

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 651 331**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/41 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.01.2014 PCT/IB2014/058174**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.07.2014 WO14108858**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.01.2014 E 14702083 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.10.2017 EP 2943484**

54 Título: **Inhibidores de la sintasa de ácidos grasos**

30 Prioridad:

10.01.2013 US 201361750872 P

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

25.01.2018

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY
(NO. 2) LIMITED (100.0%)
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9SG, GB**

72 Inventor/es:

PARRISH, CYNTHIA ANN

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 651 331 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de la sintasa de ácidos grasos

Campo de la invención

5 Esta invención se refiere a nuevas triazolonas que son inhibidores de la sintasa de ácidos grasos (FAS), a composiciones farmacéuticas que las contienen, a procedimientos para su preparación, y a su uso en la terapia para el tratamiento del cáncer.

Antecedentes de la invención

10 Los ácidos grasos tienen un papel esencial en una variedad de procesos celulares que incluyen la construcción de bloques para las membranas, como anclas para la orientación de proteínas de membrana, como precursores en la síntesis de segundos mensajeros de lípidos y como un medio para almacenar energía, (Menéndez JS y Lupu R, *Fatty acid synthase and the lipogenic phenotype in cancer pathogenesis*, Nature Reviews Cancer, 7: 763-777 (2007)). Los ácidos grasos se pueden obtener o bien de la dieta o pueden sintetizarse *de novo* a partir de precursores de hidratos de carbono. La biosíntesis de estos últimos está catalizada por la FAS homodimérica multifuncional. FAS sintetiza ácidos grasos de cadena larga mediante el uso de acetil-CoA como cebador y malonil
15 CoA como donante de 2 carbonos, y NADPH como equivalentes reductores (Wakil SJ, Lipids, *Structure and function of animal fatty acid synthase*, 39: 1045-1053 (2004), Asturias FJ et al., *Structure and molecular organization of mammalian fatty acid synthase*, Nature Struct. Mol. Biol. 12:225-232 (2005), Maier T, et al., *Architecture of mammalian fatty acid synthase at 4,5 Å Resolution*, Science 311:1258-1262 (2006)).

20 La síntesis de ácidos grasos *de novo* está activa durante la embriogénesis y en los pulmones del feto donde se usan ácidos grasos para la producción de un agente tensoactivo pulmonar. En los adultos, la mayoría de los tejidos humanos normales adquieren preferentemente ácidos grasos de la dieta. Por lo tanto, el nivel de la lipogénesis *de novo* y la expresión de enzimas lipogénicas es baja (Weiss L, et al., *Fatty-acid biosynthesis in man, a pathway of minor importance. Purification, optimal assay conditions, and organ distribution of fatty acid synthase. Biological Chemistry Hoppe-Seyler* 367 (9): 905-912 (1986)). Por el contrario, muchos tumores tienen altas tasas de síntesis de ácidos grasos *de novo* (Medes G, et al, *Metabolism of Neoplastic Tissue IV. A study of Lipid Synthesis in Slices in Vitro*, Can Res., 13:27-29, (1953)). Ahora se ha demostrado que FAS está sobre expresada en numerosos tipos de
25 cáncer, incluyendo el de próstata, ovario, colon, endometrio, pulmón, vejiga, estómago y riñón (Kuhajda FP, *Fatty-acid synthase and human cancer: new perspectives on its role in tumor biology*, Nutrition; 16:202-208 (2000)). Esta expresión y función diferencial de FAS en tumores y células normales proporcionan un enfoque para la terapia del
30 cáncer con el potencial de una ventana terapéutica sustancial.

La inhibición farmacológica y de pequeña interferencia mediada por ARN de FAS ha demostrado una inhibición preferencial de la proliferación de células de cáncer. Además, estos inhibidores inducen la apoptosis en las células cancerosas *in vitro* y retardan el crecimiento de tumores humanos en modelos de xenoinjerto murino *in vivo* (Menéndez JS y Lupu R, Nature Reviews Cancer, 7:763-777 (2007)). Sobre la base de estos hallazgos, FAS es
35 considerada una diana potencial importante de intervención anti-neoplásica.

Compendio de la invención

Esta invención se refiere a compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables seleccionados del grupo que consiste en:

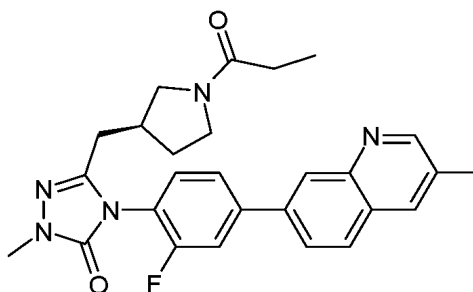
- (S)-3-((1-(ciclopropanocarbonil)pirrolidin-3-il)metil)-4-(2-fluoro-4-(3-metilquinolin-7-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;
- 40 (S)-4-(4-(3-cloroquinolin-7-il)-2-fluorofenil)-3-((1-(ciclopropanocarbonil)pirrolidin-3-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;
- (S)-3-((1-(ciclopropanocarbonil)pirrolidin-3-il)metil)-4-(2-fluoro-4-(3-fluoroquinolin-7-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;
- (S)-4-(2-fluoro-4-(3-fluoroquinolin-7-il)fenil)-3-((1-propionilpirrolidin-3-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;
- (S)-4-(2-fluoro-4-(3-metilquinolin-7-il)fenil)-3-((1-propionilpirrolidin-3-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;
- (S)-4-(4-(3-cloroquinolin-7-il)-2-fluorofenil)-3-((1-propionilpirrolidin-3-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;
- 45 (S)-4-(2-fluoro-4-(3-metilquinolin-7-il)fenil)-1-metil-3-((1-propionilpirrolidin-3-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;
- (S)-4-(4-(3-cloroquinolin-7-il)-2-fluorofenil)-1-metil-3-((1-propionilpirrolidin-3-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;
- (S)-4-(4-(3-cloroquinolin-7-il)-2-fluorofenil)-3-((1-(ciclopropanocarbonil)pirrolidin-3-il)metil)-1-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona; y

(S)-4-(2-fluoro-4-(3-fluoroquinolin-7-il)fenil)-1-metil-3-((1-propionilpirrolidin-3-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona.

Descripción detallada de la invención

Esta invención también se refiere al compuesto (S)-4-(2-fluoro-4-(3-metilquinolin-7-il)fenil)-1-metil-3-((1-propionilpirrolidin-3-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona, que tiene la Fórmula (I)

5

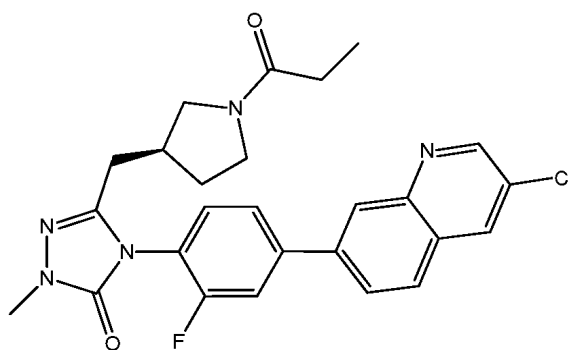


(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención también se refiere al compuesto (S)-4-(4-(3-cloroquinolin-7-il)-2-fluorofenil)-1-metil-3-((1-propionilpirrolidin-3-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona que tiene la fórmula (II)

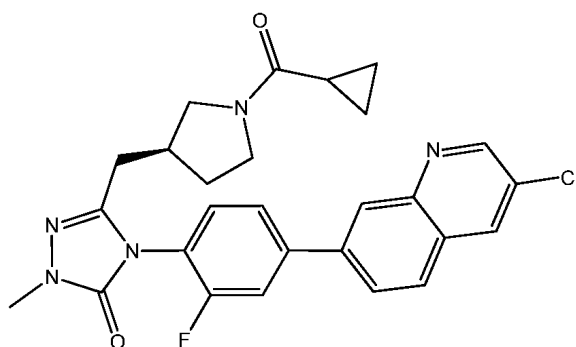
10



(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

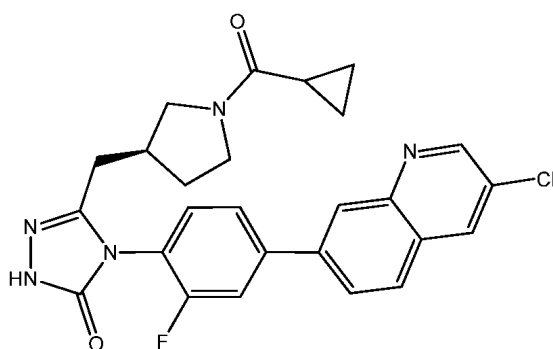
Esta invención también se refiere al compuesto (S)-4-(4-(3-cloroquinolin-7-il)-2-fluorofenil)-3-((1-ciclopropanocarbonil)pirrolidin-3-il)metil)-1-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona que tiene la fórmula (III)



(III)

15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Esta invención también se refiere al compuesto (S)-4-(4-(3-cloroquinolin-7-il)-2-fluorofenil)-3-((1-ciclopropanocarbonil)pirrolidin-3-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona que tiene la Fórmula (IV)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- En una forma de realización de la invención, el compuesto tiene un CI_{50} para inhibición de FAS <20 nM frente a la FAS humana. En otra forma de realización, el compuesto muestra un bajo aclaramiento *in vivo*. En otra forma de realización, el compuesto muestra un aclaramiento de menos de aproximadamente 17 ml/min/kg cuando se administra por vía intravenosa a una rata. En aún otra forma de realización, el compuesto muestra un aclaramiento de menos de aproximadamente 30 ml/min/kg cuando se administra por vía intravenosa a un ratón. En otra forma de realización, el compuesto es capaz de lograr una DNAUC de al menos aproximadamente 101 ng·h/ml/kg cuando se administra oralmente a un mamífero. En un aspecto, el mamífero es un roedor.
- Como se entiende en la técnica, pueden emplearse varios métodos para recoger, medir y evaluar los datos farmacocinéticos tales como la concentración del compuesto en la sangre, plasma y/o otro tejido. Como también se entiende en la técnica, pueden emplearse varios métodos para recoger, medir y evaluar diversos datos farmacodinámicos tales como, pero no limitados a, los niveles de glucosa, actividad de FAS, síntesis de ácidos grasos y otros niveles de biomarcadores en la sangre y/o plasma y/o en otro tejido.
- En otra forma de realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto que es una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de los compuestos de la invención.

Se describen métodos para tratar el cáncer en un ser humano con necesidad de los mismos que comprende la administración a dicho ser humano de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una forma de realización, se describe un método para tratar el cáncer en un ser humano con necesidad del mismo que comprende administrar a dicho ser humano una composición farmacéutica de la presente invención. En una forma de realización el cáncer se selecciona de entre el grupo que consiste en: cáncer gástrico, del cerebro (gliomas), glioblastomas, leucemias, linfomas, de mama, cáncer de mama inflamatorio, tumor de Wilm, sarcoma de Ewing, rabdiosarcoma, ependimoma, meduloblastoma, de colon, cabeza y cuello, riñón, pulmón, hígado, melanoma, renal, de ovario, páncreas, próstata, sarcoma, osteosarcoma, de vejiga, estómago, y tumor de células gigantes del hueso y del tiroides.

Se describen métodos de tratamiento del cáncer en un mamífero con necesidad de los mismos que comprenden: administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de

al menos un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

al menos un agente antineoplásico.

- Esta invención también se refiere a compuestos ejemplificados en la sección experimental. Típicamente, pero no absolutamente, las sales de la presente invención son sales farmacéuticamente aceptables. Las sales incluidas dentro del término "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a sales no tóxicas de los compuestos de esta invención. Las sales de los compuestos de la presente invención pueden comprender sales de adición de ácido. En general, las sales se forman a partir de ácidos inorgánicos y orgánicos farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos más específicos de sales ácidas adecuadas incluyen las de los ácidos maleico, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, nítrico, perclórico, fúmico, fumárico, acético, propiónico, succínico, glicólico, fórmico, láctico, oleico, tartárico, cítrico, palmoico, malónico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico (mesilato), naftaleno-2-sulfónico, bencenosulfónico, hidroxinaftoico, yodhídrico, málico, teroico, tánico, y similares.
- Otras sales representativas incluyen sales de acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, edetato de calcio, camsilato, carbonato, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsenilato, hexilresorcinato, hidrobromuro, hidrocioruro, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilsulfato, maleato monopotásico, mucato, napsilato, nitrato, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato,

fosfato/difosfato, poligalacturonato, sales de salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tanato, tartrato, teocato, tosilato, triioduro, y valerato.

5 Otras sales, que no son farmacéuticamente aceptables, pueden ser útiles en la preparación de compuestos de esta invención y éstas deberían considerarse para formar un aspecto adicional de la invención. Estas sales, tales como del oxálico o el trifluoroacetato, aunque no en sí mismas farmacéuticamente aceptables, pueden ser útiles en la preparación de sales útiles como intermedios en la obtención de los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 Los compuestos de la invención, incluyendo pero no limitados, a un compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II), fórmula (III), y/o de Fórmula (IV) o una sal de los mismos pueden existir en formas estereoisómeras (es decir, que contienen un átomo de carbono asimétrico). Los estereoisómeros individuales (enantiómeros) y mezclas de éstos están incluidos dentro del alcance de la presente invención. La invención también cubre los isómeros individuales del compuesto o sal representado por los compuestos de la invención, incluyendo pero no limitado a un compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II), fórmula (III), y/o de Fórmula (IV) como mezclas con isómeros de los mismos en los que se invierten uno o más centros quirales. Del mismo modo, se entiende que un compuesto o sal de los compuestos de la invención pueda existir en formas tautómeras distintas de las mostradas en la fórmula y éstas también se incluyen dentro del alcance de la presente invención. Es de comprender que la presente invención incluye todas las combinaciones y subconjuntos de los grupos particulares definidos anteriormente en este documento. El alcance de la presente invención incluye mezclas de estereoisómeros, así como enantiómeros purificados o mezclas enantioméricamente/diastereoméricamente enriquecidas. También se incluyen dentro del alcance de la invención los isómeros individuales del compuesto representado por compuestos de la invención, así como cualquier mezcla total o parcialmente equilibrada de los mismos. La presente invención también incluye los isómeros individuales del compuesto o sal representado por compuestos de la invención, así como mezclas con isómeros de los mismos en los que están invertidos uno o más centros quirales. Es de comprender que la presente invención incluye todas las combinaciones y subconjuntos de los grupos particulares definidos anteriormente en este documento.

25 La invención incluye también diversas formas deuteradas de los compuestos de la invención. Cada átomo de hidrógeno disponible unido a un átomo de carbono puede ser reemplazado independientemente con un átomo de deuterio. Una persona de experiencia ordinaria en la técnica sabrá cómo sintetizar formas deuteradas de los compuestos de la invención. Materiales de partida deuterados comercialmente disponibles pueden emplearse en la preparación de formas deuteradas de los compuestos de la invención, o pueden ser sintetizados usando técnicas convencionales que emplean reactivos deuterados (por ejemplo, deuteruro de litio y aluminio).

Definiciones

Los términos se usan dentro de sus significados aceptados. Las siguientes definiciones pretenden aclarar, pero no limitar, los términos definidos.

35 Tal como se utiliza en este documento, el término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, que tiene preferiblemente de uno a doce átomos de carbono, que puede estar no sustituido o sustituido, saturado o insaturado con múltiples grados de sustitución incluidos dentro de la presente invención. Cuando opcionalmente sustituido, el grupo alquilo está no sustituido o sustituido con sustituyentes adecuados seleccionados del grupo que consiste en halógeno, amino, amino sustituido, ciano, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, ácido carboxílico, éster carboxílico, carboxamida, aminocarbonilo, y heterociclilo. Ejemplos de "alquilo" como se usa en este documento incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, *n*-butilo, *t*-butilo, isopentilo, *n*-pentilo, y similares, así como las versiones sustituidas de los mismos.

45 Tal como se utiliza en este documento, el término "cicloalquilo" se refiere a un anillo saturado no aromático no sustituido o sustituido mono o policíclico. Los ejemplos de grupos "cicloalquilo" incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y similares, así como versiones sustituidas de los mismos.

50 Tal como se utiliza en este documento, el término "alcoxi" se refiere al grupo -OR^a, donde R^a es alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₇ como se ha definido anteriormente. El término "alcoxi C₁-C₄" se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, que tiene preferiblemente de 1 y hasta 4 átomos de carbono unidos a través de un átomo de oxígeno enlazador. Los ejemplos de grupos "alcoxi C₁-C₄" útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, *s*-butoxi, y *t*-butoxi.

55 "Heterocicloalquilo" representa un grupo o resto que comprende un radical no aromático, monovalente, monocíclico o bicíclico, que está saturado o parcialmente insaturado, que contiene de 3 a 10 átomos en el anillo, que incluye de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. Ejemplos ilustrativos de heterocicloalquilos útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, azetidínilo, pirrolidínilo, pirazolidínilo, pirazolinilo, imidazolidínilo, imidazolinilo, oxazolinilo, tiazolinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, 1,3-dioxolanilo, piperidínilo, piperazinilo, morfolínilo, tiomorfolínilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-

oxatolanilo, 1-3-oxatiano, 1,3-ditiano, hexahidro-1*H*-1,4-diazepinilo, azabicyclo[3.2.1]octilo, azabicyclo[3.3.1]nonilo, azabicyclo[4.3.0]nonilo, oxabicyclo[2.2.1]heptilo y 1,5,9-triazaciododecilo.

Tal como se utiliza en este documento, el término "heterociclilo" se refiere a un sistema de anillo no sustituido o sustituido mono- o policíclico que contiene uno o más heteroátomos. Los heteroátomos preferidos incluyen nitrógeno, oxígeno, y azufre, incluyendo N-óxidos, óxidos de azufre, y dióxidos. Un anillo heterocíclico puede ser, pero no se limita a, de tres a ocho miembros y está o bien completamente saturado o tiene uno o más grados de insaturación. Se incluyen múltiples grados de sustitución dentro de la presente definición. Ejemplos de grupos "heterocíclicos" incluyen, pero no se limitan a tetrahidrofuranilo, piranilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxanilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, azetidino, piperazinilo, pirrolidinonilo, piperazinonilo, pirazolidinilo, y sus diferentes tautómeros, así como versiones no sustituidas y sustituidas de los mismos. El término "heterociclilo de 9 o 10 miembros" representa un grupo totalmente insaturado o parcialmente insaturado, bicíclico, que contiene 9 o 10 átomos de anillo, que incluyen de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, cuyo grupo puede estar no sustituido o sustituido con uno o más de los sustituyentes definidos en este documento. Grupos heterociclilo seleccionados de 9 o 10 miembros contienen un heteroátomo en el anillo de nitrógeno, oxígeno o de azufre, y contienen opcionalmente 1, 2, 3, o 4 átomos de nitrógeno adicionales en el anillo y/o 1 átomo de oxígeno o azufre adicional. Ejemplos de grupos heterociclilo de 9 o 10 miembros incluyen, pero no se limitan a, benzofuranilo, isobenzofurilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, 1,3-benzodioxolilo, dihidrobenzodioxinilo, benzotienilo, indolizino, indolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, bencimidazolilo, dihidrobencimidazolilo, benzoxazolilo, dihidrobenzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, dihidrobenzoisotiazolilo, indazolilo, pirrolopiridinilo, pirrolopirimidinilo, imidazopiridinilo, imidazopirimidinilo, pirazolopiridinilo, pirazolopirimidinilo, benzoxadiazolilo, benzotriazolilo, benzotriazolilo, triazolopiridinilo, purinilo, quinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, 1,5-naftiridinilo, 1,6-naftiridinilo, 1,7-naftiridinilo, 1,8-naftiridinilo, y pteridinilo.

El término "arilo" se refiere a un resto aromático carbocíclico (tal como fenilo o naftilo) que contiene el número especificado de átomos de carbono, en particular de 6-10 átomos de carbono. Ejemplos de radicales arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, indenilo, azuleno, fluorenilo, antraceno, fenantreno, tetrahidronaftilo, indano, fenantridino y similares. A menos que se indique lo contrario, el término "arilo" también incluye cada posible isómero de posición de un radical hidrocarbonado aromático, tal como en 1-naftilo, 2-naftilo, 5-tetrahidronaftilo, 6-tetrahidronaftilo, 1-fenantridinilo, 2-fenantridinilo, 3-fenantridinilo, 4-fenantridinilo, 7-fenantridinilo, 8-fenantridinilo, 9-fenantridinilo y 10-fenantridinilo.

Tal como se utiliza en este documento, por el término "heteroarilo", a menos que se defina lo contrario, se entiende un sistema de anillo aromático que contiene carbono(s) y al menos un heteroátomo. El heteroarilo puede ser monocíclico o policíclico, sustituido o no sustituido. Un grupo heteroarilo monocíclico puede tener de 1 a 4 heteroátomos en el anillo, mientras que un heteroarilo policíclico puede contener de 1 a 8 heteroátomos. Un anillo heteroarilo policíclico puede contener uniones de anillos condensadas, espiro o puenteadas, por ejemplo, un heteroarilo bicíclico es un heteroarilo policíclico. Los anillos heteroarilo bicíclicos pueden contener de 8 a 12 átomos miembros. Los anillos heteroarilo monocíclicos pueden contener de 5 a 8 átomos miembros (carbonos y heteroátomos). Ejemplos de heteroarilos de 5 a 6 miembros incluyen, pero no se limitan a, furanilo, tiofenilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, tiodiazolilo, isotiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, y triazinilo. Otros grupos heteroarilo ejemplares incluyen, pero no se limitan a benzofuranilo, isobenzofurilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, 1,3-benzodioxolilo, dihidrobenzodioxinilo, benzotienilo, indolizino, indolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, bencimidazolilo, dihidrobencimidazolilo, benzoxazolilo, dihidrobenzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, dihidrobenzoisotiazolilo, indazolilo, pirrolopiridinilo, pirrolopirimidinilo, imidazopiridinilo, imidazopirimidinilo, pirazolopiridinilo, pirazolopirimidinilo, benzoxadiazolilo, benzotriazolilo, benzotriazolilo, triazolopiridinilo, purinilo, quinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, 1,5-naftiridinilo, 1,6-naftiridinilo, 1,7-naftiridinilo, 1,8-naftiridinilo, y pteridinilo. Los sustituyentes adecuados para heteroarilo se describen en la definición de "opcionalmente sustituido".

Tal como se usa en este documento, grupos "heterocíclicos," "heterociclo", "heterociclilo" o variaciones gramaticales de los mismos incluyen grupos "heteroarilo" y "heterocicloalquilo".

Tal como se usa en este documento, el término "ciano" se refiere al grupo -CN.

Tal como se usa en este documento, el término "opcionalmente" significa que el(los) evento(s) posteriormente descrito(s) pueden o no ocurrir, e incluye tanto evento(s) que se producen como evento(s) que no se producen.

Tal como se usa en este documento, a menos que se defina lo contrario, la frase "opcionalmente sustituido" o variaciones gramaticales de la misma denotan una sustitución opcional, que incluye múltiples grados de sustitución, con uno o más grupos sustituyentes. La frase no se debería interpretar como duplicativa de las sustituciones descritas y representadas en este documento. Grupos sustituyentes opcionales ejemplares incluyen acilo, alquilo, alquilsulfonilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, ciano, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, oxo, amida, sulfamida, urea, amino, amino sustituido, acilamino, fenilcarbonilo, dialquilaminosulfonamida, morfolino, sulfonamida, tiourea, nitro,

pirrolidinilo, pirazolilo, pirrolilo, fenilo, y tetrazolilo, donde pirrolidinilo, pirazolilo y tetrazolilo pueden estar sustituidos adicionalmente con de uno a tres grupos alquilo C₁-C₃.

5 "Enantioméricamente enriquecido" se refiere a productos cuyo exceso enantiomérico es mayor de cero. Por ejemplo, enantioméricamente enriquecido se refiere a productos cuyo exceso enantiomérico es mayor de aproximadamente 50% ee, más de aproximadamente 75% ee, y más de aproximadamente 90% ee.

10 "Exceso enantiomérico" o "ee" es el exceso de un enantiómero sobre el otro expresado como un porcentaje. Como resultado, puesto que ambos enantiómeros están presentes en cantidades iguales en una mezcla racémica, el exceso enantiomérico es cero (0% ee). Sin embargo, si un enantiómero se ha enriquecido de tal manera que constituye el 95% del producto, entonces el exceso enantiomérico sería del 90% ee (la cantidad del enantiómero enriquecido, 95%, menos la cantidad del otro enantiómero, 5%).

"Enantioméricamente puro" se refiere a productos cuyo exceso enantiomérico es de 100% ee.

"Diastereómero" se refiere a un compuesto que tiene al menos dos centros quirales.

"Exceso diastereómero" o "de" es el exceso de un diastereómero sobre los demás, expresado como porcentaje.

"Diastereoméricamente puro" se refiere a productos cuyo exceso de diastereómero es de 100%.

15 "Halo" o "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo, o yodo.

"Heteroátomo" se refiere a átomo de nitrógeno, azufre, u oxígeno.

20 "Átomos miembros" se refiere al átomo o átomos que forman una cadena o anillo. Cuando más de un átomo miembro está presente en una cadena y dentro de un anillo, cada átomo miembro está unido covalentemente a un átomo miembro adyacente en la cadena o anillo. Los átomos que forman un grupo sustituyente en una cadena o anillo no son átomos miembros en la cadena o anillo.

"Oxo" se refiere al grupo sustituyente =O.

25 Tal como se utiliza en este documento, el término "derivado fisiológicamente funcional" se refiere a cualquier derivado farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la presente invención, por ejemplo, un éster o una amida, que tras la administración a un mamífero es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de la presente invención o un metabolito activo del mismo. Tales derivados están claros para los expertos en la técnica, sin experimentación indebida, y con referencia a la enseñanza de Burger Medicinal Chemistry And Drug Discovery, 5ª edición, Vol 1: Principles and Practice, que se incorpora a este documento como referencia en la medida en que se enseña derivados fisiológicamente funcionales.

30 "Farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y formas de dosificación que son, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuados para uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, u otro problema o complicación, acorde con una relación de beneficio/riesgo razonable.

35 Tal como se usa en este documento la "co-administración" o "co-administrando" se refiere a la administración de dos o más compuestos al mismo paciente. La co-administración de tales compuestos puede ser simultánea o a aproximadamente al mismo tiempo (por ejemplo, dentro de la misma hora) o puede ser de varias horas o días uno del otro. Por ejemplo, un primer compuesto se puede administrar una vez por semana mientras que un segundo compuesto es co-administrado diariamente.

40 Tal como se usa en este documento, "concentración máxima en sangre" o "C_{max}" significa la concentración más alta observada de una sustancia (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I)) en la sangre de una especie después de la administración de la sustancia a esa especie.

45 Tal como se usa en el presente documento "área bajo la curva" o "AUC" es el área bajo la curva en un gráfico de la concentración de una sustancia en la sangre frente al tiempo. La AUC puede ser una medida de la integral de las concentraciones instantáneas durante un intervalo de tiempo y tiene las unidades de masa x tiempo/volumen, lo que también se puede expresar como la concentración molar x tiempo tal como nM x día. La AUC se calcula típicamente por el método trapezoidal (por ejemplo, lineal, lineal-log). La AUC se da generalmente para el intervalo de tiempo de cero a infinito, y otros intervalos de tiempo se indican (por ejemplo AUC_(t1-t2)), donde t1 y t2 son los tiempos de inicio y de finalización para el intervalo). Por lo tanto, como se usa en el presente documento "AUC₀₋₂₄" se refiere a una AUC durante un período de 24 horas, y "AUC₀₋₄" se refiere a una AUC durante un período de 4 horas.

50 "AUC normalizada para la dosis" o "DNAUC" se refiere a los valores de AUC que están normalizados para la dosis en mg/kg.

- Tal como se usa en este documento "intervalo de confianza" o "IC" es un intervalo en el que una medición o ensayo cae correspondiente a una probabilidad p donde p se refiere a un 90% o 95% IC y se calcula tanto en torno a una media aritmética, como una media geométrica, o una media de mínimos cuadrados. Como se usa en este documento, una media geométrica es la media de los valores transformados en logaritmos naturales transformados de vuelta por medio del exponente, y la media de mínimos cuadrados puede o puede no ser una media geométrica también pero se deriva del modelo de análisis de varianza (ANOVA) utilizando efectos fijos.
- 5 Como se usa en este documento, el "coeficiente de varianza (CV)" es una medida de dispersión y se define como la relación de la desviación estándar y la media. Se ha informado como un porcentaje (%) multiplicando el cálculo anterior por 100 (% CV).
- 10 El aclaramiento del fármaco (CL) se define como el volumen de sangre en el compartimiento vascular limpiado de fármaco por unidad de tiempo por los procesos de metabolismo y excreción. El aclaramiento de un fármaco es constante si el fármaco se elimina por cinética de primer orden. Los fármacos se pueden eliminar por excreción renal o por metabolismo o por ambos. A menudo, el aclaramiento se normaliza al peso corporal del mamífero que está siendo tratado y se expresa en unidades de ml/min/kg.
- 15 Los compuestos dentro de la invención pueden ocurrir en dos o más formas tautómeras; todas estas formas tautómeras se incluyen dentro del alcance de la invención.
- 20 La invención proporciona además una composición farmacéutica (también referida como una formulación farmacéutica) que comprende al menos un compuesto de la invención o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes (también denominados como vehículos y/o diluyentes en las técnicas farmacéuticas). Los excipientes son aceptables en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no perjudiciales para el receptor de la misma (es decir, el paciente).
- Según otro aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica que comprende mezclar (o combinar) un compuesto de la presente invención o sal del mismo con al menos un excipiente.
- 25 **Composiciones farmacéuticas**
- Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de dosis unitaria que contiene una cantidad predeterminada de ingrediente activo por dosis unitaria. Tal unidad puede contener una dosis terapéuticamente eficaz del compuesto de la invención tal como el de Fórmula (I) o sal del mismo o una fracción de una dosis terapéuticamente eficaz tal que múltiples formas de dosificación unitarias pueden ser administradas en un momento dado para conseguir la dosis eficaz terapéuticamente deseada. Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o subdosis, como se ha indicado anteriormente, o una fracción apropiada de la misma, de ingrediente activo. Además, tales composiciones farmacéuticas pueden prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia.
- 30
- 35 Las composiciones farmacéuticas se pueden adaptar para la administración por cualquier vía apropiada, por ejemplo, por vía oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual, o transdérmica), vaginal, o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Tales composiciones se pueden preparar por cualquier método conocido en la técnica de farmacia, por ejemplo, poniendo en asociación el ingrediente activo con el(los) excipiente(s).
- 40 Cuando se adapta para administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden estar en unidades discretas tales como comprimidos o cápsulas; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas o batidos comestibles; emulsiones líquidas de aceite-en-agua o emulsiones líquidas de agua-en-aceite. El compuesto o sal del mismo de la invención o la composición farmacéutica de la invención también se puede incorporar en un caramelo, una oblea, y/o una formulación de cinta de lengua para la administración como un medicamento de "disolución rápida".
- 45 Por ejemplo, para la administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente fármaco activo se puede combinar con un vehículo inerte oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable tal como etanol, glicerol, agua, y similares. Polvos o gránulos se preparan triturando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclando con un vehículo farmacéutico triturado de forma similar tal como un carbohidrato comestible, como, por ejemplo, almidón o manitol. Aromatizantes, conservantes, dispersantes, y agentes colorantes también pueden estar presentes.
- 50 Las cápsulas se fabrican preparando una mezcla en polvo, como se describe anteriormente, y llenando vainas de gelatina o no gelatinosas formadas. Se pueden añadir deslizantes y lubricantes tales como la sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, polietilenglicol sólido a la mezcla de polvo antes de la operación de llenado. También se puede añadir un agente disgregante o solubilizante tal como agar-agar, carbonato de calcio, o carbonato de sodio para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando se ingiere la cápsula.

Además, cuando se desea o es necesario, también se pueden incorporar en la mezcla aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes. Aglutinantes adecuados incluyen el almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como la glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como la acacia, tragacanto, alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen el oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, el almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano, y similares.

Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o triturando, añadiendo un lubricante y disgregante, y prensando en comprimidos. Una mezcla en polvo se prepara mezclando el compuesto, adecuadamente triturado, con un diluyente o base como se ha descrito anteriormente, y opcionalmente, con un aglutinante tal como carboximetilcelulosa, y alginato, gelatina, o polivinilpirrolidona, un retardante de solución tal como la parafina, un acelerador de la resorción tal como una sal cuaternaria y/o un agente de absorción tal como la bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla de polvo se puede granular humedeciendo un aglutinante tal como el jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia, o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos y forzando a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación, la mezcla en polvo se puede ejecutar a través de la máquina de comprimidos y el resultado son lingotes rotos en gránulos formados de manera imperfecta. Los gránulos se pueden lubricar para evitar que se peguen a los moldes formadores del comprimido por medio de la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral. La mezcla lubricada se comprime entonces en comprimidos. El compuesto o sal de la presente invención también se pueden combinar con un vehículo inerte de flujo libre y comprimirse en comprimidos directamente sin pasar a través de los pasos de granulación o trituración. Puede proporcionarse un revestimiento protector opaco claro que consiste en una capa de sellado de goma laca, recubrimiento de azúcar o material polimérico, y un recubrimiento de cera pulido. Se pueden añadir colorantes a estos recubrimientos para distinguir diferentes dosificaciones.

Los fluidos orales tales como soluciones, jarabes y elixires se pueden preparar en forma de dosificación unitaria de manera que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada de ingrediente activo. Los jarabes pueden prepararse disolviendo el compuesto o sal del mismo de la invención en una solución acuosa adecuadamente aromatizada, mientras que los elixires se preparan mediante el uso de un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse por dispersión del compuesto o sal de la invención en un vehículo no tóxico. También se pueden añadir solubilizantes y emulsionantes, tales como alcoholes de isoestearilo etoxilados y éteres de polioxietilensorbitol, conservantes, aditivos de sabores tales como el aceite de menta, edulcorantes naturales, sacarina, u otros edulcorantes artificiales, y similares.

Cuando sea apropiado, las formulaciones unitarias de dosificación para la administración oral se pueden microencapsular. La formulación también puede prepararse para prolongar o mantener la liberación como, por ejemplo, por revestimiento o incrustación del material particulado en polímeros, cera, o similares.

En la presente invención, los comprimidos y cápsulas son los preferidos para la administración de la composición farmacéutica.

Tal como se utiliza en este documento, el término "tratamiento" incluye la profilaxis y se refiere a aliviar la afección especificada, eliminar o reducir uno o más síntomas de la afección, disminuir o eliminar la progresión de la afección, y prevenir o retrasar la reaparición de la afección en un paciente o sujeto previamente afligido o diagnosticado. La profilaxis (o prevención o retraso de la aparición de la enfermedad) se consigue típicamente mediante la administración de un fármaco en la misma o similar manera como se haría a un paciente con la enfermedad o afección desarrollada.

La presente invención proporciona un método de tratamiento en un mamífero, especialmente un ser humano, con al menos una condición de enfermedad diana de los presentes compuestos. Dicho tratamiento comprende la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención o sal del mismo a dicho mamífero, particularmente un ser humano. El tratamiento también puede comprender la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de la invención o sal del mismo a dicho mamífero, particularmente un ser humano.

Tal como se utiliza en este documento, el término "cantidad eficaz" significa la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal, o ser humano que está siendo buscada, por ejemplo, por un investigador o médico.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" significa cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido dicha cantidad, da como resultado un tratamiento mejorado, curación, prevención o mejora de una enfermedad, trastorno o efecto secundario, o una disminución en la velocidad de avance de una enfermedad o trastorno. El término también incluye dentro de su alcance cantidades eficaces para potenciar la función fisiológica normal. Para uso en terapia, cantidades terapéuticamente eficaces de al menos un compuesto de la invención, así como sales de los mismos, se pueden administrar como el producto químico bruto. Además, el ingrediente activo se puede presentar como una composición farmacéutica.

Si bien es posible que, para uso en terapia, una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención o sal del mismo se pueda administrar como el producto químico bruto, se presenta típicamente como el ingrediente activo de una composición farmacéutica o formulación farmacéutica.

5 La cantidad terapéuticamente eficaz precisa de un compuesto o sal del mismo de la invención dependerá de una serie de factores, incluyendo, pero no limitado a, la edad y el peso del sujeto (paciente) que está siendo tratado, el trastorno preciso que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación/composición farmacéutica, y la vía de administración, y finalmente estará a discreción del médico o veterinario a cargo. Típicamente, un compuesto de la invención o sal del mismo será administrado para tratamiento en el intervalo de aproximadamente 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (paciente, mamífero) por día y más habitualmente en el intervalo de 10 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. Dosis diarias aceptables pueden ser de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 mg/día, y preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg/día. Esta cantidad se puede administrar en una dosis única por día o en un número (tal como dos, tres, cuatro, cinco, o más) de subdosis al día tal que la dosis diaria total sea la misma. Una cantidad eficaz de una sal del mismo puede determinarse como una proporción de la cantidad eficaz del compuesto de la invención per se. Dosificaciones 15 similares deberían ser apropiadas para el tratamiento (incluyendo la profilaxis) de las otras condiciones mencionadas en este documento para su tratamiento. En general, la determinación de la dosificación apropiada se puede conseguir fácilmente por un experto en la medicina o la técnica de farmacia.

Combinaciones

20 Cuando se administra un compuesto de la invención para el tratamiento del cáncer, el término "co-administración" y derivados gramaticales del mismo tal como se utiliza en este documento, se entiende como bien administración simultánea o cualquier manera de administración secuencial separada del compuesto inhibidor de FAS, como se describe en el presente documento, y un ingrediente o ingredientes activos adicionales, conocidos por ser útiles en el tratamiento del cáncer, incluyendo, pero no limitado a, la quimioterapia que incluye agentes antineoplásicos y/o el tratamiento de radiación. El término ingrediente o ingredientes activos adicionales, como se usa en este documento, 25 incluye cualquier compuesto o agente terapéutico conocido por tener o que demuestra propiedades ventajosas cuando se administra a un paciente en necesidad de tratamiento para el cáncer. Preferiblemente, si la administración no es simultánea, los compuestos se administran en una estrecha proximidad de tiempo entre ellos. Además, no importa si los compuestos se administran en la misma forma de dosificación, por ejemplo, un compuesto puede administrarse por vía tópica y otro compuesto puede administrarse por vía oral.

30 Típicamente, cualquier agente antineoplásico que tiene actividad frente a un tumor susceptible que está siendo tratado puede ser co-administrado en el tratamiento de cáncer en la presente invención. Ejemplos de tales agentes se pueden encontrar en *Cancer Principles and Practice of Oncology* por VT Devita y S. Hellman (editores), 6^a edición (15 de febrero, 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Una persona de experiencia ordinaria en la técnica sería capaz de discernir qué combinaciones de agentes serían útiles basándose en las características particulares 35 de los fármacos y el cáncer implicado. Agentes antineoplásicos típicos útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, agentes anti-microtúbulos tales como los diterpenoides y alcaloides de la vinca; complejos de coordinación de platino; agentes alquilantes tales como las mostazas de nitrógeno, oxazafosforinas, alquilsulfonatos, nitrosoureas, y triazenos; agentes antibióticos tales como las antraciclinas, actinomicinas y bleomicinas; inhibidores de la topoisomerasa II tales como las epipodofilotoxinas; antimetabolitos tales como los análogos de purina y pirimidina y compuestos antifolato; inhibidores de topoisomerasa I tales como las camptotecinas; hormonas y análogos hormonales; inhibidores de la vía de transducción de señales; inhibidores de la angiogénesis de tirosina quinasa no receptora; agentes inmunoterapéuticos; agentes proapoptóticos; e inhibidores de la señalización del ciclo celular.

45 Ejemplos de un ingrediente o ingredientes activos adicionales para su uso en combinación o co-administrado con los presentes compuestos inhibidores de FAS son los agentes quimioterapéuticos.

Los agentes anti-microtúbulos o anti-mitóticos son agentes de fase específica activos contra los microtúbulos de células tumorales durante M o la fase de mitosis del ciclo celular. Los ejemplos de agentes anti-microtúbulos incluyen, pero no se limitan a, diterpenoides y alcaloides de la vinca.

50 Los diterpenoides, que se derivan de fuentes naturales, son agentes anticáncer específicos de fase que operan en las fases G₂/M del ciclo celular. Se cree que los diterpenoides estabilizan la subunidad β-tubulina de los microtúbulos, por unión con esta proteína. Parece que a continuación se inhibe el desmontaje de la proteína, la mitosis se detiene y es seguido de la muerte celular. Ejemplos de diterpenoides incluyen, pero no se limitan a, paclitaxel y su análogo docetaxel.

55 Paclitaxel, 5β,20-epoxi-1,2α,4,7β,10β,13α-hexa-hidroxitax-11-en-9-ona 4,10-diacetato-2-benzoato 13-éster con (2R,3S)-N-benzoil-3-fenilisoserina; es un producto natural diterpenoide aislado del tejo del Pacífico *Taxus brevifolia* y está disponible en el mercado como una solución inyectable TAXOL®. Es un miembro de la familia de los taxanos de los terpenos. Fue aislado por primera vez en 1971 por Wani et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 93: 2325. 1971), que caracterizó su estructura por métodos cristalográficos, químicos y de rayos X. Un mecanismo para su actividad se

refiere a la capacidad de paclitaxel para unirse a la tubulina, inhibiendo con ello el crecimiento de células de cáncer. Schiff et al., Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos, 77:1561-1565 (1980); Schiff et al., Nature, 277:665-667 (1979); Kumar, J. Biol. Chem. 256:10435-10441 (1981). Para una revisión de la actividad anticancerígena y síntesis de algunos derivados de paclitaxel ver: DGI Kingston et al., Studies in Organic Chemistry vol. 26, titulado "New trends in Natural Products Chemistry 1986", Attaur-Rahman, PW Le Quesne, editores (Elsevier, Amsterdam, 1986) páginas 219-235.

Paclitaxel ha sido aprobado para uso clínico en el tratamiento de cáncer de ovario refractario en los Estados Unidos (Markman et al., Yale Journal of Biology and Medicine, 64:583, 1991; McGuire et al., Ann Intern. Med, 111:273,1989) y para el tratamiento de cáncer de mama (Holmes et al., J. Nat Cancer Inst., 83:1797, 1991.) es un candidato potencial para el tratamiento de neoplasmas en la piel (Einzig et. al., Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 20:46) y carcinomas de cabeza y cuello (Forastire et al., Sem. Oncol., 20:56, 1990). El compuesto también muestra potencial para el tratamiento de la enfermedad renal policística (Woo et al., Nature, 368:750. 1994), cáncer de pulmón y malaria. El tratamiento de pacientes con paclitaxel produce supresión de la médula ósea (multiple cell lineages, Ignoff, RJ et al., Cancer Chemotherapy Pocket Guide, 1998) relacionado con la duración de la dosificación por encima de una concentración umbral (50 nM) (Kearns, C.M. et al., Seminars in Oncology, 3(6) páginas16-23, 1995).

Docetaxel, éster de N-*terc* butilo de (2R,3S)-N-carboxi-3-fenilisoserina, 13-éster con 5 β -20-epoxi-1,2a,4,7 β ,10 β ,13 α -hexahidroxitax-11-en-9-ona 4-acetato 2-benzoato, trihidrato; está disponible comercialmente como una solución inyectable como TAXOTERE®. Docetaxel está indicado para el tratamiento del cáncer de mama. Docetaxel es un derivado semisintético de paclitaxel *q.v.*, preparado usando un precursor natural, 10-desacetil-bacatina III, extraído de la aguja del árbol tejo europeo. La toxicidad limitante de la dosis de docetaxel es la neutropenia.

Los alcaloides de la vinca son agentes antineoplásicos específicos de fase derivados de la planta de la vinca. Los alcaloides de la vinca actúan en la fase M (mitosis) del ciclo celular uniéndose específicamente a la tubulina. En consecuencia, la molécula de tubulina unida es incapaz de polimerizarse en microtúbulos. Se cree que la mitosis se detiene en la metafase con la siguiente muerte celular. Los ejemplos de alcaloides de la vinca incluyen, pero no se limitan a, vinblastina, vincristina y vinorelbina

La vinblastina, sulfato de vincalécoblastina, está disponible comercialmente como Velban® como una solución inyectable. Aunque, tiene posible indicación como terapia de segunda línea de diversos tumores sólidos, se indica principalmente en el tratamiento de cáncer testicular y diversos linfomas incluyendo la enfermedad de Hodgkin; y linfomas linfocíticos e histiocíticos. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis de la vinblastina.

La vincristina, vincalécoblastina, 22-oxo-, sulfato, está disponible comercialmente como Oncovin® como una solución inyectable. La vincristina está indicada para el tratamiento de leucemias agudas y también ha encontrado uso en regímenes de tratamiento para linfomas malignos de Hodgkin y linfomas malignos no de Hodgkin. La alopecia y los efectos neurológicos son los efectos secundarios más comunes de la vincristina y en menor grado se producen efectos de mielosupresión y de mucositis gastrointestinal.

La vinorelbina, 3',4'-dideshidro-4'-desoxi-C'-norvincalécoblastina [R-(R*,R*)-2,3-dihidrobutanodioato (1:2)(sal)], disponible comercialmente como una solución inyectable de tartrato de vinorelbina (NAVELBINE®), es un alcaloide de la vinca semisintético. La vinorelbina está indicada como un solo agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos, tales como el cisplatino, en el tratamiento de diversos tumores sólidos, particularmente de pulmón de células no pequeñas, de mama avanzado, de cánceres de próstata refractarios a las hormonas. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la vinorelbina.

Los complejos de coordinación de platino son agentes contra el cáncer no específicos de fase, que son interactivos con el ADN. Los complejos de platino entran en las células tumorales, experimentan acuciación y forman intra- e interreticulaciones entre cadenas de ADN causando efectos biológicos adversos para el tumor. Ejemplos de complejos de coordinación de platino incluyen, pero no se limitan a, cisplatino y carboplatino.

El cisplatino, cis-diaminodicloroplatino, está disponible comercialmente como Platinol® como una solución inyectable. El cisplatino está indicado principalmente para el tratamiento de cáncer testicular metastásico y cáncer metastásico de ovario y cáncer de vejiga avanzado. Los efectos secundarios limitantes de la dosis primarios del cisplatino son la nefrotoxicidad, que puede ser controlada por la hidratación y la diuresis, y la ototoxicidad.

El carboplatino, platino, diamina [1,1-ciclobutano-dicarboxilato(2-)-O,O'], está disponible comercialmente como Paraplatin® como una solución inyectable. El carboplatino se indica fundamentalmente como primera y segunda línea de tratamiento de carcinoma de ovario avanzado. La supresión de la médula ósea es la toxicidad limitante de la dosis del carboplatino.

Los agentes alquilantes son agentes contra el cáncer no específicos de fase y son electrófilos fuertes. Típicamente, los agentes alquilantes forman enlaces covalentes, por alquilación, con el ADN a través de restos nucleófilos de la molécula de ADN tales como grupos fosfato, amino, sulfhidrilo, hidroxilo, carboxilo, e imidazolilo. Dicha alquilación altera la función del ácido nucleico conduciendo a la muerte celular. Ejemplos de agentes alquilantes incluyen, pero

no están limitados a, las mostazas nitrogenadas tales como la ciclofosfamida, melfalán y clorambucilo; sulfonatos de alquilo tales como el busulfán; nitrosoureas tales como la carmustina; y triazenos tales como la dacarbazina.

5 La ciclofosfamida, 2-[bis(2-cloroetil)amino]tetrahidro-2H-1,3,2-oxazafosforina 2-óxido monohidrato, está disponible comercialmente como una solución inyectable o comprimidos como CYTOXAN®. La ciclofosfamida está indicada como un agente único o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos, en el tratamiento de linfomas malignos, mieloma múltiple y leucemias. Alopecia, náuseas, vómitos y leucopenia son los efectos secundarios limitantes de la dosis más comunes de la ciclofosfamida.

10 El melfalán, 4-[bis(2-cloroetil)amino]-L-fenilalanina, está disponible comercialmente como una solución inyectable o comprimidos como Alkeran®. El melfalán está indicado para el tratamiento paliativo del mieloma múltiple y carcinoma epitelial no reseccable del ovario. La supresión de la médula ósea es el efecto secundario más común limitante de la dosis del melfalán.

15 El clorambucilo, ácido 4-[bis(2-cloroetil)amino]bencenobutanoico, está disponible comercialmente en forma de comprimidos de Leukeran®. El clorambucilo está indicado para el tratamiento paliativo de la leucemia linfática crónica y los linfomas malignos tales como el linfosarcoma, linfoma folicular gigante, y la enfermedad de Hodgkin. La supresión de la médula ósea es el efecto secundario más común limitante de la dosis del clorambucilo.

El busulfan, 1,4-butanodiol dimetanosulfonato, está disponible comercialmente en forma de comprimidos de Myleran®. El busulfan está indicado para el tratamiento paliativo de la leucemia mielógena crónica. La supresión de la médula ósea es el efecto secundario más común limitante de la dosis del busulfán.

20 La carmustina, 1,3-[bis(2-cloroetil)-1-nitrosourea, está disponible comercialmente como viales individuales de material liofilizado como BiCNU®. La carmustina está indicada para el tratamiento paliativo como agente único o en combinación con otros agentes para los tumores cerebrales, mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin y linfomas no Hodgkin. La mielosupresión retrasada es el efecto secundario más común limitante de la dosis de la carmustina.

25 La dacarbazina, 5-(3,3-dimetil-1-triazeno)imidazol-4-carboxamida, está disponible comercialmente como viales individuales de material como DTIC-Dome®. La dacarbazina está indicada para el tratamiento del melanoma maligno metastásico y en combinación con otros agentes para el tratamiento de segunda línea de la enfermedad de Hodgkin. Náuseas, vómitos, y anorexia son los efectos secundarios limitantes de la dosis más comunes de la dacarbazina.

30 Los antibióticos antineoplásicos son agentes no específicos de fase, que se unen o se intercalan con el ADN. Típicamente, tal acción produce complejos de ADN estables o rotura de cadenas, que altera la función ordinaria de los ácidos nucleicos lo que conduce a la muerte celular. Ejemplos de agentes anti-neoplásicos antibióticos incluyen, pero no están limitados a, las actinomicinas tales como dactinomicina, antroclinas tales como la daunorrubicina y doxorubicina; y bleomicinas.

35 La dactinomicina, también conocida como actinomicina D, está disponible comercialmente en forma inyectable como COSMEGEN®. La dactinomicina está indicada para el tratamiento del tumor de Wilm y rhabdomyosarcoma. Náuseas, vómitos, y anorexia son los efectos secundarios limitantes de la dosis más comunes de la dactinomicina.

40 La daunorrubicina, clorhidrato de (8S-cis-)-8-acetil-10-[(3-amino-2,3,6-tridesoxi- α -L-lixo-hexopiranosil)oxi]-7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12 naftacenodiona, está disponible comercialmente en una forma inyectable liposómica como DaunoXome® o como un inyectable como Cerubidine®. La daunorrubicina está indicada para la inducción de remisión en el tratamiento de la leucemia no linfocítica aguda y sarcoma de Kaposi asociado con VIH avanzado. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la daunorrubicina.

45 La doxorubicina, clorhidrato de (8S,10S)-10-[(3-amino-2,3,6-tridesoxi- α -L-lixo-hexopiranosil)oxi]-8-glicolil,7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12 naftacenodiona, está disponible comercialmente en una forma inyectable como RUBEX® o Adriamicina RDF®. La doxorubicina se indica principalmente para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloblástica aguda, pero también es un componente útil en el tratamiento de algunos tumores sólidos y linfomas. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la doxorubicina.

50 La bleomicina, una mezcla de antibióticos glicopeptídicos citotóxicos aislados de una cepa de *Streptomyces verticillus*, está disponible comercialmente como Blenoxane®. La bleomicina se indica como un tratamiento paliativo, como agente único o en combinación con otros agentes, de carcinoma de células escamosas, linfomas y carcinomas testiculares. Las toxicidades pulmonares y cutáneas son los efectos secundarios limitantes de la dosis más comunes de la bleomicina.

Los inhibidores de la topoisomerasa II incluyen, pero no se limitan a, las epipodofilotoxinas.

Las epipodofilotoxinas son agentes antineoplásicos con especificidad de fase derivados de la planta mandrágora.

Las epipodofilotoxinas típicamente afectan a células en las fases S y G₂ del ciclo celular formando un complejo ternario con la topoisomerasa II y el ADN provocando roturas de la cadena de ADN. Las roturas de la cadena se acumulan y la muerte celular sigue. Ejemplos de epipodofilotoxinas incluyen, pero no se limitan a, etopósido y tenipósido.

- 5 El etopósido, 4'-desmetil-epipodofilotoxina 9[4,6-0-(R)-etilideno-β-D-glucopiranosido], está disponible comercialmente como una solución inyectable o cápsulas como VePesid® y se conoce comúnmente como VP-16. El etopósido está indicado como un agente único o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento del cáncer testicular y cáncer de pulmón de células no pequeñas. La mielosupresión es el efecto secundario más común del etopósido. La incidencia de leucopenia tiende a ser más severa que la trombocitopenia.
- 10 El tenipósido, 4'-desmetil-epipodofilotoxina 9[4,6-0-(R)-tenilideno-β-D-glucopiranosido], está disponible comercialmente como una solución inyectable como Vumon® y se conoce comúnmente como VM-26. El tenipósido está indicado como un agente único o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de la leucemia aguda en niños. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis más común del tenipósido. El tenipósido puede inducir tanto leucopenia como trombocitopenia.
- 15 Agentes neoplásicos antimetabolitos son agentes antineoplásicos con especificidad de fase que actúan en la fase S (síntesis de ADN) del ciclo celular mediante la inhibición de la síntesis de ADN o por inhibición de la síntesis de las bases de purina o de pirimidina y limitando así la síntesis de ADN. Por consiguiente, la fase S no avanza y la muerte celular sigue. Ejemplos de agentes antineoplásicos antimetabolitos incluyen, pero no están limitados al, fluorouracilo, metotrexato, citarabina, mercaptopurina, tioguanina, y gemcitabina.
- 20 El 5-fluorouracilo, 5-fluoro-2,4-(1H,3H) pirimidinadiona, está disponible comercialmente como fluorouracilo. La administración de 5-fluorouracilo conduce a la inhibición de la síntesis de timidilato y es también incorporado tanto en el ARN como ADN. El resultado general es la muerte celular. El 5-fluorouracilo está indicado como un agente único o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de carcinomas de mama, colon, recto, estómago y páncreas. La mielosupresión y la mucositis son efectos secundarios limitantes de la dosis del 5-fluorouracilo. Otros análogos de fluoropirimidina incluyen la 5-fluoro desoxiuridina (floxuridina) y el monofosfato de 5-fluorodesoxiuridina.

La citarabina, 4-amino-1-β-D-arabinofuranosil-2(1H)-pirimidinona, está disponible comercialmente como CYTOSAR-U® y se conoce comúnmente como Ara-C. Se cree que la citarabina muestra especificidad de fase celular específicamente en la fase S mediante la inhibición de la elongación de la cadena de ADN por la incorporación terminal de la citarabina en la cadena creciente de ADN. La citarabina está indicada como un solo agente o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de la leucemia aguda. Otros análogos de citidina incluyen la 5-azacitidina y 2',2'-difluorodesoxicitidina (gemcitabina). La citarabina induce leucopenia, trombocitopenia y mucositis.

35 La mercaptopurina, monohidrato de 1,7-dihidro-6H-purina-6-tiona, está disponible comercialmente como Purinethol®. La mercaptopurina presenta especificidad de fase celular en la fase S inhibiendo la síntesis de ADN por un mecanismo aún no especificado. La mercaptopurina está indicada como un solo agente o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de la leucemia aguda. La mielosupresión y la mucositis gastrointestinal son efectos secundarios de esperar de la mercaptopurina a altas dosis. Un análogo útil de la mercaptopurina es azatioprina.

40 La tioguanina, 2-amino-1,7-dihidro-6H-purina-6-tiona, está disponible comercialmente como Tabloid®. La tioguanina presenta especificidad de fase celular en la fase S inhibiendo la síntesis de ADN por un mecanismo aún no especificado. La tioguanina está indicada como un agente único o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de la leucemia aguda. La mielosupresión, incluyendo leucopenia, trombocitopenia y anemia, es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la administración de tioguanina. Sin embargo se producen efectos secundarios gastrointestinales y pueden ser limitantes de la dosis. Otros análogos de purina incluyen la pentostatina, eritrohidroxinoniladenina, fludarabina fosfato y cladribina.

50 La gemcitabina, monohidrato de 2'-desoxi-2',2'-difluorocitidina (isómero β), está disponible comercialmente como GEMZAR®. La gemcitabina muestra especificidad de fase celular en la fase S y mediante el bloqueo de la progresión de las células a través del límite G1/S. La gemcitabina está indicada en combinación con cisplatino en el tratamiento del cáncer de pulmón no de célula pequeña, localmente avanzado y sola, en el tratamiento de cáncer de páncreas localmente avanzado. La mielosupresión, incluyendo leucopenia, trombocitopenia y anemia, es el efecto secundario limitante de la dosis más común en la administración de gemcitabina.

55 El metotrexato, ácido N-[4[[[2,4-diamino-6-pteridil]metil]metilamino]benzoil]-L-glutámico, está disponible comercialmente como metotrexato sódico. El metotrexato presenta efectos sobre la fase celular específicamente sobre la fase S inhibiendo la síntesis, reparación y/o replicación de ADN, a través de la inhibición de la reductasa de ácido dihidrofólico que es requerida para la síntesis de nucleótidos de purina y timidilato. El metotrexato está indicado como un agente único o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento del

coriocarcinoma, leucemia meníngea, linfoma no Hodgkin y carcinomas de mama, cabeza, cuello, ovario y vejiga. La mielosupresión (leucopenia, trombocitopenia y anemia) y la mucositis son los efectos secundarios esperados de la administración de metotrexato.

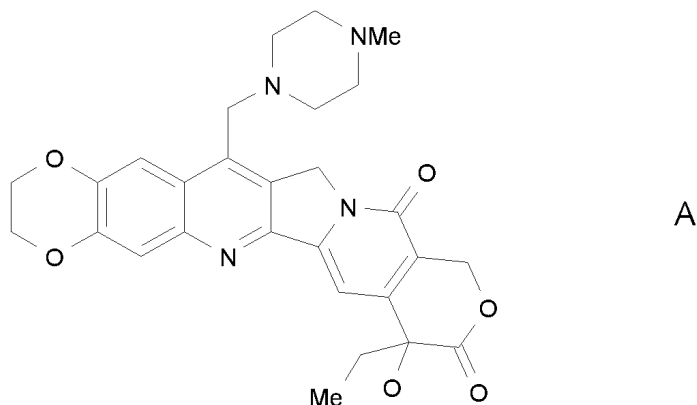
5 Las camptotecinas, incluyendo la camptotecina y derivados de la camptotecina están disponibles o en desarrollo como inhibidores de la topoisomerasa I. Se cree que la actividad citotóxica de las camptotecinas está relacionada con su actividad inhibidora de la topoisomerasa I. Ejemplos de camptotecinas incluyen, pero no se limitan al irinotecan, topotecan, y las diversas formas ópticas de 7-(4-metilpiperazino-metileno)-10,11-etilendioxi-20-

10 El irinotecan HCl, clorhidrato de (4S)-4,11-dietil-4-hidroxi-9-[(4-piperidinopiperidino)carbonilo]-1H-pirano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinolina-3,14(4H,12H)-diona, está disponible comercialmente como CAMPTOSAR® solución inyectable.

15 El irinotecan es un derivado de la camptotecina que se une, junto con su metabolito activo SN-38, al complejo topoisomerasa 1 - ADN. Se cree que la citotoxicidad se produce como resultado de rupturas irreparables en la doble cadena causadas por la interacción del complejo ternario topoisomerasa I: ADN: irinotecan o SN-38 con enzimas de replicación. El irinotecan está indicado para el tratamiento del cáncer metastásico de colon o recto. Los efectos secundarios limitantes de la dosis de irinotecan HCl son la mielosupresión, incluyendo la neutropenia, y efectos gastrointestinales, incluyendo la diarrea.

20 El topotecán HCl, monohidroclorhidrato de (S)-10-[(dimetilamino)metil]-4-etil-4,9-dihidroxi-1H-pirano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinolina-3,14-(4H,12H)-diona, está disponible comercialmente como la solución inyectable Hycamtin®. El topotecán es un derivado de camptotecina que se une al complejo de topoisomerasa I - ADN y previene la religación de roturas de hebra individuales causadas por la topoisomerasa I en respuesta a la tensión torsional de la molécula de ADN. El topotecán está indicado para el tratamiento de segunda línea del carcinoma metastásico de cáncer de pulmón de células pequeñas y de ovario. El efecto secundario limitante de la dosis de topotecan HCl es la mielosupresión, principalmente neutropenia.

25 También de interés, es el derivado de camptotecina de la fórmula A siguiente, actualmente en desarrollo, incluyendo la mezcla racémica (R, S), así como los enantiómeros R y S:



30 conocido por el nombre químico "7-(4-metilpiperazino-metileno)-10,11-etilendioxi-20-(R,S)-camptotecina (mezcla racémica) o "7-(4-metilpiperazino-metileno)-10,11-etilendioxi-20(R)-camptotecina (enantiómero R) o "7-(4-metilpiperazino-metileno)-10,11-etilendioxi-20(S)-camptotecina (enantiómero S). Tal compuesto, así como compuestos relacionados se describen, incluyendo métodos de fabricación, en los documentos de patente de Estados Unidos N° 6.063.923; 5.342.947; 5.559.235; 5.491.237 y la solicitud de patente en espera N° 08/977.217 presentada el 24 de noviembre de 1997.

35 Las hormonas y análogos hormonales son compuestos útiles para el tratamiento de cánceres en los que hay una relación entre la(s) hormona(s) y el crecimiento y/o la falta de crecimiento del cáncer. Ejemplos de hormonas y análogos hormonales útiles en el tratamiento del cáncer incluyen, pero no se limitan a, los adrenocorticoesteroides tales como la prednisona y prednisolona que son útiles en el tratamiento del linfoma maligno y leucemia aguda en niños; la aminoglutetimida y otros inhibidores de la aromatasa tales como el anastrozol, letrozol, vorazol, y exemestano útiles en el tratamiento del carcinoma adrenocortical y carcinoma de mama dependiente de hormonas que contiene receptores de estrógenos; progestinas tales como el acetato de megestrol útiles en el tratamiento del cáncer de mama dependiente de hormonas y carcinoma endometrial; estrógenos, andrógenos y antiandrógenos tales como la flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona y 5 α -reductasas tales como la finasterida y dutasterida, útiles en el tratamiento del carcinoma prostático e hipertrofia prostática benigna; anti-estrógenos tales como el tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno, yodoxifeno, así como moduladores de receptores de

estrógeno selectivos (SERMs), tales como los descritos en los documentos de patente de Estados Unidos N^os. 5.681.835, 5.877.219, y 6.207.716, útiles en el tratamiento del carcinoma de mama dependiente de hormonas y otros cánceres susceptibles; y la hormona liberadora de la gonadotropina (GnRH) y sus análogos que estimulan la liberación de la hormona luteinizante (LH) y/o la hormona estimulante del folículo (FSH) para el tratamiento del carcinoma de próstata, por ejemplo, agonistas y antagonistas de LHRH tales como acetato de goserelina y luproliida.

El letrozol (nombre comercial Femara) es un inhibidor de la aromatasa no esteroideo oral para el tratamiento del cáncer de mama hormonalmente sensible después de la cirugía. Los estrógenos son producidos por la conversión de andrógenos a través de la actividad de la enzima aromatasa. Los estrógenos entonces se unen a un receptor de estrógeno, que hace que las células se dividan. El letrozol impide a la aromatasa producir estrógenos mediante la unión competitiva, reversible al hemo de su unidad de citocromo P450. La acción es específica, y el letrozol no reduce la producción de mineralo- o corticosteroides.

Los inhibidores de la vía de transducción de señales son aquellos inhibidores que bloquean o inhiben un procedimiento químico que evoca un cambio intracelular. Tal como se usa en este documento este cambio es la proliferación o diferenciación celular. Inhibidores de la transducción de señales útiles en la presente invención incluyen inhibidores de las tirosina quinasas receptoras, tirosina quinasas no receptoras, bloqueantes del dominio SH2/SH3, serina/treonina quinasas, fosfatidil inositol-3 quinasas, señalización de mio-inositol, y oncogenes Ras.

Varias proteínas tirosina quinasas catalizan la fosforilación de residuos tirosilo específicos en diversas proteínas implicadas en la regulación del crecimiento celular. Tales proteínas tirosina quinasas se pueden clasificar ampliamente como quinasas receptoras o no receptoras.

Las tirosina quinasas receptoras son proteínas de transmembrana que tienen un dominio de unión a un ligando extracelular, un dominio de transmembrana, y un dominio tirosina quinasa. Las tirosina quinasas receptoras están implicadas en la regulación del crecimiento celular y en general se denominan receptores de factores de crecimiento. La activación inapropiada o incontrolada de muchas de estas quinasas, es decir, la actividad del receptor del factor de crecimiento aberrante de la quinasa, por ejemplo por sobre expresión o mutación, se ha demostrado que resulta en un crecimiento celular incontrolado. Por consiguiente, la actividad aberrante de esas quinasas se ha relacionado con el crecimiento del tejido maligno. En consecuencia, los inhibidores de dichas quinasas podrían proporcionar métodos de tratamiento del cáncer. Los receptores de factores de crecimiento incluyen, por ejemplo, el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFr), receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), erbB2, erbB4, receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR), tirosina quinasa con dominios de homología del factor de crecimiento epidérmico tipo inmunoglobulina (TIE-2), receptor del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF1), factor estimulante de colonias de macrófagos (cfms), BTK, c-kit, cmet, receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), receptores Trk (TrkA, TrkB, y TrkC), receptores de ephrin (EPH), y el protooncogén RET. Varios inhibidores de receptores de crecimiento están en desarrollo e incluyen antagonistas de ligandos, anticuerpos, inhibidores de tirosina quinasa y oligonucleótidos anti-sentido. Receptores del factor de crecimiento y agentes que inhiben la función del receptor del factor de crecimiento se describen, por ejemplo, en Kath, John C., Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10(6):803-818; Shawver et al DDT Vol 2, N^o. 2 febrero de 1997; y Lofts, F. J. et al, "Growth factor receptors as targets", New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy, editores Workman, Paul y Kerr, David, CRC Press 1994, Londres.

Las tirosina quinasas, que no son quinasas receptoras del factor de crecimiento, se denominan tirosina quinasas no receptoras. Las tirosina quinasas no receptoras útiles en la presente invención, que son dianas o posibles dianas de fármacos anticancerígenos, incluyen cSrc, Lck, Fyn, Yes, Jak, cAbl, FAK (quinasa de adhesión focal), tirosina quinasa de Brutons y Bcr- Abl. Tales quinasas no receptoras y agentes que inhiben la función de la tirosina quinasa no receptora se describen en Sinh, S. y Corey, S.J., (1999) Journal of Hematotherapy and Stem Cell Research 8 (5): 465 - 80; y Bolen, J.B., Brugge, J.S., (1997) Annual Review of Immunology. 15: 371-404.

Los bloqueantes del dominio SH2/SH3 son agentes que interrumpen la unión al dominio SH2 o SH3 en una variedad de enzimas o proteínas adaptadoras incluyendo, PI3-K subunidad p85, quinasas de la familia Src, moléculas adaptadoras (Shc, Crk, Nck, Grb2) y Ras-GAP. Los dominios SH2/SH3 como dianas para fármacos contra el cáncer se revisan en Smithgall, T.E. (1995), Journal of Pharmacological and Toxicological Methods. 34(3) 125-32.

Los inhibidores de las serina/treonina quinasas incluyen bloqueadores de la cascada de MAP quinasas que incluyen bloqueadores de Raf quinasas (rafk), quinasas mitógenas o reguladas extracelularmente (MEK), y quinasas reguladas extracelularmente (ERKs); y los bloqueadores de los miembros de la familia de proteína quinasas C incluyendo bloqueadores de PKCs (alfa, beta, gamma, epsilon, mu, lambda, iota, zeta). Familia de quinasas IκB (IκKa, IκKb), familia de quinasas PKB, miembros de la familia de quinasas Akt, y quinasas de receptor beta TGF. Tales serina/treonina quinasas y los inhibidores de las mismas se describen en Yamamoto, T., Taya, S., Kaibuchi, K., (1999), Journal of Biochemistry. 126 (5) 799-803; Brodt, P., Samani, A., y Navab, R. (2000), Biochemical Pharmacology, 60. 1101-1107; Massague, J., Weis-Garcia, F. (1996) Cancer Surveys. 27:41-64; Philip, P.A., y Harris, A.L. (1995), Cancer Treatment and Research. 78: 3-27; Lackey, K. et al Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, (10), 2000, 223-226; documento de patente de Estados Unidos N^o. 6.268.391; y Martinez-Iacaci, L., et al, Int. J. Cancer (2000), 88(1), 44-52.

Los inhibidores de miembros de la familia fosfatidil inositol-3 quinasa incluyendo los bloqueantes de PI3-quinasa, ATM, DNA-PK, y Ku también son útiles en la presente invención. Tales quinastas se analizan en Abraham, R.T. (1996), *Current Opinion in Immunology*. 8 (3) 412-8; Canman, C.E., Lim, D.S. (1998), *Oncogene* 17 (25) 3301-3308; Jackson, S.P. (1997), *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 29 (7): 935-8; y Zhong, H. et al, *Cancer Res*, (2000) 60 (6), 1541-1545.

También son útiles en la presente invención los inhibidores de la señalización de mioinositol tales como los bloqueadores de la fosfolipasa C y análogos de mioinositol. Tales inhibidores de la señal se describen en Powis, G., y Kozikowski A., (1994) *New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy* editores, Paul Workman y David Kerr, CRC Press 1994, Londres.

Otro grupo de inhibidores de la vía de transducción de señales son los inhibidores del Oncogen Ras. Tales inhibidores incluyen inhibidores de la farnesil transferasa, geranyl-geranyl transferasa, y proteasas CAAX así como oligonucleótidos anti-sentido, ribozimas e inmunoterapia. Tales inhibidores han demostrado bloquear la activación de Ras en células que contienen Ras mutante de tipo silvestre, actuando de este modo como agentes antiproliferación. La inhibición del oncogén Ras se discute en Scharovsky, O.G., Rozados, V.R., Gervasoni, S.I. Matar, P. (2000), *Journal of Biomedical Science*. 7(4) 292-8; Ashby, M.N. (1998), *Current Opinion in Lipidology*. 9 (2) 99 - 102; y Bennett, C.F. y Cowser, L.M. *Biochim. Biophys. Acta*, (1999) 1489(1): 19-30.

Como se mencionó anteriormente, los anticuerpos antagonistas a la unión del ligando a la quinasa receptora también pueden servir como inhibidores de la transducción de señales. Este grupo de inhibidores de la vía de transducción de señales incluye el uso de anticuerpos humanizados para el dominio de unión al ligando extracelular de las tirosina quinastas receptoras. Por ejemplo el anticuerpo específico Imclone C225 EGFR (véase Green, M.C. et al, *Monoclonal Antibody Therapy for Solid Tumors*, *Cancer Treat Rev.*, (2000), 26(4), 269-286); Herceptin® anticuerpo erbB2 (véase *Tyrosine Kinase Signalling in Breast Cancer: erbB Family Receptor Tyrosine Kinases*, *Breast Cancer Res.*, 2000, 2(3), 176-183.); y el anticuerpo específico 2CB VEGFR2 (véase Brekken, R.A. et al, *Selective Inhibition of VEGFR2 Activity by a monoclonal Anti-VEGFA antibody blocks tumor growth in mice*, *Cancer Res*. (2000) 60, 5117-5124).

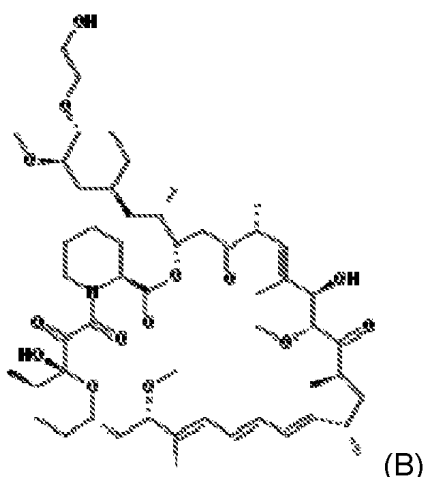
Los Inhibidores de la angiogénesis de quinastas no receptoras también pueden encontrar uso en la presente invención. Los inhibidores de la angiogénesis relacionados con VEGFR y TIE2 se han analizado anteriormente con respecto a los inhibidores de la señal de transducción (ambos receptores son tirosina quinastas receptoras). La angiogénesis en general está vinculada a la señalización de erbB2/EGFR ya que los inhibidores de erbB2 y EGFR han demostrado inhibir la angiogénesis, principalmente la expresión de VEGF. Así, la combinación de un inhibidor de erbB2/EGFR con un inhibidor de la angiogénesis tiene sentido. En consecuencia, los inhibidores de tirosina quinastas no receptoras se pueden utilizar en combinación con los inhibidores de EGFR/erbB2 de la presente invención. Por ejemplo, los anticuerpos anti-VEGF, que no reconocen VEGFR (la tirosina quinasa receptora), pero se unen al ligando; inhibidores de moléculas pequeñas de integrina ($\alpha_v \beta_3$) que inhibirán la angiogénesis; la endostatina y angiostatina (no RTK) también pueden resultar útiles en combinación con los inhibidores de la familia erb descritos. (Véase Bruns CJ et al (2000), *Cancer Res*, 60: 2926-2935; Schreiber AB, Winkler ME, y Derynck R. (1986), *Science*, 232: 1250-1253; Yen L et al (2000), *Oncogene* 19: 3460-3469).

El pazopanib comercialmente disponible como Votrient® es un inhibidor de tirosina quinasa (TKI). El pazopanib se presenta como la sal de clorhidrato, con el nombre químico 5-[[4-[(2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)metilamino]-2-pirimidinil]amino]-2-metilbencenosulfonamida monoclóhidrato. Pazopanib está aprobado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales.

Bevacizumab que está disponible comercialmente como AVASTIN® es un anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea VEGF-A. AVASTIN® es la forma aprobada de tratamiento de diversos tipos de cáncer incluyendo el colorrectal, de pulmón, mama, riñón y los glioblastomas.

Los inhibidores de mTOR incluyen, pero no se limitan a la rapamicina (FK506) y análogos, RAD001 o everolimus (Afinitor), CCI-779 o temsirolimus, AP23573, AZD8055, WYE-354, WYE-600, WYE-687 y Pp121.

Everolimus se vende como Afinitor® por Novartis y es el 40-O-(2-hidroxi)etil derivado de sirolimus y funciona de manera similar a sirolimus como un inhibidor de mTOR (objetivo de rapamicina en células de mamífero). Actualmente se utiliza como un inmunosupresor para prevenir el rechazo de trasplantes de órganos y tratamiento del cáncer de células renales. También se ha llevado a cabo mucha investigación sobre everolimus y otros inhibidores de mTOR para su uso en un número de cánceres. Tiene la siguiente estructura química (fórmula B) y nombre químico:



dihidroxi-12-[(2*R*)-1-[(1*S*,3*R*,4*R*)-4-(2-hidroxi-3-metoxiciclohexil)propan-2-il]-19,30-dimetoxi-15,17,21,23,29,35-hexametil-11,36-dioxa-4-azatriciclo[30.3.1.0^{4,9}]hexatriaconta-16,24,26,28-tetraeno-2,3,10,14,20-pentona.

5 El bexaroteno se vende como Targretin® y es un miembro de una subclase de retinoides que activan selectivamente los receptores de retinoides X (RXRs). Estos receptores de retinoides tienen actividad biológica distinta de la de los receptores del ácido retinoico (RARs). El nombre químico es ácido 4-[1-(5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftalenil)etenil]benzoico. Bexaroteno se usa para tratar el linfoma cutáneo de células T (CTCL, un tipo de cáncer de piel) en personas cuya enfermedad no podría tratarse por lo menos con éxito con otra medicación.

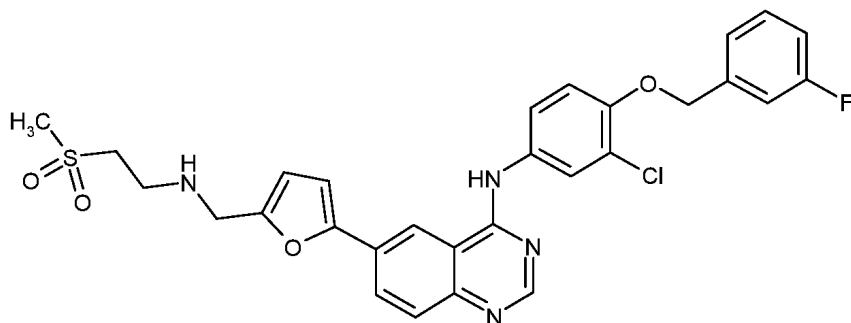
10 Sorafenib comercializado como Nexavar pertenece a una clase de medicamentos llamados inhibidores de multiquinasa. Su nombre químico es 4-[4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoilamino]fenoxi]-*N*-metil-piridina-2-carboxamida. Sorafenib se utiliza para tratar el carcinoma avanzado de células renales (un tipo de cáncer que comienza en los riñones). Sorafenib también se utiliza para tratar el carcinoma hepatocelular no resecable (un tipo de cáncer de hígado que no puede ser tratado con cirugía).

15 Los agentes usados en regímenes inmunoterapéuticos también pueden ser útiles en combinación con los compuestos de la presente invención. Hay un número de estrategias inmunológicas para generar una respuesta inmune contra erbB2 o EGFR. Estas estrategias están generalmente en el ámbito de las vacunas tumorales. La eficacia de los enfoques inmunológicos se puede mejorar en gran medida a través de la inhibición combinada de las vías de señalización erbB2/EGFR utilizando un inhibidor de molécula pequeña. La discusión de la aproximación de vacuna inmunológica/tumoral contra erbB2/EGFR se encuentra en Reilly RT et al. (2000), Cancer Res. 60: 3569-3576; y Chen Y, Hu D, Eling DJ, Robbins J, y Kipps TJ. (1998), Cancer Res. 58: 1965-1971.

20

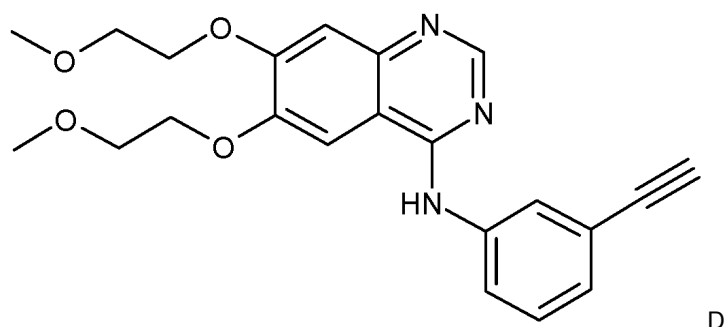
Los ejemplos de inhibidores de erbB incluyen lapatinib, erlotinib, y gefitinib. Lapatinib, *N*-(3-cloro-4-[[3-fluorofenil]metil]oxi]fenil)-6-[5-[[2-(metilsulfonyl)etil]amino]metil]-2-furanil]-4-quinazolinamina (representado por la Fórmula C, tal como se ilustra), es un inhibidor potente dual de erbB-1 de molécula pequeña por vía oral, y erbB-2 (EGFR y HER2) tirosina quinasa que está aprobado en combinación con capecitabina para el tratamiento del

25



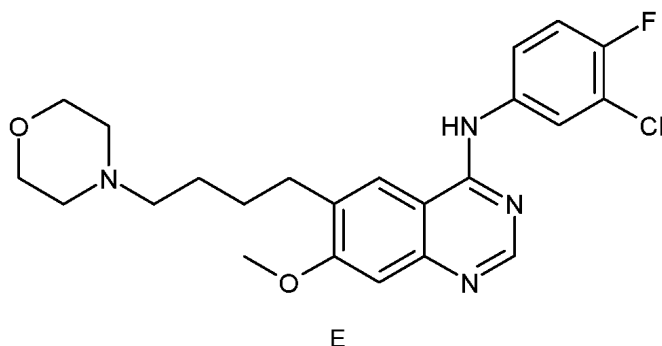
C

Erlotinib, *N*-3-etinilfenil)-6,7-bis[[2-(metiloxi)etil]oxi]-4-quinazolinamina comercialmente disponible bajo la marca registrada Tarceva) está representado por la fórmula D, como se ilustra:



La base libre y la sal HCl de erlotinib se pueden preparar, por ejemplo, según el documento de patente de los Estados Unidos US 5.747.498, Ejemplo 20.

5 Gefitinib, 4-quinazolinamina,N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-[3-4-morfolin)propoxi] está representado por la Fórmula E, como se ilustra:



10 Gefitinib, que está disponible comercialmente bajo el nombre comercial IRESSA® (Astra-Zeneca) es un inhibidor de erbB-1 que se indica como monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico después del fracaso de ambas quimioterapias basadas en platino y docetaxel. La base libre, sales de HCl, y sales de diHCl de gefitinib se pueden preparar según los procedimientos de la solicitud de Patente Internacional N° PCT/GB96/00961, presentada el 23 de abril de 1996, y publicada como el documento de patente internacional WO 96/33980 del 31 de octubre, 1996.

15 Trastuzumab (HERCEPTIN®) es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une al receptor HER2. Su indicación original es para el cáncer de mama HER2 positivo.

Cetuximab (Erbix®) es un anticuerpo humano de ratón quimérico que inhibe el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

20 Pertuzumab (también denominado 2C4, nombre comercial Omnitarg) es un anticuerpo monoclonal. El primero de su clase en una línea de agentes llamados "inhibidores de dimerización HER". Mediante la unión a HER2, inhibe la dimerización de HER2 con otros receptores HER, lo que se cree origina un crecimiento del tumor más lento. Pertuzumab se describe en el documento de patente internacional WO01/00245 publicado el 4 de enero de 2001.

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico que se vende como RITUXAN® y Mabthera®. Rituximab se une a CD20 en las células B y causa apoptosis de las células. Rituximab se administra por vía intravenosa y está aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide y linfoma no Hodgkin de células B.

25 Ofatumumab es un anticuerpo monoclonal totalmente humano que se vende como Arzerra®. Ofatumumab se une a CD20 en las células B y se usa para tratar la leucemia linfocítica crónica (CLL, un tipo de cáncer de las células blancas de la sangre) en adultos que son refractarios al tratamiento con fludarabina (Fludara) y alemtuzumab (Campath).

30 Los agentes usados en regímenes proapoptóticos (por ejemplo, oligonucleótidos antisentido Bcl-2) también se pueden usar en la combinación de la presente invención. Los miembros de la familia Bcl-2 de proteínas bloquean la apoptosis. Por lo tanto, la regulación positiva de bcl-2 se ha relacionado con quimio-resistencia. Los estudios han demostrado que el factor de crecimiento epidérmico (EGF) estimula miembros antiapoptóticos de la familia Bcl-2 (es decir, mcl-1). Por lo tanto, las estrategias diseñadas para regular a la baja la expresión de Bcl-2 en tumores han demostrado beneficio clínico y están ahora en ensayos de Fase II/III, principalmente, el oligonucleótido antisentido Genta G3139 de Bcl-2. Tales estrategias proapoptóticas que usan la estrategia de oligonucleótidos antisentido para
35 Bcl-2 se analizan en Water JS et al. (2000), J. Clin. Oncol. 18: 1812-1823; y Kitada S et al. (1994), Antisense Res.

Dev. 4: 71-79.

5 Los inhibidores de la señalización del ciclo celular inhiben moléculas implicadas en el control del ciclo celular. Una familia de proteína quinasas llamada quinasas dependientes de ciclina (CDKs) y su interacción con una familia de proteínas denominadas ciclinas controla la progresión a través del ciclo celular eucariota. La activación e inactivación coordinadas de diferentes complejos de ciclina/CDK es necesaria para la progresión normal a través del ciclo celular. Varios inhibidores de la señalización del ciclo celular están en desarrollo. Por ejemplo, ejemplos de quinasas dependientes de ciclina, incluyendo CDK2, CDK4, y CDK6 e inhibidores para las mismas se describen en, por ejemplo, Rosania et al, Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10(2): 215-230.

10 En una forma de realización, el método de tratamiento del cáncer de la invención reivindicada incluye la co-administración de un compuesto de la invención y/o una sal, hidrato, solvato o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable y al menos un agente antineoplásico, tal como uno seleccionado del grupo que consiste en agentes anti-microtúbulos, complejos de coordinación de platino, agentes alquilantes, agentes antibióticos, inhibidores de la topoisomerasa II, antimetabolitos, inhibidores de la topoisomerasa I, hormonas y análogos hormonales, inhibidores de la ruta de transducción de señales, inhibidores de la angiogénesis de tirosina quinasas no receptoras, agentes inmunoterapéuticos, agentes proapoptóticos, e inhibidores de la señalización del ciclo celular.

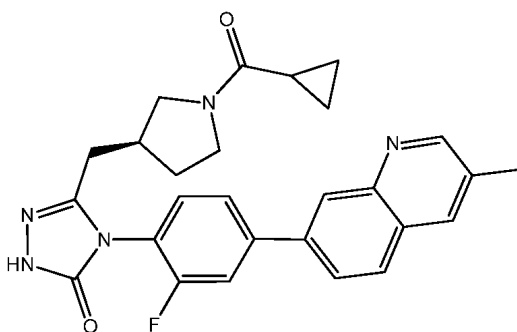
Parte experimental

Preparación

20 Los derivados descritos en este documento se prepararon por los métodos generales descritos en los documentos de patente internacional WO2011/103546A1, incorporado aquí como referencia en su totalidad, y se describen en detalle a continuación.

Ejemplo 1

(S)-3-((1-(ciclopropanocarbonil)pirrolidin-3-il)metil)-4-(2-fluoro-4-(3-metilquinolin-7-ilfenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona



25 a) (3S)-3-[2-(etiloxi)-2-oxoetil]-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

30 Se añadió a un matraz de fondo redondo de 2 litros que contenía ácido ((3S)-1-[[1,1-dimetiletil]oxi]carbonil)-3-pirrolidinil)acético (97,0 g, 423 mmoles) y éter dietílico (800 ml) hidrocloreto de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*'-etilcarbodiimida (89,0 g, 465 mmoles), 4-dimetilaminopiridina (5,17 g, 42,3 mmoles), y etanol (54,0 ml, 931 mmoles). El matraz de reacción estaba equipado con un agitador de cabeza y la mezcla de reacción blanca se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El análisis de una alícuota por LCMS indicó que la reacción había procedido hasta la finalización. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación de 2 litros. El precipitado residual en el matraz se disolvió con NaHSO₄ 1N acuoso y se añadió al embudo de separación. La capa acuosa se separó y la capa orgánica se lavó con NaHSO₄ 1N acuoso, bicarbonato de sodio acuoso saturado, y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró *al vacío* para proporcionar el compuesto del título como un gel de color amarillo claro (96,6 g) que se llevó adelante sin purificación. MS(ES)⁺ m/e 258,0 [M+H]⁺.

b) (3S)-3-(2-hidrazino-2-oxoetil)-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

40 Se añadió a un matraz de fondo redondo de 2 litros que contenía el producto en bruto 1,1-dimetiletil (3S)-3-[(2-etiloxi)2-oxoetil]-1-pirrolidincarboxilato (96,2 g) y etanol (700 ml) monohidrato de hidrazina (65% en peso, 100 ml). El matraz de reacción estaba equipado con un agitador de cabeza y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 75° C. El análisis de una alícuota por LCMS indicó cerca de la conversión completa del material de partida al producto deseado. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se concentró *al vacío*, y se formó el azeótropo con etanol (500 ml). El gel resultante se diluyó con diclorometano (500 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró *al vacío* para proporcionar el compuesto del título en forma de un gel claro (98,7 g) que se llevó adelante sin purificación. MS(ES)⁺ m/e 244,1 [M+H]⁺.

c) (3S)-3-[2-(2-[[4-(4-bromo-2-fluorofenil)amino]carbonil]hidrazino)-2-oxoetil]-1-pirrolidin-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

Se añadió a un matraz de fondo redondo de 2 litros que contenía el producto en bruto 1,1-dimetiletil (3S)-3-(2-hidrazino-2-oxoetil)-1-pirrolidincarboxilato (98,7g) en diclorometano (400 ml) una solución de 4-bromo-2-fluoro-1-isocianatobenceno (88,0 g, 406 mmoles) en diclorometano (400 ml). El matraz de reacción estaba equipado con un agitador de cabeza y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, momento en que la solución transparente se había convertido en una suspensión blanca lechosa. El precipitado sólido se recogió mediante filtración por gravedad, se lavó con diclorometano frío (2x50 ml) y se secó en un horno de vacío (50° C) durante la noche para proporcionar el compuesto del título como un sólido puro, blanco, (167,4 g, 86% en los 3 pasos). MS(ES)+ m/e 459,2, 461,1 [M+H]⁺.

10 d) (3S)-3-[[4-(4-bromo-2-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]metil]-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

Se añadió a un matraz de fondo redondo de 2 litros que contenía 1,1-dimetiletil (3S)-3-[2-(2-[[4-(4-bromo-2-fluorofenil)amino]carbonil]hidrazino)-2-oxoetil]-1-pirrolidincarboxilato (25,0 g, 54,4 mmoles), carbonato de potasio (40,0 g, 289 mmoles), agua (1000 ml), y 1-propanol (100 ml). Se unió un condensador de reflujo con un burbujeador de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó a 140° C durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, y se concentró *al vacío*. El residuo se recogió en NaOH 1N acuoso (125 ml). Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (6,0 g, 28 mmoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. El análisis de una alícuota por LCMS indicó que la reacción había progresado hasta 70% de la finalización. La adición de más dicarbonato de di-terc-butilo (2,0 g, 9,3 mmoles) permitió que la reacción progresara a >95% de la finalización, con una pequeña cantidad observada (<5%) de material bis-prottegido (Pm=540). La reacción se ajustó a pH = 6-7 con la adición de HCl 1N acuoso. La reacción se transfirió a un embudo de separación y se lavó con acetato de etilo (2x200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *al vacío*. La purificación del residuo por cromatografía en gel de sílice (0-10% de metanol: diclorometano) proporcionó el compuesto del título (12,2 g, 48%). MS(ES)+ m/e 440,8, 442,8 [M+H]⁺.

25 e) 4-(4-bromo-2-fluorofenil)-5-[[3-(1-(ciclopropilcarbonil)-3-pirrolidinil)metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona.

Se añadió a un matraz de fondo redondo de 1 litro que contenía 1,1-dimetiletil (3S)-3-[[4-(4-bromo-2-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]metil]-1-pirrolidincarboxilato (26,5 g, 60,1 mmoles), HCl 4N en dioxano (100 ml, 400 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se concentró *al vacío*. Se añadió diclorometano (300 ml) al matraz y la solución se enfrió con un baño de hielo. Se añadió N,N-diisopropiletilamina (42,0 ml, 240 mmoles) al matraz. Cloruro de ciclopropanocarbonilo (5,00 ml, 54,6 mmoles) en diclorometano (50 ml) se añadió después al matraz a través de un embudo de adición. Después de 2 horas, el análisis de una alícuota por LCMS indicó que la reacción había progresado ~80%. Al mismo tiempo que la temperatura de la mezcla de reacción se mantenía a 0° C, se añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo (1,00 ml, 10,9 mmoles) en diclorometano (20 ml) mediante un embudo de adición. Después de 1 hora, el análisis de una alícuota por LCMS indicó que la reacción había progresado ~97%. Se añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo (0,200 ml, 2,18 mmoles) en diclorometano (5 ml) mediante una pipeta. Después de 1 hora, el análisis de una alícuota por LCMS indicó que la reacción había progresado hasta su finalización. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (200 ml) y se transfirió a un embudo de separación. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, y NH₄Cl acuoso saturado y después se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró *al vacío*. La purificación del residuo por cromatografía en gel de sílice (0-10% de metanol:acetato de etilo) proporcionó el producto del título (16,5 g, 67%). MS(ES)+ m/e 409,0, 410,9 [M+H]⁺.

f) 7-bromo-3-metilquinolina

Una solución de KOH (5,61 g, 100 mmoles) disuelto en etanol (50 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de 2-amino-4-bromobenzaldehído (60,6 g, 303 mmoles) y propionaldehído (17,6 g, 303 mmoles) en etanol absoluto (200 ml) bajo nitrógeno. La mezcla se calentó a reflujo, y después se mantuvo a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró para eliminar el etanol, a continuación, se añadió agua y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron *al vacío*. El material en bruto se trituró con éter dietílico para proporcionar el producto del título (48,6 g, 219 mmoles, 72% de rendimiento) como un sólido de color marrón claro. MS(ES) m/e 221,9, 223,9 [M+H]⁺ (patrón de bromo).

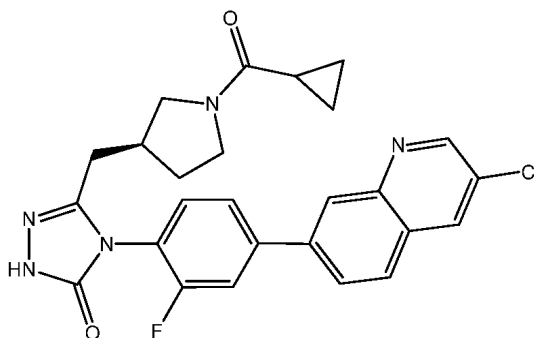
g) (S)-3-((1-(ciclopropanocarbonil)pirrolidin-3-il)metil)-4-(2-fluoro-4-(3-metilquinolin-7-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona

Se cargó un vial de 10 ml para microondas con (S)-4-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-((1-(ciclopropanocarbonil)pirrolidin-3-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (150 mg, 0,367 mmoles), acetato de potasio (150 mg, 1,53 mmoles), bis(pinacolato)diboro (100 mg, 0,394 mmoles), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (50 mg, 0,061 mmoles), y 1,4-dioxano (4 ml). El vial se tapó, se purgó con nitrógeno, y se agitó a 100° C durante 16 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente. El análisis de una alícuota mediante LCMS visualizó el éster de boronato deseado (Pm = 456) junto con el ácido borónico intermedio correspondiente (Pm=374). Se añadió al vial 7-bromo-3-metilquinolina

- (90 mg, 0,405 mmoles) y carbonato de potasio 2M acuoso (2,00 ml). El vial se tapó, se purgó con nitrógeno, y se agitó a 100° C. Después de 1 hora, la solución se enfrió a temperatura ambiente. La capa de dioxano se decantó mediante una pipeta y se colocó en un embudo de separación. Los compuestos orgánicos se extrajeron usando acetato de etilo (40 ml) y agua (20 ml). La capa de acetato de etilo se eliminó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1x), se secaron sobre sulfato de sodio y aproximadamente 60 mg de resina Silicycle Si-tiol, se filtraron y se concentraron *al vacío*. La purificación del residuo por cromatografía en gel de sílice (0-10% metanol: diclorometano) proporcionó el compuesto del título (61 mg, 35% de rendimiento). MS(ES)+ m/e 472,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 2

- 10 (S)-4-(4-(3-cloroquinolin-7-il)-2-fluorofenil)-3-((1-(ciclopropanocarbonil)pirrolidin-3-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona



a) 7-bromo-3-cloroquinolina

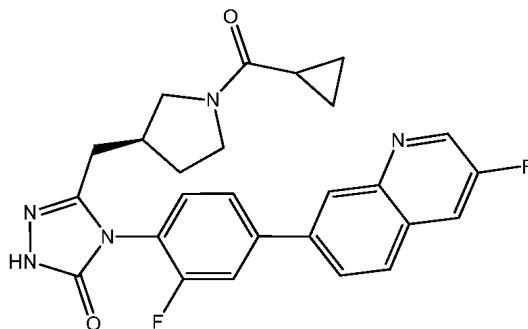
- Una mezcla de 2-cloro-1,1-dietoxietano (4,50 ml, 30,0 mmoles), 2-amino-4-bromobenzaldehído (3,00 g, 15,0 mmoles), y ácido p-toluenosulfónico monohidrato (0,285 g, 1,500 mmoles) en tolueno (50 ml) se calentó a 110° C durante 3 horas utilizando una trampa Dean/Stark. Después, el disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre acetato de etilo y NaHCO₃ acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se evaporaron sobre gel de sílice y se purificaron por cromatografía ultrarrápida (20-50% de diclorometano/hexanos) para dar el producto del título (1,97 g, 8,12 mmoles, 54% de rendimiento) como un sólido de color amarillo. MS(ES+) m/e 241,8/243,8 patrón de Br [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,85 (dd, J = 8,84, 2,02 Hz, 1 H) 7,98 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 8,29 (d, J = 1,77 Hz, 1 H) 8,65 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 8,94 (d, J = 2,53 Hz, 1 H).

b) (S)-4-(4-(3-cloroquinolin-7-il)-2-fluorofenil)-3-((1-(ciclopropanocarbonil)pirrolidin-3-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona

- 25 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1g con 7-bromo-3-cloroquinolina (1,01 eq) proporcionó el compuesto del título (56 mg, 31%). MS(ES)+ m/e 492,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 3

(S)-3-((1-(ciclopropanocarbonil)pirrolidin-3-il)metil)-4-(2-fluoro-4(3-fluoroquinolin-7-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona



a) 2-(7-bromoquinolin-3-il)isoindolin-1,3-diona

- 30 Se calentó a reflujo una mezcla de 2-(2,2-dietoxietil)isoindolin-1,3-diona (3,16 g, 12,00 mmoles), 2-amino-4-bromobenzaldehído (2 g, 10,00 mmoles) y ácido p-toluenosulfónico monohidrato (1,902 g, 10,00 mmoles) en tolueno (60 ml) usando un aparato Dean-Stark durante la noche. Un sólido muy oscuro/ negro precipitó durante la noche y se recogió, se lavó con tolueno y hexanos, y luego se disolvió en cloroformo fortificado con DMF. La mezcla se lavó

con solución de NaHCO₃ acuoso (2x), asegurándose de que cualquier precipitado se disolvía en cloroformo adicional durante la separación. La capa orgánica se secó (sulfato de sodio) y se evaporó sobre gel de sílice. La purificación por cromatografía ultra rápida (0-2% de metanol en diclorometano) proporcionó el compuesto del título (1,6 g, 45%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,05 (d, 1 H), 8,57 (d, *J*=2,3 Hz, 1 H), 8,35 (d, *J*=1,8 Hz, 1 H), 8,11 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H), 8,09 - 8,02 (m, 2 H), 8,02-7,93 (m, 2 H), 7,87 (dd, *J*=1,9, 8,7 Hz, 1 H).

b) 7-bromoquinolin-3-amina

Una suspensión de 2-(7-bromoquinolin-3-il)isoindolin-1,3-diona (10 g, 28,3 mmoles) en etanol (200 ml) se trató con hidrazina (1,777 ml, 56,6 mmoles) y se calentó a continuación a reflujo durante 1 hora. La mezcla se dejó enfriar, se recogió el precipitado y se lavó con un poco de etanol, y el filtrado se evaporó hasta un sólido de color gris. El sólido aislado se disolvió en etanol caliente y se adsorbió sobre gel de sílice. La purificación del sólido por cromatografía en gel de sílice (50-100% de acetato de etilo/hexanos) proporcionó el compuesto del título (3,5 g, 56%). ¹HRMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 5,83 (s, 2 H) 7,14 (d, *J*=2,53 Hz, 1 H) 7,49 (dd, *J*=8,84, 2,02 Hz, 1 H) 7,54-7,65 (m, 1 H) 7,94 (d, *J*=1,77 Hz, 1 H) 8,46 (d, *J*=2,78 Hz, 1 H).

c) 7-bromo-3-fluoroquinolina

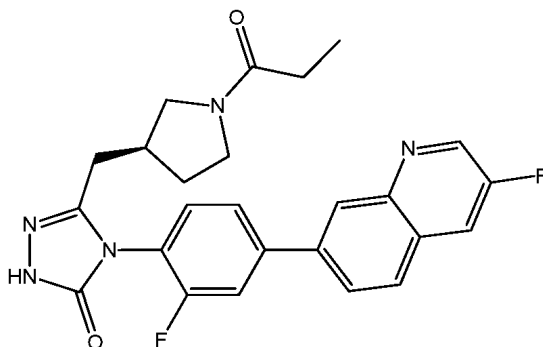
Se añadió a un matraz de fondo redondo de 100 ml que contenía una solución de 7-bromoquinolin-3-amina (2,00 g, 8,97 mmoles) en clorobenceno, (20 ml) de trifluoruro de boro dihidrato (0,900 ml, 13,6 mmoles) gota a gota mediante una jeringa. La solución se agitó en atmósfera de nitrógeno a medida que la temperatura del matraz se elevaba a 50° C. Se añadió nitrito de *tert*-butilo (1,185 ml, 8,97 mmoles) lentamente gota a gota (durante 15 minutos) a la mezcla de reacción a través de un embudo de adición. La temperatura del matraz se elevó a 100° C y la mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se vertió en un matraz que contenía hielo y solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (~100 ml). El matraz de reacción se lavó con cloroformo y diclorometano y los lavados orgánicos (~100 ml) se transfirieron a un embudo de separación junto con la capa acuosa. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se lavó con cloroformo (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron *al vacío*. La purificación del residuo por cromatografía en gel de sílice (20-50% de diclorometano: hexanos) proporcionó el compuesto del título (731 mg, 36%). MS(ES)+ *m/e* 227,9 [M+H]⁺.

d) (S)-3-((1-(ciclopropanocarbonil)pirrolidin-3-il)metil)-4-(2-fluoro-4-(3-fluoroquinolin-7-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1g con 7-bromo-3-fluoroquinolina (0,9 equivalentes) se proporcionó el compuesto del título como un sólido blanquecino (40 mg, 34%). En lugar de un tratamiento acuoso, la capa de dioxano decantada se absorbió directamente sobre una almohadilla de gel de sílice. La cromatografía en gel de sílice (0-10% de metanol:diclorometano) y HPLC de fase inversa (10-80% de acetonitrilo/agua + 0,1% NH₄OH) fueron ambos utilizados en la purificación de este compuesto. MS(ES)+ *m/e* 475,8 [M+H]⁺.

Ejemplo 4

(S)-4-(2-fluoro-4-(3-fluoroquinolin-7-il)fenil)-3-((1-propionilpirrolidin-3-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona



a) (3S)-3-[2-(etiloxi)-2-oxoetil]-1-pirrolidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo

Se añadió a un matraz de fondo redondo de 1 litro ácido ((3S)-1-[[1,1-dimetiletil]oxi]carbonil)-3-pirrolidinil)acético (20 g, 87 mmoles) y éter dietílico (200 ml). La solución se agitó durante 1 minuto y, a continuación, se añadió clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida, (18 g, 94 mmoles), 4-dimetilaminopiridina (1,00 g, 8,19 mmoles), y etanol (11 ml, 188 mmoles). Un burbujeador de nitrógeno se unió al matraz y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Éter dietílico (200 ml) y agua (200 ml) se añadieron a la mezcla, y una vez que el precipitado sólido se disolvió, el contenido del matraz se vertió en un embudo de separación. La capa acuosa se separó y la capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de NH₄Cl, bicarbonato de sodio saturado, y después con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró *al vacío* para

proporcionar el compuesto del título (19,1 g) que se llevó adelante sin purificación. MS(ES)+ m/e 257,8 [M+H]⁺.

b) [(3S)-1-propanoil-3-pirrolidinil]acetato de etilo

5 A un matraz de fondo redondo de 500 ml que contenía (3S)-3-[2-(etiloxi)-2-oxoetil]-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (19,1 g) se añadió lentamente HCl 4M en dioxano (100 ml, 400 mmoles). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, la solución se concentró *al vacío* para dar un sólido beige. El sólido se suspendió en diclorometano (DCM) (300 ml) y se trató con *N,N*-diisopropiletilamina (25,9 ml, 148 mmoles) mientras se agitaba a temperatura ambiente. Se añadió a la solución amarilla resultante cloruro de propanoil gota a gota (6,87 g, 74,2 mmoles). La reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, en este punto el análisis de una parte alícuota por LCMS indicó que la reacción había procedido hasta la finalización. La solución se diluyó con DCM (500 ml) y se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (400 ml), solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (400 ml), y salmuera (400 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró a sequedad *al vacío* para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (16 g), que se llevó adelante sin purificación. MS(ES)+ m/e 213,9 [M+H]⁺.

c) 2-[(3S)-1-propanoil-3-pirrolidinil]acetohidrazida

15 A un matraz de fondo redondo de 1 litro que contenía [(3S)-1-propanoil-3-pirrolidinil] acetato de etilo (16 g) se añadió etanol (100 ml) y monohidrato de hidrazina (70 ml, 940 mmoles). Un condensador de reflujo con un burbujeador de nitrógeno se unió al matraz. El matraz se colocó en un baño de aceite y se calentó a 80° C con agitación durante la noche. El análisis de una alícuota por LCMS indicó que la reacción había procedido hasta la finalización. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a vacío, y se destiló azeotrópicamente con etanol (5x100 ml). El aceite resultante se diluyó con DCM (300 ml) y se pasó a través de un tapón de sulfato de magnesio. El sulfato de magnesio se lavó con DCM (300 ml). El filtrado combinado se concentró *al vacío* para proporcionar el compuesto del título como un aceite transparente (15 g) que se llevó adelante sin purificación. MS(ES)+ m/e 199,9 [M+H]⁺.

d) N-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-[(3S)-1-propanoil-3-pirrolidinil]acetil}hidrazincarboxamida

25 A un matraz de fondo redondo de 1 litro que contenía 2-[(3S)-1-propanoil-3-pirrolidinil]acetohidrazida (15 g) en bruto en diclorometano (100 ml) se añadió 4-bromo-2-fluorofenilisocianato (16,2 g, 75,0 mmoles) gota a gota mediante una pipeta. Se usó diclorometano (60 ml) adicional para enjuagar el vial que contenía el isocianato y después se añadió al matraz de reacción. La solución se convirtió en un precipitado blanco mientras se agitaba en el intervalo de 10 minutos. El matraz se colocó bajo un burbujeador de nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 horas, el precipitado blanco se había incrementado de tal manera que la agitación fue difícil. El análisis de una alícuota por LCMS indicó que no había hidrazida de partida. La solución se concentró *al vacío*. El sólido se lavó con hexanos (500 ml), se filtró y se secó *al vacío* durante 48 horas para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (30,5 g), que se llevó adelante sin purificación. MS(ES)+ m/e 414,9, 416,9 [M+H]⁺.

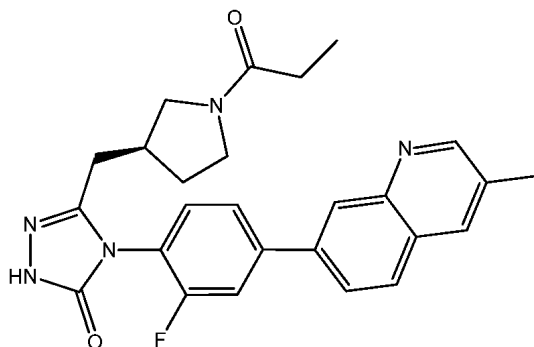
e) 4-(4-bromo-2-fluorofenil)-5-[(3S)-1-propanoil-3-pirrolidinil]metil}-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

35 A un matraz de fondo redondo de 2 litros que contenía N-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-[(3S)-1-propanoil-3-pirrolidinil]acetil}hidrazinacarboxamida (30,5 g) en bruto y carbonato de potasio (51 g, 370 mmoles) se añadió agua (1000 ml) y 1-propanol (100 ml). Se unió un condensador de reflujo con un burbujeador de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó a 140° C. Después de 16 horas, la mezcla de reacción se enfrió y después se filtró. El filtrado se ajustó a pH = 6-7 con la adición de HC acuoso 1N. El producto deseado se extrajo de la capa acuosa con diclorometano (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *al vacío*. La purificación del residuo por cromatografía en gel de sílice (0-10% de metanol:acetato de etilo) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (12 g, 34% en los 5 pasos). MS(ES)+ m/e 396,7, 398,9 [M+H]⁺.

f) (S)-4-(2-fluoro-4-(3-fluoroquinolin-7-il)fenil)-3-((1-propionilpirrolidin-3-il)metil)-1H-1,2,4 triazol-5(4H)-ona

45 Se añadió a un vial para microondas de 10 ml 7-bromo-3-fluoroquinolina (260 mg, 1,15 mmoles), bis(pinacolato)diboro (310 mg, 1,22 mmoles), acetato potásico (390 mg, 3,97 mmoles), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (75 mg, 0,092 mmoles), y 1,4-dioxano (6 ml). El vial fue tapado y purgado con nitrógeno, y la mezcla de reacción se agitó a 100° C durante 1 hora. El análisis de una parte alícuota por LCMS indicó la formación del producto intermedio deseado, ácido borónico de quinolina. Se agregó al vial (S)-4-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-((1-propionilpirrolidin-3-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (450 mg, 1,13 mmoles) y carbonato de potasio acuoso 2M (3,00 ml). El vial fue cerrado y purgado con nitrógeno, y la mezcla de reacción se agitó a 100° C. Después de 2 horas, la solución se enfrió a temperatura ambiente y se ajustó a pH=6-7 con HCl acuoso 1N. La solución fue diluida con diclorometano (70 ml) y transferida a un embudo de separación. La solución orgánica fue lavada con agua (50 ml) y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y aproximadamente 100 mg de resina de Silicycle Si-tiol, se filtraron y concentraron *al vacío*. La purificación de los residuos mediante cromatografía rápida (0-10% metanol:acetato de etilo) produjo el compuesto del título como un sólido crema (394 mg, 74% de rendimiento). MS(ES)+ m/e 463,8 [M+H]⁺.

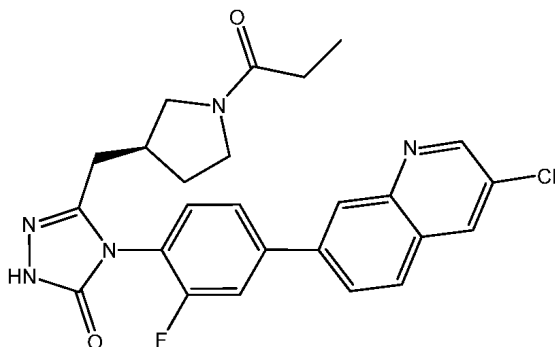
Ejemplo 5 (S)-4-(2-fluoro-4-(3-metilquinolin-7-il)fenil)-3-((1-propionilpirrolidin-3-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona



a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 4f con 7-bromo-3-metilquinolina (1,05 equivalentes) se proporcionó el compuesto del título como un sólido de color crema (335 mg, 62%). MS(ES)⁺ m/e 460,5 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 6

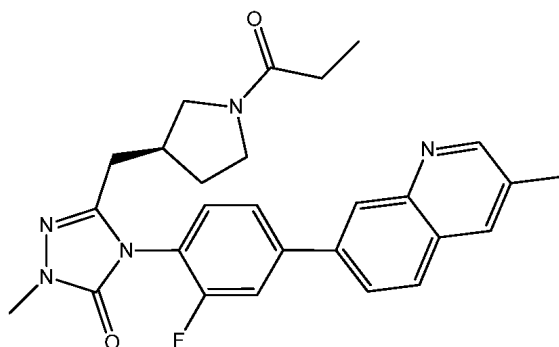
(S)-4-(4-(3-cloroquinolin-7-il)-2-fluorofenil)-3-((1-propionilpirrolidin-3-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona



a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 4f con 7-bromo-3-cloroquinolina (1,00 equivalentes) se proporcionó el compuesto del título como un sólido de color crema (127 mg, 58%). MS(ES)⁺ m/e 480,1 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 7

(S)-4-(2-fluoro-4-(3-metilquinolin-7-il)fenil)-1-metil-3-((1-propionilpirrolidin-3-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona



a) (S)-4-(4-bromo-2-fluorofenil)-1-metil-3-((1-propionilpirrolidin-3-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona

15 Se colocó un matraz de fondo redondo de 2 bocas de 100 ml seco bajo una atmósfera de nitrógeno y se cargó con (S)-4-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-((1-propionilpirrolidin-3-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (3,00 g, 7,55 mmoles). Se añadió *N,N*-dimetilformamida (DMF) (40 ml), seguido de yodometano (0,700 ml, 11,2 mmoles). Esta solución se enfrió a 0° C con un baño de hielo. Se añadió hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 0,54 g, 13,5 mmoles) en porciones. La mezcla de reacción se mantuvo bajo nitrógeno y se agitó, mientras que el baño de hielo se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 2 horas, el análisis de una alícuota por LCMS indicó que la reacción había procedido hasta la finalización. Se añadió agua (14 ml) lentamente a la mezcla de reacción, que después se transfirió a un embudo de separación que contenía acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml). La capa

20

orgánica se separó y se reservó. La capa acuosa se ajustó a pH = 6 con la adición de HCl acuoso 1N. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución 1:1 agua:salmuera (5x). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró *al vacío* para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (2,95 g), que se llevó adelante sin purificación. MS(ES)+ m/e 411,3, 413,3 [M+H]⁺.

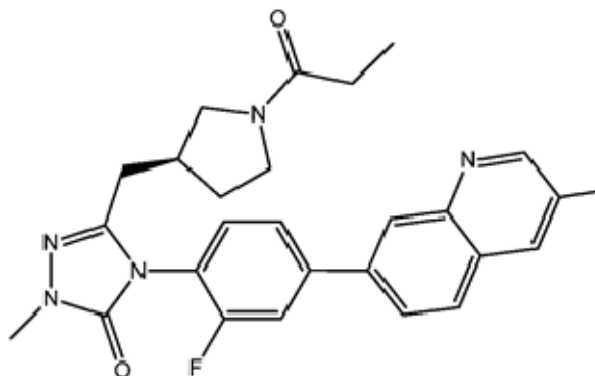
b) (S)-4-(2-fluoro-4-(3-metilquinolin-7-il)fenil)-1-metil-3-((1-propionilpirrolidin-3-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona

Se añadió a un matraz de fondo redondo de 500 ml que contenía (S)-4-(4-bromo-2-fluorofenil)-1-metil-3-((1-propionilpirrolidin-3-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (2,95g) en bruto, bis(pinacolato)diboro (2,00 g, 7,88 mmoles), acetato de potasio (3,00 g, 30,6 mmoles), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,50 g, 0,61 mmoles), y 1,4-dioxano (30 ml). Se unió un condensador y la solución se agitó a 100° C durante 1 hora. El análisis de una alícuota por LCMS indicó que el material de partida se había consumido y el ácido borónico intermedio deseado estaba presente. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el matraz se cargó con 7-bromo-3-metilquinolina (1,6 g, 7,2 mmoles), y carbonato de potasio 2M acuoso (15,00 ml). La mezcla de reacción se agitó a 100° C durante 1 hora y luego se enfrió a temperatura ambiente. La solución se ajustó a pH=7 con la adición de HCl 1N acuoso. El producto deseado se extrajo con acetato de etilo (2x200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y aproximadamente 1 g de resina Silicycle Si-tiol, se filtraron y se concentraron *al vacío*.

La purificación del residuo por cromatografía en gel de sílice (0-10% metanol:diclorometano) y luego por HPLC de fase inversa (35% acetonitrilo/65% de formiato amónico 0,3M acuoso) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (2,3 g, 64% de rendimiento en dos etapas). MS(ES)+ m/e 474,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 8

(S)-4-(4-(3-cloroquinolin-7-il)-2-fluorofenil)-1-metil-3-((1-propionilpirrolidin-3-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona



a) 3-cloro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina

Se añadieron a un vial de 5 ml para microondas, 7-bromo-3-cloroquinolina (100 mg, 0,412 mmoles), bis(pinacolato)diboro (110 mg, 0,433 mmoles), acetato de potasio (160 mg, 1,63 mmoles), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (40 mg, 0,035 mmoles), y 1,4-dioxano (2 ml). El vial se tapó, se purgó con nitrógeno, y se agitó a 100° C. Después de 4 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano (10 ml). La solución se filtró a través de un tapón de celita y sulfato de sodio, y el tapón se lavó con diclorometano (20 ml). El filtrado se concentró al vacío y el residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua (1x). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró *al vacío*. La purificación del residuo por cromatografía en gel de sílice (0-10% de metanol:diclorometano) proporcionó el compuesto del título (120 mg, 89%). MS(ES)+ m/e 289,8 [M+H]⁺.

b) (S)-4-(4-(3-cloroquinolin-7-il)-2-fluorofenil)-3-((1-propionilpirrolidin-3-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona

Se añadieron a un vial para microondas de 5 ml (S)-4-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-((1-propionilpirrolidin-3-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (165 mg, 0,414 mmoles), 3-cloro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina (107 mg, 0,370 mmoles), 1,4-dioxano (2 ml), y carbonato de potasio 2M acuoso (1,000 ml). El vial se tapó, se purgó con nitrógeno, y se agitó a 100° C. Después de 2 horas, el vial se dejó enfriar para permitir que las fases se separasen. La capa de dioxano se separó por decantación con una pipeta y se diluyó con diclorometano (10 ml). Esta capa orgánica se filtró a través de un tapón de celita y sulfato de sodio. El tapón se lavó con diclorometano (30 ml) y el filtrado se concentró *al vacío*. La purificación del residuo por cromatografía en gel de sílice (0-10% de metanol:acetato de etilo) proporcionó el compuesto del título (95 mg, 46%). MS(ES)+ m/e 480,2 [M+H]⁺.

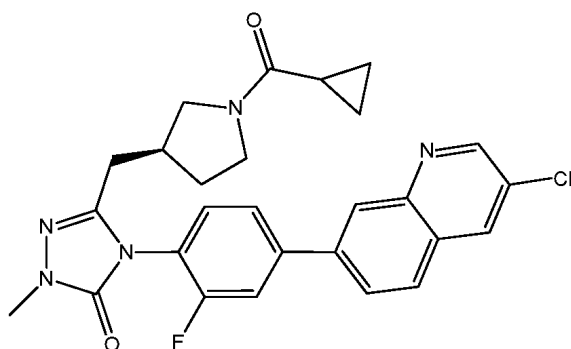
c) (S)-4-(4-(3-cloroquinolin-7-il)-2-fluorofenil)-1-metil-3-((1-ilpropionilpirrolidin-3-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona

Se añadió a una matraz de 10 ml de fondo redondo que contenía (S)-4-(4-(3-cloroquinolin-7-il)-2-fluorofenil)-3-((1-

propionilpirrolidin-3-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (117 mg, 0,244 mmoles), carbonato de potasio (100 mg, 0,724 mmoles), *N,N*-dimetilformamida (DMF) (2 ml) y yodometano (20 μ l, 0,32 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 80° C durante 16 horas, en este punto se añadió yodometano adicional (20 μ l, 0,32 mmoles). Después la mezcla de reacción se agitó a 80° C durante 16 horas, el análisis de una alícuota por LCMS indicó que la reacción había progresado hasta >95% de la finalización. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano (50 ml), y se lavó con salmuera (5x). Se recogió la capa orgánica, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró *al vacío*. La purificación del residuo por HPLC de fase inversa (20-50% de acetonitrilo:agua con 0,1% de TFA) y la neutralización del producto recuperado mediante la filtración de una solución del mismo en acetonitrilo (2 ml) a través de un tapón de extracción en fase sólida macroporoso (PL-HCO₃, 100 mg, 0,18 mmoles) proporcionó el producto del título, después de la concentración al vacío, como un sólido blanco (61 mg, 46%). MS(ES)+ m/e 494,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 9

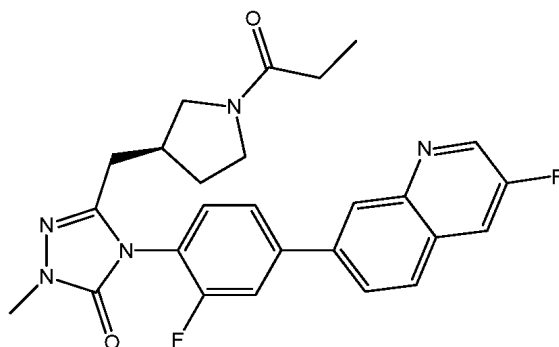
(S)-4-(4-(3-cloroquinolin-7-il)-2-fluorofenil)-3-((1-(ciclopropanocarbonil)pirrolidin-3-il)metil)-1-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona



a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 8c con (S)-4-(4-(3-cloroquinolin-7-il)-2-fluorofenil)-3-((1-(ciclopropanocarbonil)pirrolidin-3-il)metil)-1-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona se proporcionó el compuesto del título como un sólido marrón claro (60 mg, 49%). MS(ES)+ m/e 506,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 10

(S)-4-(2-fluoro-4-(3-fluoroquinolin-7-il)fenil)-1-metil-3-((1-propionilpirrolidin-3-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona



a) Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 8c con (S)-4-(2-fluoro-4-(3-fluoroquinolin-7-il)fenil)-3-((1-propionilpirrolidin-3-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona se proporcionó el compuesto del título como un sólido marrón claro (45 mg, 34%). MS(ES)+ m/e 477,9 [M+H]⁺.

25 Datos biológicos

Los compuestos ejemplificados de la presente invención (Ejemplos 1-10) se ensayaron según al menos uno de los ensayos biológicos descritos en el presente documento y se encontró que eran inhibidores de FAS.

Ensayo de FAS

La actividad FAS se midió por medio de uno de los dos ensayos siguientes.

30 Ensayo N° 1:

La inhibición de la actividad de FAS se puede medir sobre la base de la detección del sustrato NADPH residual

después de que se inactiva el ensayo FAS. Este ensayo se realiza como un ensayo de punto final de 10 µl en formato de 384 pocillos, en donde la reacción contiene 20 µM de malonil-CoA, 2 µM de acetil-CoA, 30 µM de NADPH y 40 nM de FAS en fosfato de sodio 50 mM, pH 7,0. El ensayo se realiza dispensando secuencialmente 5 µl de una solución de malonil-CoA, a continuación, solución de enzima (que contiene acetil-CoA y NADPH) en una placa negra de ensayo, de bajo volumen (Greiner 784076) predispensada con 100 nl de soluciones de los compuestos en DMSO. La reacción se incuba a temperatura ambiente durante 60 minutos, después se inactiva con 5 µl de una solución de revelado compuesta de 90 µM resazurina, 0,3 UI/ml de diaforasa en fosfato de sodio 50 mM, pH 7,0. La reacción desarrollada se lee en un lector de placas de Molecular Devices Analyst o de Acquest (o equivalente) utilizando un filtro de 530 nm de longitud de onda de excitación, un filtro de emisión de 580 nm, y un filtro dicróico de 561 nm. Los compuestos de ensayo se preparan en DMSO puro a una concentración de 10 mM. Para las curvas de inhibición, los compuestos se diluyen usando una dilución en serie de tres veces y se ensayan a 11 concentraciones (es decir, 25 µM-0,42 nM). Las curvas se analizan usando ActivityBase y XLfit, y los resultados se expresan como valores pCi50.

Ensayo N° 2:

La inhibición de FAS también se puede cuantificar basado en la detección de los productos de CoA con un colorante de cumarina tio-reactivo. Este ensayo se ejecuta con un formato de ensayo de punto final de 10 µl en 384 pocillos, en donde la reacción contiene 20 µM de malonil-CoA, 20 µM de acetil-CoA, 40 µM de NADPH y 2 nM de FAS en 50 mM de fosfato de sodio, pH 7,0, y 0,04 % de Tween 20. El ensayo se realiza mediante la adición de 5 µl de solución de enzima a una placa negra de ensayo de bajo volumen (Greiner 784076) predispensada con 100 nl de soluciones de los compuestos en DMSO. Después de 30 minutos, se añade 5 µl de sustrato, y la reacción se incuba a temperatura ambiente durante 60 minutos adicionales. La reacción se inactiva después con 10 µl de guanidina-HCl 6M que contiene 50 µM de CPM (7-dietilamino-3-(4'-maleimidilfenil)-4-metil-cumarina (CPM; colorante tio-reactivo), y se incuba durante 30 minutos. La placa se lee en un lector de placa Envision (PerkinElmer) o un lector de placa equivalente utilizando un filtro de longitud de onda de excitación de 380 nm y un filtro de emisión de 486 nm. El ajuste de datos y las preparaciones de los compuestos se realiza como se describió anteriormente.

Ensayo de lipogénesis

Preadipocitos de cultivos primarios humanos (Zen-Bio, N° de catálogo ASC062801) se siembran en placas a confluencia (3x10⁴ células/pocillo) en placas de 96 pocillos (Costar, N° de catálogo 3598) recubiertas con gelatina al 0,2% (Sigma, N° de catálogo G-6650) en medio DMEM/F12 (Invitrogen N° de catálogo 11330-032) suplementado con suero bovino fetal inactivado por calor al 10% (Invitrogen, N° de catálogo 16000-044). Al día siguiente (día 1) la diferenciación celular se induce mediante la sustitución del medio de siembra con el medio de diferenciación compuesto de medio DMEM/F12 suplementado con suero bovino fetal inactivado por calor al 10%, 200 µM de 3-isobutil-1-metilxantina (Sigma, N° de catálogo I-5879), 20 nM de dexametasona (Sigma, N° de catálogo D-8893), 20 nM GW1929 (Sigma, N° de catálogo G5668) y 20 nM de insulina (Invitrogen, N° de catálogo 03-0110Sa). En el día 7, el medio de diferenciación se sustituye por el medio de realimentación hecho de DMEM/F12 suplementado con suero inactivado por calor al 10% y 20 nM de insulina. Se añade la concentración apropiada de compuestos y controles probados en este medio en ese momento. En el día 12, se estima la cantidad relativa de triglicéridos celulares mediante el uso de un kit de Trinder (Sigma, N° de catálogo TR0100). El medio de realimentación se aspira y las células se lavan con PBS (Invitrogen, N° de catálogo 14190-144) y el ensayo se realiza según el protocolo del fabricante del kit. Brevemente, las soluciones reconstituidas A y B se mezclan con 0,01% de digitonina (Sigma, N° de catálogo D-5628) antes de realizar el ensayo y se añaden a las células; las placas se incuban a 37° C durante una hora. La absorbancia se lee a 540 nm. Los datos se normalizan primero utilizando la siguiente ecuación: 100* ((Desconocido-Control 1)/(Control 2-Control 1)) donde el control 1 es la media robusta de la respuesta del control a 0% y el Control 2 es la media robusta de la respuesta del control a 100%. Cuando se ponen a prueba diluciones múltiples de compuestos, los pXC50 se calculan a partir de curvas utilizando el ajuste de la curva de 4 parámetros con la siguiente ecuación: $y = (a-d)/(1+(s/c)^b) + d$ y con algoritmos IRLS (iterativos ponderados por mínimos cuadrados) para ponderar valores atípicos (Mosteller, F. & Tukey J.W. (1977) *Data Analysis and Regression*, páginas 353-365, Addison-Wesley).

Ensayos DMPK

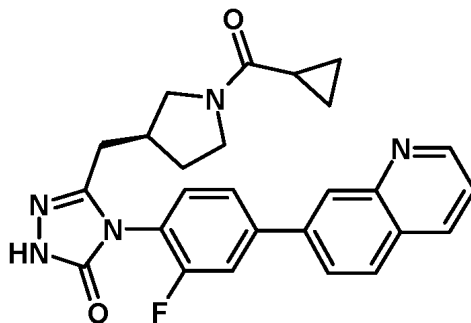
Los estudios farmacocinéticos en ratón y rata se llevaron a cabo generalmente como se describe en Xiang et al. (Preclinical drug metabolism and pharmacokinetic evaluation of GW844520, a novel mitochondrial electron transport inhibitor. H Xiang, J McSurdy-Freed, G Subbanagounder, E Hugger, R Bambal, C Han, S Ferrar, D Gargallo y CB Davis. (2006) *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **95**:2657-2672) y Davis et al. (Comparative preclinical drug metabolism and pharmacokinetic evaluation of novel 4-aminoquinoline anti-malarials. CB Davis, R Bambal, GS Moorthy, E Hugger, H Xiang, B Kevin Park, AE Shone, PM O'Neill y SA Ward (2009) *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **98**:362-377) con las siguientes excepciones. Para algunos estudios en ratón, se utilizaron animales canulados y las muestras de sangre se recolectaron de los individuos (n=2/compuesto/vía de administración) como opuesto a usar un diseño de estudio compuesto. En algunos estudios en rata por vía iv, los fármacos se infundieron durante 1 o 2 horas y se recogió una única muestra de sangre para estimar el aclaramiento asumiendo condiciones de equilibrio (n = 2/compuesto). Este ensayo se empleó como una criba de PK inicial para dar prioridad a los compuestos en estudio para estudios posteriores.

Datos farmacéuticos y biológicos

Se encontró que los compuestos ejemplificados de la presente invención eran potentes inhibidores de FAS humana. Los valores IC_{50} frente a FAS humana fueron <20 nM, determinados a partir de al menos un experimento o el promedio de múltiples experimentos para los compuestos de la invención.

- 5 Se recogieron los datos farmacocinéticos (PK) en roedores de los compuestos ejemplificados según los métodos descritos anteriormente. Estos datos se muestran en la Tabla 1. Los datos del aclaramiento *in vivo* (CL) se presentan como la media de 1 a 4 animales a través de 1 a 2 experimentos y se clasifican como sigue. En ratas, un aclaramiento 'bajo' se designa como <17 ml/min/kg, un aclaramiento 'moderado' se designa como de 17-39 ml/min/kg, y un aclaramiento 'alto' se designa como >39 ml/min/kg. En ratones, un aclaramiento 'bajo' se designa como <30 ml/min/kg, un aclaramiento 'moderado' se designa como de 30-70 ml/min/kg, y un aclaramiento 'alto' se designa como >70 ml/min/kg. Los datos de la exposición oral (po) *in vivo*, reportados como AUCs promedio normalizadas por la dosis (DNAUC) por experimento de 2-3 animales, se clasifican como 'pobre' para $DNAUC \leq 101$ ng·h/ml/mg/kg y 'buena' para $DNAUC > 101$ ng·h/ml/mg/kg. Cuando se realizaron múltiples experimentos en diferentes condiciones, se consideró la totalidad de los datos. En los casos donde se observaron exposiciones orales tanto 'pobres' como "buenas", se utiliza una designación de 'mixto' para representar resultados mezclados y no optimizados. Se muestran para propósitos de comparación, los datos PK para dos triazolonas representativas y relacionadas del documento de patente internacional WO2011/103546A1, que se incorpora aquí como referencia en su totalidad, los Ejemplos 124 y 196, las estructuras de las cuales se representan a continuación.

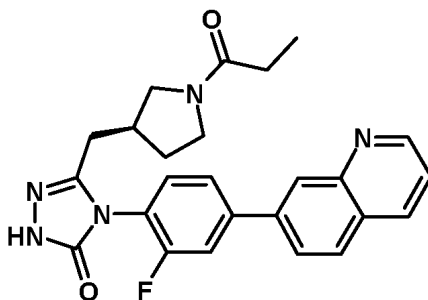
5-[[{(3S)-1-(ciclopropilcarbonyl)-3-pirrolidinil]metil]-4-[2-fluoro-4-(7-quinolinil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



20

Ejemplo 124 del documento de patente internacional WO2011/103546A1

4-[2-fluoro-4-(7-quinolinil)fenil]-5-[[{(3S)-1-propanoil-3-pirrolidinil]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



Ejemplo 196 del documento de patente internacional WO2011/103546A1

- 25 En los compuestos ejemplificados en este documento, la incorporación de un sustituyente en la posición 3 de la quinolina condujo a mejoras notables (aclaramiento *iv* reducido, tal como de alto a moderado o de moderado a bajo, o exposición oral mejorada, tal como de pobre a buena o de pobre a mixta) en los perfiles PK de la rata y/o del ratón en comparación con los ejemplos de referencia de los compuestos parientes. Véase la Tabla 1 a continuación.

Tabla 1

Nº de ejemplo	Cl iv de la rata	DNAUC po de la rata	Cl iv del ratón	DNAUC po del ratón
Nº 124 de WO2011/103546A1	Alto	Pobre	Moderado	Pobre
1	Moderado	Pobre	Bajo	Bueno
2	Moderado	Bueno	Bajo	Bueno
3	Moderado	No probado	No probado	No probado
9	Moderado	Bueno	Bajo	No probado
Nº 196 de WO2011/103546A1	Moderado	Pobre	Moderado	Pobre
4	Bajo	Pobre	Bajo	Bueno
5	Bajo	Bueno	Bajo	Mezclado
6	Moderado	Bueno	Bajo	Mezclado
7	Bajo	Bueno	Bajo	Bueno
8	Bajo	Bueno	Bajo	Bueno
10	Bajo	No probado	Bajo	No probado

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

(S)-3-((1-(ciclopropanocarbonil)pirrolidin-3-il)metil)-4-(2-fluoro-4-(3-metilquinolin-7-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;

(S)-4-(4-(3-cloroquinolin-7-il)-2-fluorofenil)-3-((1-(ciclopropanocarbonil)pirrolidin-3-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;

5 (S)-3-((1-(ciclopropanocarbonil)pirrolidin-3-il)metil)-4-(2-fluoro-4-(3-fluoroquinolin-7-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;

(S)-4-(2-fluoro-4-(3-fluoroquinolin-7-il)fenil)-3-((1-propionilpirrolidin-3-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;

(S)-4-(2-fluoro-4-(3-metilquinolin-7-il)fenil)-3-((1-propionilpirrolidin-3-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;

(S)-4-(4-(3-cloroquinolin-7-il)-2-fluorofenil)-3-((1-propionilpirrolidin-3-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;

(S)-4-(2-fluoro-4-(3-metilquinolin-7-il)fenil)-1-metil-3-((1-propionilpirrolidin-3-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;

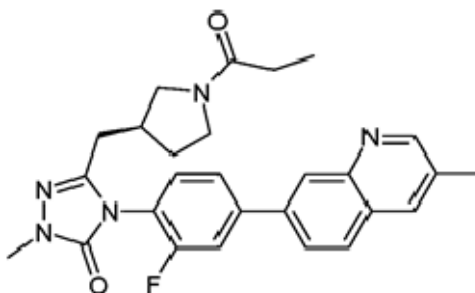
10 (S)-4-(4-(3-cloroquinolin-7-il)-2-fluorofenil)-1-metil-3-((1-propionilpirrolidin-3-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;

(S)-4-(4-(3-cloroquinolin-7-il)-2-fluorofenil)-3-((1-(ciclopropanocarbonil)pirrolidin-3-il)metil)-1-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona; y

(S)-4-(2-fluoro-4-(3-fluoroquinolin-7-il)fenil)-1-metil-3-((1-propionilpirrolidin-3-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

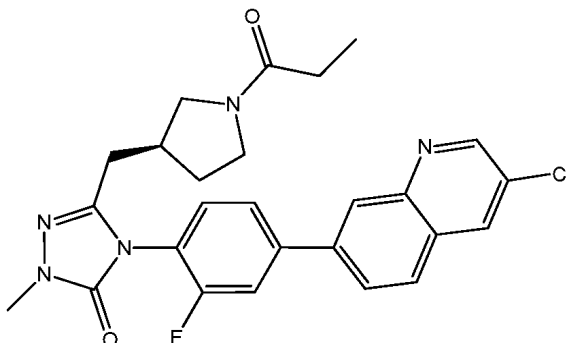
15 2. El compuesto (S)-4-(2-fluoro-4-(3-metilquinolin-7-il)fenil)-1-metil-3-((1-propionilpirrolidin-3-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona, según la reivindicación 1, que tiene la Fórmula (I)



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

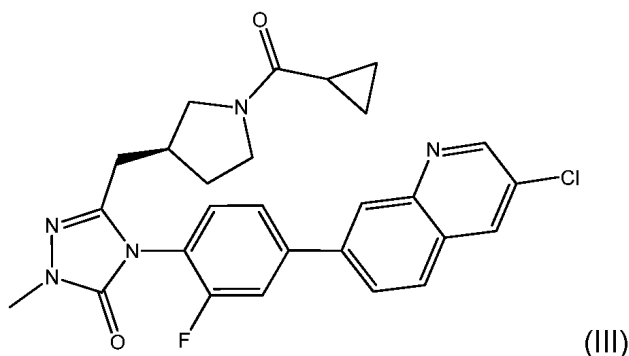
20 3. El compuesto (S)-4-(4-(3-cloroquinolin-7-il)-2-fluorofenil)-1-metil-3-((1-propionilpirrolidin-3-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona según la reivindicación 1, que tiene la fórmula (II)



(II)

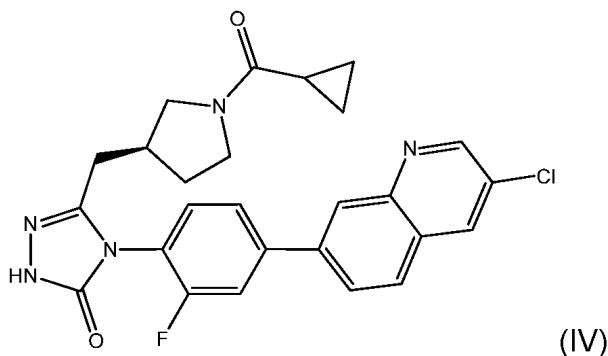
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 4. El compuesto (S)-4-(4-(3-cloroquinolin-7-il)-2-fluorofenil)-3-((1-(ciclopropanocarbonil)pirrolidin-3-il)metil)-1-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona, según la reivindicación 1, que tiene la fórmula (III)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto (S)-4-(4-(3-cloroquinolin-7-il)-2-fluorofenil)-3-((1-(ciclopropanocarbonil)pirrolidin-3-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona según la reivindicación 1, que tiene la Fórmula (IV)



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, con un aclaramiento de menos de o igual a 39 ml/min/kg cuando se administra por vía intravenosa a una rata.

10 7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que tiene un aclaramiento de menos de 30 ml/min/kg cuando se administra por vía intravenosa a un ratón.

8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, capaz de alcanzar una DNAUC mayor de aproximadamente 101 ng•hora/ml/mg/kg cuando se administra por vía oral a un roedor.

9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

15 10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en terapia.

11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento del cáncer en un ser humano con necesidad del mismo.

20 12. Una composición farmacéutica según la reivindicación 9, para uso en el tratamiento del cáncer en un ser humano con necesidad del mismo.

13. Una combinación para uso en el tratamiento del cáncer en un mamífero con necesidad de la misma, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de

a) un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8; y

25 b) al menos un agente antineoplásico.

14. Un compuesto para uso como se reivindica en la reivindicación 11, una composición farmacéutica para uso como se reivindica en la reivindicación 12, o una combinación para uso como se reivindica en la reivindicación 13, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste de: cáncer gástrico, del cerebro (gliomas), glioblastomas, leucemias, linfomas, de mama, cáncer de mama inflamatorio, tumor de Wilm, sarcoma de Ewing, rhabdomyosarcoma,

ependimoma, meduloblastoma, de colon, de cabeza y cuello, riñón, pulmón, hígado, melanoma, renal, de ovario, páncreas, próstata, sarcoma, osteosarcoma, de vejiga, estómago, y tumor de células gigantes del hueso y del tiroides.