben la función de las proteínas WNT puede dar lugar a tumores dependientes de WNT (Polakis, 2007). Por otra parte, también se ha demostrado que la ruta WNT no canónica desempeña un papel en la progresión de ciertos cánceres (Camilli y Weeraratna, 2010). Más recientemente, también se implica la señalización WNT en las células madre cancerosas (Takahashi-Yanaga y Kahn, 2010).

30 Las pruebas sugieren que la selección como objetivo de la ruta de transducción de señales mediada por Wnt sería terapéuticamente útil en una amplia diversidad de enfermedades (Barker y Clevers, 2006). Las mutaciones de APC, beta-catenina o axina-1 que conducen a la activación constitutiva de la ruta Wnt canónica son sucesos cruciales en una diversidad de cánceres humanos, que incluyen el cáncer colorrectal, melanoma, carcinoma hepatocelular, cáncer gástrico, cáncer ovárico y otros (Polakis, 2007). Se ha demostrado que el bloqueo de la ruta Wnt en una diversidad de cánceres mediante el uso de aproximaciones genéticas o químicas impide el crecimiento celular anormal (Herbst y Kolligs, 2007). Además, la inhibición de esta ruta puede influir directamente en las células que mantienen un crecimiento celular canceroso y posibilitan la metástasis, y que se cree que son resistentes a los agentes quimioterápicos tradicionales.

35 Además de la activación provocada por las mutaciones de los productos génicos posteriores a los receptores, se ha asociado la actividad anormal de la ruta Wnt provocada por otros mecanismos a una amplia diversidad de cánceres. Estos cánceres incluyen, pero sin limitación: de pulmón (microcítico y no microcítico), mama, próstata, carcinoma, vejiga, carcinoma, esofágico, ovárico, de cuello uterino, endometrial, mesotelioma, melanoma, sarcoma, osteosarcoma, liposarcoma, de tiroides, desmoides, leucemia mielocítica aguda (LMA), y leucemia mielocítica crónica (LMC). Actualmente hay múltiples ejemplos de células cancerosas que dependen de una señalización Wnt autocrina o paracrina activada, y se ha demostrado que las líneas celulares de osteosarcoma, cáncer de mama, 40 cabeza y cuello y ovárico obtienen protección de la apoptosis mediante una señalización Wnt autocrina o paracrina (Kansara, 2009; Bafico, 2004; Akiri, 2009; DeAlmeida, 2007; Chan, 2007; Chen, 2009; Rhee, 2002).

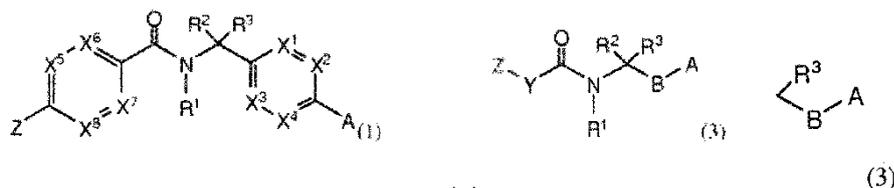
Además, la ruta Wnt anormal se ha implicado en el desarrollo de fibrosis, que incluye, pero sin limitación: fibrosis pulmonar, tal como fibrosis pulmonar idiopática y fibrosis inducida por radiación, fibrosis renal y fibrosis hepática (Morrissey, 2003; Hwang, 2009; Cheng, 2008).

55 Otros trastornos asociados a una señalización WNT anormal incluyen, pero sin limitación, trastornos óseos y del

cartílago, tales como osteoporosis y osteoartritis, diabetes tipo II asociada a obesidad, y enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer (Hoepfner, 2009; Ouchi, 2010; Blom, 2010; Boonen, 2009). La señalización WNT también contribuye a la auto-renovación y mantenimiento de HSCs, y la señalización WNT disfuncional es responsable de diversos trastornos que derivaron de HSCs, tales como leucemias y otros diversos cánceres relacionados con la sangre (Reya, 2005).

Por lo tanto, la identificación de métodos y compuestos que modulan las respuestas celulares dependientes de WNT pueden ofrecer una vía para la regulación de las funciones fisiológicas y para el tratamiento terapéutico de enfermedades asociadas a una actividad anormal de las rutas.

El documento WO2012/003189 de IRM LLC y Novartis AG describe composiciones y métodos para la modulación de la ruta de señalización Wnt, mediante el uso de compuestos que tienen la Fórmula (1) y (3): en la que A, B, Y y Z representan anillos.



El documento WO2008/086462 de Wyeth et al describe derivados de quinazolina amino-sustituidos como inhibidores de la ruta de  $\beta$ -catenina/tcf-4, que pueden ser útiles en el tratamiento del cáncer; los procedimientos para su preparación; las composiciones farmacéuticas que los comprenden; y los métodos de uso de los mismos.

Journal of Medicinal Chemistry, 2012, 55(2), 697 - 708, describe que la investigación relacionada con el cribado de contenido elevado basado en células madre embrionarias humanas de 550 moduladores de la transducción de señales conocidos demostró que un compuesto "principal" (un inhibidor de la degradación proteolítica de Axina) estimuló la cardiomiogénesis. La investigación describe análogos preparados con un intervalo de potencias (nanomolar bajo a inactivo) para la inhibición de Wnt/ $\beta$ -catenina y para la inducción cardiogénica. Ambas actividades funcionales se correlacionaron positivamente ( $r^2 = 0,72$ ). No se observó correlación entre la cardiogénesis y la modulación de la señalización del factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF $\beta$ )/Smad, que influye de manera prominente en la cardiogénesis.

### Sumario de la invención

La presente invención proporciona en general un compuesto y una composición farmacéutica del mismo, en el que el compuesto se usa como inhibidor de la señalización WNT, y dicho compuesto para el uso en la inhibición de la ruta de señalización WNT.

### Definición

Tal como se usa en la presente memoria, "ruta de señalización WNT" o "ruta WNT" se refiere a la ruta mediante la cual la unión de la proteína WNT a receptores celulares da como resultado cambios del comportamiento celular. La ruta WNT implica una diversidad de proteínas, que incluyen los factores de transcripción Frizzled, Disheveled, Axina, APC, GSK3 $\beta$ ,  $\beta$ -catenina, LEF/TCF, y las moléculas implicadas en la síntesis y secreción de las proteínas WNT. Los ejemplos de proteínas implicadas en la secreción de WNTs funcionales incluyen, pero sin limitación, Wntless/Evenness Interrupted (Wls/Evi), porcupina (Porcn), y Vps35p. Wls/Evi es una proteína transmembrana de 7 pasos que reside en el aparato de Golgi y es necesaria para la secreción de Wg (drosophila), MOM-2 (c. elegans) y Wnt3A. Contiene un motivo estructural conservado cuya estructura y función son desconocidas. Porcupina (Porcn) es un miembro de la familia de O-aciltransferasas asociadas a membrana (MBOAT) de palmitoil transferasas. La modificación de ácidos grasos de las Wnts es crucial para su función. Las Wnts se palmitoilan en uno o dos sitios muy conservados. Los inhibidores de Porcn pueden bloquear, por lo tanto, toda la señalización Wnt funcional. Vps35p es una subunidad de un complejo multiproteína denominado complejo retrómero, que está implicado en el tráfico de proteínas intracelulares. Vps35p funciona en la unión a proteínas objetivo como WNTs para su incorporación en vesículas.

Un "inhibidor de la ruta WNT" o "inhibidor de la señalización WNT" es una molécula orgánica pequeña que inhibe la actividad de señalización WNT, y en general tiene un peso molecular de alrededor de 800 g/mol o menos.

La expresión "un método de inhibición de la ruta WNT" se refiere a los métodos de inhibición de sucesos bioquímicos conocidos asociados a la producción de proteínas WNT funcionales o asociados a las respuestas celulares hacia las proteínas WNT. Como se discute en la presente memoria, las moléculas orgánicas pequeñas pueden inhibir la respuesta WNT, de acuerdo con esta definición.

Una "proteína WNT" es una proteína que se une a los co-receptores Frizzled y LRP5/6 para activar la señalización WNT canónica o no canónica. Los ejemplos específicos de proteínas WNT incluyen: WNT-1 (NM005430), WNT-2

(NM003391), WNT-2B/WNT-13 (NM004185), WNT-3 (NM030753), WNT3a (NM033131), WNT-4 (NM030761), WNT-5A (NM003392), WNT-5B (NM032642), WNT-6 (NM006522), WNT-7A (NM004625), WNT-7B (NM058238), WNT-8A (NM058244), WNT-8B (NM003393), WNT-9A/WNT-14) (NM003395), WNT-9B/WNT-15 (NM003396), WNT-10A (NM025216), WNT-10B (NM003394), WNT-11 (NM004626), WNT-16 (NM016087).

5 Un "trastorno de la ruta WNT" es una afección o estado patológico con una señalización WNT anormal. En un aspecto, la señalización WNT anormal es un nivel de señalización WNT en una célula o tejido que se sospecha que está enfermo que supera el nivel de señalización WNT en una célula o tejido normal. En un aspecto específico, un trastorno mediado por WNT incluye el cáncer o la fibrosis.

10 El término "cáncer" se refiere al estado patológico en seres humanos que se caracteriza por una proliferación celular desregulada. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación: carcinoma, linfoma, blastoma, y leucemia. Los ejemplos más particulares de cánceres incluyen, pero sin limitación: de pulmón (microcítico y no microcítico), mama, próstata, carcinoide, vejiga, gástrico, pancreático, de hígado (hepatocelular), hepatoblastoma, colorrectal, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, esofágico, ovárico, de cuello uterino, endometrial, mesotelioma, melanoma, sarcoma, osteosarcoma, liposarcoma, de tiroides, desmoides, leucemia mielocítica aguda (LMA), y leucemia mielocítica crónica (LMC).

15 El término "fibrosis" se refiere al estado patológico en seres humanos que se caracteriza en general por la proliferación descontrolada de fibroblastos y por el endurecimiento del tejido. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación: fibrosis pulmonar (fibrosis pulmonar idiopática y fibrosis inducida por radiación), fibrosis renal y fibrosis hepática, que incluye cirrosis hepática.

20 "inhibición" o "tratamiento" se refiere a la reducción, tratamiento terapéutico y tratamiento profiláctico o preventivo, en los que el objetivo es reducir o prevenir el trastorno o estado patológico seleccionado como objetivo. En un ejemplo, tras la administración de un inhibidor de la señalización WNT, un paciente de cáncer puede experimentar una reducción del tamaño del tumor. "Tratamiento" o "tratar" incluye (1) la inhibición de una enfermedad en un sujeto que está experimentando o expresando la patología o los síntomas de la enfermedad, (2) la mejora de una enfermedad en un sujeto que está experimentando o expresando la patología o los síntomas de la enfermedad, y/o (3) la consecución de cualquier disminución medible de una enfermedad en un sujeto o paciente que está experimentando o expresando la patología o los síntomas de la enfermedad. En la medida en que el inhibidor de la ruta WNT puede impedir el crecimiento y/o destruir células cancerosas, puede ser citostático y/o citotóxico.

30 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un inhibidor de la ruta WNT eficaz para "tratar" un trastorno de la ruta WNT en un sujeto o mamífero. En el caso del cáncer, la cantidad terapéuticamente eficaz del fármaco puede reducir el número de células cancerosas, reducir el tamaño del tumor, inhibir la infiltración de células cancerosas en los órganos periféricos, inhibir la metástasis tumoral, inhibir el crecimiento tumoral hasta cierto punto, y/o aliviar uno o más de los síntomas asociados al cáncer hasta cierto punto.

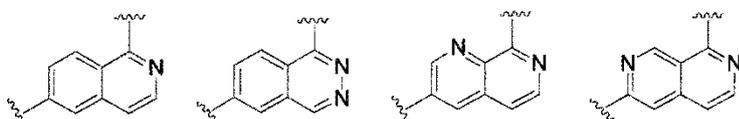
35 La administración "en combinación con" uno o más agentes terapéuticos adicionales incluye la administración simultánea (concurrente) y consecutiva en cualquier orden. Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "combinación farmacéutica" se refiere a un producto obtenido de mezclar o combinar ingredientes activos, e incluye tanto las combinaciones fijas como las no fijas de los ingredientes activos. La expresión "combinación fija" significa que los ingredientes activos, p.ej. un compuesto de Fórmula (1) y un co-agente, se administran a un paciente de manera simultánea en forma de una única entidad o dosis. La expresión "combinación no fija" significa que los ingredientes activos, p.ej. un compuesto de Fórmula (1) y un co-agente, se administran a un paciente como entidades diferentes de manera simultánea, concurrente o secuencial sin límites específicos de tiempo, en la que tal administración proporciona niveles terapéuticamente eficaces de los ingredientes activos en el organismo del paciente. Esto último también se aplica a la terapia en cóctel, p.ej. la administración de tres o más ingredientes activos.

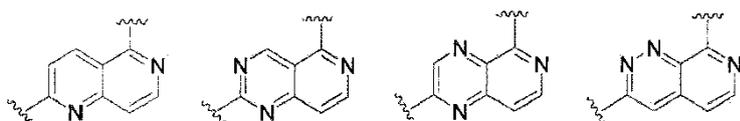
45 Un "agente quimioterápico" es un compuesto químico útil en el tratamiento del cáncer. Los ejemplos son, pero sin limitación: Gemcitabina, Irinotecano, Doxorubicina, 5-Fluorouracilo, Arabinósido de citosina ("Ara-C"), Ciclofosfamida, Tiotepa, Busulfano, Citoxina, TAXOL, Metotrexato, Cisplatino, Melfalano, Vinblastina y Carboplatino.

### Descripción de la invención

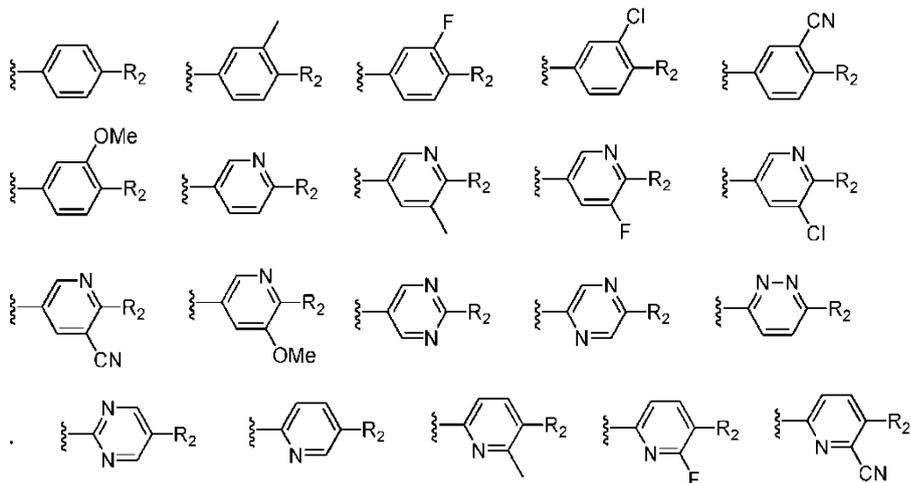
50 En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto para el uso como inhibidor de la señalización WNT, según la Reivindicación 1 adjunta a la presente memoria.

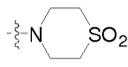
En particular, la Fórmula (I) representa las siguientes estructuras centrales, pero sin limitación:

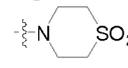


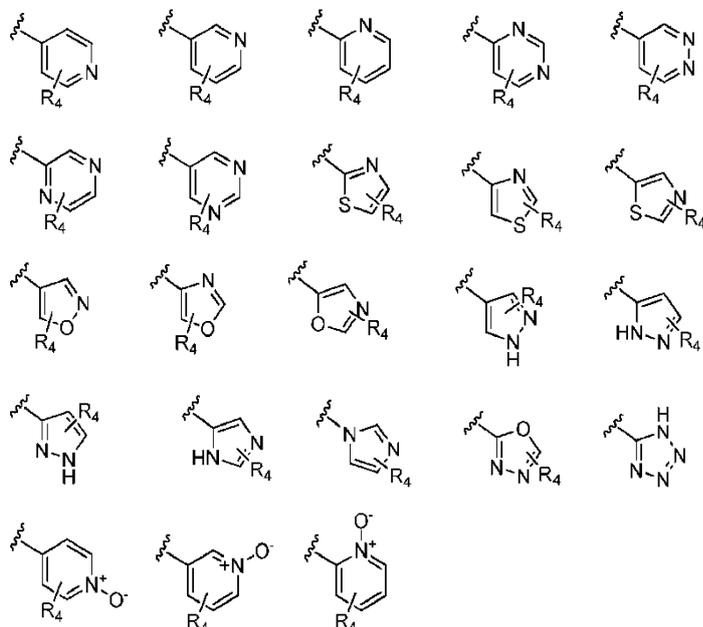


En la Fórmula I, el anillo definido por X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> y X<sub>4</sub> puede ser cualquiera de los grupos siguientes, pero sin limitación:



Preferiblemente, R<sub>1</sub> se selecciona de hidrógeno, flúor, cloro, metilo, , fenilo, morfolinilo y piperazinilo; R<sub>2</sub>

10 se selecciona de flúor, cloro, metilo, , fenilo, morfolinilo, piperazinilo; y R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se seleccionan independientemente además del heteroarilo de 5 o 6 miembros seleccionado de:



Preferiblemente, los R<sub>4</sub> pueden ser iguales o diferentes, y cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, cloro, flúor, ciano, -CH<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -COOCH<sub>3</sub>.

En una realización, al menos un átomo de la Fórmula I es al menos uno de el/los isótopo(s) correspondiente(s) seleccionado(s) de <sup>2</sup>H, <sup>3</sup>H, <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>17</sup>O, <sup>18</sup>O, <sup>35</sup>S, <sup>18</sup>F, <sup>36</sup>Cl y <sup>123</sup>I.

20 Tal como se usa en la presente memoria, un átomo de H, por ejemplo en cualquier grupo sustituyente (p.ej., CH<sub>2</sub>) abarca todas las variaciones isotópicas adecuadas, p.ej., H, <sup>2</sup>H y <sup>3</sup>H.

Tal como se usa en la presente memoria, otros átomos, por ejemplo en cualquier grupo sustituyente, abarcan todas

las variaciones isotópicas adecuadas, que incluyen, pero sin limitación,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$  y/o  $^{123}\text{I}$ .

Se describen los siguientes compuestos (de los que solamente los derivados de 2,7-naftiridina que se hallan dentro de la fórmula (I) según la reivindicación 1 son parte de la invención):

- 5 N-((6-(2-metilpiridin-4-il)piridin-3-il)metil)-7-fenilquinazolin-4-amina;  
 N-((5-(2-metilpiridin-4-il)piridin-2-il)metil)-7-fenilquinazolin-4-amina;  
 N-(4-morfolinobencil)-7-fenilquinazolin-4-amina;  
 N-((6-morfolinopiridin-3-il)metil)-7-fenilquinazolin-4-amina;  
 N-((6-(2-metilmorfolino)piridin-3-il)metil)-7-fenilquinazolin-4-amina;
- 10 N-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)metil)-7-fenilquinazolin-4-amina;  
 1,1-dióxido de 4-(5-(((7-fenilquinazolin-4-il)amino)metil)piridin-2-il)tiomorfolina;  
 N-((6-(6-metilpiridin-3-il)piridin-3-il)metil)-7-fenilquinazolin-4-amina;  
 N-((6-(5-metilpiridin-3-il)piridin-3-il)metil)-7-fenilquinazolin-4-amina;  
 7-fenil-N-((6-(piridin-4-il)piridin-3-il)metil)quinazolin-4-amina;
- 15 7-fenil-N-((6-(piridin-3-il)piridin-3-il)metil)quinazolin-4-amina;  
 7-fenil-N-((6-(piridin-2-il)piridin-3-il)metil)quinazolin-4-amina;  
 7-fenil-N-((6-(piridazin-4-il)piridin-3-il)metil)quinazolin-4-amina;  
 7-fenil-N-((6-(pirazin-2-il)piridin-3-il)metil)quinazolin-4-amina;  
 7-fenil-N-((6-(pirimidin-5-il)piridin-3-il)metil)quinazolin-4-amina;
- 20 N-((6-(2-fluoropiridin-4-il)piridin-3-il)metil)-7-fenilquinazolin-4-amina;  
 N-((6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il)metil)-7-fenilquinazolin-4-amina;  
 N-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)metil)-7-fenilquinazolin-4-amina;  
 N-((5-(6-metilpiridin-3-il)piridin-2-il)metil)-7-fenilquinazolin-4-amina;  
 N-(4-(2-metilpiridin-4-il)bencil)-7-fenilquinazolin-4-amina;
- 25 N-(4-(2-fluoropiridin-4-il)bencil)-7-fenilquinazolin-4-amina;  
 N-bencil-7-(2-metilpiridin-4-il)quinazolin-4-amina;  
 N-(4-metilbencil)-7-(2-metilpiridin-4-il)quinazolin-4-amina;  
 N-(4-metoxibencil)-7-(2-metilpiridin-4-il)quinazolin-4-amina;  
 N-(4-fluorobencil)-7-(2-metilpiridin-4-il)quinazolin-4-amina;
- 30 N-(4-clorobencil)-7-(2-metilpiridin-4-il)quinazolin-4-amina;  
 N-(4-bromobencil)-7-(2-metilpiridin-4-il)quinazolin-4-amina;  
 N-(4-(trifluorometil)bencil)-7-(2-metilpiridin-4-il)quinazolin-4-amina;  
 4-((7-(2-metilpiridin-4-il)quinazolin-4-ilamino)metil)benzotrilo;  
 N-(4-morfolinobencil)-7-(2-metilpiridin-4-il)quinazolin-4-amina;
- 35 N-(4-fenilbencil)-7-(2-metilpiridin-4-il)quinazolin-4-amina;  
 N-(3-fluoro-4-fenilbencil)-7-(2-metilpiridin-4-il)quinazolin-4-amina;  
 N-(4-(3-fluorofenil)bencil)-7-(2-metilpiridin-4-il)quinazolin-4-amina;

- 7-(3-fluorofenil)-N-((6-(2-metilpiridin-4-il)piridin-3-il)metil)quinazolin-4-amina;  
 7-(3-clorofenil)-N-((6-(2-metilpiridin-4-il)piridin-3-il)metil)quinazolin-4-amina;  
 N-((6-(2-metilpiridin-4-il)piridin-3-il)metil)-7-m-tolilquinazolin-4-amina;  
 3-(4-((6-(2-metilpiridin-4-il)piridin-3-il)metilamino)quinazolin-7-il)benzotrilo;
- 5 4-(4-((6-(2-metilpiridin-4-il)piridin-3-il)metilamino)quinazolin-7-il)benzotrilo;  
 7-(2-metilpiridin-4-il)-N-((6-(2-metilpiridin-4-il)piridin-3-il)metil)quinazolin-4-amina;  
 7-(6-metilpiridin-3-il)-N-((6-(2-metilpiridin-4-il)piridin-3-il)metil)quinazolin-4-amina;  
 7-(5-metilpiridin-3-il)-N-((6-(2-metilpiridin-4-il)piridin-3-il)metil)quinazolin-4-amina;  
 N-((6-(2-metilpiridin-4-il)piridin-3-il)metil)-7-(piridin-2-il)quinazolin-4-amina;
- 10 N-((6-(2-metilpiridin-4-il)piridin-3-il)metil)-7-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina;  
 N-((6-(2-metilpiridin-4-il)piridin-3-il)metil)-7-(piridin-4-il)quinazolin-4-amina;  
 N-((6-(2-metilpiridin-4-il)piridin-3-il)metil)-7-(piridazin-4-il)quinazolin-4-amina;  
 N-((6-(2-metilpiridin-4-il)piridin-3-il)metil)-7-(pirazin-2-il)quinazolin-4-amina;  
 N-((6-(2-metilpiridin-4-il)piridin-3-il)metil)-7-(pirimidin-5-il)quinazolin-4-amina;
- 15 7-(2-fluoropiridin-4-il)-N-((6-(2-metilpiridin-4-il)piridin-3-il)metil)quinazolin-4-amina;  
 7-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-N-((6-(2-metilpiridin-4-il)piridin-3-il)metil)quinazolin-4-amina;  
 7-(2-metoxipiridin-4-il)-N-((6-(2-metilpiridin-4-il)piridin-3-il)metil)quinazolin-4-amina;  
 7-(3-metilpiridin-4-il)-N-((6-(2-metilpiridin-4-il)piridin-3-il)metil)quinazolin-4-amina;  
 N-((6-(2-metilpiridin-4-il)piridin-3-il)metil)-7-morfolinoquinazolin-4-amina;
- 20 N-((6-(2-metilpiridin-4-il)piridin-3-il)metil)-7-(piperidin-1-il)quinazolin-4-amina;  
 7-(4-metilpiperazin-1-il)-N-((6-(2-metilpiridin-4-il)piridin-3-il)metil)quinazolin-4-amina;  
 1-(4-(4-((6-(2-metilpiridin-4-il)piridin-3-il)metilamino)quinazolin-7-il)piperazin-1-il)etanona;  
 1,1-dióxido de 4-(4-(((2'-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)metil)amino)quinazolin-7-il)tiomorfolino;  
 7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-N-((6-(2-metilpiridin-4-il)piridin-3-il)metil)quinazolin-4-amina;
- 25 7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-N-((6-(2-metilpiridin-4-il)piridin-3-il)metil)quinazolin-4-amina;  
 1-(4-(4-((6-(2-metilpiridin-4-il)piridin-3-il)metilamino)quinazolin-7-il)piperidin-1-il)etanona;  
 N-((2'-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)metil)-7-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)quinazolin-4-amina;  
 7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((6-(2-metilpiridin-4-il)piridin-3-il)metil)quinazolin-4-amina;  
 7-(isoxazol-4-il)-N-((6-(2-metilpiridin-4-il)piridin-3-il)metil)quinazolin-4-amina;
- 30 N-((6-(2-metilpiridin-4-il)piridin-3-il)metil)-7-(tiazol-2-il)quinazolin-4-amina;  
 N-(3-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)bencil)-7-(2-metilpiridin-4-il)quinazolin-4-amina;  
 N-(3-fluoro-4-(2-metilpiridin-4-il)bencil)-7-(2-metilpiridin-4-il)quinazolin-4-amina;  
 N-(4-(2-metilpiridin-4-il)bencil)-7-(pirazin-2-il)quinazolin-4-amina;  
 N-(4-(2-metilpiridin-4-il)bencil)-7-(2-fluoropiridin-4-il)quinazolin-4-amina;
- 35 N-(4-(2-metilpiridin-4-il)bencil)-7-morfolinoquinazolin-4-amina;  
 2-(3-fluorofenil)-N-(4-(2-metilpiridin-4-il)bencil)pirido[3,4-b]pirazin-5-amina;  
 2-(3-fluorofenil)-N-((2'-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)metil)pirido[3,4-b]pirazin-5-amina;

- 2-(3-fluorofenil)-N-(3-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)bencil)pirido[3,4-b]pirazin-5-amina;  
 N-(3-fluoro-4-(2-metilpiridin-4-il)bencil)-2-(3-fluorofenil)pirido[3,4-b]pirazin-5-amina;  
 2-(2-metilpiridin-4-il)-N-(4-(2-metilpiridin-4-il)bencil)pirido[3,4-b]pirazin-5-amina;  
 N-((2'-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)metil)-2-(2-metilpiridin-4-il)pirido[3,4-b]pirazin-5-amina;  
 5 N-(3-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)bencil)-2-(2-metilpiridin-4-il)pirido[3,4-b]pirazin-5-amina;  
 N-(3-fluoro-4-(2-metilpiridin-4-il)bencil)-2-(2-metilpiridin-4-il)pirido[3,4-b]pirazin-5-amina;  
 N-((2',3-dimetil-[2,4'-bipiridin]-5-il)metil)-6-(pirazin-2-il)-2,7-naftiridin-1-amina;  
 6-(2-metilmorfolino)-N-(4-(2-metilpiridin-4-il)bencil)-2,7-naftiridin-1-amina;  
 (S)-6-(2-metilmorfolino)-N-(4-(2-metilpiridin-4-il)bencil)-2,7-naftiridin-1-amina;  
 10 (R)-6-(2-metilmorfolino)-N-(4-(2-metilpiridin-4-il)bencil)-2,7-naftiridin-1-amina;  
 1-(4-(8-((4-(2-metilpiridin-4-il)bencil)amino)-2,7-naftiridin-3-il)piperazin-1-il)etanona;  
 6-(1H-imidazol-1-il)-N-(4-(2-metilpiridin-4-il)bencil)-2,7-naftiridin-1-amina;  
 6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-N-(4-(2-metilpiridin-4-il)bencil)-2,7-naftiridin-1-amina;  
 N-(4-(2-metilpiridin-4-il)bencil)-6-(1H-tetrazol-5-il)-2,7-naftiridin-1-amina;  
 15 6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-(4-(2-metilpiridin-4-il)bencil)-2,7-naftiridin-1-amina;  
 6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-N-(4-(2-metilpiridin-4-il)bencil)-2,7-naftiridin-1-amina;  
 N-(4-(2-metilpiridin-4-il)bencil)-6-(tiazol-5-il)-2,7-naftiridin-1-amina;  
 N-(4-(2-metilpiridin-4-il)bencil)-6-(oxazol-5-il)-2,7-naftiridin-1-amina;  
 N-((2',3-dimetil-[2,4'-bipiridin]-5-il)metil)-6-(5-metilpiridin-3-il)-2,7-naftiridin-1-amina;  
 20 N-((2',3-dimetil-[2,4'-bipiridin]-5-il)metil)-6-(2-metilpiridin-4-il)-2,7-naftiridin-1-amina;  
 N-((3-fluoro-2'-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)metil)-6-(2-metilpiridin-4-il)-2,7-naftiridin-1-amina;  
 N-((2',3-dimetil-[2,4'-bipiridin]-5-il)metil)-6-(5-fluoropiridin-3-il)-2,7-naftiridin-1-amina;  
 N-(3-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)bencil)-6-(pirazin-2-il)-2,7-naftiridin-1-amina;  
 N-(3-fluoro-4-(2-metilpiridin-4-il)bencil)-6-(pirazin-2-il)-2,7-naftiridin-1-amina;  
 25 1-carboxilato de metil-4-(8-((4-(2-metilpiridin-4-il)bencil)amino)-2,7-naftiridin-3-il)piperazina;  
 4-(8-((4-(2-metilpiridin-4-il)bencil)amino)-2,7-naftiridin-3-il)piperazin-2-ona;  
 2-(4-(8-((4-(2-metilpiridin-4-il)bencil)amino)-2,7-naftiridin-3-il)piperazin-1-il)acetonitrilo;  
 1-óxido de 2-metil-4-(4-(((6-(2-metilpiridin-4-il)-2,7-naftiridin-1-il)amino)metil)fenil)piridina;  
 6-(2-cloropiridin-4-il)-N-((2',3-dimetil-[2,4'-bipiridin]-5-il)metil)-2,7-naftiridin-1-amina;  
 30 6-(2-cloropiridin-4-il)-N-(4-(2-metilpiridin-4-il)bencil)-2,7-naftiridin-1-amina;  
 2'-metil-4-(((6-(2-metilpiridin-4-il)-2,7-naftiridin-1-il)amino)metil)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;  
 2-(2-metilpiridin-4-il)-5-(((6-(2-metilpiridin-4-il)-2,7-naftiridin-1-il)amino)metil)benzonitrilo;  
 N-(3-metoxi-4-(2-metilpiridin-4-il)bencil)-6-(2-metilpiridin-4-il)-2,7-naftiridin-1-amina;  
 N-((3-cloro-2'-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)metil)-6-(2-metilpiridin-4-il)-2,7-naftiridin-1-amina;  
 35 N-(4-(2-(difluorometil)piridin-4-il)bencil)-6-(2-metilpiridin-4-il)-2,7-naftiridin-1-amina;  
 o las sales fisiológicamente aceptables de los mismos.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de

la presente invención, y que comprende normalmente al menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, en la que dicho compuesto está en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable. Tal composición puede ser una composición oral, composición inyectable o supositorio. Y la composición se puede fabricar de una manera convencional mediante métodos de mezcla, granulación o revestimiento.

5 En una realización de la invención, la composición es una composición oral, y puede ser un comprimido o cápsula de gelatina. Preferiblemente, la composición oral comprende el presente compuesto junto con a) diluyentes, p.ej., lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina; b) lubricantes, p.ej., sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio, y/o polietilenglicol; para los comprimidos, junto con c) aglutinantes, p.ej., silicato de magnesio-aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona; y, si se desea, d) disgregantes, p.ej., almidones, agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o e) aditivos, p.ej., agentes absorbentes, colorantes, aromatizantes y edulcorantes.

10 En otra realización de la invención, la composición es una composición inyectable, y puede ser una solución o suspensión isotónica acuosa.

15 En otra realización de la invención, la composición es un supositorio, y se puede preparar a partir de una emulsión o suspensión grasa.

Preferiblemente, la composición se esteriliza y/o contiene adyuvantes. Tales adyuvantes pueden ser agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de disolución, sales para regular la presión osmótica, tampones y/o cualquier combinación de los mismos.

20 De manera alternativa o además, la composición puede contener también otras sustancias terapéuticamente valiosas para diferentes aplicaciones, como agentes solubilizantes, estabilizantes, potenciadores de la tonicidad, tampones y/o conservantes.

25 En una realización de la invención, la composición puede ser una formulación adecuada para la aplicación transdérmica. Tal formulación incluye una cantidad eficaz del compuesto de la presente invención y un vehículo. Preferiblemente, el vehículo puede incluir disolventes farmacológicamente aceptables absorbibles para ayudar en el paso a través de la piel del hospedador. También se puede usar un dispositivo transdérmico que contiene la formulación. El dispositivo transdérmico puede estar en forma de un apósito que comprende un miembro de soporte, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera para el control de velocidad para administrar el compuesto en la piel del hospedador a una velocidad controlada y predeterminada a lo largo de un periodo prolongado de tiempo, y un medio para sujetar el dispositivo a la piel. Por otra parte, también se puede usar una formulación transdérmica con matriz.

30 En otra realización de la invención, la composición puede ser una formulación adecuada para la aplicación tópica, tal como en la piel y los ojos, y puede ser una solución acuosa, pomada, crema o gel, muy conocidos en la técnica.

35 En otro aspecto, la presente invención proporciona dicho compuesto anterior o la sal fisiológicamente aceptable del mismo, o dicha composición farmacéutica anterior, para el uso en un método de inhibición de la secreción de WNT de una célula, poniendo en contacto la célula con una cantidad eficaz del compuesto o la sal fisiológicamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica.

40 En otro aspecto, la presente invención proporciona dicho compuesto anterior o la sal fisiológicamente aceptable del mismo, o dicha composición farmacéutica anterior, para el uso en un método de inhibición de la señalización WNT en una célula con una cantidad eficaz del compuesto o la sal fisiológicamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica. En una realización, la célula está contenida en un mamífero, y la cantidad administrada es una cantidad terapéuticamente eficaz. En otra realización, la inhibición de la señalización WNT da como resultado además la inhibición del crecimiento de la célula. En una realización adicional, la célula es una célula cancerosa. En otra realización, la célula es una célula fibrogénica.

45 La proliferación celular se mide mediante el uso de métodos conocidos para los expertos en la técnica. Por ejemplo, un ensayo adecuado para medir la proliferación celular es el Ensayo CellTiter-Glo™ disponible comercialmente de Promega (Madison, WI). El procedimiento de ensayo implica añadir el reactivo CellTiter-Glo® a células cultivadas en placas multipocillo. La señal luminiscente, medida mediante un luminómetro o un dispositivo de formación de imágenes, es proporcional a la cantidad de ATP presente, que es directamente proporcional al número de células viables presentes en el cultivo. Además, la proliferación celular también se puede medir mediante el uso de ensayos de formación de colonias conocidos en la técnica.

50 Se describe un método para el tratamiento de cánceres o fibrosis relacionados con la ruta de señalización WNT con una cantidad eficaz del presente compuesto. Los expertos en la técnica podrían determinar fácilmente si un cáncer está relacionado con la ruta Wnt analizando las células cancerosas mediante el uso de uno de varios métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, se podrían examinar las células cancerosas en busca de anomalías en los niveles de proteínas o mARNs implicados en la señalización Wnt mediante el uso de métodos de detección inmunitarios y de ácido nucleico.

Los cánceres o fibrosis relacionados con la ruta Wnt incluyen aquellos en los que está incrementada la actividad de uno o más componentes de las rutas de señalización Wnt desde los niveles basales. En una realización, la inhibición de la ruta Wnt puede implicar la inhibición de la secreción de Wnt. Como otro ejemplo, la inhibición de la ruta Wnt puede implicar la inhibición de los componentes posteriores a los receptores de la superficie celular. En otra realización, la inhibición de la secreción de Wnt puede implicar la inhibición de la actividad de cualquiera de las proteínas implicadas en la secreción de WNTs funcionales.

Además, la invención proporciona dicho compuesto anterior o la sal fisiológicamente aceptable del mismo, o dicha composición farmacéutica anterior, para el uso en un método para el tratamiento de un trastorno de la ruta WNT en un sujeto que padece el trastorno, administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de WNT. En una realización, el trastorno es un trastorno proliferativo celular asociado a una actividad anormal, p.ej. incrementada, de la señalización WNT. En otra realización, el trastorno es el resultado de una cantidad incrementada de una proteína WNT. En otra realización, el trastorno proliferativo celular es cáncer, que incluye, pero sin limitación: de pulmón (microcítico y no microcítico), mama, próstata, carcinoide, vejiga, gástrico, pancreático, de hígado (hepatocelular), hepatoblastoma, colorrectal, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, esofágico, ovárico, de cuello uterino, endometrial, mesotelioma, melanoma, sarcoma, osteosarcoma, liposarcoma, de tiroides, desmoides, leucemia mielocítica aguda (LMA), y leucemia mielocítica crónica (LMC). En otra realización, el trastorno proliferativo celular es fibrosis, que incluye, pero sin limitación: fibrosis pulmonar, tal como fibrosis pulmonar idiopática y fibrosis inducida por radiación, fibrosis renal y fibrosis hepática, que incluye cirrosis hepática. En otra realización, el trastorno es osteoartritis, enfermedad de Parkinson, retinopatía, degeneración macular.

Para el uso terapéutico, el compuesto de la presente invención se podría administrar en una cantidad terapéuticamente eficaz por medio de cualquier modo aceptable conocido en la técnica por sí solo. Tal como se usa en la presente memoria, la cantidad terapéuticamente eficaz puede variar ampliamente dependiendo de la gravedad de la enfermedad, la edad y salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto usado y otros factores. En general, se indica que el resultado satisfactorio se obtiene de manera sistémica a una dosis diaria de alrededor de 0,03 a 2,5 mg/kg por peso corporal del sujeto. En una realización, la dosis diaria indicada para un mamífero de mayor tamaño, como un ser humano, está en el intervalo de alrededor de 0,5 mg a alrededor de 100 mg. Preferiblemente, el compuesto se administra en dosis divididas hasta cuatro veces al día o en forma retardada. En otra realización, las formas farmacéuticas unitarias adecuadas para la administración oral comprenden alrededor de 1 a 100 mg de ingrediente activo.

De manera alternativa, el compuesto de la presente invención se puede administrar en una cantidad terapéuticamente eficaz como ingrediente activo en combinación con uno o más agentes terapéuticos, tal como en combinaciones farmacéuticas. Puede haber efectos sinérgicos cuando se usa el compuesto de la presente invención con un agente quimioterápico conocido en la técnica. La dosis de los compuestos co-administrados podría variar dependiendo del tipo de co-fármaco empleado, el fármaco específico empleado, la afección a tratar, etc.

El compuesto de la presente invención o la composición del mismo se pueden administrar mediante cualquier vía convencional. En una realización, se administra de manera enteral, tal como de manera oral, y en forma de comprimidos o cápsulas. En otra realización, se administra de manera parenteral y en forma de soluciones o suspensiones inyectables. En otra realización, se administra de manera tópica y en forma de lociones, geles, pomadas o cremas, o en forma nasal o de supositorio.

También se describe una combinación farmacéutica, preferiblemente, un kit, que comprende a) un primer agente que es el compuesto de la presente invención tal como se describe en la presente memoria, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, y b) al menos un co-agente. Además, el kit puede comprender instrucciones para su administración.

La combinación de la presente invención se puede usar in vitro o in vivo. Preferiblemente, se puede conseguir el beneficio terapéutico deseado de la administración poniendo en contacto una célula, tejido u organismo con una composición simple o una formulación farmacológica que incluye el compuesto de la presente invención y uno o más agentes, o poniendo en contacto la célula con dos o más composiciones o formulaciones diferentes, en las que una composición incluye un agente y la otra incluye otro agente. Los agentes de la combinación se pueden administrar al mismo tiempo o por separado dentro de un periodo de tiempo. Preferiblemente, la administración por separado puede dar como resultado un beneficio terapéutico deseado. El presente compuesto puede preceder, ser concurrente y/o seguir a los otros agentes a intervalos que oscilan de minutos a semanas. Una persona experta en la técnica podría garantizar en general el intervalo de tiempo de cada administración, en el que los agentes administrados por separado todavía podrían ejercer un efecto combinado ventajoso sobre la célula, tejido u organismo. En una realización, se contempla que se puede poner en contacto la célula, tejido u organismo con dos, tres, cuatro o más modalidades de manera sustancialmente simultánea como sustancia candidata, es decir, con menos de alrededor de un minuto. En otra realización, se pueden administrar uno o más agentes entre alrededor de 1 minuto a 14 días.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso del presente compuesto o la sal fisiológicamente aceptable del mismo, o la presente composición farmacéutica, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno mediado por la ruta WNT, como se describió anteriormente.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un proceso para preparar el compuesto de la presente invención o las sales o derivados del mismo.

En una realización, el compuesto que tiene la Fórmula (I) se puede preparar siguiendo cualquiera de las metodologías sintéticas descritas más adelante en los Ejemplos. En las reacciones descritas, los grupos funcionales reactivos, por ejemplo los grupos hidroxilo, amino, imino, tio o carboxi, cuando estos se desean en el producto final, se pueden proteger para evitar la participación indeseable en las reacciones. Se pueden usar grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica habitual (véase, p.ej., T.W. Greene y P. G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley and Sons, 1991). Los grupos salientes adecuados para el uso en las metodologías sintéticas descritas incluyen grupos salientes de halógenos y otros grupos salientes convencionales conocidos en la técnica. Preferiblemente, el grupo saliente es cloro o bromo.

En otra realización, el compuesto de la invención o las sales del mismo también se pueden obtener en forma de hidratos, o sus cristales pueden incluir, por ejemplo, el disolvente usado para la cristalización (presente como solvato). Las sales se pueden convertir normalmente en los compuestos en forma libre mediante tratamiento con agentes básicos adecuados, preferiblemente con carbonatos de metales alcalinos, bicarbonatos de metales alcalinos, o hidróxidos de metales alcalinos, más preferiblemente con carbonato potásico o hidróxido sódico. Un compuesto de la invención en forma de sal de adición de base se puede convertir en el ácido libre correspondiente tratándolo con un ácido adecuado, tal como ácido clorhídrico. En vista de la estrecha relación entre los compuestos nuevos en forma libre y aquellos en forma de sus sales, que incluyen las sales que se pueden usar como intermedios, por ejemplo en la purificación o identificación de los compuestos nuevos, se debe entender que cualquier referencia a los compuestos libres se refiere también a las sales correspondientes, según sea adecuado.

Las sales del presente compuesto con un grupo que forma sales se pueden preparar de una manera conocida en la técnica. Las sales de adición de ácido del compuesto de Fórmula (I) se pueden obtener así mediante tratamiento con un ácido o con un reactivo de intercambio aniónico adecuado. Las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de la invención se pueden formar como sales de adición de ácido del compuesto de Fórmula (I) con un átomo de nitrógeno básico con ácidos orgánicos o inorgánicos.

Preferiblemente, los ácidos inorgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, haluros de hidrógeno, tales como ácido clorhídrico, o ácido sulfúrico o ácido fosfórico.

Preferiblemente, los ácidos orgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, ácidos carboxílicos, fosfóricos, sulfónicos o sulfámicos, por ejemplo ácido acético, ácido propiónico, ácido octanoico, ácido decanoico, ácido dodecanoico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azelaico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, aminoácidos, tales como ácido glutámico o ácido aspártico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido metilmaleico, ácido ciclohexanocarboxílico, ácido adamantanocarboxílico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido ftálico, ácido fenilacético, ácido mandélico, ácido cinámico, ácido metano- o etano-sulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 1,5-naftaleno-disulfónico, ácido 2-, 3- o 4-metilbencenosulfónico, ácido metilsulfúrico, ácido etilsulfúrico, ácido dodecilsulfúrico, ácido N-ciclohexilsulfámico, ácido N-metil-, N-etil- o N-propil-sulfámico, u otros ácidos protónicos orgánicos, tales como ácido ascórbico.

De manera alternativa, también es posible usar sales farmacéuticamente inaceptables para el aislamiento o la purificación, por ejemplo picratos o percloratos. Pero para el uso terapéutico, solamente se emplean las sales farmacéuticamente aceptables o los compuestos libres, cuando sean aplicables en forma de preparaciones farmacéuticas.

En otra realización, se puede preparar el compuesto de la presente invención en forma no oxidada a partir de N-óxidos del compuesto de la invención mediante tratamiento con un agente reductor en un disolvente orgánico inerte adecuado a una temperatura de 0 a 80 °C. Preferiblemente, el agente reductor es azufre, dióxido de azufre, trifenil fosfina, borohidruro de litio, borohidruro sódico, tricloruro de fósforo, tribromuro, o similares. Preferiblemente, el disolvente orgánico inerte es acetonitrilo, etanol, dioxano acuoso, o similares.

En otra realización, se pueden preparar derivados de profármacos del compuesto de la presente invención mediante métodos conocidos en la técnica (para detalles adicionales, véase Saulnier et al., (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol. 4, pág. 1985). En una realización preferible, se puede preparar un profármaco adecuado haciendo reaccionar un compuesto no derivatizado de la invención con un agente carbamilo adecuado, tal como 1,1-aciloxialquilcarbanocloridato, carbonato de para-nitrofenilo, o similares.

En otra realización, se pueden producir derivados protegidos del compuesto de la presente invención mediante medios conocidos en la técnica. Se puede hallar una descripción detallada de las técnicas aplicables a la creación de grupos protectores y su eliminación en T. W. Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry", 3ª edición, John Wiley and Sons, Inc., 1999.

En otra realización, se puede preparar un compuesto de la presente invención en forma de sus estereoisómeros individuales. El proceso incluye hacer reaccionar una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos diastereoisoméricos, separar los diastereómeros y recuperar

los enantiómeros ópticamente puros. La resolución de los enantiómeros se puede llevar a cabo mediante el uso de derivados diastereoméricos covalentes del compuesto de la presente invención, o mediante el uso de complejos disociables tales como sales diastereoméricas cristalinas. Los diastereómeros tienen propiedades físicas diferentes representadas por los puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidades, reactividad, etc., y se pueden separar fácilmente aprovechando estas diferencias. Los diastereómeros se pueden separar mediante cristalización fraccionada, cromatografía, o mediante técnicas de separación/resolución basadas en las diferencias de solubilidad. Después se recupera el enantiómero ópticamente puro, junto con el agente de resolución, mediante cualquier medio práctico que no dé como resultado la racemización. Se puede hallar una descripción más detallada de las técnicas aplicables a la resolución de estereoisómeros de compuestos a partir de su mezcla racémica en Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981.

En conclusión, se podría producir el compuesto de la presente invención mediante el proceso descrito en los Ejemplos;

opcionalmente se puede convertir una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la presente invención;

opcionalmente se puede convertir un N-óxido farmacéuticamente aceptable de una forma no oxidada del compuesto la presente invención;

opcionalmente se resuelve un isómero individual del compuesto de la presente invención a partir de una mezcla de isómeros; y

opcionalmente se puede convertir un derivado de profármaco farmacéuticamente aceptable de un compuesto no derivatizado de la presente invención.

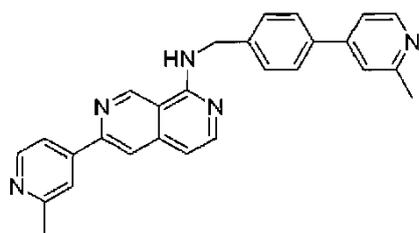
En la medida en que la producción de los materiales de partida no se describe en particular, los compuestos se conocen o se pueden preparar de manera análoga a métodos conocidos en la técnica o como se describe en los Ejemplos más adelante en la presente memoria. Un experto en la técnica apreciará que las transformaciones anteriores son solamente representativas de los métodos para la preparación de los compuestos de la presente invención, y que se pueden usar de forma similar otros métodos muy conocidos.

#### 25 Descripción detallada de las realizaciones preferidas

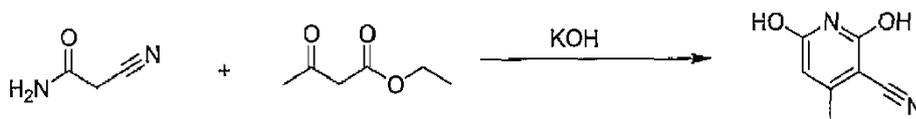
La presente invención se ejemplifica adicionalmente, pero no se limita, mediante los siguientes Ejemplos que ilustran la preparación de los compuestos de la invención.

Abreviatura	Definición o Explicación
DCM	Diclorometano
DIEA	N,N'-Diisopropiletilamina
DMF	N,N-Dimetilformamida
eq.	equivalentes
TEA	Trietilamina
THF	Tetrahidrofurano
TA	Temperatura ambiente
AE	Acetato de etilo
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	Tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)
s-Phos	2-Diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	Tetrakis(trifenilfosfina)paladio

Ejemplo 1: N-(4-(2-metilpiridin-4-il)bencil)-6-(2-metilpiridin-4-il)-2,7-naftiridin-1-amina (Compuesto N° 1)

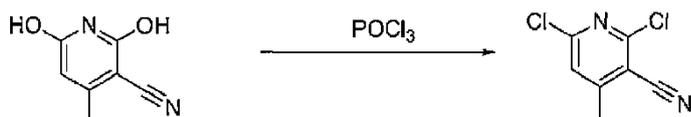


Etapa 1:



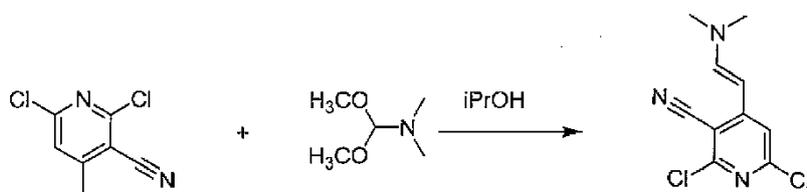
5 Se disolvió 2-cianoacetamida (50 g, 601,8 mmol) y acetoacetato de etilo (75 mL, 601,8 mmol) en MeOH. Se disolvió KOH (37,0 g, 1,1 eq) en MeOH, y se añadió gota a gota a la mezcla, y apareció cierta cantidad de un sólido blanco. La mezcla se calentó a reflujo en un baño de aceite durante 8 h, y después se enfrió a TA. El sólido se filtró y después se redisolvió en agua caliente, y después se filtró de nuevo. Se añadió HCl 6 N a la filtración para neutralizarla hasta pH<7. El sólido blanco apareció de nuevo y se filtró. El sólido se lavó adicionalmente con MeOH, agua y MeOH, y después se secó a vacío para conseguir el producto final 3-etinil-4-metilpiridin-2,6-diol (rendimiento del ~41%).

Etapa 2:



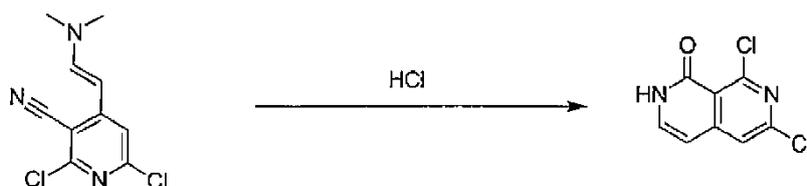
15 Se disolvió 3-etinil-4-metilpiridin-2,6-diol (28,0 g, 195,2 mmol) en POCl<sub>3</sub> (60,0 mL). La mezcla de reacción se selló en un tubo de presión y se calentó a 180 °C durante 6 h. Después de enfriar la reacción a temperatura ambiente, el exceso de POCl<sub>3</sub> se eliminó a vacío. Se añadió lentamente hielo triturado a la mezcla, y apareció el sólido. El sólido se filtró y se secó a vacío para conseguir el producto final 2,6-dicloro-4-metilpiridin-3-carbonitrilo (rendimiento del ~92%) sin purificación adicional.

Etapa 3:



20 Se añadió 2,6-dicloro-4-metilpiridin-3-carbonitrilo (20,0 g, 107,5 mmol) en 200 mL de alcohol isopropílico a N,N-dimetilformamida dimetilacetal (12,82 g, 107,5 mmol) y la reacción se agitó a 65 °C durante 18 h. Después de enfriar la reacción a TA, el precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con 50 mL de alcohol isopropílico, y se secó al aire para proporcionar el producto 2,6-dicloro-4-((E)-2-(dimetilamino)vinil)piridin-3-carbonitrilo (rendimiento del ~26%) sin purificación adicional.

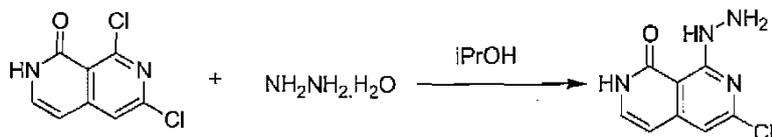
Etapa 4:



30 Se añadió 2,6-dicloro-4-((E)-2-(dimetilamino)vinil)piridin-3-carbonitrilo (4,0 g, 16,6 mmol) a 20 mL de HCl concentrado en un tubo sellado. La reacción se agita a 45 °C durante 18 h. Después de enfriar la reacción a TA, se añadió agua helada a la disolución, lo que dio como resultado una suspensión espesa amarilla intensa. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua fría, éter y acetato de etilo, y se secó a vacío para conseguir un sólido amarillo claro, 6,8-dicloro-2,7-naftiridin-1(2H)-ona (rendimiento del ~80%). MS *m/z* 215,0 (M + 1).

$^1\text{HRMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$ 11,75 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,50 (t,  $J=6,6$  Hz, 1H), 6,52 (d,  $J=6,6$  Hz, 1H).

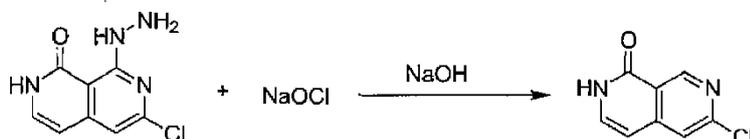
Etapa 5:



5 Se disolvió 6,8-dicloro-2,7-naftiridin-1(2H)-ona (3,0 g, 13,96 mmol) en  $i\text{PrOH}$  (120 mL) para formar una especie de suspensión. La disolución se enfrió a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  en un baño de hielo, y después se añadió gota a gota una disolución de hidrazina (5,6 g, 80%, 10 eq). La mezcla se agitó a TA durante 15 minutos, y después se calentó en un baño de aceite a  $55\text{ }^\circ\text{C}$  durante la noche. Después de enfriar la mezcla de reacción a TA, se filtró para conseguir el sólido directamente, y después el sólido se lavó con 70 mL de MeOH y se secó a vacío. El producto 6-cloro-8-hidrazinil-2,7-naftiridin-1(2H)-ona (rendimiento del  $\sim 98\%$ ) se usó en la siguiente etapa de reacción directamente sin purificación adicional.

10

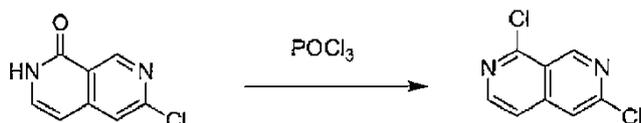
Etapa 6:



15 Se disolvió 6-cloro-8-hidrazinil-2,7-naftiridin-1(2H)-ona (1,50 g, 7,12 mmol) en MeCN (90 mL) para formar una especie de suspensión. Se añadió NaOH 1 N (17,80 mL, 2,5 eq), y después se añadió una cantidad igual de agua (107,80 mL) a la mezcla. La mezcla de reacción se calentó a  $50\text{ }^\circ\text{C}$ , y se agitó hasta que se convirtió en una disolución clara. La disolución se enfrió a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  de nuevo, y se añadió NaOCl (11,05 g, disolución del 12%, 2,5 eq) gota a gota, y después la reacción se agitó a TA durante la noche. Después de completarse la reacción, la disolución se enfrió a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  y después se añadió HCl 1 N para neutralizarla (pH  $\sim 6$ ). Se recogió el precipitado, y el filtrado se extrajo con 2 x 100 mL de AE. La capa orgánica se combinó y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y se evaporó para proporcionar un producto bruto adicional. El material sólido combinado de 6-cloro-2,7-naftiridin-1(2H)-ona (rendimiento del  $\sim 93\%$ ) se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. MS  $m/z$  181,1 (M+1).

20

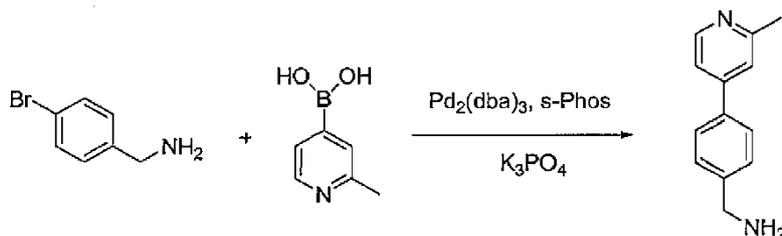
Etapa 7:



25 Se añadió 6-cloro-2,7-naftiridin-1(2H)-ona (400 mg, 2,2 mmol) en  $\text{POCl}_3$  (20,0 mL) en un tubo de presión. La mezcla de reacción se calentó a  $160\text{ }^\circ\text{C}$  durante 4 h hasta conseguir una disolución clara. La disolución se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en DCM, y se añadió lentamente hielo triturado. Se añadió  $\text{NaHCO}_3$  saturado a la mezcla para neutralizar el HCl generado en la reacción. Se aplicó vacío para eliminar el DCM, y la disolución acuosa restante se extrajo con 2 x 100 mL de AE. Las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con salmuera, y se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y después se evaporaron a vacío para conseguir el sólido de 1,6-dicloro-2,7-naftiridina (rendimiento del  $\sim 73\%$ ) para usarlo en la siguiente etapa de reacción sin purificaciones adicionales. MS  $m/z$  199,0 (M+1).

30

Etapa 8:



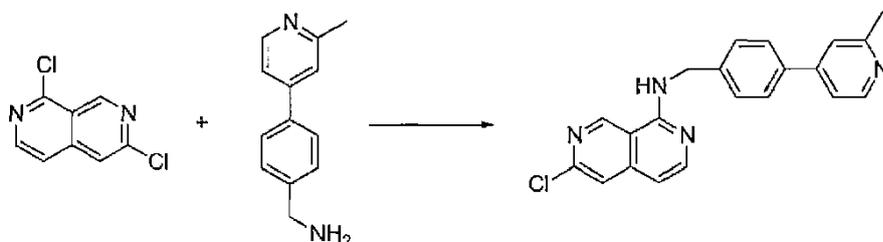
35 Se disolvió (4-bromofenil)metanamina (1,00 g, 5,37 mmol) y ácido 2-metilpiridin-4-il-4-borónico (883,30 mg, 6,45 mmol) en BuOH (10,0 mL) y agua (2,0 mL). Se añadió  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (2,28 g, 10,75 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (120,20 mg, 0,27 mmol) y S-phos (220,70 mg, 0,54 mmol) bajo  $\text{N}_2$ . La mezcla de reacción se selló en un tubo de presión y se calentó

35

a 125 °C durante 1 h. Después de enfriar la reacción a TA, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con 3 x 100 mL de AE. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró a vacío para proporcionar el producto bruto. El sólido se purificó mediante una columna de gel de sílice con un 10% de MeOH (que contenía NH<sub>3</sub> ~2 N) en DCM para conseguir la (4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)metanamina pura (rendimiento del ~ 89%). MS *m/z* 199,1 (M + 1).

5

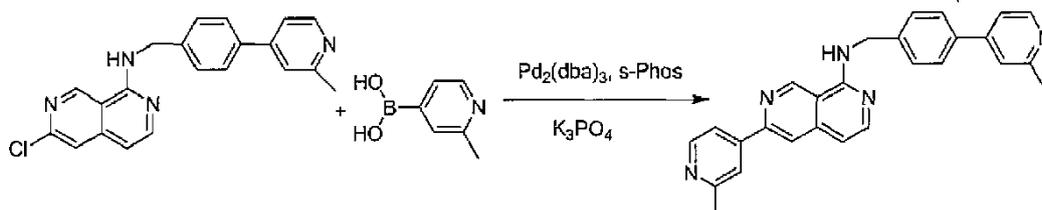
Etapa 9:



Se disolvió 1,6-dicloro-2,7-naftiridina (160 mg, 0,80 mmol) y (4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)metanamina (239,10 mg, 1,21 mmol) en BuOH (5,0 mL), y se calentó a 115 °C durante la noche. Después de enfriar la reacción a TA, el disolvente orgánico se eliminó a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice con AE/Hexano (1:1) para conseguir el sólido de N-(4-(2-metilpiridin-4-il)benzil)-6-cloro-2,7-naftiridin-1-amina (rendimiento del ~90%). MS *m/z* 361,1 (M + 1).

10

Etapa 10:



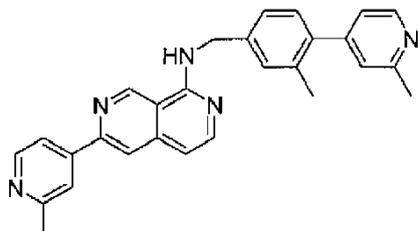
15

Se disolvió N-(4-(2-metilpiridin-4-il)benzil)-6-cloro-2,7-naftiridin-1-amina (50,00 mg, 0,14 mmol) y ácido 2-metilpiridin-4-il-4-borónico (56,90 mg, 0,42 mmol) en BuOH (3,0 mL) y agua (0,6 mL). Se añadió K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (88,20 mg, 0,028 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (6,20 mg, 0,014 mmol) y S-phos (11,40 mg, 0,011 mmol) a la mezcla bajo N<sub>2</sub>. La reacción se selló en un tubo de presión y se calentó a 105 °C durante la noche. Después de enfriar la reacción a TA, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con AE tres veces. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó adicionalmente mediante CCF prep. con un 5% de MeOH en DCM para conseguir el producto final N-(4-(2-metilpiridin-4-il)benzil)-6-(2-metilpiridin-4-il)-2,7-naftiridin-1-amina (rendimiento del ~70%). MS *m/z* 418,2 (M + 1). <sup>1</sup>HRMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ2,46 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 4,94 (d, *J* = 5,10 Hz, 2H), 5,94 (ancho, 1H), 6,97 (d, *J* = 5,70 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 4,20 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,10 Hz, 2H), 7,63 (d, *J* = 8,40 Hz, 2H), 7,90 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 6,00 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,51 (m, 2H), 9,08 (s, 1H), 9,30 (s, 1H).

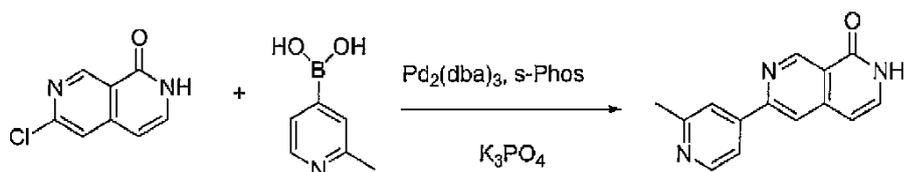
20

25

Ejemplo 2: N-(3-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)benzil)-6-(2-metilpiridin-4-il)-2,7-naftiridin-1-amina (Compuesto N° 2)

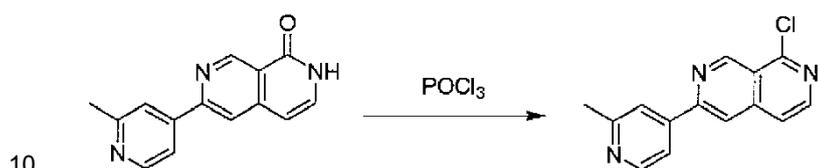


Etapa 1:



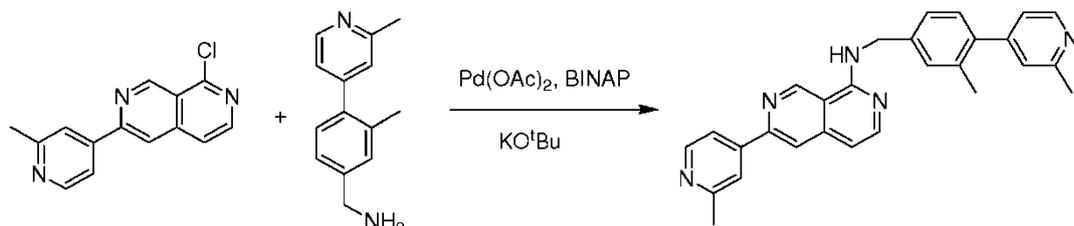
5 Se disolvió 6-cloro-2,7-naftiridin-1(2H)-ona (200 mg, 1,10 mmol) y ácido 2-metilpiridin-4-il-4-borónico (227,60 mg, 1,66 mmol) en BuOH (5,0 mL) y agua (1,0 mL). Se añadió  $K_3PO_4$  (705,20 g, 3,32 mmol),  $Pd_2(dba)_3$  (49,60 mg, 0,22 mmol) y S-phos (91,00 mg, 0,11 mmol) bajo  $N_2$ . La mezcla de reacción se calentó en el tubo de presión a 130 °C durante 1 h. Después de enfriar la reacción a TA, la mezcla se vertió en la agua, y se extrajo con AE tres veces. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre  $Na_2SO_4$ , y se concentró a vacío para conseguir el producto bruto. El producto bruto se purificó con una columna con MeOH al 5% en DCM para conseguir el compuesto final 6-(2-metilpiridin-4-il)-2,7-naftiridin-1(2H)-ona (rendimiento del ~ 61%). MS *m/z* 238,1 (M + 1).

Etapa 2:



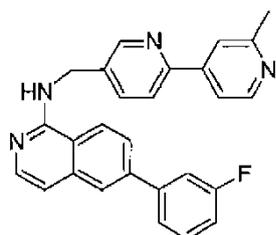
10 Se disolvió 6-(2-metilpiridin-4-il)-2,7-naftiridin-1(2H)-ona (150 mg, 0,63 mmol) en  $POCl_3$  (15,0 mL), se selló el tubo de presión y se calentó a 160 °C durante 4 h. Después de enfriar la reacción a TA, se eliminó el exceso de  $POCl_3$  a vacío. Se añadió hielo triturado lentamente a la mezcla, y después se añadió  $NaHCO_3$  para neutralizarla hasta pH ~7,5. La disolución se extrajo con AE tres veces, la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre  $Na_2SO_4$ , y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó en una columna con AE/Hexano (1:1) para conseguir el compuesto 1-cloro-6-(2-metilpiridin-4-il)-2,7-naftiridina (rendimiento del ~55%). MS *m/z* 256,1 (M + 1).

Etapa 3:

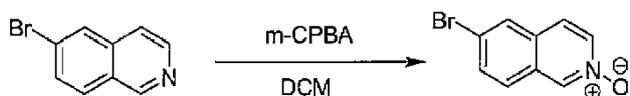


20 Se disolvió 1-cloro-6-(2-metilpiridin-4-il)-2,7-naftiridina (10,00 mg, 0,039 mmol) y (3-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)metanamina (10,00 mg, 0,047 mmol) en tolueno (1,0 mL). Se añadió  $KO^tBu$  (8,80 mg, 0,078 mmol),  $Pd(OAc)_2$  (0,90 mg, 0,0039 mmol) y BINAP (4,90 mg, 0,0078 mmol) a la mezcla bajo  $N_2$ . La reacción se calentó a 100 °C durante la noche. Después de enfriar la reacción a TA, la mezcla se vertió en la agua, y se extrajo con AE tres veces. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre  $Na_2SO_4$ , y después se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante CCF prep. con AE/Hexano (4:1) para conseguir N-(3-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)metanamina-6-(2-metilpiridin-4-il)-2,7-naftiridin-1-amina (8,8 mg, rendimiento del ~52%).  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  2,31 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 4,91 (d, J = 5,10 Hz, 2H), 5,88 (ancho, 1H), 7,00 (d, J = 5,40 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 5,10 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,22 (d, J = 7,50 Hz, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,77 (d, J = 4,50 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,24 (d, J = 6,00 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 4,80 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 5,40 Hz, 1H), 9,31 (s, 1H). MS *m/z* 432,2 (M + 1).

30 Ejemplo de referencia 3: 6-(3-fluorofenil)-N-((6-(2-metilpiridin-4-il)piridin-3-il)metil)isoquinolin-1-amina (Compuesto N° 3)

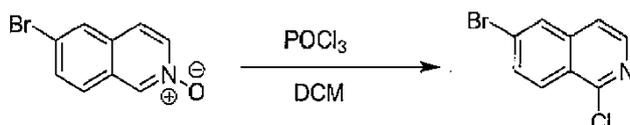


Etapa 1:



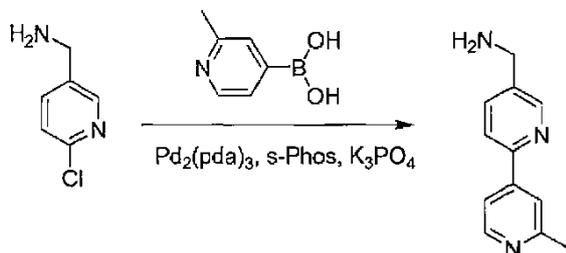
- 5 Se disolvió 6-bromoisoquinolina (1,80 g, 8,66 mmol) en DCM (40 mL), después de enfriar la reacción a 0 °C se añadió lentamente m-CPBA (2,30 g, 1,3 eq, 77% max.) en porciones pequeñas. La reacción se calentó a TA para convertirse en una especie de suspensión blanca. En 4 horas, se añadieron 100 mL de DCM a la disolución, y se lavó con una disolución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, agua y salmuera. La capa orgánica separada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se eliminó a vacío para conseguir el sólido amarillo N-óxido de 6-bromoisoquinolina sin purificación adicional (1,82 g, rendimiento del ~93%).

Etapa 2:



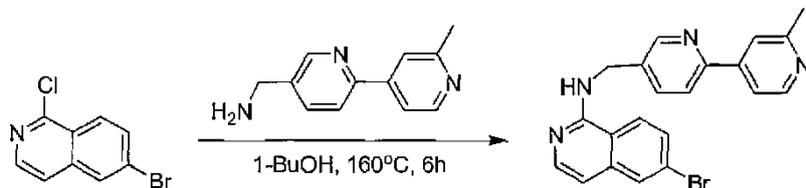
- 10 Se disolvió N-óxido de 6-bromoisoquinolina (1,82 g, 8,12 mmol) en DCM seco (80 mL), y se añadió POCl<sub>3</sub> (1,12 ml, 1,5 eq) gota a gota a TA. La reacción se calentó a 45 °C durante 2 horas. Después de enfriar la reacción a TA, se eliminó el DCM y el exceso de POCl<sub>3</sub> a vacío. El producto bruto se redisolvió en 100 mL de DCM y se lavó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado, agua y salmuera. La capa orgánica separada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró para proporcionar un sólido marrón. El producto bruto se purificó en columna rápida mediante el uso de MeOH al 2% en DCM para conseguir el sólido amarillo pálido 6-bromo-1-cloroisoquinolina (1,27 g, rendimiento del ~65%). MS m/z 242,0 (M + 1).
- 15

Etapa 3:



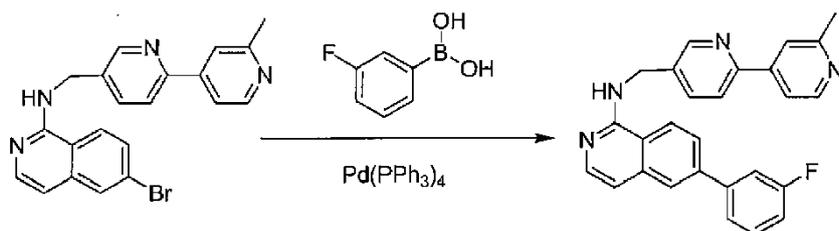
- 20 Se disolvió (6-cloropiridin-3-il)metanamina (300 mg, 2,1 mmol) y ácido 2-metilpiridin-4-ilborónico (345 mg, 2,52 mmol) en un tubo de presión con n-butanol (10 mL) y agua (2 mL). Se añadió K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (893 mg, 4,2 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (96,3 mg, 0,105 mmol), y S-phos (86,4 mg, 0,21 mmol) con protección de nitrógeno. La reacción se calentó a 125 °C durante 30 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. La disolución se vertió en agua y se extrajo con AE tres veces. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó adicionalmente mediante cromatografía rápida con MeOH al 10% (que contenía NH<sub>3</sub> ~2 N) en DCM para conseguir la (6-(2-metilpiridin-4-il)piridin-3-il)metanamina pura (0,19 g, rendimiento del ~45%). MS m/z 200,1 (M + 1).
- 25

Etapa 4:



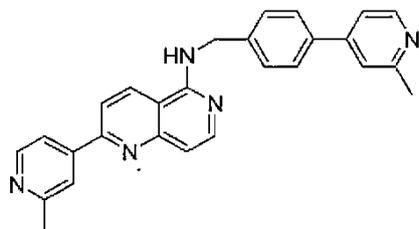
- 30 Se disolvió 6-bromo-1-cloroisoquinolina (100 mg, 0,41 mmol) y (6-(2-metilpiridin-4-il)piridin-3-il)metanamina (165 mg, 0,82 mmol) en 0,5 mL de n-BuOH en un tubo sellado. La reacción se calentó a 160 °C durante 6 h y se enfrió a TA. El producto bruto se purificó mediante cromatografía rápida con el uso de MeOH al 8% (que contenía NH<sub>3</sub> ~2 N) en DCM para conseguir la 6-bromo-N-((6-(2-metilpiridin-4-il)piridin-3-il)metil)isoquinolin-1-amina pura (116 mg, ~70%). MS m/z 405,2 (M + 1).

Etapa 5:

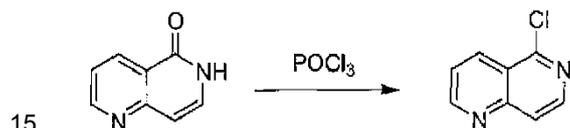


Se añadió 6-bromo-N-((6-(2-metilpiridin-4-il)piridin-3-il)metil)isoquinolin-1-amina (20 mg, 0,05 mmol), ácido 3-fluorofenilborónico (10,5 mg, 0,075 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (21 mg, 0,2 mmol) y Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (5,8 mg, 0,005 mmol) en un tubo de presión. Se añadió dioxano/agua (3:1, 2 mL) al tubo y se calentó a 125 °C durante 10 minutos. Después de enfriar la reacción a TA, la disolución se diluyó con 50 mL de agua y se extrajo con AE 3 veces. Se secó la capa orgánica combinada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó adicionalmente mediante cromatografía rápida con MeOH al 10% (que contenía NH<sub>3</sub> ~2 N) en DCM para conseguir la 6-(3-fluorofenil)-N-((6-(2-metilpiridin-4-il)piridin-3-il)metil)isoquinolin-1-amina pura (15,8 mg, ~75%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ2,71 (s, 3H), 5,00 (d, J=5,6 Hz, 2H), 7,32-7,38 (m, 2H), 7,59-7,65 (m, 1H), 7,75-7,83 (m, 3H), 8,10 (d, J=8,4 Hz, 1H), 8,21 (d, J=8,8 Hz, 1H), 8,27-8,31 (m, 2H), 8,39 (s, 2H), 8,72 (d, J=8,8 Hz, 1H), 8,79 (d, J=6,0 Hz, 1H), 8,91 (d, J=1,6 Hz, 1H), 10,02 (s, 1H). MS m/z 421,2 (M + 1).

Ejemplo 4: N-(4-(2-metilpiridin-4-il)encil)-2-(2-metilpiridin-4-il)-1,6-naftiridin-5-amina (Compuesto N° 4)

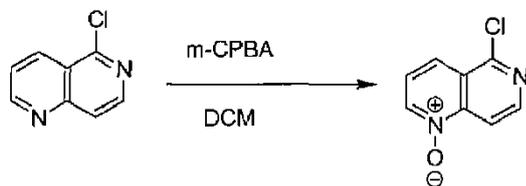


Etapa 1:



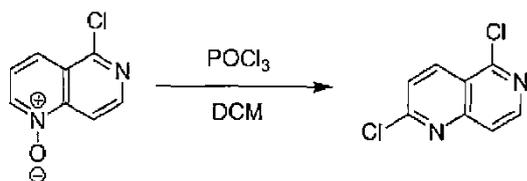
Se disolvió 1,6-naftiridin-5(6H)-ona (2,9 g, 19,84 mmol) en POCl<sub>3</sub> (40 mL) y se calentó a 100 °C durante 24 h. Después de enfriar la reacción a temperatura ambiente, el exceso de POCl<sub>3</sub> se eliminó a vacío. Se añadió lentamente una pequeña cantidad de hielo triturado en una disolución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, y aparecieron muchas burbujas y un sólido. El sólido se filtró, y la disolución se extrajo con AE 3 veces. Se secó la capa orgánica combinada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró a vacío. El sólido combinado se secó adicionalmente a vacío para conseguir 5-cloro-1,6-naftiridina sin purificación adicional (2,6 g, rendimiento del ~80%). MS m/z 165,1 (M + 1).

Etapa 2:



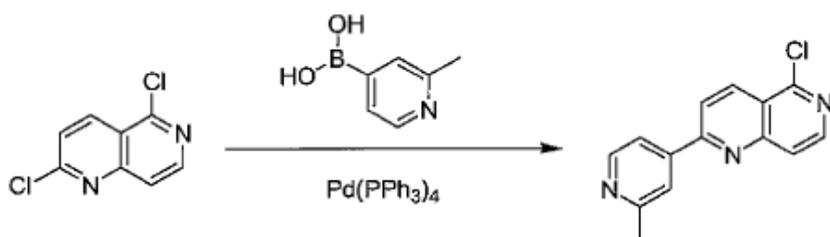
Se disolvió 5-cloro-1,6-naftiridina (1,5 g, 9,11 mmol) en DCM (45 mL) y se enfrió con un baño de hielo, se añadió m-CPBA (3,7 g, 2 eq, 77% max.) en porciones pequeñas y lentamente. La reacción se calentó a TA y continuó durante 3 horas. Se añadieron otros 100 mL de DCM a la disolución, y se lavó con disolución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró a vacío para conseguir un sólido amarillo de N-óxido de 5-cloro-1,6-naftiridina sin purificación adicional (1,25 g, rendimiento del ~76%).

Etapa 3:



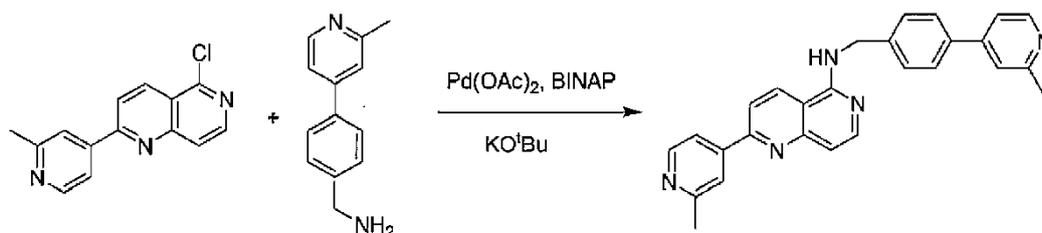
Se disolvió N-óxido de 5-cloro-1,6-naftiridina (1,2 g, 6,64 mmol) en DCM seco (30 mL), se añadió Et<sub>3</sub>N (1,85 mL, 13,29 mmol) y después se añadió gota a gota POCl<sub>3</sub> (0,93 mL, 9,97 mmol) en 5 mL de DCM seco. La reacción se calentó a 48 °C durante 2 horas. Se añadieron otros 100 mL de DCM a la disolución, y se lavó con disolución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró a vacío para conseguir un sólido amarillo. El producto bruto se purificó adicionalmente en una columna de sílice con el uso de AE/Hexano (1:4) para conseguir un sólido blanco de 2,5-dicloro-1,6-naftiridina (0,6 g, rendimiento del ~45%). MS m/z 199,0 (M + 1)

Etapa 4:



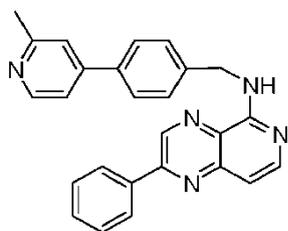
Se añadió 2,5-dicloro-1,6-naftiridina (200 mg, 1,0 mmol), ácido 2-metilpiridin-4-il-4-borónico (137 mg, 1,0 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (424 mg, 4,0 mmol) y Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (116 mg, 0,1 mmol) en un matraz, y además se añadieron 16 mL de dioxano y 4 mL de agua. La reacción se agitó bien y se calentó a 90 °C durante 4 horas. Después de enfriar la reacción a TA, la disolución se diluyó con 100 mL de agua y se extrajo con AE 3 veces. Se secó la capa orgánica combinada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó adicionalmente mediante cromatografía rápida con AE/Hexano (1:1) para conseguir el sólido de 5-cloro-2-(2-metilpiridin-4-il)-1,6-naftiridina (143 mg, rendimiento del ~56%). MS m/z 256,1 (M + 1)

Etapa 5:

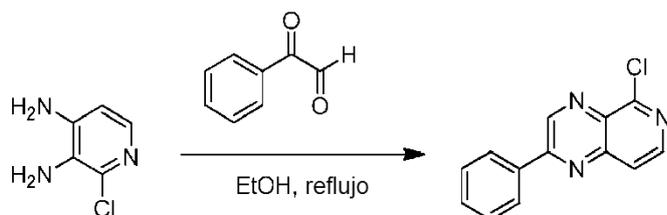


Se disolvió 5-cloro-2-(2-metilpiridin-4-il)-1,6-naftiridina (20,00 mg, 0,078 mmol) y (4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)metanamina (25 mg, 0,118 mmol) en tolueno (2,0 mL). Se añadió KO<sup>t</sup>Bu (13,2 mg, 0,118 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (2,7 mg, 0,012 mmol) y BINAP (15,0 mg, 0,024 mmol) a la mezcla bajo N<sub>2</sub>. La reacción se calentó a 100 °C durante la noche. Después de enfriar la reacción a TA, la mezcla se vertió en la agua, y se extrajo con AE tres veces. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y después se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante CCF prep. con MeOH al 8% en DCM hasta N-(4-(2-metilpiridin-4-il)benzil)-2-(2-metilpiridin-4-il)-1,6-naftiridin-5-amina (31 mg, rendimiento del ~61%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,12 (d, J=8,8 Hz, 1H), 8,77-8,83 (m, 2H), 8,49 (d, J=8,4 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,31 (d, J=6,4 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,11 (d, J=5,6 Hz, 1H), 8,06 (d, J=6,4 Hz, 1H), 7,99 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,65 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,23 (d, J=6,4 Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,93 (d, J=5,6 Hz, 2H), 2,72 (s, 6H). MS m/z 432,2 (M + 1).

Ejemplo de referencia 5: N-(4-(2-metilpiridin-4-il)benzil)-2-fenilpirido[4,3-b]pirazin-5-amina (Compuesto N° 5)

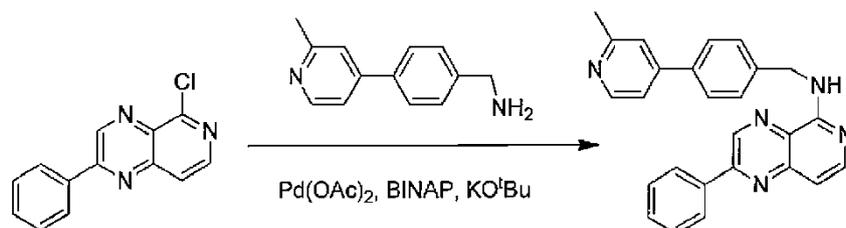


Etapa 1:



5 A 20 mL de etanol se le añadió fenil glicoxal monohidrato (940 mg, 6,99 mmol) y 2-cloro-3,4-diaminopiridina (1000 mg, 6,99 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante la noche. Después de enfriar la reacción, el producto bruto precipitado se filtró y se lavó con 15 mL de etanol y se secó a vacío para conseguir 5-cloro-2-fenilpirido[3,4-b]pirazina sin purificación adicional (1,28 g, rendimiento del ~76%), MS m/z 241,0 (M + 1); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,82 (s, 1H), 8,64 (d, J=6,0 Hz, 1H), 8,38-8,43 (m, 2H), 8,07 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,64-7,68 (m, 3H).

Etapa 2:

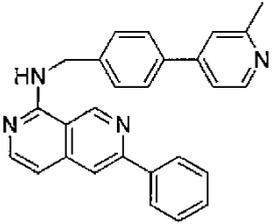
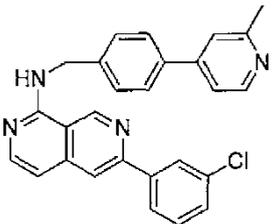
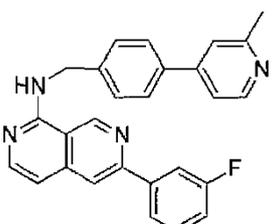
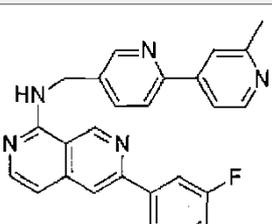
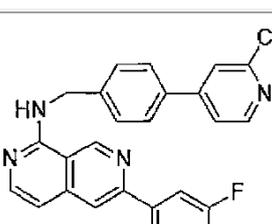
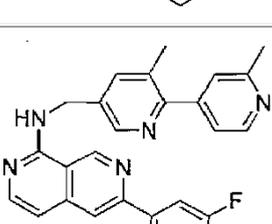


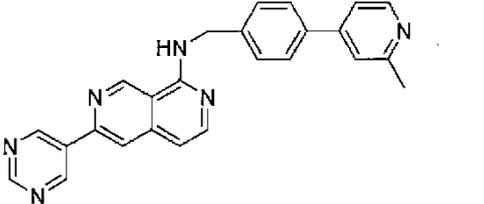
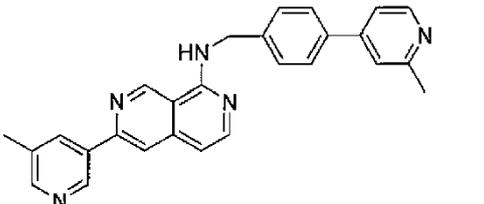
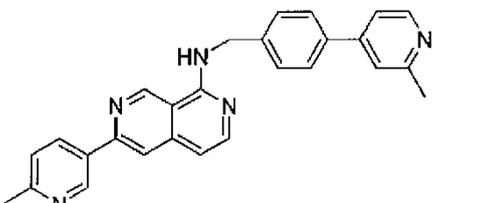
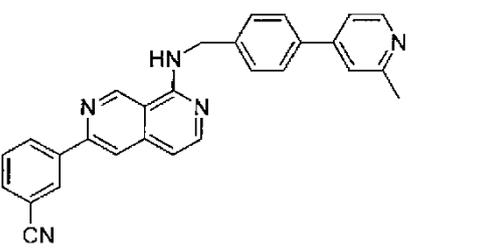
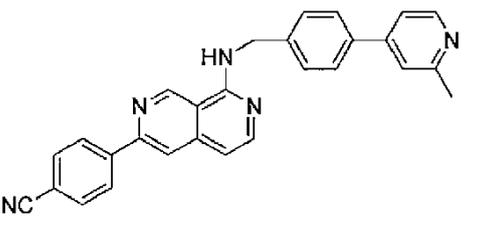
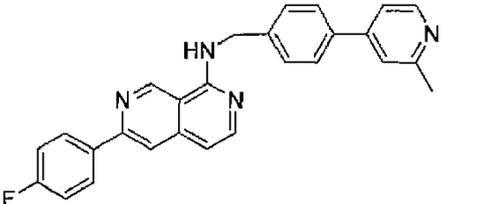
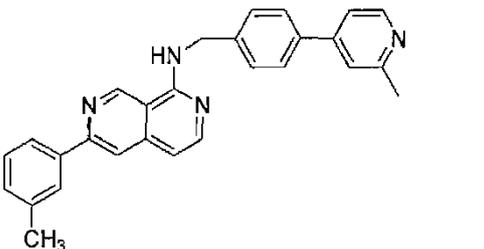
10 Se disolvió N-(4-(2-metilpiridin-4-il)encil)-2-fenilpirido[3,4-b]pirazin-5-amina (50 mg, 0,21 mmol) y (4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)metanamina (42 mg, 0,21 mmol) en tolueno (4,0 mL). Se añadió KO<sup>t</sup>Bu (24 mg, 0,21 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (4,5 mg, 0,021 mmol) y BINAP (26,4 mg, 0,042 mmol) a la mezcla bajo N<sub>2</sub>. La reacción se calentó a 100 °C durante la noche. Después de enfriar la reacción a TA, la mezcla se vertió en la agua, y se extrajo con AE tres veces. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y después se concentró a vacío. El producto  
15 bruto se purificó mediante cromatografía rápida con el uso de MeOH al 7% en DCM para conseguir N-(4-(2-metilpiridin-4-il)encil)-2-fenilpirido[4,3-b]pirazin-5-amina (61 mg, rendimiento del ~72%). MS m/z=404,2 (M+1); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,53 (s, 1H), 8,77 (d, J=6,4 Hz, 1H), 8,35-8,39 (m, 2H), 8,21 (s, 1H), 8,11 (d, J=6,0 Hz, 1H), 8,07 (d, J=6,4 Hz, 1H), 7,96 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,60-7,65 (m, 5H), 7,14 (d, J=6,0 Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,90 (d, J=6,4 Hz, 2H), 2,71 (s, 3H).  
20

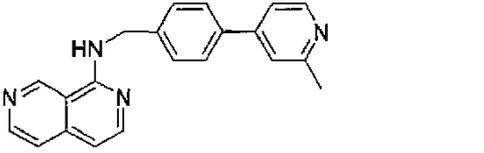
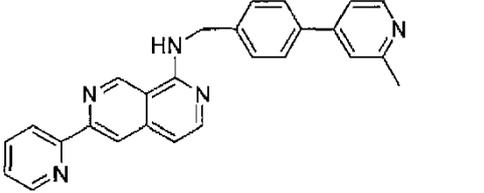
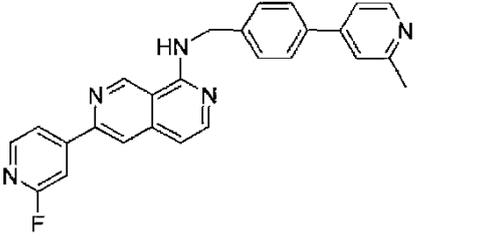
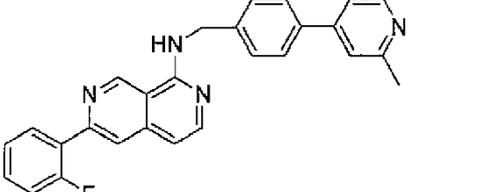
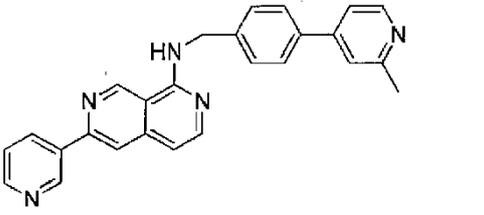
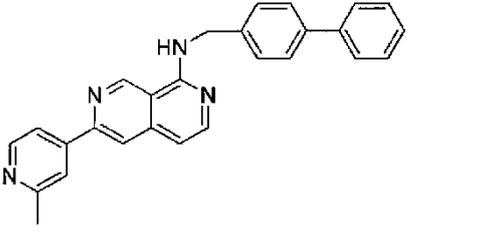
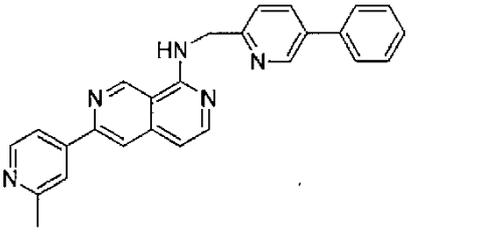
Una persona experta en la técnica puede entender claramente y saber que los otros compuestos se podrían preparar mediante la misma estrategia que en los ejemplos 1-5.

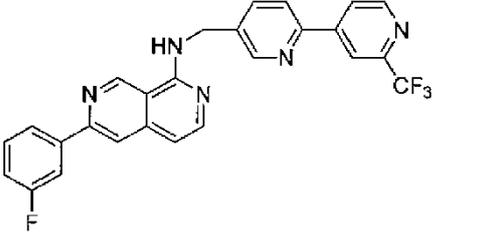
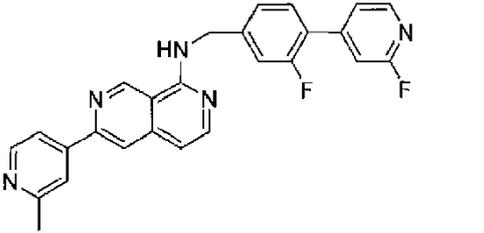
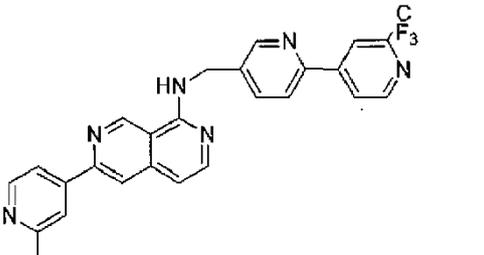
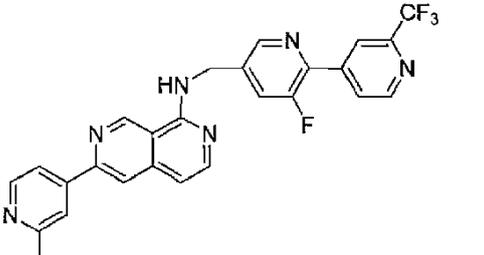
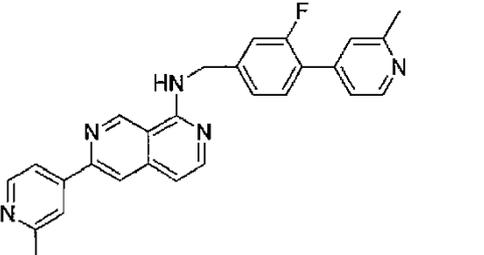
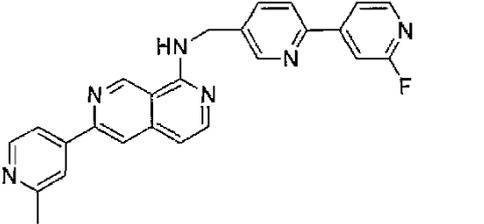
Tabla de compuestos (de los cuales los compuestos 48, 49 y 56-82 son una referencia solamente, y no se hallan dentro del alcance de la invención):

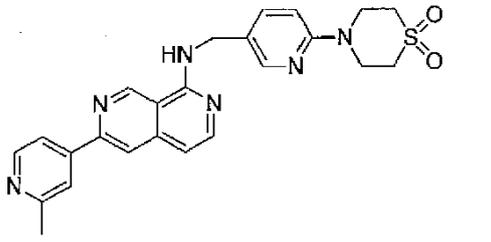
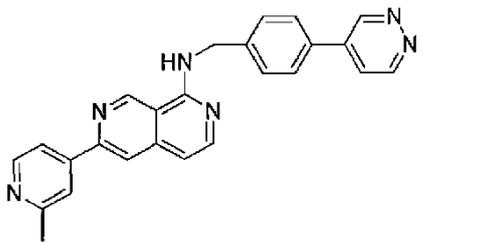
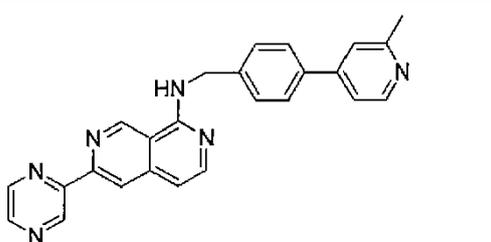
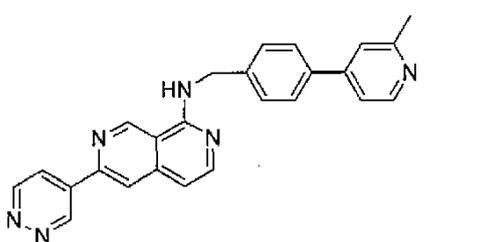
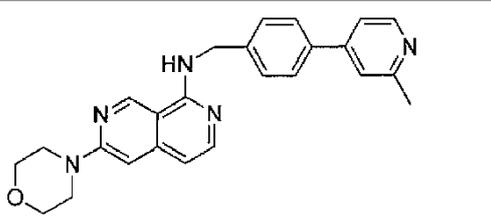
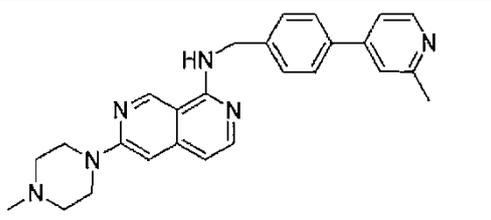
Nº	Estructura del Compuesto	Caracterización física del compuesto
6		MS m/z=404,2 (M+1);

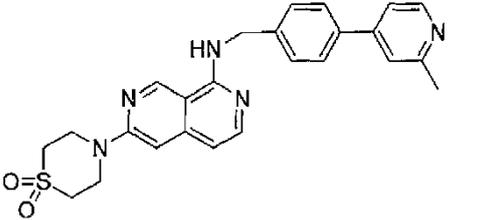
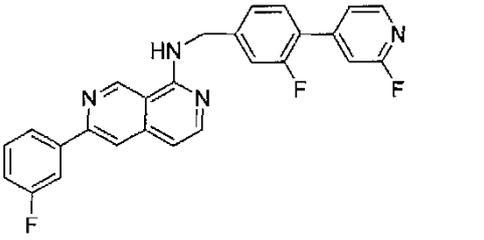
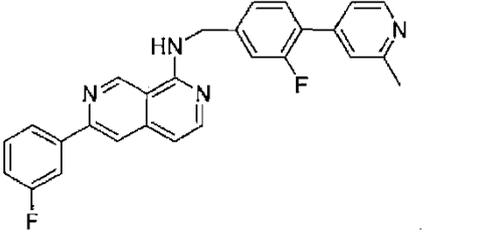
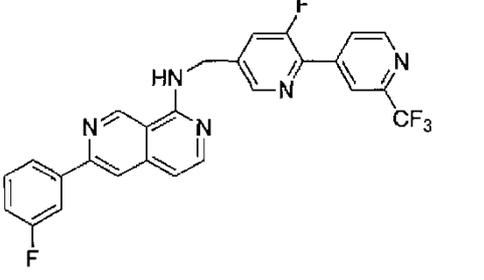
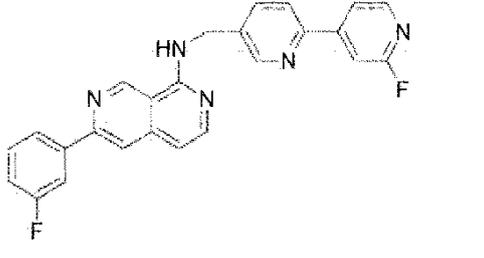
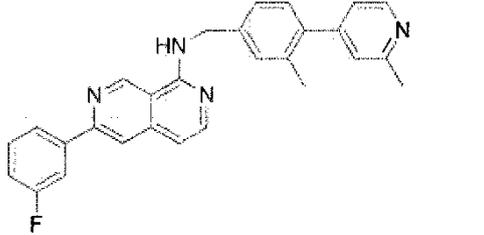
N°	Estructura del Compuesto	Caracterización física del compuesto
7		MS m/z=403,2 (M+1);
8		MS m/z=437,2 (M+1);
9		MS m/z=421,2 (M+1); <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,82 (s, 1H), 8,76 (d, J=6,0 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,95-8,18 (m, 6H), 7,58-7,66 (m, 3H), 7,35 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,07 (d, J=6,0 Hz, 1H), 5,77 (s, 1H), 4,92 (d, J=6,0 Hz, 1H), 2,70 (s, 3H)
10		MS m/z=422,2 (M+1);
11		MS m/z=475,2 (M+1);
12		MS m/z=436,2 (M+1);

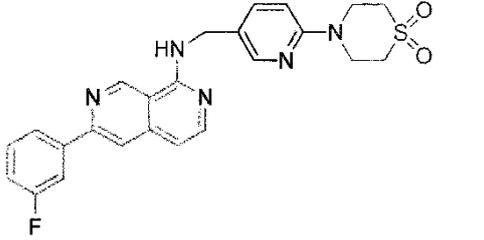
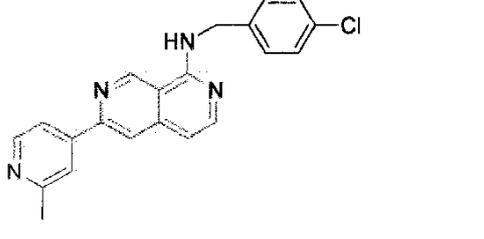
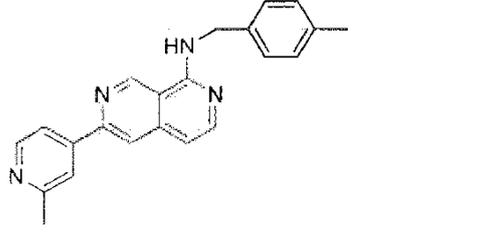
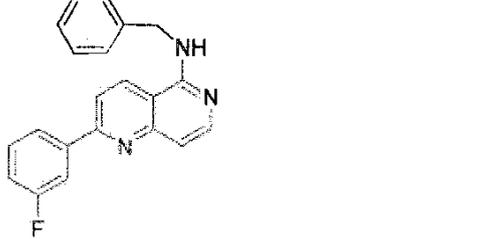
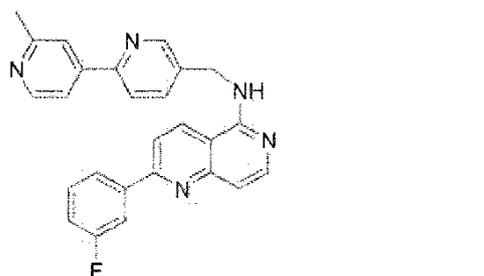
Nº	Estructura del Compuesto	Caracterización física del compuesto
13		MS m/z=405,2 (M+1);
14		MS m/z=418,2 (M+1); <sup>1</sup> H RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ2,46 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 4,94 (d, J = 5,10 Hz, 2H), 5,94 (ancho, 1H), 6,97 (d, J = 5,70 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 4,20 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,10 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,40 Hz, 2H), 7,90 (s, 1H), 8,19 (d, J = 6,00 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,51 (m, 2H), 9,08 (s, 1H), 9,30 (s, 1H).
15		MS m/z=418,2 (M+1);
16		MS m/z=428,2 (M+1); <sup>1</sup> H RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ2,64 (s, 3H), 4,96 (d, J = 5,10 Hz, 2H), 5,99 (ancho, 1H), 7,31 (d, J = 5,10 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,22 (d, J = 5,70 Hz, 1H), 8,33 (m, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,53 (d, J = 5,10 Hz, 1H), 9,33 (s, 1H).
17		MS m/z=428,2 (M+1);
18		MS m/z=420,2 (M+1);
19		MS m/z=417,2 (M+1);

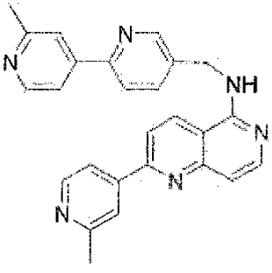
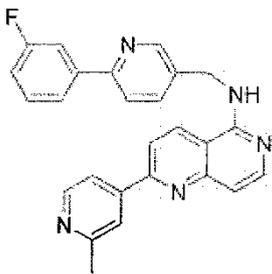
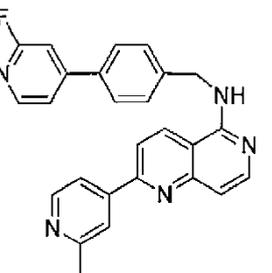
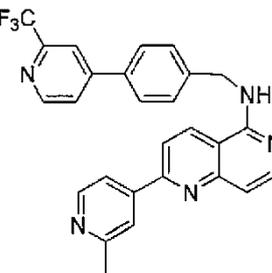
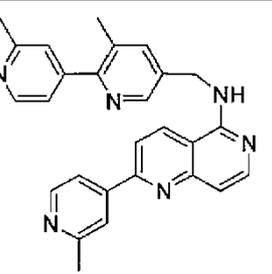
N°	Estructura del Compuesto	Caracterización física del compuesto
20		MS m/z=326,1 (M+1); <sup>1</sup> H RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ2,58 (s, 3H), 4,90 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 5,96 (ancho, 1H), 6,91 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,48-7,58 (m, 4H), 7,62 (d, J=5,7 Hz, 1H), 7,70 (d, J=8,4 Hz, 2H), 8,02 (d, J=5,7 Hz, 1H), 8,40 (d, J=5,1 Hz, 1H), 8,53 (d, J=5,7 Hz, 1H), 9,50 (s, 1H).
21		MS m/z=404,2 (M+1);
22		MS m/z=422,2 (M+1); <sup>1</sup> H RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ2,64 (s, 3H), 4,96 (d, J = 5,40 Hz, 2H), 5,96 (ancho, 1H), 7,01 (d, J = 6,00 Hz, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,10 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,10 Hz, 2H), 7,88 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,25 (d, J = 6,00 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 8,10 Hz, 1H), 9,32 (s, 1H).
23		MS m/z=421,2 (M+1);
24		MS m/z=404,2 (M+1);
25		MS m/z=403,2 (M+1);
26		MS m/z=404,2 (M+1);

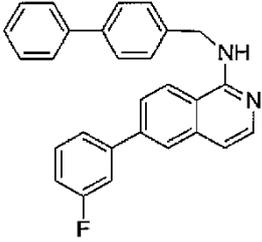
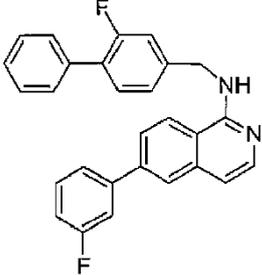
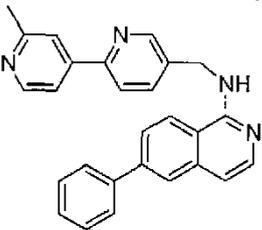
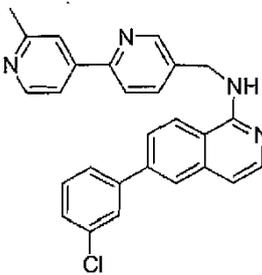
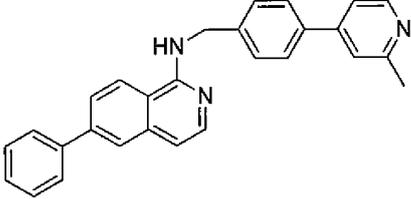
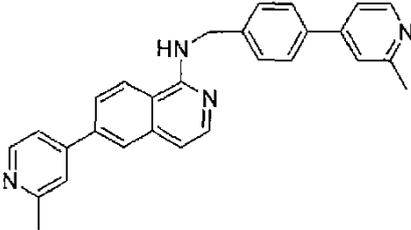
Nº	Estructura del Compuesto	Caracterización física del compuesto
27		MS m/z=476,2 (M+1);
28		MS m/z=440,2 (M+1); <sup>1</sup> H RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ2,61 (s, 3H), 4,88 (d, J = 5,70 Hz, 2H), 5,98 (ancho, 1H), 6,92 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,26 (m, 3H), 7,37 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,11 (d, J=6,0 Hz, 1H), 8,17 (d, J=5,1 Hz, 1H), 8,55 (d, J=5,4 Hz, 1H), 9,26 (s, 1H).
29		MS m/z=473,2 (M+1);
30		MS m/z=497,2 (M+1);
31		MS m/z=436,2 (M+1); <sup>1</sup> H RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ2,63 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 4,96 (d, J = 5,70 Hz, 2H), 6,02 (ancho, 1H), 7,02 (d, J = 5,70 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,45 (d, J = 7,80 Hz, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,78 (d, J = 4,80 Hz, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,22 (d, J = 5,70 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 5,10 Hz, 2H), 8,64 (d, J = 5,10 Hz, 2H), 9,34 (s, 1H).
32		MS m/z=423,2 (M+1);

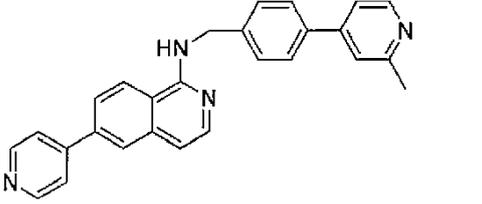
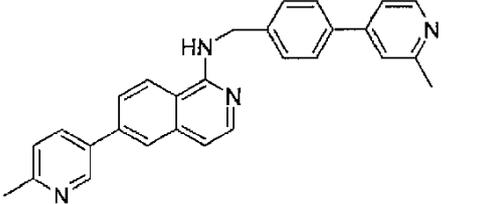
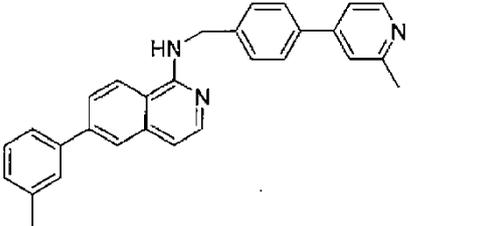
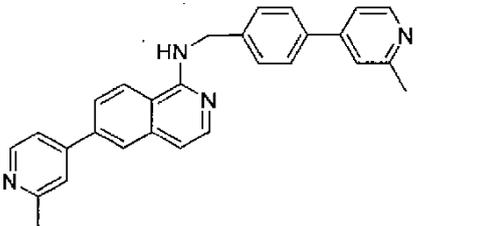
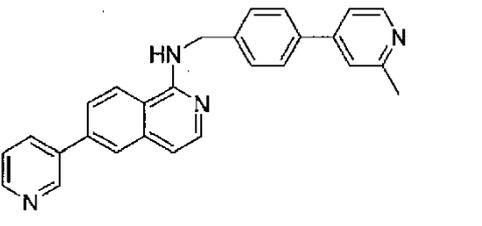
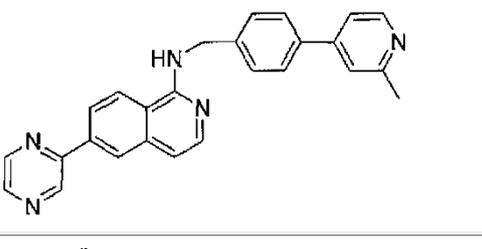
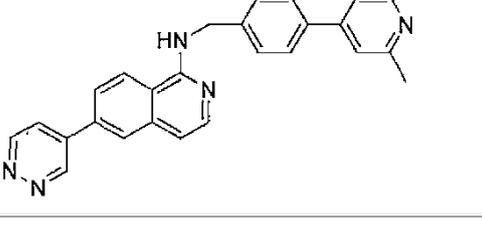
Nº	Estructura del Compuesto	Caracterización física del compuesto
33		MS m/z=461,2 (M+1); <sup>1</sup> H RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ2,69 (s, 3H), 3,06 (t, 4H), 4,18 (t, 4H), 4,79 (d, J = 5,40 Hz, 2H), 5,85 (ancho, 1H), 6,76 (d, J = 8,70 Hz, 1H), 6,99 d, J = 6,00 Hz, 1H), 7,69 (q, 1H), 7,76 (q, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,22 (d, J = 6,00 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,63 (d, J = 5,40 Hz, 1H), 9,27 (s, 1H).
34		MS m/z=405,2 (M+1);
35		MS m/z=405,2 (M+1); <sup>1</sup> H RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ2,64 (s, 3H), 4,96 (d, J = 5,40 Hz, 2H), 5,96 (ancho, 1H), 7,05 (d, J = 5,70 Hz, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,40 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,40 Hz, 2H), 8,23 (d, J = 5,70 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 5,40 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,64 (d, J = 2,40 Hz, 1H), 8,67 (m, 1H), 9,32 (s, 1H), 9,71 (d, J = 1,50 Hz, 1H).
36		MS m/z=405,2 (M+1);
37		MS m/z=412,2 (M+1);
38		MS m/z=425,2 (M+1);

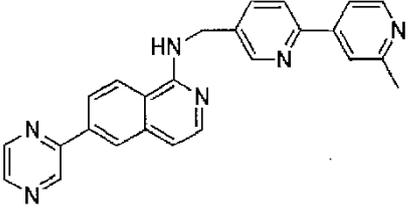
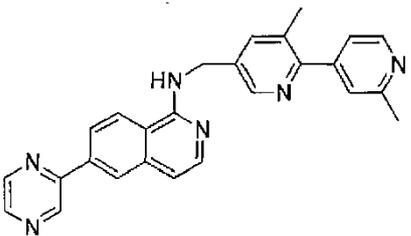
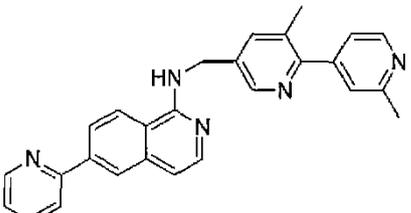
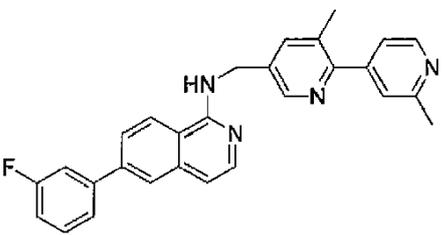
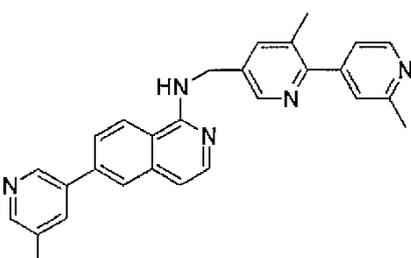
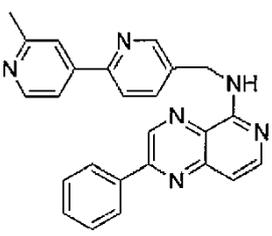
N°	Estructura del Compuesto	Caracterización física del compuesto
39		MS m/z=460,2 (M+1); <sup>1</sup> H RMN (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ2,56 (s, 3H), 3,13 (t, 4H), 4,28 (t, 4H), 4,81 (s, 2H), 6,79 (d, J = 6,30 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,55 (d, J = 6,60 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 8,40 Hz, 2H), 8,38 (d, J = 5,40 Hz, 1H), 9,27 (s, 1H).
40		MS m/z=443,2 (M+1);
41		MS m/z=439,2 (M+1);
42		MS m/z=494,2 (M+1);
43		MS m/z=426,2 (M+1);
44		MS m/z=435,2 (M+1);

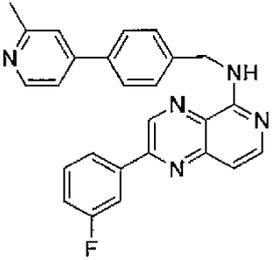
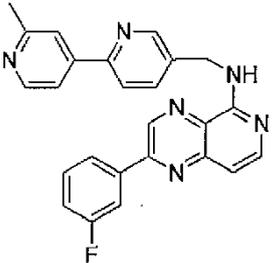
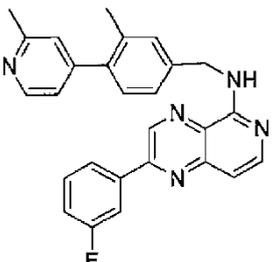
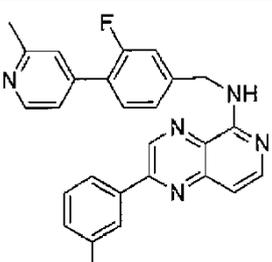
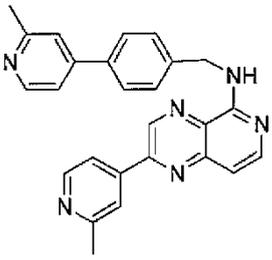
N°	Estructura del Compuesto	Caracterización física del compuesto
45		MS m/z=464,2 (M+1);
Ref. 46		MS m/z=361,2 (M+1); Este es un Ejemplo de referencia
47		MS m/z=341,1 (M+1); <sup>1</sup> H RMN (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 2,31 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 4,76 (s, 2H), 6,98 (m, 1H), 7,12 (d, J = 7,80 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 8,10 Hz, 2H), 7,92 (m, 1H), 8,03 (m, 2H), 8,17 (s, 1H), 8,52 (d, J = 5,40 Hz, 1H), 9,56 (s, 1H).
Ref. 48		MS m/z=328,1 (M+1); Este es un Ejemplo de referencia
Ref. 49		MS m/z = 330,1 (M+1); Este es un Ejemplo de referencia
50		MS m/z=422,2 (M+1); <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,96 (d, J=8,4 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,76 (d, J=6,0 Hz, 1H), 8,02-8,37 (m, 8H), 7,61-7,67 (m, 1H), 7,42 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,19 (d, J=6,4 Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,93 (d, J=5,6 Hz, 2H), 2,69 (s, 3H).

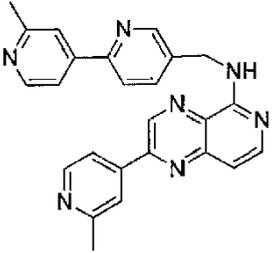
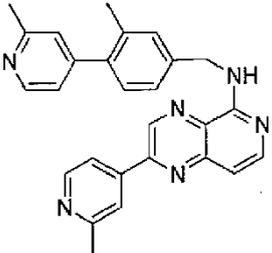
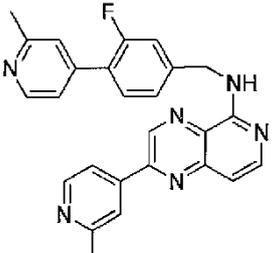
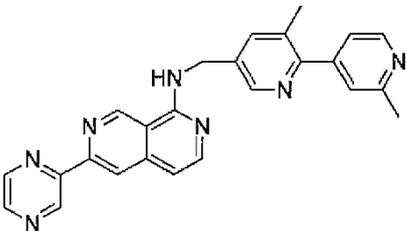
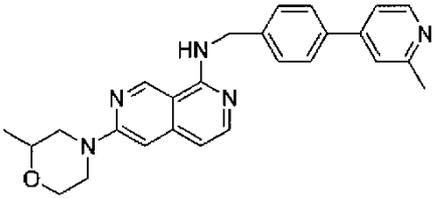
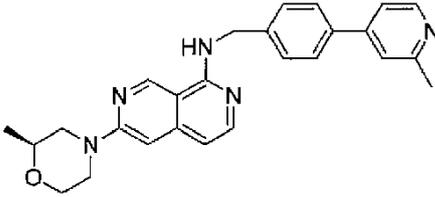
N°	Estructura del Compuesto	Caracterización física del compuesto
51		MS m/z=419,2 (M+1);
52		MS m/z=422,2 (M+1);
53		MS m/z=422,2 (M+1);
54		MS m/z=472,2 (M+1);
55		MS m/z=433,2 (M+1);

Nº	Estructura del Compuesto	Caracterización física del compuesto
56		MS m/z=405,2 (M+1);
57		MS m/z=423,2 (M+1);
58		MS m/z=403,2 (M+1);
59		MS m/z=437,2 (M+1);
60		MS m/z=402,2 (M+1);
61		MS m/z=417,2 (M+1); 1HRMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ2,45 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 4,94 (d, J = 5,10 Hz, 2H), 5,93 (ancho, 1H), 7,00 (d, J = 5,70 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 5,10 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,10 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,10 Hz, 2H), 7,80 (m, 2H), 8,20 (d, J = 6,00 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,53 (m, 2H), 9,10 (s, 1H), 9,31 (s, 1H).

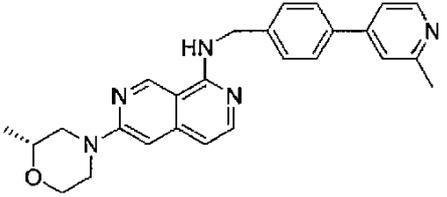
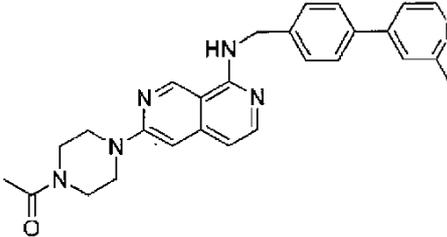
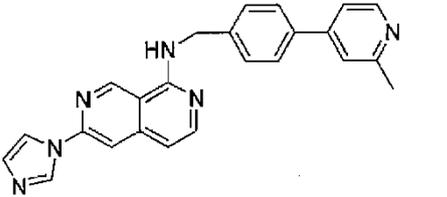
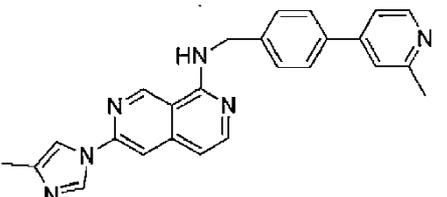
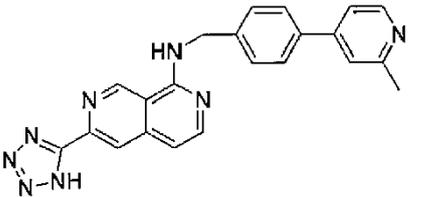
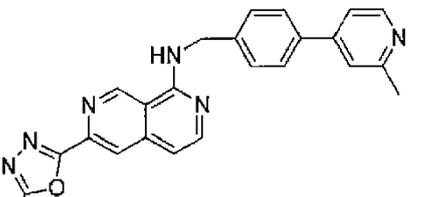
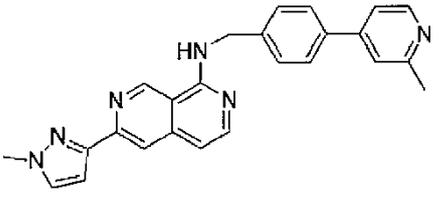
N°	Estructura del Compuesto	Caracterización física del compuesto
62		MS m/z=403,2 (M+1);
63		MS m/z=417,2 (M+1); <sup>1</sup> H RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ2,63 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 4,93 (d, J = 5,10 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 6,00 Hz, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,10 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,10 Hz, 2H), 7,67 (m, 1H), 7,88 (m, 3H), 8,07 (d, J = 6,00 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 5,10 Hz, 1H), 8,82 (d, J = 2,40 Hz, 1H).
64		MS m/z=416,2 (M+1);
65		MS m/z=417,2 (M+1);
66		MS m/z=403,2 (M+1);
67		MS m/z=404,2 (M+1);
68		MS m/z=404,2 (M+1);

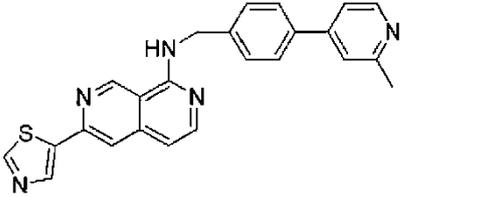
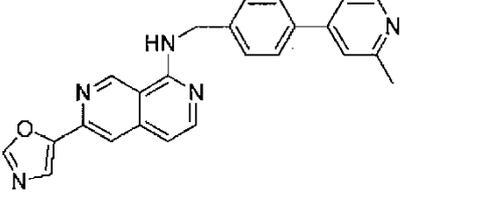
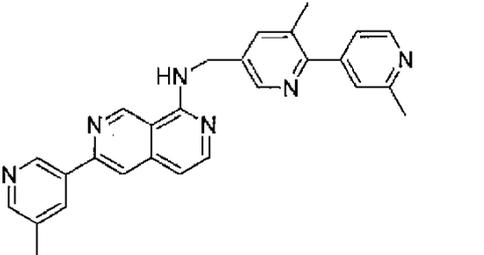
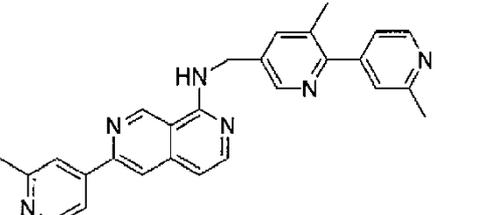
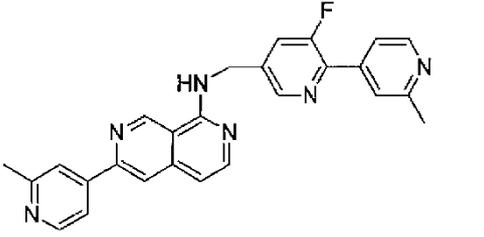
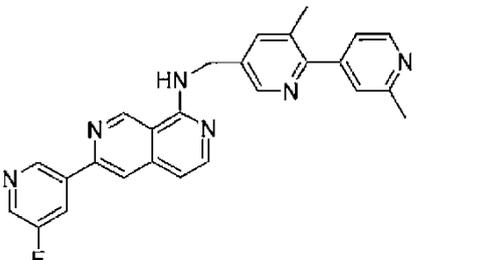
N°	Estructura del Compuesto	Caracterización física del compuesto
69		MS m/z=405,2 (M+1); <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,52 (d, J=1,2 Hz, 1H), 8,92 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,84-8,86 (m, 1H), 8,75-8,82 (m, 4H), 8,56 (d, J=8,8 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,31 (d, J=8,8 Hz, 2H), 8,12 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,78 (d, J=6,8 Hz, 1H), 7,40 (d, J=6,8 Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,00 (d, J=5,6 Hz, 2H), 2,73 (s, 1H).
70		MS m/z=419,2 (M+1);
71		MS m/z=418,2 (M+1);
72		MS m/z=435,2 (M+1);
73		MS m/z=432,2 (M+1);
74		MS m/z=405,2 (M+1);

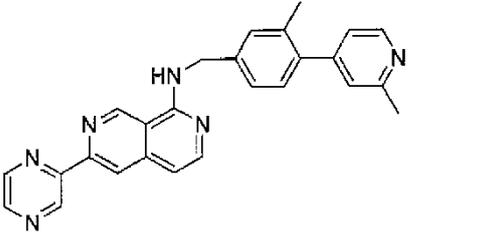
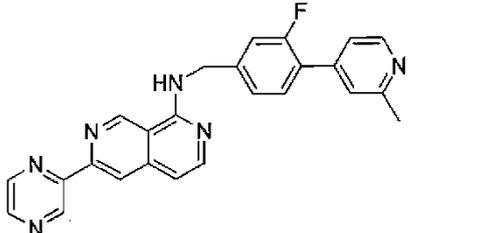
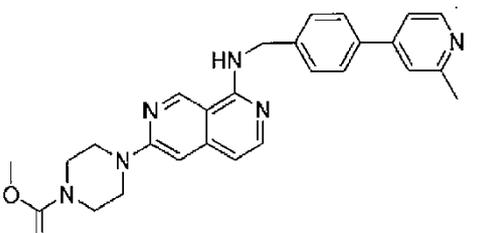
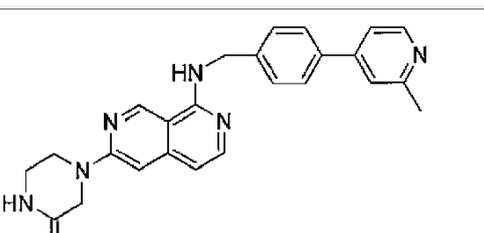
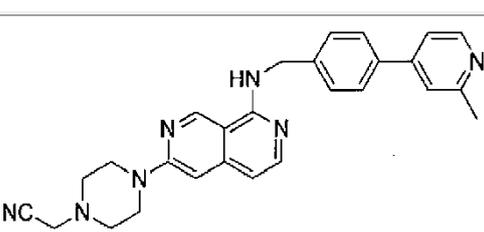
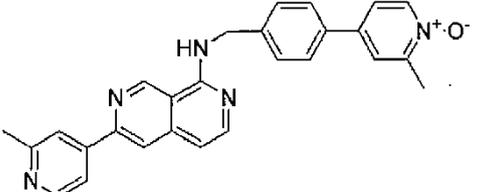
N°	Estructura del Compuesto	Caracterización física del compuesto
75		MS m/z=422,2 (M+1);
76		MS m/z=423,2 (M+1);
77		MS m/z=436,2 (M+1);
78		MS m/z=440,2 (M+1);
79		MS m/z=419,2 (M+1);

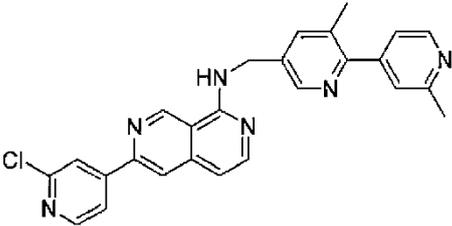
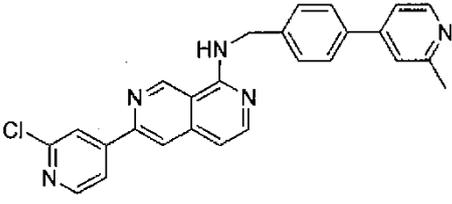
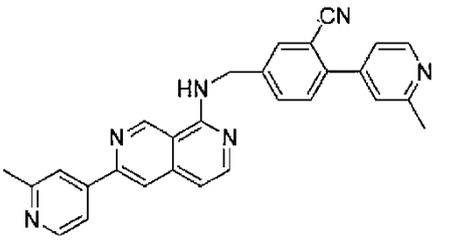
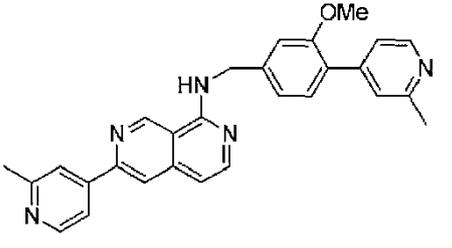
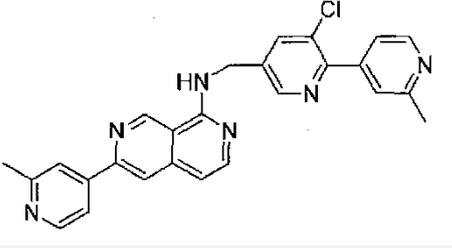
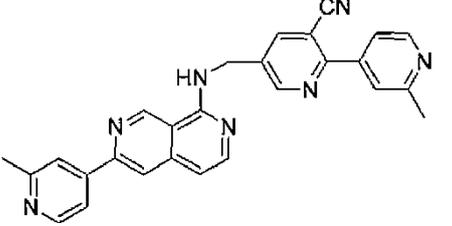
Nº	Estructura del Compuesto	Caracterización física del compuesto
80		MS m/z=420,2 (M+1);
81		MS m/z=433,2 (M+1);
82		MS m/z=437,2 (M+1);
83		MS m/z=420,2 (M+1);
84		MS m/z=426,2 (M+1);
85		MS m/z=426,2 (M+1);

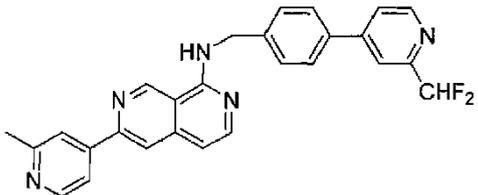
ES 2 649 673 T3

N°	Estructura del Compuesto	Caracterización física del compuesto
86		MS m/z=426,2 (M+1);
87		MS m/z=453,2 (M+1);
88		MS m/z=393,1 (M+1);
89		MS m/z=407,2 (M+1);
90		MS m/z=395,1 (M+1);
91		MS m/z=409,2 (M+1);
92		MS m/z=407,2 (M+1);

N°	Estructura del Compuesto	Caracterización física del compuesto
93		MS m/z=410,2 (M+1);
94		MS m/z=394,1 (M+1);
95		MS m/z=433,2 (M+1);
96		MS m/z=433,2 (M+1); <sup>1</sup> H RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 2,30 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 4,86 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 5,98 (ancho, 1H), 6,94 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,70 (d, J=5,1 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,14 (d, J=6,0 Hz, 1H), 8,49 (d, J=5,1 Hz, 1H), 8,56 (m, 2H), 9,25 (s, 1H).
97		MS m/z=437,2 (M+1); <sup>1</sup> H RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 2,31 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 4,90 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 6,00 (ancho, 1H), 6,94 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,70 (d, J=5,1 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,14 (d, J=6,0 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,50 (d, J=5,1 Hz, 1H), 8,54 (m, 1H), 9,25 (s, 1H).
98		MS m/z=437,2 (M+1);

Nº	Estructura del Compuesto	Caracterización física del compuesto
99		MS m/z=419,2 (M+1);
100		MS m/z=423,2 (M+1);
101		MS m/z=469,2 (M+1);
102		MS m/z=425,2 (M+1);
103		MS m/z=450,2 (M+1);
104		MS m/z=434,2 (M+1);

Nº	Estructura del Compuesto	Caracterización física del compuesto
105		MS m/z=453,2 (M+1);
106		MS m/z=438,2 (M+1);
107		MS m/z=443,2 (M+1); <sup>1</sup> H RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 2,30 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 4,98 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 6,00 (ancho, 1H), 7,03 (d, J = 5,70 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,45 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,79 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,20 (d, J = 5,70 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 5,10 Hz, 2H), 8,66 (d, J = 5,10 Hz, 2H), 9,30 (s, 1H).
108		MS m/z=448,2 (M+1);
109		MS m/z=453,2 (M+1);
110		MS m/z=444,2 (M+1);

Nº	Estructura del Compuesto	Caracterización física del compuesto
111		MS m/z=454,2 (M+1);

Ejemplo 6: Ensayo de Gen Indicador de la Ruta WNT.

Materiales y Métodos:

5 Se transfectaron fibroblastos de ratón NIH3T3 (American Type Culture Collection, Manassas, VA) con un plásmido que contenía un gen de luciferasa controlado por 5 copias de elementos TCF. Las células estables seleccionadas con 1 µg/mL de Zeocina (Gibco/Invitrogen, Carlsbad, CA) se cultivan en medio de Eagle modificado por Dulbecco (Invitrogen, Carlsbad, CA) complementado con un 10% de FBS (Invitrogen), 50 unidades/mL de penicilina y 50 µg/mL de estreptomina (Invitrogen) a 37 °C con un 5% de CO<sub>2</sub> en una atmósfera de aire. Se transfectaron células HEK293 (ATCC) en suspensión con un plásmido que contenía una secuencia de cADN de WNT-3a humano de longitud completa controlada por un promotor de CMV, y se seleccionaron las células estables en medio FreeStyle 293 (Invitrogen) complementado con 100 µg/mL de G418.

15 Las células NIH3T3 TCF-Luc y las células 293 WNT3a se cocultivaron en una placa de 96 pocillos con medio DMEM complementado con un 0,5% de FBS. Después de 16 horas, se miden las actividades de luciferasa de luciérnaga con el Sistema de Ensayo de Luciferasa Steady-Glo™ (Promega). Las células se trataron con diferentes concentraciones de compuestos de esta invención durante el cocultivo. Las CI<sub>50</sub>s se definieron como la concentración cuando los compuestos reducen la intensidad de la luminiscencia en un 50%. Para normalizar la cantidad de células y la viabilidad, a continuación se lleva a cabo un ensayo CellTiter Glo en una placa por duplicado.

20 Todos los compuestos presentados en la patente tienen una CI<sub>50</sub> < 5 µM en el ensayo de gen indicador de la ruta WNT. Se enumeraron ejemplos selectivos en la tabla siguiente, de los cuales los compuestos 61, 63, 68, 69, 70 y 75 son solamente compuestos de referencia que no se hallan dentro del alcance de la invención.

Compuesto Nº	CI <sub>50</sub> (µM)
1	<0,003
2	<0,003
3	0,010
4	0,005
5	0,070
9	0,010
14	0,003
16	0,015
20	0,050
22	0,005
23	0,020
28	<0,003
33	0,050

Compuesto N°	CI <sub>50</sub> (µM)
35	<0,003
37	0,020
39	0,070
47	1,25
50	0,035
61	0,005
63	0,005
68	0,025
69	0,015
70	<0,003
75	0,005
84	0,015
96	0,001
97	0,001
104	0,005
107	0,008
109	0,002

#### Ejemplo 7: Estudios Mecanísticos de los Inhibidores de la Ruta WNT.

Los compuestos que inhibieron la actividad del gen indicador TCF inducida por las células Wnt-3a cocultivadas en el ensayo primario se investigaron en un estudio mecanístico para identificar el punto de acción de los compuestos. Se estudiaron dos activadores diferentes, uno con proteína Wnt-3a recombinante purificada (StemRD Inc., Burlingame, CA), y el otro con un inhibidor de GSK-3b de 6-bromoindirrubin-3'-oxima (StemRD Inc., Burlingame, CA).

Los resultados de tales estudios mecanísticos mostraron que algunos de los compuestos activos de esta invención inhiben la activación de la ruta WNT en un punto anterior a la interacción de WNT-3a con los receptores, ya que no inhibieron la activación del gen indicador TCF mediante la proteína WNT-3a recombinante. Los candidatos de tal acción incluyen, pero sin limitación, Wntless/Evenness Interrupted (Wls/Evi), porcupina (Porcn), y Vps35p.

#### Ejemplo 5: Efecto de los Inhibidores de la Ruta WNT sobre Células Cancerosas

Se espera que los compuestos que inhiben la secreción de Wnt y la transducción de señales intracelulares inhiban la proliferación de las células cancerosas que dependen de la señalización Wnt autocrina. Se sabe que el efecto de los inhibidores de la ruta Wnt sobre la proliferación celular en un cultivo 2-D, el crecimiento independiente del anclaje y la resistencia a la apoptosis en las líneas celulares requiere una señalización Wnt autocrina. Los compuestos se estudian mediante el uso de ensayos habituales en las líneas celulares dependientes de Wnt conocidas en la bibliografía publicada: PA-1 (teratocarcinoma ovárico), MDA-MB-157 (cáncer de mama), Saos-2 (osteosarcoma) y SNU1076 (carcinoma escamoso de cabeza y cuello). Los efectos de los inhibidores se observan en estas líneas celulares, lo que confirma adicionalmente las actividades esperadas para los compuestos.

#### 20 REFERENCIAS:

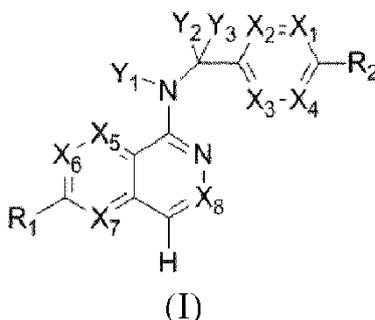
Akiri G, Cherian MM, Vijayakumar S, Liu G, Bafico A, Aaronson SA. Wnt pathway aberrations including autocrine Wnt activation occur at high frequency in human non-small-cell lung carcinoma. *Oncogene*. 28 de mayo de

- 2009;28(21):2163-72.
- Bafico A, Liu G, Goldin L, Harris V, Aaronson SA. An autocrine mechanism for constitutive Wnt pathway activation in human cancer cells. *Cancer Cell*. Nov. de 2004;6(5):497-506.
- 5 Barker N, Clevers H. Mining the Wnt pathway for cancer therapeutics. *Nat Rev Drug Discov*. Dic. de 2006;5(12):997-1014.
- Blom AB, van Lent PL, van der Kraan PM, van den Berg WB. To seek shelter from the WNT in osteoarthritis? WNT-signaling as a target for osteoarthritis therapy. *Curr Drug Targets*. Mayo de 2010;11(5):620-9.
- Boonen RA, van Tijn P, Zivkovic D. Wnt signaling in Alzheimer's disease: up or down, that is the question. *Ageing Res Rev*. Abr. de 2009;8(2):71-82.
- 10 Camilli TC, Weeraratna AT. Striking the target in Wnt-y conditions: intervening in Wnt signaling during cancer progression. *Biochem Pharmacol*. 1 de sep. de 2010;80(5):702-11.
- Chan SL, Cui Y, van Hasselt A, Li H, Srivastava G, Jin H, Ng KM, Wang Y, Lee KY, Tsao GS, Zhong S, Robertson KD, Rha SY, Chan AT, Tao Q. The tumor suppressor Wnt inhibitory factor 1 is frequently methylated in nasopharyngeal and esophageal carcinomas. *Lab Invest*. Jul. de 2007;87(7):644-50.
- 15 Chen B, Dodge ME, Tang W, Lu J, Ma Z, Fan CW, Wei S, Hao W, Kilgore J, Williams NS, Roth MG, Amatruda JF, Chen C, Lum L. Small molecule-mediated disruption of Wnt-dependent signaling in tissue regeneration and cancer. *Nat Chem Biol*. Feb. de 2009;5(2):100-7.
- Cheng JH, She H, Han YP, Wang J, Xiong S, Asahina K, Tsukamoto H. Wnt antagonism inhibits hepatic stellate cell activation and liver fibrosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2008;294(1):G39-49.
- 20 Chun JS, Oh H, Yang S, Park M. Wnt signaling in cartilage development and degeneration. *BMB Rep*. 31 de jul. de 2008;41(7):485-94.
- Chien AJ, Moon RT. WNTS and WNT receptors as therapeutic tools and targets in human disease processes. *Front Biosci*. 1 de ene. de 2007; 12:448-57.
- DeAlmeida VI, Miao L, Ernst JA, Koeppen H, Polakis P, Rubinfeld B. The soluble WNT receptor Frizzled-8CRD-hFc inhibits the growth of teratocarcinomas in vivo. *Cancer Res*. 1 de jun. de 2007;67(11):5371-9
- D'Amour KA, Bang AG, Eliazar S, Kelly OG, Agulnick AD, Smart NG, Moorman MA, Kroon E, Carpenter MK, Baetge EE. Production of pancreatic hormone-expressing endocrine cells from human embryonic stem cells. *Nat Biotechnol*. Nov. de 2006;24(11):1392-401.
- Herbst A, Kolligs FT. Wnt signaling as a therapeutic target for cancer. *Method Mol Biol*. 2007;361:63-91.
- 30 Hoepfner LH, Secreto FJ, Westendorf JJ. Wnt signaling as a therapeutic target for bone diseases. *Expert Opin Ther Targets*. Abr. de 2009;13(4):485-96.
- Hwang I, Seo EY, Ha H. Wnt/beta-catenin signaling: a novel target for therapeutic intervention of fibrotic kidney disease. *Arch Pharm Res*. Dic. de 2009;32(12):1653-62.
- 35 Inestrosa NC, Arenas E. Emerging roles of Wnts in the adult nervous system. *Nat Rev Neurosci*. Feb. de 2010;11(2):77-86.
- Lie DC, Colamarino SA, Song HJ, Désiré L, Mira H, Consiglio A, Lein ES, Jessberger S, Lansford H, Dearie AR, Gage FH. WNT signalling regulates adult hippocampal neurogenesis. *Nature* 437 (7063): 1370-5,2005.
- Kansara M, et al. Wnt inhibitory factor 1 is epigenetically silenced in human osteosarcoma, and targeted disruption accelerates osteosarcomagenesis in mice. *J Clin Invest*. Abr. de 2009; 119(4):837-51
- 40 MacDonald BT, Tamai K, He X. Wnt/beta-catenin signaling: components, mechanisms, and diseases. *Dev Cell*. Jul. de 2009;17(1):9-26.
- Mikels AJ, Nusse R. Wnts as ligands: processing, secretion and reception. *Oncogene*. 4 de dic. de 2006;25(57):7461-8.
- Moon RT. Wnt/beta-catenin pathway. *Sci STKE*.;2005(271):cm1.
- 45 Morrissey EE. Wnt signaling and pulmonary fibrosis. *Am J Pathol*. Mayo de 2003; 162(5): 1393-7.
- Nusse R. WNT signaling and stem cell control". *Cell Res*. 18 (5): 523-7, 2008

- Ouchi N, Higuchi A, Ohashi K, Oshima Y, Gokce N, Shibata R, Akasaki Y, Shimono A, Walsh K. Sfrp5 is an anti-inflammatory adipokine that modulates metabolic dysfunction in obesity. *Science*. 23 de jul. de 2010;329(5990):454-7.
- Reya T, Clevers H. Wnt signalling in stem cells and cancer. *Nature*. 14 de abr. de 2005;434(7035):843-50.
- 5 Rhee CS, Sen M, Lu D, Wu C, Leoni L, Rubin J, Corr M, Carson DA. Wnt and frizzled receptors as potential targets for immunotherapy in head and neck squamous cell carcinomas. *Oncogene*. 26 de sep. de 2002;21(43):6598-605.
- Sullivan GJ, et al. Generation of functional human hepatic endoderm from human induced pluripotent stem cells. *Hepatology*. Ene. de 2010;51(1):329-35.
- 10 Takahashi-Yanaga F, Kahn M. Targeting Wnt signaling: can we safely eradicate cancer stem cells? *Clin Cancer Res*. 15 de jun. de 2010;16(12):3153-62.
- Ten Berge, D. et al. WNT signaling mediates self-organization and axis formation in embryoid bodies. *Cell Stem Cell* 3, 508-518, 2008.
- 15 Yang L, Soonpaa MH, Adler ED, Roepke TK, Kattman SJ, Kennedy M, Henckaerts E, Bonham K, Abbott GW, Linden RM, Field LJ, Keller GM. Human cardiovascular progenitor cells develop from a KDR+ embryonic-stem-cell-derived population. *Nature*. 22 de mayo de 2008;453(7194):524-8.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula I:

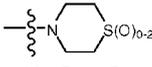


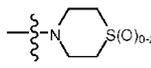
o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, en el que

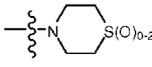
5  $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7$  y  $X_8$  son independientemente  $CR_4$  o N;

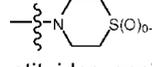
$Y_1$  es hidrógeno o  $-C(R_4)_3$ , y cada  $R_4$  es igual o diferente;

$Y_2$  e  $Y_3$  son independientemente hidrógeno, halógeno o  $-C(R_3)_3$ , y cada  $R_3$  es igual o diferente;

$R_1$  se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , quinolinilo, , arilo  $C_{6-30}$ , un heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y heteroarilo de 5 o 6 miembros que

10 contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en el que cada quinolinilo, , arilo  $C_{6-30}$ , heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, y heteroarilo de 5 o 6 miembros puede estar sustituido opcionalmente con uno o dos  $R_4$  iguales o diferentes;

$R_2$  se selecciona de halógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , quinolinilo, , arilo  $C_{6-30}$ , heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene

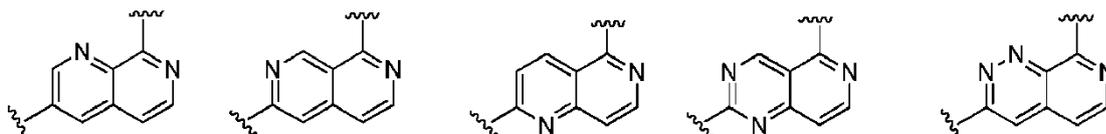
15 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en el que cada quinolinilo, , arilo  $C_{6-30}$ , heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, y heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o dos  $R_4$  iguales o diferentes;

20 cada  $R_3$  se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo  $C_{1-6}$ , y alcoxi  $C_{1-6}$ , en el que cada uno de los alquilo  $C_{1-6}$  y alcoxi  $C_{1-6}$  pueden estar sustituidos opcionalmente con halógeno, amino, hidroxilo, alcoxi  $C_{1-6}$  o ciano;

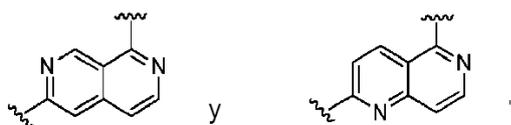
cada  $R_4$  se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, ciano, alcoxi  $C_{1-6}$ ,  $-S(O)_2R_5$ ,  $-C(O)OR_5$ ,  $-C(O)R_5$ ,  $-C(O)NR_6R_7$ , alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$  y alquinilo  $C_{2-6}$ , en los que cada uno de alcoxi  $C_{1-6}$ ,  $-S(O)_2R_5$ ,  $-C(O)OR_5$ ,  $-C(O)R_5$ ,  $-C(O)NR_6R_7$ , alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$  y alquinilo  $C_{2-6}$  pueden estar sustituidos opcionalmente con halógeno, amino, hidroxilo, alcoxi  $C_{1-6}$  o ciano;

25  $R_5, R_6$  y  $R_7$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$  y alquinilo  $C_{2-6}$ , en los que cada uno de alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$  y alquinilo  $C_{2-6}$  pueden estar sustituidos opcionalmente con halógeno, amino, hidroxilo, alcoxi  $C_{1-6}$  o ciano; y

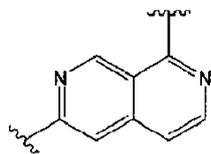
en la que la estructura central de la Fórmula I definida mediante  $X_5, X_6, X_7$  y  $X_8$  se selecciona de:



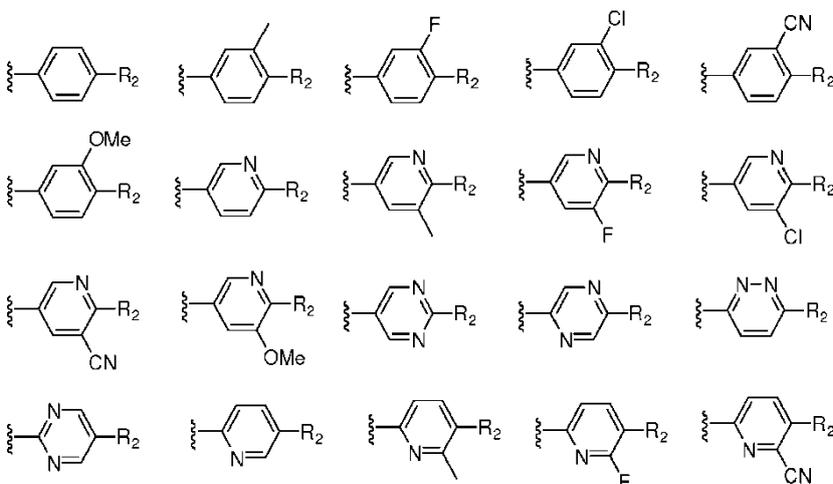
30 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que la estructura central de la Fórmula I definida mediante  $X_5, X_6, X_7$  y  $X_8$  se selecciona de:

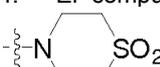
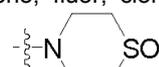


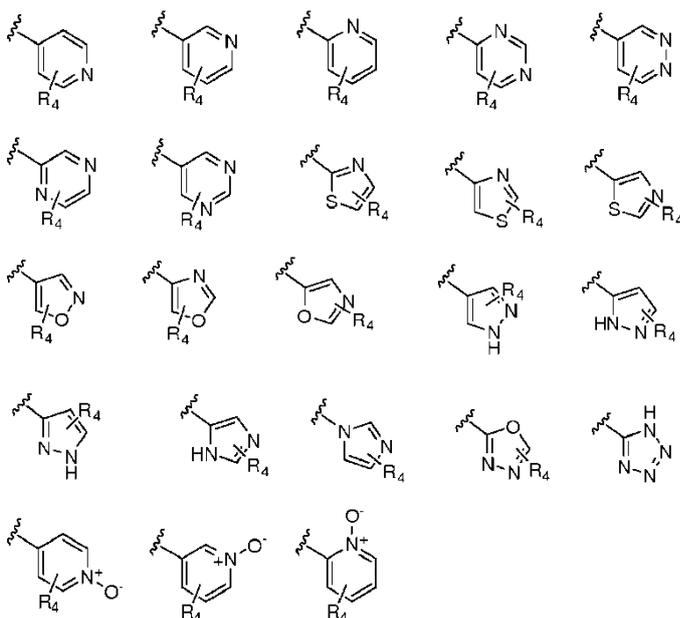
y preferiblemente tiene la estructura central de:



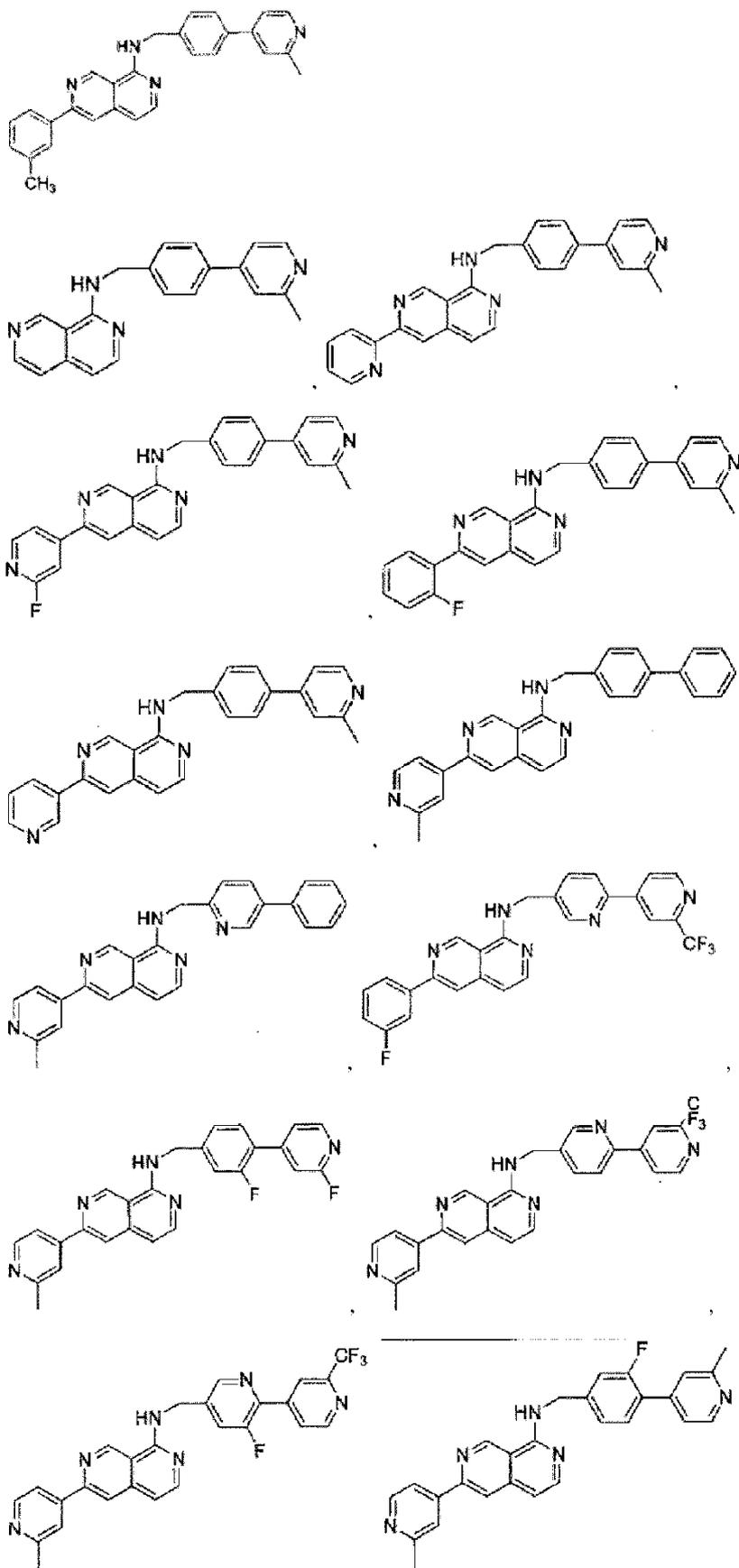
3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en el que el anillo de la Fórmula I definido mediante X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> y X<sub>4</sub> se selecciona de:

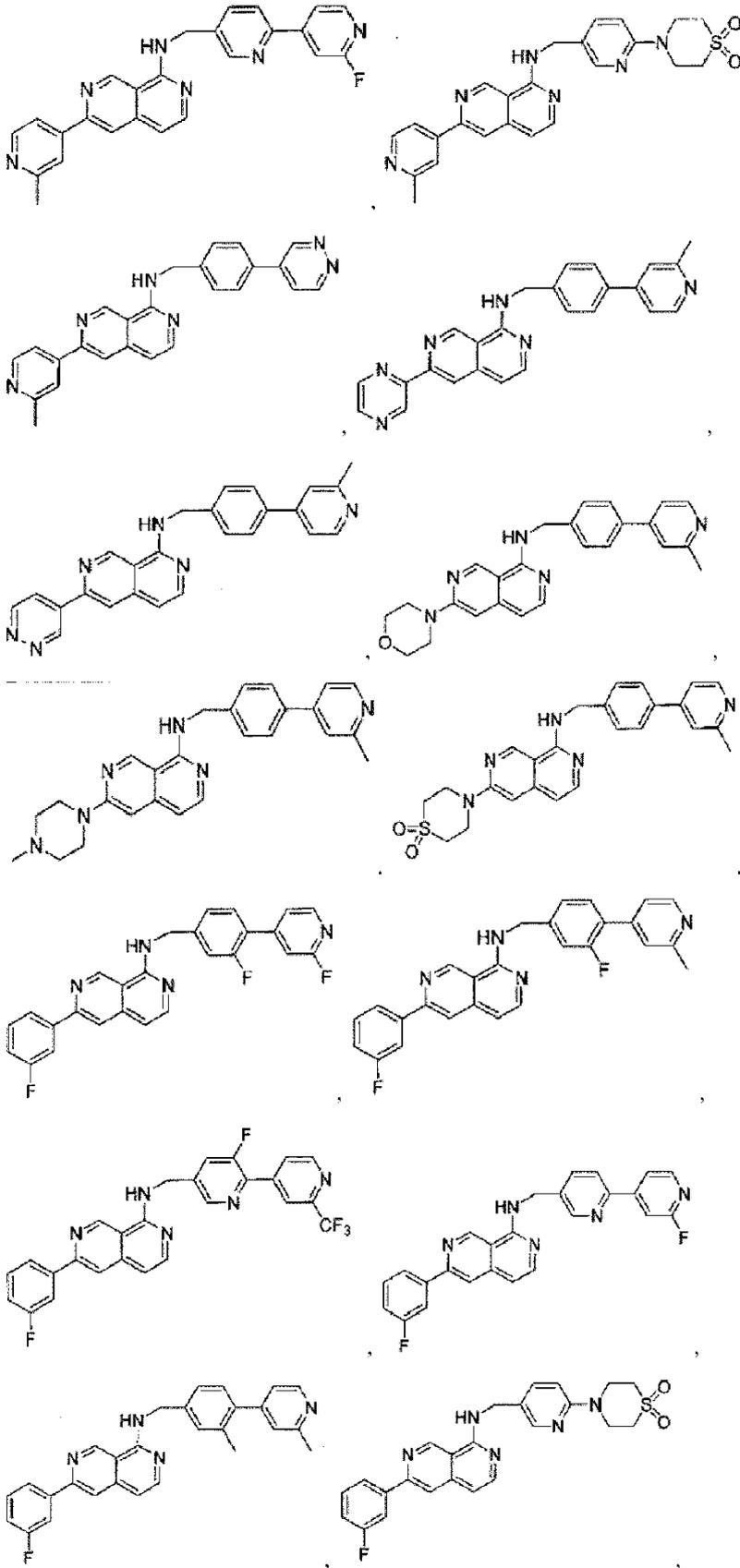


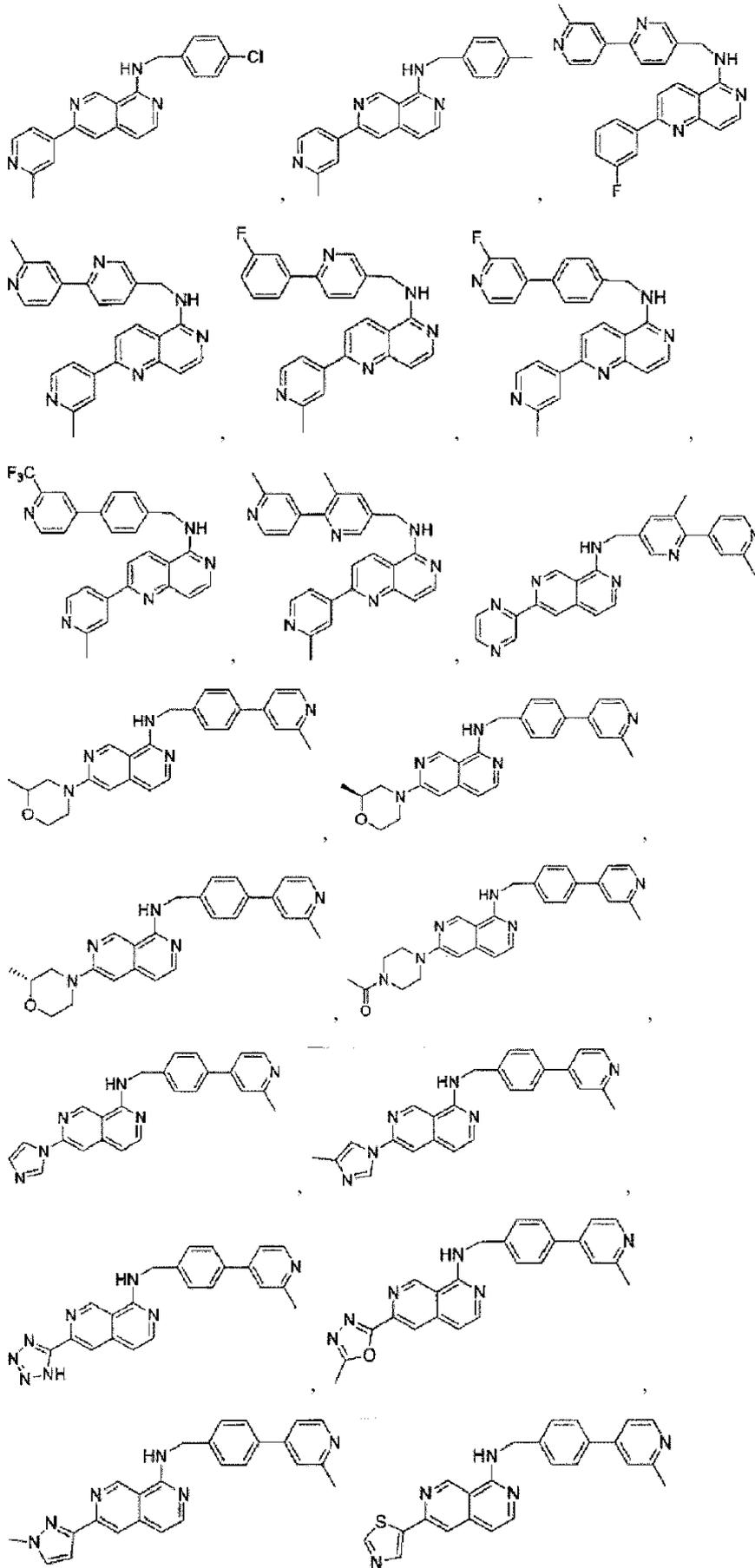
4. El compuesto de la reivindicación 2 o 3, en el que R<sub>1</sub> se selecciona de hidrógeno, flúor, cloro, metilo, , fenilo, morfolinilo, piperazinilo; R<sub>2</sub> se selecciona de flúor, cloro, metilo, , fenilo, morfolinilo, piperazinilo; y R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se seleccionan independientemente además del heteroarilo de 5 o 6 miembros seleccionado de:

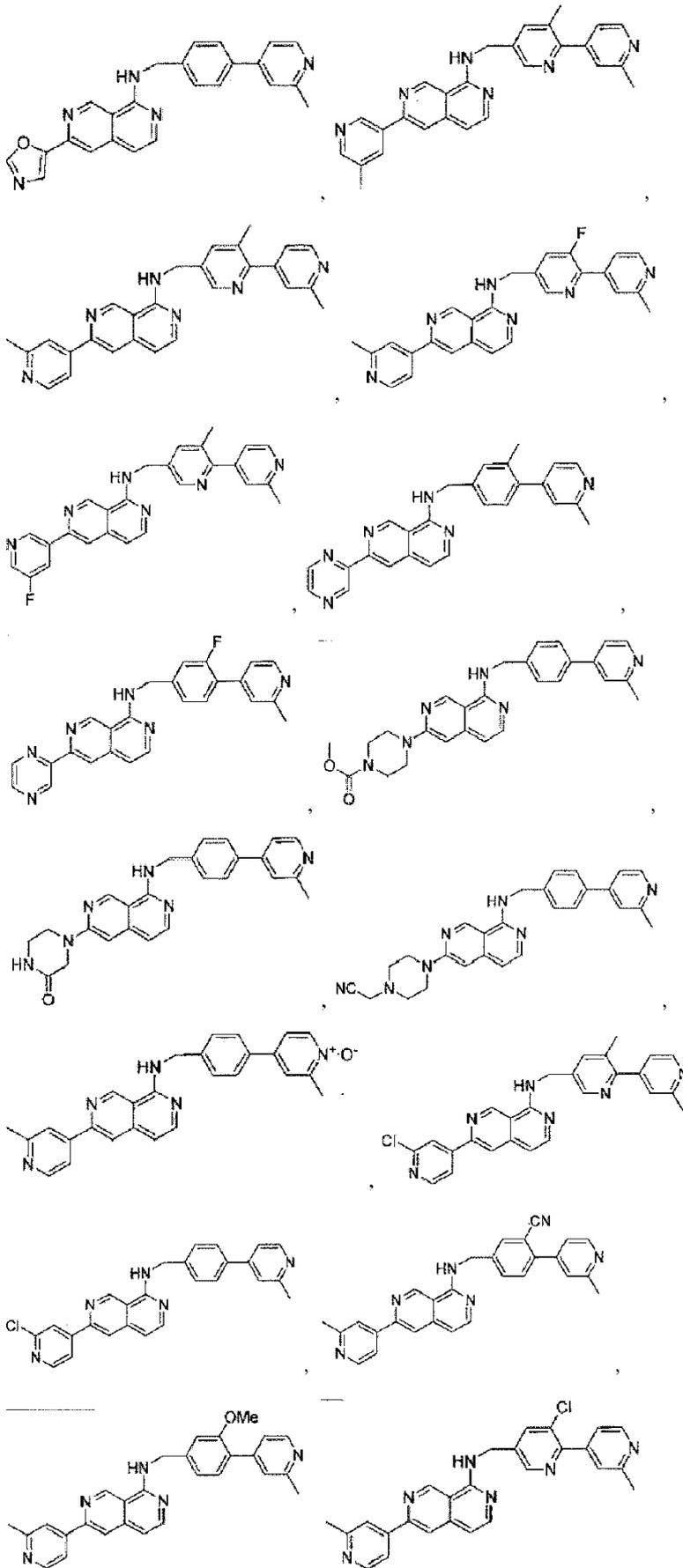


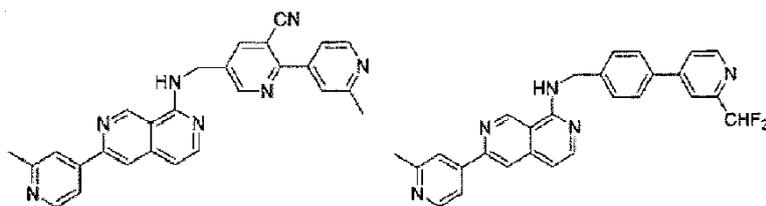












8. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o la sal fisiológicamente aceptable del mismo de cualquiera de las reivindicaciones precedentes.
9. La composición farmacéutica de la reivindicación 8 que es una composición oral, una composición inyectable o un supositorio, y en la que preferiblemente la composición oral es un comprimido o una cápsula de gelatina; la composición inyectable es una solución o suspensión isotónica acuosa; y el supositorio se prepara a partir de emulsiones o suspensiones grasas.
10. Un compuesto o una sal fisiológicamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o la composición farmacéutica de la reivindicación 8 o la reivindicación 9, para el uso en un método de inhibición de la secreción WNT de una célula, que comprende poner en contacto la célula con una cantidad eficaz del compuesto o la sal fisiológicamente aceptable del mismo o la composición farmacéutica.
11. Un compuesto o una sal fisiológicamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o la composición farmacéutica de la reivindicación 8 o la reivindicación 9, para el uso en un método de inhibición de la señalización WNT en una célula, que comprende poner en contacto la célula con una cantidad eficaz del compuesto o la sal fisiológicamente aceptable del mismo o la composición farmacéutica.
12. Un compuesto o una sal fisiológicamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o la composición farmacéutica de la reivindicación 8 o la reivindicación 9, para el uso en un método para el tratamiento de un trastorno mediado por la ruta WNT en un sujeto que lo padece, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o la sal fisiológicamente aceptable del mismo o la composición farmacéutica.
13. El compuesto o una sal fisiológicamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o la composición farmacéutica de la reivindicación 8 o la reivindicación 9, para el uso en un método para el tratamiento de un trastorno mediado por la ruta WNT en un sujeto que lo padece, en el que dicho trastorno es cáncer, fibrosis, osteoartritis, enfermedad de Parkinson, retinopatía, degeneración macular, y preferiblemente el cáncer se selecciona de: pulmón, que incluye el microcítico y el no microcítico, de mama, próstata, carcinoide, vejiga, gástrico, pancreático, de hígado o hepatocelular, hepatoblastoma, colorrectal, renal y carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, esofágico, ovárico, de cuello uterino, endometrial, mesotelioma, melanoma, sarcoma, osteosarcoma, liposarcoma, de tiroides, desmoides, leucemia mielocítica aguda (LMA), y leucemia mielocítica crónica (LMC), y la fibrosis se selecciona de esclerosis sistémica, fibrosis cutánea, fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis renal, fibrosis hepática, fibrosis inducida por fármacos y fibrosis inducida por radiación.
14. El compuesto o una sal fisiológicamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o la composición farmacéutica de la reivindicación 8 o la reivindicación 9, para el uso en un método para el tratamiento de un trastorno mediado por la ruta WNT en un sujeto que lo padece de acuerdo con la reivindicación 12 o la reivindicación 13, en el que la cantidad terapéuticamente eficaz es 0,03 a 2,5 mg/kg por peso corporal a dosis diarias, y preferiblemente la cantidad terapéuticamente eficaz es 0,5 mg a 1000 mg para seres humanos.
15. El compuesto o una sal fisiológicamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o la composición farmacéutica de la reivindicación 8 o la reivindicación 9, para el uso en un método para el tratamiento de un trastorno mediado por la ruta WNT en un sujeto que lo padece de acuerdo con el método de cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, en el que el compuesto se administra de manera enteral, oral, parenteral, tópica o nasal o en forma de supositorio.