

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 660 159**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**C07D 471/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.06.2013 PCT/GB2013/051633**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.12.2013 WO13190319**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.06.2013 E 13731470 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.12.2017 EP 2864328**

54 Título: **Compuestos farmacéuticamente activos**

30 Prioridad:

**21.06.2012 GB 201211021**

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

**21.03.2018**

73 Titular/es:

**THE INSTITUTE OF CANCER RESEARCH: ROYAL  
CANCER HOSPITAL (100.0%)  
123 Old Brompton Road  
London SW7 3RP, GB**

72 Inventor/es:

**BLAGG, JULIAN;  
BAVETSIAS, VASSILIOS;  
MOORE, ANDREW S. y  
LINARDOPOULOS, SPYRIDON**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

ES 2 660 159 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

Compuestos farmacéuticamente activos

Introducción

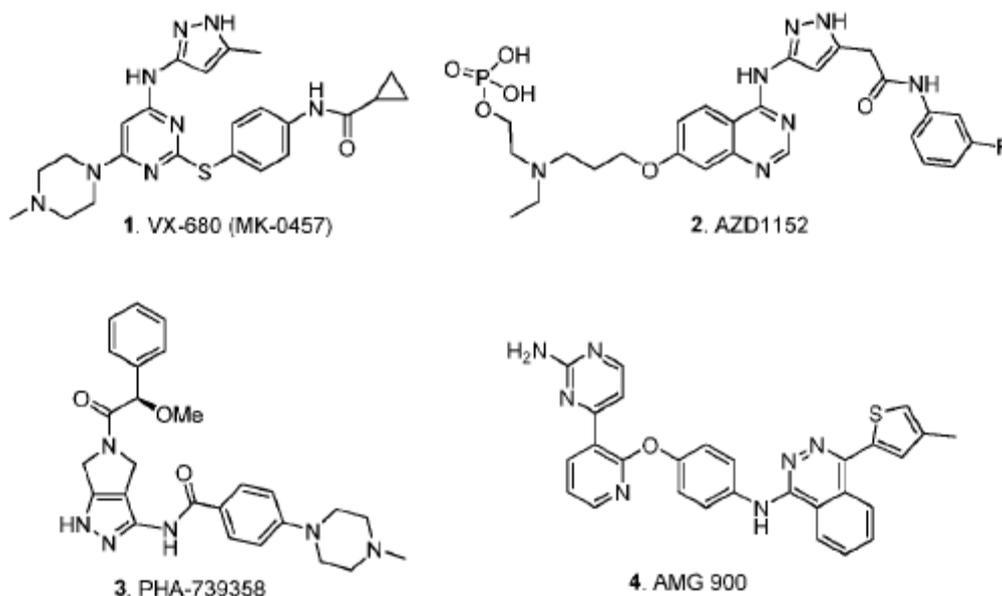
5 La presente invención se refiere a compuestos farmacéuticamente activos. Más específicamente, la presente invención se refiere a compuestos que son inhibidores de la actividad de la enzima Aurora quinasa. Los compuestos de la invención también son inhibidores de la actividad de tirosina quinasa 3 de tipo FMS (FLT3). La presente invención también se refiere a procesos para la preparación de estos compuestos, a composiciones farmacéuticas que los comprenden, y a su uso en el tratamiento de trastornos proliferativos, tales como cáncer, así como otras enfermedades o afecciones en las que está implicada la actividad de la Aurora quinasa y/o FLT3.

10 Antecedentes de la invención

Las enfermedades proliferativas, tales como el cáncer, se caracterizan por una proliferación celular incontrolada y no regulada. Precisamente, lo que hace que una célula proliferde de manera incontrolada y no regulada ha sido el foco de una intensa investigación en las últimas décadas.

15 Las aurora quinastas, una familia de tres serina-treonina quinastas designadas como A, B y C, desempeñan funciones clave y distintas en las diferentes etapas de la mitosis.<sup>1-3</sup> En las primeras etapas de la mitosis, Aurora-A forma un complejo con la proteína dirigida para Xklp2 (TPX2) que regula la maduración del centrosoma y el ensamblaje del huso mitótico.<sup>4,5</sup> Aurora-B forma complejos con la proteína del centrómero interno (INCENP), survivina y borealina regulando así la condensación cromosómica, la alineación cromosómica, el punto de control mitótico y la citocinesis.<sup>6-9</sup> Se ha reportado sobreexpresión de Aurora-A y Aurora-B en una amplia gama de tumores malignos humanos que incluyen 20 cáncer de mama, colorrectal, ovárico, glioma, tiroideo y seminoma.<sup>11-16</sup> La función de Aurora-C, durante la mitosis no se comprende tan bien. Sin embargo, la alta expresión de Aurora-C ha sido reportada en el testículo.<sup>17,18</sup>

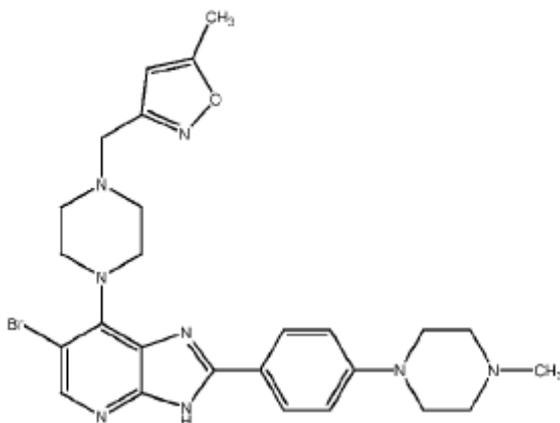
25 En los últimos años, la selección de moléculas pequeñas de Aurora quinastas se ha convertido en una estrategia común para el descubrimiento de nuevos agentes quimioterapéuticos contra el cáncer, y se han reportado un número de inhibidores estructuralmente diversos de la actividad de Aurora,<sup>18-20</sup> incluyendo 1 (VX-680 (MK-0457)),<sup>21</sup> 2 (AZD1152)<sup>22</sup>, 3 (PHA-739358),<sup>23,24</sup> y 4 (AMG 900)<sup>25</sup> (véanse a continuación).



Sin embargo, sigue existiendo la necesidad de identificar agentes terapéuticos adicionales capaces de inhibir la actividad de Aurora quinasa.

30 Las Publicaciones de Patentes Internacionales Nos. WO2007/072017 y WO2009/001021 describen ambas una serie de derivados de imidazo[4,5-b]piridina que funcionan como inhibidores de la actividad de Aurora quinasa, y que por lo tanto

son agentes terapéuticos potencialmente útiles para el tratamiento de cáncer. Un compuesto particular descrito en el documento WO2009/001021 se muestra a continuación.



5 Este compuesto particular (conocido como CCT137690) es un inhibidor potente y oralmente biodisponible de Aurora quinasas que inhibe el crecimiento de un xenoinjerto de carcinoma de colon humano SW620 in vivo con modulación concomitante de biomarcadores consistente con el acoplamiento diana.<sup>26</sup> Sin embargo, el desarrollo preclínico de este compuesto fue limitado debido a su estrecho margen de seguridad contra hERG<sup>43</sup> (IC<sub>50</sub> = 3.0 μM)<sup>26</sup> y su baja estabilidad microsomal hepática humana (86% metabolizado después de una incubación de 30 min, datos no publicados).

10 Por lo tanto, es un objeto de la presente invención proporcionar inhibidores biodisponibles por vía oral de la actividad de la enzima Aurora quinasa que sean apropiados para la evaluación preclínica y clínica.

Por lo tanto, es un objeto de la presente invención proporcionar inhibidores biodisponibles por vía oral de la actividad de la enzima Aurora quinasa que poseen estabilidad microsomal humana aceptable, inhibición reducida de la actividad del citocromo P<sub>450</sub> y, en el caso de ciertos compuestos, un índice terapéutico más amplio contra hERG.

15 FLT3 es una quinasa transmembrana que pertenece a la familia de receptor tirosina quinasa clase III (RTK). La unión de FLT3-ligando (FL) a su receptor conduce a la dimerización, autofosforilación y posterior activación de las vías de señalización corriente abajo<sup>37</sup>. Se han encontrado altos niveles de expresión de FLT3 en blastos de leucemia mieloide aguda (AML) y se han identificado dos clases principales de mutaciones, esto es, duplicaciones internas en tándem (ITD) y mutaciones puntuales en el dominio de tirosina quinasa (TKD) en pacientes con AML<sup>37,38</sup>. Se detectan duplicaciones internas en tándem en 20-25% de los pacientes con AML, y mutaciones puntuales en el dominio tirosina quinasa en 5-10% de los pacientes con AML<sup>37,38</sup>. Un número de inhibidores de molécula pequeña de FLT3 se han evaluado en ensayos clínicos<sup>38,39</sup>.

Por lo tanto, existe una necesidad adicional de compuestos que tengan una doble función de inhibición de tanto Aurora quinasas como FLT3. Tales compuestos serían útiles para el tratamiento de enfermedades y/o afecciones en las que están implicadas Aurora y/o FLT3, tales como, por ejemplo, AML.

25 Por lo tanto, un objeto adicional de la presente invención es proporcionar compuestos que posean esta doble actividad.

#### Resumen de la invención

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en este documento.

30 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención como se define en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la invención como se define en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define en este documento, para uso en terapia.

35 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la invención como se define en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define en este

documento, para uso en el tratamiento de enfermedades o afecciones en las que está implicada la actividad de Aurora quinasa y/o FLT3.

5 En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la invención como se define en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de enfermedades o afecciones en las que está implicada la actividad de Aurora quinasa y/o FLT3.

10 En otro aspecto, la presente solicitud describe un procedimiento para tratar una enfermedad o afección en la que está implicada la actividad de Aurora quinasa y/o FLT3, comprendiendo dicho procedimiento la administración a un sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención como se define en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, o una composición farmacéutica como se define en este documento.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define en este documento, para uso en el tratamiento de un trastorno proliferativo, tal como cáncer. En una realización particular, el cáncer es un cáncer humano.

15 En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de un trastorno proliferativo, tal como cáncer. En una realización particular, el cáncer es un cáncer humano.

20 En otro aspecto, la presente solicitud describe un procedimiento para tratar un trastorno proliferativo, tal como cáncer, comprendiendo dicho procedimiento la administración a un sujeto que necesita dicho tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, o una composición farmacéutica como se define en este documento. En una realización particular, el cáncer es un cáncer humano.

En otro aspecto, la presente solicitud describe un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define en este documento, para uso en la producción de un efecto inhibidor de Aurora quinasa y/o FLT3.

25 En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para producir un efecto inhibidor de Aurora quinasa y/o FLT3 in vitro, comprendiendo dicho procedimiento la administración de una cantidad eficaz de un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 La presente solicitud también describe un procedimiento de inhibición de la proliferación celular in vitro o in vivo, comprendiendo dicho procedimiento poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de un compuesto como se define en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente solicitud describe además un procedimiento de síntesis de un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en este documento.

35 La presente solicitud describe un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que se puede obtener, u obtenido por, u obtenido directamente mediante un procedimiento de síntesis como se define en este documento.

La presente solicitud también describe intermedios novedosos como se definen la presente memoria que son apropiados para su uso en uno cualquiera de los métodos de síntesis establecidos en este documento.

Las características preferidas, apropiadas y opcionales de cualquier aspecto particular de la presente invención también son características preferidas, apropiadas y opcionales de cualquier otro aspecto.

40 Descripción detallada de la invención

Definiciones

A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos usados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones tienen los siguientes significados establecidos a continuación.

45 Se debe apreciar que las referencias a "tratar" o "tratamiento" incluyen la profilaxis, así como el alivio de los síntomas establecidos de una afección. "Tratar" o "tratamiento" de un estado, trastorno o afección por lo tanto incluye: (1) prevenir o retrasar la aparición de síntomas clínicos del estado, trastorno o afección que se desarrolla en un ser humano que puede estar afectado o predispuesto al estado, trastorno o afección pero aún no experimenta o muestra síntomas

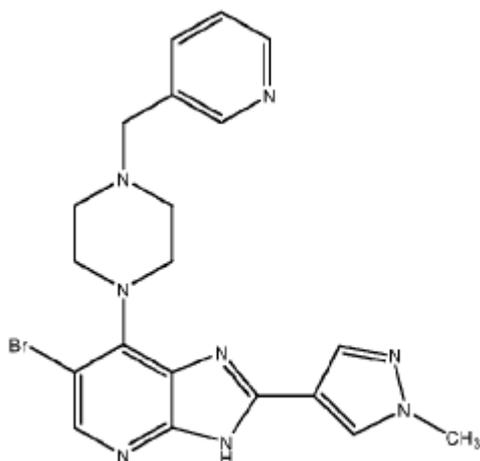
clínicos o subclínicos del estado, trastorno o afección, (2) inhibición del estado, trastorno o afección, esto es, detención, reducción o retraso del desarrollo de la enfermedad o una recaída de la misma (en caso de tratamiento de mantenimiento) o al menos un síntoma clínico o subclínico del mismo, o (3) aliviar o atenuar la enfermedad, esto es, provocar la regresión del estado, trastorno o afección o al menos uno de sus síntomas clínicos o subclínicos.

5 Una "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un mamífero para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento para la enfermedad. La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad y la edad, peso, etc., del mamífero que se va a tratar.

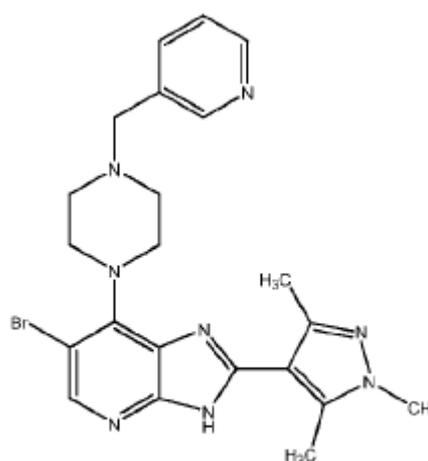
10 La frase "compuesto de la invención" significa aquellos compuestos que se describen en este documento, tanto genérica como específicamente.

Compuestos de la invención

15 Como se estableció previamente, la Publicación de Patente Internacional No. WO2007/072017 describe una serie de derivados de imidazo[4,5-b]piridina que funcionan como inhibidores de la actividad de Aurora quinasa. Dos compuestos particulares descritos en WO2007/072017 son 6-bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7-(4-(piridina-3-ilmetil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina (Ejemplo 56) y 6-bromo-7-(4-(piridina-3-ilmetil)piperazin-1-il)-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina (Ejemplo 57). Las estructuras de estos compuestos se muestran a continuación.

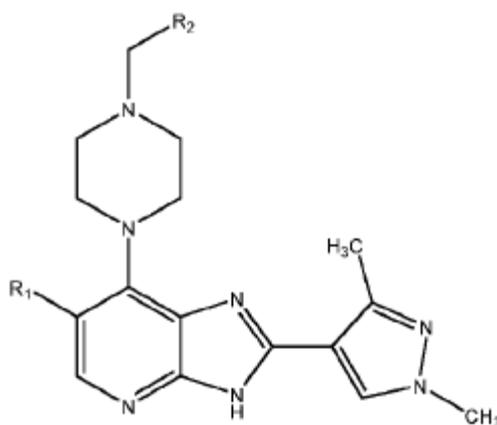


Ejemplo 56, WO2007/072017



Ejemplo 57, WO2007/072017

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I que se muestra a continuación:

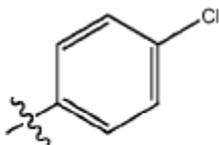


I

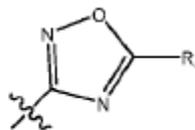
en la que:

R<sub>1</sub> es Br o Cl;

R<sub>2</sub> se selecciona de la fórmula II o fórmula III que se muestran a continuación:



II



III

5 en la que R<sub>a</sub> es hidrógeno o metilo;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En la definición del grupo R<sub>2</sub> anterior, el símbolo  indica la unión puntual del grupo R<sub>2</sub> a la unidad estructural -CH<sub>2</sub>- presente en los compuestos de fórmula I.

10 Los compuestos de la presente invención demuestran una inhibición reducida de la actividad del citocromo P<sub>450</sub> en relación con los compuestos de los ejemplos 56 y 57 en el documento WO2007/072017. Ciertos compuestos de la presente invención también poseen un índice terapéutico más amplio contra hERG con relación a los compuestos de los ejemplos 56 y 57 en el documento WO2007/072017.

15 Los compuestos particulares de la invención incluyen, por ejemplo, los compuestos de la fórmula I, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que, a menos que se indique lo contrario, cada uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tiene cualquiera de los significados definidos anteriormente o en cualquiera de los párrafos (1) a (5) en lo que sigue: -

(1) R<sub>1</sub> es Br;

(2) R<sub>1</sub> es Cl;

(3) R<sub>2</sub> es de fórmula II;

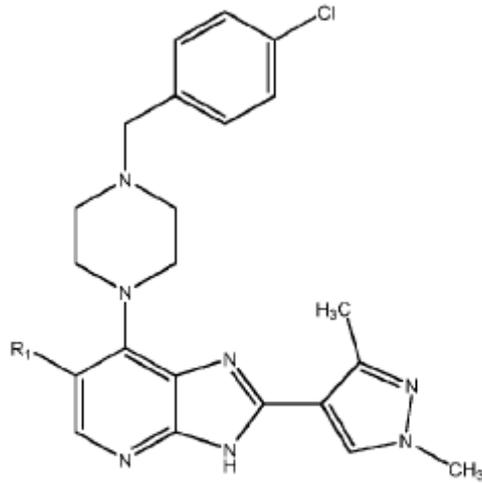
(4) R<sub>2</sub> es de fórmula III como se define en este documento;

20 (5) R<sub>2</sub> es de fórmula III como se define en este documento y R<sub>a</sub> es hidrógeno;

(6) R<sub>2</sub> es de fórmula III como se define en este documento y R<sub>a</sub> es metilo;

De manera adecuada, R<sub>1</sub> es cloro.

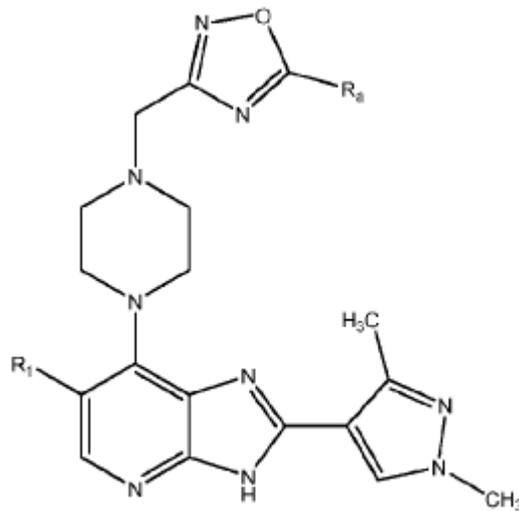
De manera adecuada, R<sub>2</sub> es de fórmula II (esto es, para-clorofenilo). En un grupo particular de los compuestos de la invención, por lo tanto, los compuestos tienen la fórmula estructural Ia, que se muestra a continuación:



Ia

en la que R<sub>1</sub> es como se definió anteriormente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un grupo adicional de compuestos de la invención, R<sub>2</sub> es de fórmula III, esto es, los compuestos tienen la fórmula estructural Ib que se muestra a continuación:



Ib

5

en la que R<sub>1</sub> y R<sub>a</sub> son ambos como se definieron anteriormente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos particulares de la presente invención incluyen cualquiera de los siguientes:

- 6-Cloro-7-(4-(4-clorobencil)piperazin-1-il)-2-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina;
- 10 3-((4-(6-Cloro-2-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)piperazin-1-il)metil)-1,2,4-oxadiazol;
- 3-((4-(6-Cloro-2-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)piperazin-1-il)metil)-5-metil-1,2,4-oxadiazol;
- o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

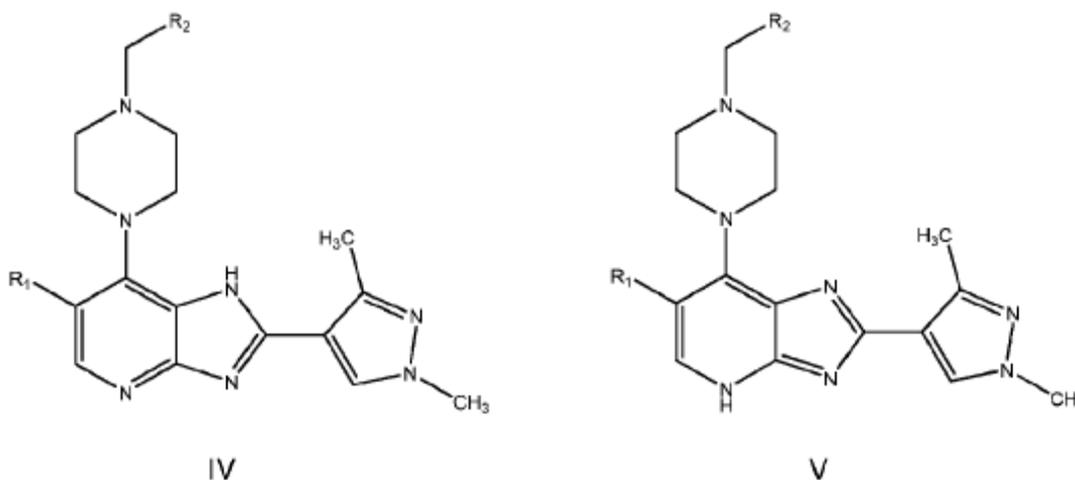
Una sal farmacéuticamente aceptable apropiada de un compuesto de la invención es, por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto de la invención que es suficientemente básica, por ejemplo, una sal de adición de ácido con, por ejemplo, un ácido inorgánico u orgánico, por ejemplo, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, trifluoroacético, fórmico, cítrico o maleico.

5 La presente invención también abarca compuestos de la invención como se define en este documento que comprenden una o más sustituciones isotópicas. Por ejemplo, H puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo  $^1\text{H}$ ,  $^2\text{H(D)}$  y  $^3\text{H(T)}$ ; C puede estar en cualquier forma isotópica, incluidos  $^{12}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{14}\text{C}$ ; y similares.

10 También se debe entender que ciertos compuestos de la invención pueden existir en formas solvatadas, así como no solvatadas, tales como, por ejemplo, formas hidratadas. Se debe entender que la invención abarca todas las formas solvatadas que poseen actividad inhibidora de Aurora quinasa y/o FLT3.

También se debe entender que ciertos compuestos de la invención pueden exhibir polimorfismo, y que la invención abarca todas las formas que poseen actividad inhibidora de Aurora quinasa y/o FLT3.

15 Los compuestos de la invención pueden existir en un número de diferentes formas tautómeras y las referencias a los compuestos de la invención incluyen todas estas formas. Para evitar dudas, cuando un compuesto puede existir en una de varias formas tautoméricas, y solo una se describe o se muestra específicamente, todas las demás están incluidas en los compuestos de la invención. Los ejemplos de formas tautoméricas de los compuestos de la presente invención incluyen los compuestos en la forma mostrada en la fórmula I anterior, así como los tautómeros de la fórmula (IV) y (V) que se muestran a continuación.



20 en las que  $R_1$  y  $R_2$  son como se definen en este documento anteriormente.

25 Los compuestos de la invención que contienen una función amina también pueden formar N-óxidos. Una referencia en este documento a un compuesto de la fórmula I que contiene una función amina también incluye el N-óxido. Cuando un compuesto contiene varias funciones amina, se puede oxidar uno o más de un átomo de nitrógeno para formar un N-óxido. Ejemplos particulares de N-óxidos son los N-óxidos de un átomo de nitrógeno de un heterociclo que contiene nitrógeno. Los N-óxidos se pueden formar mediante el tratamiento de la amina correspondiente con un agente oxidante tal como peróxido de hidrógeno o un perácido (por ejemplo, un ácido peroxicarboxílico), véase, por ejemplo, *Advanced Organic Chemistry*, by Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pages. Más particularmente, los N-óxidos se pueden preparar mediante el procedimiento de L. W. Deady (*Syn. Comm.* 1977, 7, 509-514) en el que el compuesto de amina se hace reaccionar con ácido m-cloroperoxibenzoico (MCPBA), por ejemplo, en un solvente inerte tal como diclorometano.

35 Los compuestos de la invención se pueden administrar en forma de un profármaco que se descompone en el cuerpo humano o animal para liberar un compuesto de la invención. Se puede usar un profármaco para alterar las propiedades físicas y/o las propiedades farmacocinéticas de un compuesto de la invención. Se puede formar un profármaco cuando el compuesto de la invención contiene un grupo o sustituyente apropiado al que se puede unir un grupo que modifica la propiedad. Los ejemplos de profármacos incluyen derivados de amida escindibles in vivo que se pueden formar en un grupo amino en un compuesto de la invención.

De acuerdo con lo anterior, la presente invención incluye aquellos compuestos de la fórmula I como se define anteriormente en este documento cuando se ponen a disposición mediante síntesis orgánica y cuando se ponen a disposición dentro del cuerpo humano o animal por medio de la escisión de un profármaco de estos. De acuerdo con lo anterior, la presente invención incluye aquellos compuestos de la fórmula I que se producen por medios sintéticos orgánicos y también compuestos que se producen en el cuerpo humano o animal por medio del metabolismo de un compuesto precursor, que es un compuesto de la fórmula I, puede ser un compuesto producido sintéticamente o un compuesto producido metabólicamente.

Un profármaco farmacéuticamente aceptable apropiado de un compuesto de la fórmula I es uno que se basa en un criterio médico razonable como apropiado para la administración al cuerpo humano o animal sin actividades farmacológicas indeseables y sin toxicidad indebida.

Se han descrito diversas formas de profármacos, por ejemplo, en los siguientes documentos:

- a) *Methods in Enzymology*, Vol. 42, p. 309-396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985);
- b) *Design of Pro-drugs*, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);
- c) *A Textbook of Drug Design and Development*, edited by Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Pro-drugs", by H. Bundgaard p. 113-191 (1991);
- d) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 8, 1-38 (1992);
- e) H. Bundgaard, et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77, 285 (1988);
- f) N. Kakeya, et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 32, 692 (1984);
- g) T. Higuchi and V. Stella, "Pro-Drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, Volume 14; y
- h) E. Roche (editor), "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987.

Los efectos in vivo de un compuesto de la fórmula I pueden ser ejercidos en parte por uno o más metabolitos que se forman dentro del cuerpo humano o animal después de la administración de un compuesto de la fórmula I. Como se indicó anteriormente, los efectos in vivo de un compuesto de la fórmula I también se pueden ejercer por medio del metabolismo de un compuesto precursor (un profármaco).

También se apreciará que los compuestos de fórmula I también se pueden unir covalentemente (en cualquier posición apropiada) a otros grupos tales como, por ejemplo, unidades estructurales solubilizantes (por ejemplo, polímeros PEG), unidades estructurales que les permiten unirse a un soporte sólido (tal como, por ejemplo, unidades estructurales que contienen biotina) y ligandos de direccionamiento (tales como anticuerpos o fragmentos de anticuerpos).

#### Síntesis

En la descripción de los métodos de síntesis descritos a continuación y en los métodos de síntesis referenciados que se usan para preparar los materiales de partida, se debe entender que todas las condiciones de reacción propuestas, incluida la elección del solvente, atmósfera de reacción, temperatura de reacción, duración del experimento y los procedimientos de tratamiento, pueden ser seleccionados por un experto en el arte.

Un experto en el arte de la síntesis orgánica entiende que la funcionalidad presente en diversas partes de la molécula debe ser compatible con los reactivos y las condiciones de reacción utilizadas.

Los materiales de partida necesarios se pueden obtener mediante procedimientos estándar de química orgánica. La preparación de dichos materiales de partida se describe junto con las siguientes variantes de procedimiento representativas y dentro de los ejemplos adjuntos. Alternativamente, los materiales de partida necesarios se pueden obtener por procedimientos análogos a los ilustrados que están dentro de las habilidades ordinarias de un químico orgánico.

Se apreciará que, durante la síntesis de los compuestos de la invención en los procesos definidos a continuación, o durante la síntesis de ciertos materiales de partida, puede ser deseable proteger ciertos grupos sustituyentes para evitar su reacción indeseada. El químico experto apreciará cuándo se requiere tal protección, y cómo tales grupos protectores se pueden colocar en su lugar, y luego eliminarse.

Para ejemplos de grupos protectores, véase uno de los muchos textos generales sobre el tema, por ejemplo, "Protective Groups in Organic Synthesis" de Theodora Green (editorial: John Wiley & Sons). Los grupos protectores se pueden

eliminar mediante cualquier procedimiento conveniente descrito en la bibliografía o conocido por el químico experto como apropiado para la eliminación del grupo protector en cuestión, escogiéndose tales métodos para efectuar la eliminación del grupo protector con la mínima perturbación de grupos en otro lugar en la molécula.

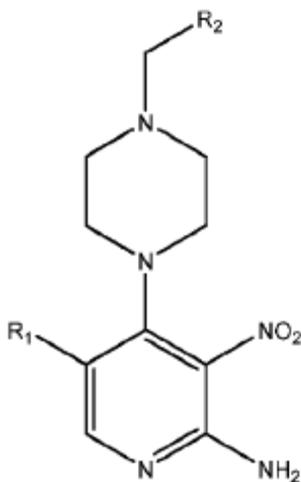
5 De este modo, si los reactivos incluyen, por ejemplo, grupos tales como amino, carboxi o hidroxilo, puede ser deseable proteger al grupo en algunas de las reacciones mencionadas en este documento.

10 A modo de ejemplo, un grupo protector apropiado para un grupo amino o alquilamino es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo, un grupo alcanilo tal como acetilo, un grupo alcóxicarbonilo, por ejemplo, un metóxicarbonilo, etóxicarbonilo o grupo t-butoxicarbonilo, un grupo arilmetóxicarbonilo, por ejemplo, bencilóxicarbonilo, o un grupo aroilo, por ejemplo, benzoilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores anteriores varían necesariamente con la elección del grupo protector. De este modo, por ejemplo, un grupo acilo tal como un grupo alcanilo o alcóxicarbonilo o un grupo aroilo se puede eliminar, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base apropiada tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo, hidróxido de litio o de sodio. Alternativamente, se puede eliminar un grupo acilo tal como un grupo tert-butoxicarbonilo, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido apropiado como ácido clorhídrico, sulfúrico o fosfórico o ácido trifluoroacético y se puede eliminar un grupo arilmetóxicarbonilo tal como un grupo bencilóxicarbonilo, por ejemplo, por hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbono, o por tratamiento con un ácido de Lewis, por ejemplo,  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ . Un grupo protector alternativo apropiado para un grupo amino primario es, por ejemplo, un grupo ftaloilo que se puede eliminar por tratamiento con una alquilamina, por ejemplo, dimetilaminopropilamina, o con hidracina.

20 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar usando las técnicas de síntesis generales descritas en los documentos WO2007/072017 y WO2009/001021, cuyos contenidos completos se incorporan en este documento como referencia.

En un aspecto particular, la presente invención proporciona un procedimiento de síntesis de un compuesto de la fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, comprendiendo el procedimiento:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula A:



A

25 en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen cada uno de los significados establecidos anteriormente;

con 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carbaldehído en presencia de un agente reductor apropiado; y

b) opcionalmente después, y si es necesario:

i) eliminar cualquier grupo protector presente;

30 ii) convertir el compuesto de fórmula I en otro compuesto de fórmula I; y/o

iii) formar una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Adecuadamente, la reacción entre el compuesto de fórmula A y 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carbaldehído tiene lugar en presencia de un solvente apropiado. Se puede usar cualquier solvente o mezcla de solventes apropiados para esta reacción. Los ejemplos de solventes apropiados incluyen DMSO, agua, DMF y alcoholes, por ejemplo, EtOH.

5 De manera adecuada, la reacción se lleva a cabo en presencia de un agente reductor apropiado, tal como  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ .<sup>26</sup> acuoso.

Una persona experta en el arte también podrá seleccionar las condiciones de reacción apropiadas para usar con el fin de facilitar esta reacción.

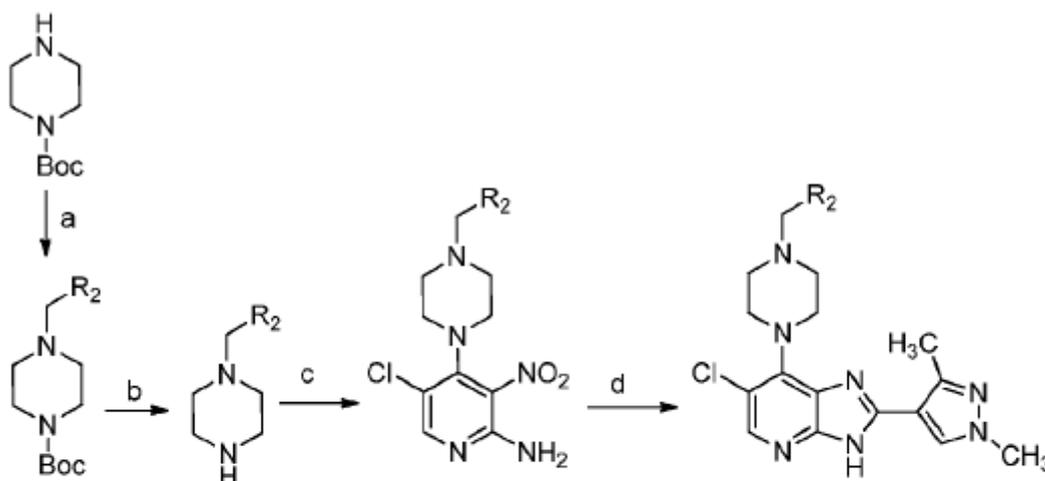
La reacción también se puede llevar a cabo a una temperatura elevada, por ejemplo, se puede usar una temperatura dentro del intervalo de 50 a 190 °C (dependiendo de la naturaleza del solvente).

10 El compuesto resultante de fórmula I se puede aislar y purificar usando técnicas bien conocidas en la técnica.

El procedimiento definido en este documento puede comprender además la etapa de someter el compuesto de fórmula I a un intercambio de sal, particularmente en situaciones en las que el compuesto de fórmula I se forma como una mezcla de diferentes formas de sal. El intercambio de sal comprende adecuadamente inmovilizar el compuesto de fórmula I en un soporte sólido o resina apropiado, y eluir los compuestos con un ácido apropiado para producir una única sal del compuesto de fórmula I.

15 Los compuestos de fórmula A se pueden preparar por procesos conocidos en la técnica.

Un ejemplo de un procedimiento apropiado para la preparación del compuesto de fórmula I a través de un intermedio de fórmula A se muestra en el esquema 1 a continuación.



**Reactivos y condiciones:** las etapas (a) y (b) anteriores se relacionan solo con el derivado de 1,2,4-oxadiazol porque 1-(4-clorobencil)piperazina y 1-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il) metil) piperazina están disponibles comercialmente: (a) para un derivado de 1,2,4-oxadiazol:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 3-(clorometil)-1,2,4-oxadiazol,  $\text{Et}_3\text{N}$ , 50 °C; (b) para un derivado de 1,2,4-oxadiazol: THF,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , temperatura ambiente; (c) para derivados de 4-clorobencilo y 1,2,4-oxadiazol: 2-amino-4,5-dicloro-3-nitropiridina,  $i\text{Pr}_2\text{Net}$ ,  $i\text{PrOH}$ , calentamiento; (d) para derivados de 4-clorobencilo y 1,2,4-oxadiazol: 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carbaldehído, EtOH,  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  acuoso 1M, 80 °C

### Esquema 1

20 2-Amino-4,5-dicloro-3-nitropiridina (4,5-dicloro-3-nitropiridin-2-amina) y 2-amino-5-bromo-4-cloro-3-nitropiridina (5-bromo-4-cloro-3-nitropiridin-2-amina), precursores para la síntesis de derivados de 2-amino-3-nitropiridina A, se prepararon tal como se describió anteriormente<sup>26</sup> o mediante halogenación de 2-amino-4-cloro-3-nitropiridina (4-cloro-3-nitropiridin-2-amina)<sup>40</sup>.

Composiciones farmacéuticas

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención como se definió anteriormente en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

- 5 Las composiciones de la invención pueden estar en una forma apropiada para uso oral (por ejemplo, como comprimidos, comprimidos para deshacer en la boca, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos o gránulos dispersables, jarabes o elixires), para uso tópico. (por ejemplo, como cremas, ungüentos, geles o soluciones o suspensiones acuosas u oleosas), para administración por inhalación (por ejemplo, como un polvo finamente dividido o un aerosol líquido), para administración por insuflación (por ejemplo, como un polvo finamente dividido) o para administración parenteral (por ejemplo, como una solución acuosa u oleosa estéril para la dosificación intravenosa, subcutánea, intramuscular, intraperitoneal o intramuscular o como un supositorio para la dosificación rectal).

- 10 Las composiciones de la invención se pueden obtener mediante procedimientos convencionales usando excipientes farmacéuticos convencionales, bien conocidos en la técnica. De este modo, las composiciones destinadas para uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, edulcorantes, aromatizantes y/o conservantes.

Una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención para uso en terapia de enfermedad proliferativa es una cantidad suficiente para aliviar sintomáticamente en un animal de sangre caliente, particularmente un ser humano los síntomas de infección, para ralentizar la progresión de la infección, o para reducir en pacientes con síntomas de infección el riesgo de empeorar.

- 15 La cantidad de ingrediente activo que se combina con uno o más excipientes para producir una única forma de dosificación variará necesariamente dependiendo del huésped tratado y de la ruta particular de administración. Por ejemplo, una formulación destinada a la administración oral a seres humanos generalmente contendrá, por ejemplo, desde 0.5 mg a 0.5 g de agente activo (más adecuadamente desde 0.5 a 100 mg, por ejemplo, desde 1 a 30 mg) compuesto con un cantidad apropiada y conveniente de excipientes que puede variar desde aproximadamente 5 a aproximadamente 98 por ciento en peso de la composición total.

El tamaño de la dosis para fines terapéuticos o profilácticos de un compuesto de la fórmula I variará naturalmente según la naturaleza y la gravedad de las afecciones, la edad y el sexo del animal o paciente y la vía de administración, de acuerdo con principios bien conocidos de la medicina.

- 20 Al usar un compuesto de la invención para fines terapéuticos o profilácticos, generalmente se administrará de modo que se reciba una dosis diaria en el intervalo, por ejemplo, de 0.1 mg/kg a 30 mg/kg de peso corporal, dado si se requiere en dosis divididas. En general, se administrarán dosis más bajas cuando se emplea una vía parenteral. De este modo, por ejemplo, para administración intravenosa o intraperitoneal, generalmente se usará una dosis en el intervalo, por ejemplo, de 0.1 mg/kg a 30 mg/kg de peso corporal. De forma similar, para la administración por inhalación, se usará una dosis en el intervalo, por ejemplo, de 0.05 mg/kg a 25 mg/kg de peso corporal. La administración oral también puede ser apropiada, particularmente en forma de comprimido. Por lo general, las formas de dosificación unitarias contendrán aproximadamente de 0.5 mg a 0.5 g de un compuesto de esta invención.

Usos terapéuticos y aplicaciones

Los compuestos de la invención son inhibidores de la actividad de Aurora quinasa y FLT3.

- 40 La presente solicitud describe un procedimiento de inhibición de la actividad de Aurora quinasa y/o FLT3 en una célula, comprendiendo el procedimiento la administración a dicha célula del compuesto de fórmula I como se define en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente solicitud describe un procedimiento de inhibición de la actividad de Aurora quinasa y/o FLT3 in vitro o in vivo, comprendiendo dicho procedimiento poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en este documento.

- 45 La presente solicitud describe un procedimiento de inhibición de la actividad de Aurora quinasa y/o FLT3 en un sujeto humano o animal que necesita dicha inhibición, comprendiendo el procedimiento la administración a dicho sujeto de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I como se define en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

La Aurora quinasa puede ser Aurora quinasa A, B o C.

- En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define en este documento para uso en terapia.
- 5 La presente solicitud describe un compuesto de fórmula I como se define en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección asociada con la actividad de Aurora quinasa (y/o actividad FLT3).
- La presente solicitud describe el uso de un compuesto de fórmula I como se define en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección asociada con la actividad de Aurora quinasa (y/o actividad de FLT3).
- 10 La presente solicitud describe un procedimiento para tratar un trastorno proliferativo en un sujeto humano o animal, comprendiendo el procedimiento la administración a dicho sujeto de una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I como se define en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En otro aspecto más, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I como se define en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de un trastorno proliferativo.
- 15 En otro aspecto más, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I como se define en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de un trastorno proliferativo.
- En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define en este documento para uso en el tratamiento del cáncer.
- 20 En otro aspecto más, la presente invención proporciona el uso de un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en este documento en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento del cáncer.
- En otro aspecto más, la presente solicitud describe un procedimiento para tratar el cáncer en un paciente que necesita dicho tratamiento, comprendiendo dicho procedimiento la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define en este documento.
- 25 Los compuestos de la invención pueden ser útiles, por ejemplo, para el tratamiento de cáncer colorrectal, de mama, de pulmón, de próstata, de páncreas o de vejiga y renal o de leucemias o linfomas.
- En particular, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de leucemias. Se ha demostrado una alta expresión de Aurora quinasa en leucemia (líneas celulares y cohortes de pacientes)<sup>30-33</sup>. Además, la duplicación interna en tándem del gen FLT3 (FLT3-ITD) da como resultado la activación constitutiva de FLT3 quinasa.<sup>34</sup> Significativamente, FLT3-ITD ocurre en el 20-35% de los adultos y el 15% de los niños con AML que confieren un mal pronóstico en ambos grupos de edad.<sup>35</sup>
- 30 De este modo, en una realización particular, los compuestos son para uso en el tratamiento de leucemias tales como leucemia mieloide aguda (AML), síndrome mielodisplásico (MDS), leucemia linfocítica crónica (CLL) y mieloma múltiple. Los compuestos de la presente invención también se consideran útiles para el tratamiento del neuroblastoma,
- Se espera que los compuestos de la presente invención sean de particular beneficio en pacientes que tienen un tratamiento fallido con terapias estándar. Predijo que los compuestos de la presente invención también serán útiles para el tratamiento de pacientes mayores (por ejemplo, mayores de 60 años) con leucemia (por ejemplo, AML) porque se espera que dichos pacientes se beneficien de la inhibición de la quinasa aurora.
- 40 También se espera que los compuestos de la presente invención sean valiosos en el tratamiento de niños con leucemia (por ejemplo, AML mutada con FLT3 recién diagnosticada y AML infantil), así como neuroblastomas.
- Rutas de administración
- Los compuestos de la invención o la composición farmacéutica que comprende el compuesto activo se pueden administrar a un sujeto mediante cualquier ruta conveniente de administración, ya sea sistémica/periféricamente o tópicamente (esto es, en el sitio de la acción deseada).
- 45

Las rutas de administración incluyen, pero no se limitan a, oral (por ejemplo, por ingestión); bucal; sublingual; transdérmica (que incluye, por ejemplo, mediante un parche, yeso, etc.); transmucosal (que incluye, por ejemplo, por un parche, yeso, etc.); intranasal (por ejemplo, por pulverización nasal); ocular (por ejemplo, gotas para los ojos); pulmonar (por ejemplo, mediante terapia de inhalación o insuflación usando, por ejemplo, a través de un aerosol, por ejemplo, a través de la boca o la nariz); rectal (por ejemplo, por supositorio o enema); vaginal (por ejemplo, por pesario); parenteral, por ejemplo, mediante inyección, que incluye subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intratecal, intraespinal, intracapsular, subcapsular, intraorbital, intraperitoneal, intratraqueal, subcuticular, intraarticular, subaracnoidea e intraesternal; mediante implante de un recipiente o depósito, por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular.

## 10 Terapias de combinación

Los compuestos de la invención se pueden administrar solos como una monoterapia o se pueden administrar en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. La selección del uno o más agentes terapéuticos adicionales variará, por supuesto, dependiendo de la enfermedad o condición que se va a tratar y su gravedad.

Es común usar terapias de combinación para tratar trastornos proliferativos, tales como cáncer. Por lo tanto, el tratamiento antiproliferativo definido anteriormente se puede aplicar como una terapia única o puede implicar, además del compuesto de la invención, cirugía convencional o radioterapia o quimioterapia. Tal quimioterapia puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes antitumorales: -

(i) otros fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y combinaciones de los mismos, como se usan en oncología médica, tales como agentes alquilantes (por ejemplo, cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, melfalán, clorambucilo, busulfano, temozolamida y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo, gemcitabina y antifolatos tales como fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosina arabinósido e hidroxurea); antibióticos antitumorales (por ejemplo, antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimetabólicos (por ejemplo, alcaloides de la vinca como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina y taxoides como taxol y taxotere e inhibidores de la polo quinasa); e inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán y camptotecina);

(ii) agentes citostáticos tales como antiestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, fulvestrant, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), antiandrógenos (por ejemplo, bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo, goserelina, leuprorelina y buserelina), progestógenos (por ejemplo, acetato de megestrol), inhibidores de aromataasa (por ejemplo, anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de  $5\alpha$ -reductasa tales como finasterida;

(iii) agentes antiinvasión [por ejemplo, inhibidores de la familia c-Src quinasa como 4-(6-cloro-2,3-metilendioxi-anilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina (AZD0530; solicitud de Patente Internacional WO 01/94341), N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[6-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-2-metilpirimidin-4-ilamino]tiazol-5-carboxamida (dasatinib, BMS-354825; J. Med. Chem., 2004, 47, 6658-6661) y bosutinib (SKI-606), e inhibidores de metaloproteinasas como marimastat, inhibidores de función del receptor del activador de plasminógeno uroquinasa o anticuerpos contra Heparanasas];

(iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento: por ejemplo, tales inhibidores incluyen anticuerpos del factor de crecimiento y anticuerpos del receptor del factor de crecimiento (por ejemplo, el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab [Herceptin™], el anticuerpo anti-EGFR panitumumab [Vectibix®], el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [Erbix®], C225] y cualquier factor de crecimiento o anticuerpos del receptor del factor de crecimiento descritos por Stern et al. Critical reviews in oncology/haematology, 2005, Vol. 54, pp11-29); tales inhibidores también incluyen inhibidores de tirosina quinasa, por ejemplo, inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo, inhibidores de la tirosina quinasa de la familia EGFR tales como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, ZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis (2-metoxietoxi) quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)-quinazolin-4-amina (CI 1033), inhibidores de tirosina quinasa erbB2 tales como lapatinib); inhibidores de la familia de factores de crecimiento de hepatocitos; inhibidores de la familia del factor de crecimiento de la insulina; inhibidores de la familia de factores de crecimiento derivados de plaquetas tales como imatinib y/o nilotinib (AMN107); inhibidores de serina/treonina quinasa (por ejemplo, inhibidores de señalización Ras/Raf tales como inhibidores de farnesil transferasa, por ejemplo, sorafenib (BAY 43-9006), tipifarnib (R115777) y lonafarnib (SCH66336)), inhibidores de señalización celular a través de MEK y/o AKT quinasa, inhibidores de c-kit, inhibidores de abl quinasa, inhibidores de PI3 quinasa, inhibidores de PI3 quinasa, inhibidores de CSF-1R quinasa, inhibidores de quinasa de receptor de IGF (factor de crecimiento similar a insulina); inhibidores de Aurora quinasa (por ejemplo, AZD1152, PH739358, VX-680, MLN8054, R763, MP235, MP529, VX-528 y AX39459) e inhibidores de quinasa dependientes de ciclina tales como inhibidores de CDK2 y/o CDK4;

- (v) agentes antiangiogénicos tales como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular, [por ejemplo, el anticuerpo contra el factor de crecimiento de células endoteliales vascular bevacizumab (Avastin™) y, por ejemplo, un inhibidor de tirosina quinasa del receptor de VEGF tal como vandetanib (ZD6474), vatalanib (PTK787), sunitinib (SU11248), axitinib (AG-013736), pazopanib (GW 786034) y 4- (4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi) quinazolina (AZD2171; Ejemplo 240 en el documento WO 00/47212), compuestos tales como los descritos en las Solicitudes de Patente Internacional WO97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354 y compuestos que funcionan por otros mecanismos (por ejemplo, linomida, inhibidores de la función de integrina  $\alpha v \beta 3$  y angioestatina)];
- (vi) agentes perjudiciales vasculares tales como Combretastatina A4 y compuestos descritos en las Solicitudes de Patente Internacional WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;
- (vii) un antagonista del receptor de endotelina, por ejemplo, zibotentan (ZD4054) o atrasentan;
- (viii) terapias antisentido, por ejemplo, las que se dirigen a los objetivos enumerados anteriormente, tales como ISIS 2503, un antisentido anti-ras;
- (ix) estrategias de terapia génica, que incluyen, por ejemplo, el uso de los compuestos de la invención en combinación con estrategias de adenovirus oncolíticos para reemplazar genes aberrantes tales como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2, GDEPT aberrantes (terapia profármacos de enzimas dirigidas por genes) tales como los que usan citosina desaminasa, timidina quinasa o una enzima nitroreductasa bacteriana y estrategias para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia tales como la terapia génica de resistencia a múltiples fármacos; y
- (x) enfoques de inmunoterapia, que incluyen, por ejemplo, estrategias ex vivo e in vivo para aumentar la inmunogenicidad de células tumorales de pacientes, tales como la transfección con citocinas tales como interleucina 2, interleucina 4 o factor estimulante de colonias de granulocitos macrófagos, estrategias para disminuir la anergia de células T, estrategias que usan células inmunes transfectadas tales como células dendríticas transfectadas con citocinas, estrategias que usan líneas celulares tumorales transfectadas con citocinas y estrategias que usan anticuerpos antiidiotípicos.
- Tal tratamiento conjunto/combinación se puede lograr por medio de la dosificación simultánea, secuencial o por separado de los componentes individuales del tratamiento. Tales productos de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro del intervalo de dosificación descrito anteriormente y el otro agente farmacéuticamente activo dentro de su intervalo de dosificación aprobado.
- Se describe en este documento una combinación apropiada proporcionada para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección en la que la actividad de proteína quinasa está implicada como se define en este documento (por ejemplo, cáncer), que comprende un compuesto de la invención como se definió anteriormente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y otro agente terapéutico (por ejemplo, un agente antitumoral).
- Se describe en este documento una combinación apropiada proporcionada para uso en el tratamiento de un cáncer (por ejemplo, un cáncer que implica un tumor sólido) que comprende un compuesto de la invención como se definió anteriormente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno cualquiera de los agentes antitumorales enumerados en (i) - (ix) anteriormente.
- Descrito en este documento, se proporciona un compuesto de la invención o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un agente antitumoral seleccionado de uno enumerado en (i) - (ix) en este documento anteriormente.
- En este documento, cuando se usa el término "combinación", se debe entender que este se refiere a la administración simultánea, por separado o secuencial. En un aspecto de la invención, "combinación" se refiere a la administración simultánea. En otro aspecto de la invención, "combinación" se refiere a administración por separado. En un aspecto adicional de la invención, "combinación" se refiere a administración secuencial. Cuando la administración es secuencial o por separado, el retraso en la administración del segundo componente no debe ser tal que pierda el efecto beneficioso de la combinación.
- Descrito en este documento, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales (por ejemplo, un agente antitumoral seleccionado de uno enumerado bajo (i) - (ix) en este documento anteriormente), en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.
- Se espera que los compuestos de la presente invención sean particularmente útiles como parte de una terapia de combinación con el estándar de atención existente para el tratamiento de pacientes mayores (esto es, pacientes

mayores de 60 años), ya que dichos pacientes se pueden beneficiar de la inhibición de Aurora quinasa (independientemente de su estado FLT3).

5 También se espera que los compuestos de la presente invención sean particularmente útiles como parte de la terapia de combinación con el estándar de cuidado existente para el tratamiento de niños que padecen de leucemia (por ejemplo, AML) o neuroblastoma.

Ejemplos

Breve descripción de las figuras

La figura 1 muestra la eficacia del compuesto del ejemplo 1 contra xenoinjertos de tumores humanos MV4-11 en ratones atímicos: (A) volúmenes tumorales relativos  $\pm$  SEM. (B) Pesos corporales del ratón.

10 La figura 2 muestra: (A) Concentraciones plasmáticas y farmacológicas tumorales totales y concentraciones de fármaco en plasma libre después de la dosificación a 50 y 100 mg/kg, muestras tomadas 2 h después de la dosis final. (B) El compuesto del ejemplo 1 inhibe la fosforilación de histona H-3 en S10, y la fosforilación de STAT5 en Y694 en xenoinjertos de tumor humano MV4-11 (estudio de 4 días). Las muestras tumorales se obtuvieron 2 h después de la dosis final. La histona total H3, Stat5 total y GAPDH se usaron como controles de carga.

15 Síntesis de compuestos

Ejemplos 1 a 3

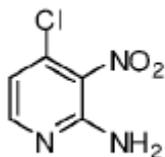
Materiales y métodos generales

20 Se usaron materiales de partida, reactivos y solventes secos comercialmente disponibles tal como se suministraron. La cromatografía en columna instantánea se realizó usando gel de sílice 60 de Merck (0.025 – 0.04 mm). La cromatografía en columna también se realizó en una unidad personal FlashMaster usando columnas de sílice Flash isolate o un sistema de purificación Biotage SP1 usando cartuchos de sílice Flash Biotage. La TLC preparativa se realizó en placas de Analtech o Merck. La cromatografía de intercambio iónico se realizó usando cartuchos ácidos Isolute Flash SCX-II. Los espectros de  $^1\text{H}$  RMN se registraron en un Bruker Avance-500. Las muestras se prepararon como soluciones en un solvente deuterado y se referenciaron con el pico de solvente interno no deuterado apropiado o tetrametilsilano. Los desplazamientos químicos se registraron en ppm ( $\delta$ ) campo abajo de tetrametilsilano. El análisis LC-MS se realizó en un Waters LCT con un módulo de separaciones Waters Alliance 2795 y un detector de absorbancia de longitud de onda Waters 2487 acoplado a un espectrómetro de masas de tiempo de vuelo LCT Waters/Micromass con fuente ESI. La separación analítica se llevó a cabo a 30 °C en una columna Merck Chromolith SpeedROD (RP-18e, 50 x 4.6 mm) usando una velocidad de flujo de 2 mL/min en una elución de gradiente de 3.5 minutos con detección a 254 nm o en una columna Merck Purospher STAR (RP-18e, 30 x 4 mm) usando una velocidad de flujo de 1.5 mL/min en una elución de gradiente de 3.5 minutos con detección a 254 nm. La fase móvil era una mezcla de metanol (solvente A) y agua (solvente B) que contenían ácido fórmico al 0.1%. La elución de gradiente fue la siguiente: 1: 9 (A/B) a 9: 1 (A/B) durante 2.25 min, 9: 1 (A/B) durante 0.75 min, y luego la reversión a 1: 9 (A/B) B) durante 0.3 minutos, finalmente 1: 9 (A/B) durante 0.2 minutos.

35 El análisis LC-HRMS se realizó en un HPLC serie Agilent 1200 y un detector de arreglo de diodos acoplado a un espectrómetro de masas 6520 cuadrupolo-tiempo de vuelo con fuente APCI/ESI dual multimodo. La separación analítica se llevó a cabo a 30 °C en una columna Merck Purospher STAR (RP-18e, 30 x 4 mm) usando una velocidad de flujo de 1.5 mL/min en una elución en gradiente de 4 minutos con detección a 254 nm. La fase móvil era una mezcla de metanol (solvente A) y agua (solvente B) que contenían ácido fórmico al 0.1%. La elución de gradiente fue la siguiente: 1:9 (A/B) a 9:1 (A/B) durante 2.5 min, 9:1 (A/B) durante 1 min, y luego la reversión a 1: 9 (A/B) durante 0.3 minutos, finalmente 1: 9 (A/B) durante 0.2 minutos. Las siguientes masas de referencias se usaron para el análisis de HRMS: cafeína  $[\text{M}+\text{H}]^+$  195.087652; (hexakis (1H, 1H, 3H-tetrafluoropentoxi)fosfaceno  $[\text{M}+\text{H}]^+$  922.009798) y hexakis(2,2-difluoroetoxi)fosfaceno  $[\text{M}+\text{H}]^+$  622.02896 o reserpina  $[\text{M}+\text{H}]^+$  609.280657.

45 Ejemplo 1 - Preparación de la 6-Cloro-7-(4-(4-clorobencil)piperazin-1-il)-2-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina

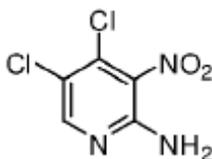
4-Cloro-3-nitropiridin-2-amina<sup>40</sup>



5 A un matraz de fondo redondo de 100 mL que contenía 2-amino-4-cloropiridina (0.480 g, 3.75 mmol) enfriado en un baño de hielo se adicionó ácido sulfúrico concentrado (5.4 g). La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos y luego se adicionó ácido nítrico (70%, 0.36 g) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 0°C, durante 10 minutos, luego se calentó a 55°C y se agitó a esta temperatura durante 1 h. Se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua helada. El pH se ajustó cuidadosamente a ~ 7.5 con NaOH acuoso al 10%, formándose un precipitado de color amarillo. Esto se separó por filtración, se lavó con agua y se secó a vacío sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. El producto se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (elución con diclorometano) para proporcionar, por orden de elución: 4-cloro-3-nitropiridin-2-amina como un sólido de color amarillo (0.210 g, 32%), <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 6.87 (d, J = 5.2 Hz, 1H, piridina C-H), 7.21 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 8.11 (d, J = 5.2 Hz, 1H, piridina C-H).

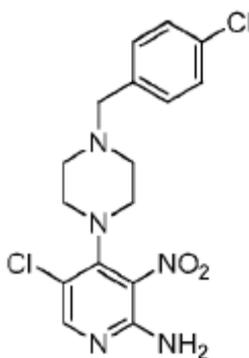
10 4-Cloro-5-nitropiridin-2-amina (0.080 g, 12%): <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 6.58 (s, 1H, piridina C-H) 7.58 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 8.79 (s, 1H, piridina C-H).

4,5-Dicloro-3-nitropiridin-2-amina



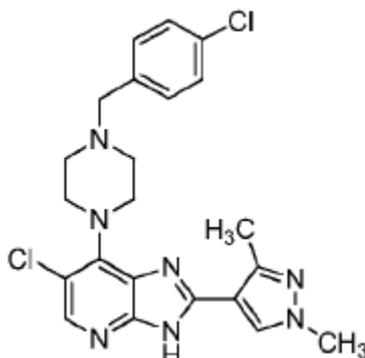
15 Se disolvió 4-cloro-3-nitropiridin-2-amina (0.10 g, 0.58 mmol) en acetonitrilo seco (20 mL). A la solución agitada se adicionó después N-clorosuccinimida (0.094 g, 0.70 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C, durante 1 h. Los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (elución con diclorometano) para proporcionar el compuesto base como un polvo de color marrón claro (0.125 g, 85%). <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.35 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 8.36 (s, 1H, 6-H).

20 5-Cloro-4-(4-(4-clorobencil)piperazin-1-il)-3-nitropiridin-2-amina



25 A una mezcla de 2-amino-4,5-dicloro-3-nitropiridina (0.152 g, 0.73 mmol) e isopropanol (22 mL) se le adicionó 1-(4-clorobencil) piperazina (0.165 g, 0.78 mmol) seguido de diisopropiltilamina (0.17 mL, 0.97 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 45 °C, durante 18 h, luego se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se diluyó con isopropanol (5 mL). El precipitado se recogió por filtración, se lavó con isopropanol y éter dietílico. El compuesto base se obtuvo de este modo como un sólido de color amarillo (0.215 g, 77%); <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.48 (br s, oscurecido por el pico de DMSO, 4H, piperazina C-H), 3.06 (br t, J = 4.3 Hz, 4H, piperazina C-H), 3.52 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl), 6.95 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.35 (d, J = 8.5 Hz, 2H) y 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 2H) (3,5-ArH y 2,6-ArH), 8.06 (s, 1H, 6-H); LC - MS (ESI, m/z): Rt = 1.70 min - 382, 384, 386 [(M+H)<sup>+</sup>, patrón isotópico de Cl<sub>2</sub>].

## 6-Cloro-7-(4-(4-clorobencil)piperazin-1-il)-2-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo(4,5-b)piridina



A una mezcla de 5-cloro-4-(4-(4-clorobencil)piperazin-1-il)-3-nitropiridin-2-amina (0.076 g, 0.20 mmol) y EtOH (4.0 mL) se le adicionó 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carbaldehído (0.027 g, 0.22 mmol) seguido de una solución acuosa recién preparada de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  (1 M; 0.85 mL, 0.85 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C, durante 24 h, luego se dejó enfriar a temperatura ambiente, se concentró al vacío y el residuo se absorbió en gel de sílice y se colocó en una columna de sílice aislada de 10 g. La elución con acetato de etilo/diclorometano (v/v; 1: 1) y luego metanol al 4% en acetato de etilo/diclorometano (v/v; 1: 1) proporcionó el compuesto base como un sólido de color blanco después de la trituración con éter dietílico (0.023 g, 25%).

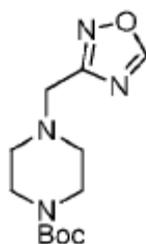
$^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 2.51 (s, oscurecido por el pico del solvente, pirazol 3- $\text{CH}_3$ ), 2.57 (br s, 4H, piperazina C-H), 3.54 (s, 2H, N- $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ ), 3.68 (br s, 4H, piperazina C-H), 3.84 (s, 3H, pirazol N-Me), 7.37 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H) y 7.40 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H) ( $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ ), 8.02 (s, 1H), y 8.18 (s, 1H) (pirazol 5-H, e imidazo[4,5-b]piridina 5-H), 12.95 (br s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina N-H); LC - MS (ESI,  $m/z$ ):  $R_t = 1.97$  min - 456, 458, 460 [(M+H) $^+$ , patrón isotópico de  $\text{Cl}_2$ ].

HRMS: Encontrado: 456.1457, calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_7$  (M+H) $^+$ : 456.1465.

Este compuesto también se produjo en cantidades a granel que varían desde 0.80 g a 1.80 g y en rendimientos que varían desde 54% a 70%. Se usó el mismo procedimiento que se describió anteriormente, pero durante el tratamiento, la mezcla de reacción se repartió entre agua y cloroformo. La capa acuosa se extrajo con cloroformo y acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron al vacío. También se usó DMSO como solvente en lugar de EtOH, y en esta ocasión la mezcla de reacción se agitó a 120°C, durante 3 h.

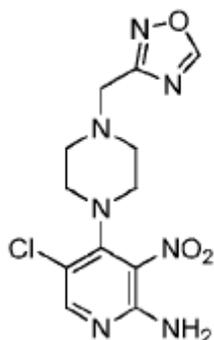
Ejemplo 2 - Preparación del 3-((4-(6-Cloro-2-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)piperazin-1-il)metil)-1,2,4-oxadiazol

tert-Butil 4-((1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)piperazina-1-carboxilato



A una solución de Boc-piperazina (571 mg, 3.07 mmol) y 3-(clorometil)-1,2,4-oxadiazol (400 mg, 3.37 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL) se le adicionó trietilamina (1.70 mL, 12.3 mmol). La reacción se agitó durante 22 h a 50 °C antes de concentrarse a vacío para dar un sólido de color blanco aceitoso en bruto. La purificación se realizó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (4 x 12) eluyendo con MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5%) para producir el compuesto base (555 mg, 67%) como un sólido de color blanco.  $^1\text{H}$ NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.43 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 2.52 (app t,  $J = 4.9$  Hz, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 3.45 (app t,  $J = 4.9$  Hz, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 3.78 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{C-}$ ), 8.71 (s, 1H,  $\text{CH}_{ar}$ ); LC - MS (ESI,  $m/z$ ):  $R_t = 1.67$  min - 213 (M -  $^t\text{Bu}$ ) $^+$ , 169 (M - Boc) $^+$ .

4-(4-((1,2,4-Oxadiazol-3-il)metil)piperazin-1-il)-5-cloro-3-nitropiridin-2-amina

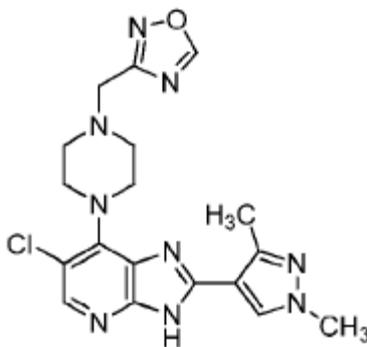


5 A una solución de 4-((1,2,4-oxadiazol-3-il) metil)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (213 mg, 0.790 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (18 mL) se le adicionó TFA (1.8 mL, 23.8 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1½ hora. La reacción se concentró a vacío, se destiló azeotrópicamente con tolueno (x2) y se secó en desecador a vacío (que contenía KOH) durante la noche para dar un aceite de color amarillo. El aceite en bruto se disolvió en  $i\text{PrOH}$  (4.4 mL) y se adicionaron tanto 2-amino-3-nitro-4,5-dicloropiridina (190 mg, 0.752 mmol) como DIPEA (520  $\mu\text{L}$ , 3.00 mmol). La solución se agitó a 50 °C, durante 4 h. Al enfriar, se desprendió un precipitado de color amarillo que se filtró, se lavó con  $\text{Et}_2\text{O}$ , se secó a vacío para producir el compuesto base como un sólido de color amarillo (165 mg, 0.486, 65%). El filtrado se concentró a vacío para dar 715 mg de un sólido aceitoso de color amarillo. La purificación se realizó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (4 x 11) eluyendo con  $\text{EtOAc}$ /hexano (40-50%) para producir el compuesto base (42 mg, 16%) como un sólido de color amarillo.

10  $^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 2.74 (app t,  $J = 4.1$  Hz, 4H,  $-\text{CH}_2-$ ), 3.25 (t,  $J = 4.8$  Hz, 4H,  $-\text{CH}_2-$ ), 3.85 (s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{C}-$ ), 5.77 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.99 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 8.72 (s, 1H,  $-\text{C}(\text{Cl})\text{CH}-$ ).

LC - MS (ESI,  $m/z$ ): Rt = 1.56 min - 340, 342 [(M + H)<sup>+</sup>, patrón isotópico de Cl].

15 3-((4-(6-Cloro-2-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)piperazin-1-il)metil)-1,2,4-oxadiazol



20 A una solución de 4-(4-((1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)piperazin-1-il)-5-cloro-3-nitropiridin-2-amina (50.0 mg, 0.147 mmol) y 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carbaldehído (19.2 mg, 0.155 mmol) en  $\text{EtOH}$  (3.4 mL) se le adicionó  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  1 M (0.588 mL, 0.588 mmol, recién preparado) y la solución se calentó a 80 °C y se agitó durante 15 h mientras estaba abierto al aire. Una vez enfriada, la reacción se evaporó al vacío y el residuo se cargó en seco sobre sílice. La purificación se realizó por cromatografía instantánea en gel de sílice (2 x 14) eluyendo con  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5-7.5%) para producir el compuesto base (26 mg, 43%) como un sólido de color amarillo pálido.

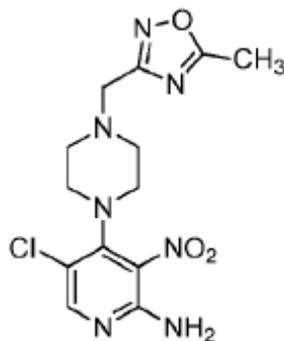
$^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 2.58 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.81 (app t,  $J = 4.4$  Hz, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 3.82 (app s, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 3.85 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 3.88 (s, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 7.62 (br s, 1H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.87 (br s, 1H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 8.74 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 13.04 (s, 1H,  $\text{NH}$ );

25 LC - MS (ESI,  $m/z$ ): Rt = 1.91 min - 414, 416 [(M + H)<sup>+</sup>, patrón isotópico de Cl];

HRMS: Encontrado: 436.1374, calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_9\text{OClNa}$  (M+Na)<sup>+</sup>: 436.1372.

Ejemplo 3 - Preparación del 3-((4-(6-Cloro-2-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)piperazin-1-il)metil)-5-metil-1,2,4-oxadiazol

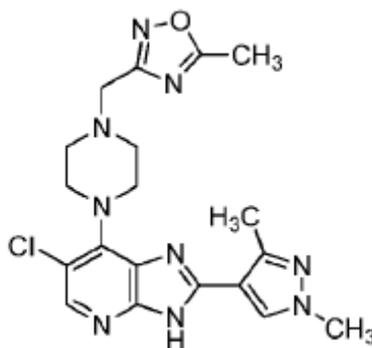
2-Amino-5-cloro-4-(4-(5-metil-1, 2, 4-oxadiazol-3-il)metil)piperazin-1-il)-3-nitropiridina



5 Clorhidrato de 1-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il) metil] piperazina (217 mg, 0.99 mmol) y 2-amino-4,5-dicloro-3-nitropiridina (208 mg, 1.0 mmol) se agitaron en 2-propanol (5 mL) y se adicionó diisopropiletamina (523  $\mu$ L, 387 mg, 3.0 mmol). La mezcla se agitó y se calentó a 45 °C, durante 23 h. La reacción se enfrió y el producto se separó por filtración y se lavó con 2-propanol. El secado al vacío dio el producto (246 mg, 69%). <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2.63 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.77 (br m, 4H, piperazina C-H), 3.29 (m, 4H, piperazina C-H), 3.76 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.27 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 8.02 (s, 1H, piridina 6-H).

LC - MS (ESI, *m/z*): Rt = 1.66 min - 354 (M + H)<sup>+</sup>, isótopo <sup>35</sup>Cl.

3-((4-(6-Cloro-2-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)piperazin-1-il)metil)-5-metil-1,2,4-oxadiazol



10

15 A una solución de 5-cloro-4-(4-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)piperazin-1-il)-3-nitropiridin-2-amina (60.0 mg, 0.170 mmol) y 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carbaldehído (22.2 mg, 0.179 mmol) en EtOH (3.8 mL) se le adicionó Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 1 M (0.678 mL, 0.678 mmol, recién preparado) y la solución se calentó a 80 °C y se agitó durante 16 h mientras estaba abierta al aire. Una vez enfriada, la reacción se evaporó al vacío y el residuo se cargó en seco sobre sílice. La purificación se realizó por cromatografía instantánea en gel de sílice (3 x 14) eluyendo con MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5-7.5%) para dar el compuesto base como un sólido de color amarillo pálido. La recrystalización en EtOAc/Et<sub>2</sub>O dio el compuesto base (12 mg, 16%) como un sólido de color amarillo pálido. <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2.60 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.62 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.81 (app t, *J* = 4.5 Hz, 4H, CH<sub>2</sub>), 3.76 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 3.87 (app s, 4H, CH<sub>2</sub>) 3.90 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 7.77 (br s, 1H, CH<sub>ar</sub>), 7.96 (br s, 1H, CH<sub>ar</sub>), 12.18 (s, 1H, NH);

20

LC - MS (ESI, *m/z*): Rt = 1.95 min - 428, 430 [(M + H)<sup>+</sup>, patrón isotópico de Cl];

HRMS: Encontrado: 450.1527, calculado para C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>9</sub>OCINa (M+Na)<sup>+</sup>: 450.1528.

Evaluación de los compuestos de los ejemplos 1 a 3

Materiales y métodos generales

25 Ensayos de Aurora quinasa: los valores de IC<sub>50</sub> de Aurora quinasa se determinaron tal como se describió previamente<sup>26,36</sup>.

Ensayo de viabilidad celular: los valores de  $GI_{50}$  (50% de concentración inhibitoria del crecimiento celular) se determinaron tal como se describió anteriormente<sup>26,36</sup>.

Determinación de los valores de  $IC_{50}$  celular del ejemplo 1 para la inhibición de Aurora A y Aurora B:

5 Se transfectó Aurora A marcada con Myc en células Hela usando Lipofectamine LTX en placas de 24 pocillos, y 24 horas después de la transfección, las células se trataron con diferentes concentraciones del ejemplo 1 durante 2 horas. Las células se lisaron en solución reguladora de muestra 2X LDS. Las proteínas de diferentes muestras se resolvieron con geles al 4-12% de Bis-Tris NuPage (Invitrogen) y se analizaron mediante transferencia Western usando anticuerpos P-histona H3 (S10) y P-Aurora A (T288). Las bandas para P-histona H3 y P-Aurora A se cuantificaron usando el software Image J y los valores de  $IC_{50}$  se calcularon usando Graphpad Prism.

10 Estabilidad microsomal del hígado del ratón:

15 Se incubaron compuestos (10  $\mu$ M) con proteína de microsomas de hígado de ratón CD1 machos (1 mg.mL<sup>-1</sup>) en presencia de NADPH (1 mM), UDPGA (2.5 mM) y MgCl<sub>2</sub> (3 mM) en solución salina reguladora de fosfato (10 mM) a 37 °C. Las incubaciones se llevaron a cabo durante 0 y 30 minutos. Las incubaciones de control se generaron mediante la omisión de NADPH y UDPGA de la reacción de incubación. El porcentaje del compuesto restante se determinó después del análisis por LCMS.

Estabilidad microsomal del hígado humano:

20 Se incubaron compuestos (10  $\mu$ M) con microsomas de hígado humano combinados de género (1 mg.mL<sup>-1</sup>) de proteína en presencia de NADPH (1 mM), UDPGA (2.5 mM) y MgCl<sub>2</sub> (3 mM) en solución salina reguladora de fosfato (10 mM) a 37 °C. Las incubaciones se llevaron a cabo durante 0 y 30 minutos. Las incubaciones de control se generaron mediante la omisión de NADPH y UDPGA de la reacción de incubación. El porcentaje del compuesto restante se determinó después del análisis por LCMS.

25 Inhibición de hERG: todas las inhibiciones porcentuales de hERG a una concentración del compuesto 10  $\mu$ M se determinaron mediante Millipore en un ensayo de electrofisiología basado en células de alto rendimiento para la inhibición de la corriente de cola de hERG<sup>41</sup>, y los valores se reportan como una media de determinaciones múltiples. El control negativo de vehículo DMSO acuoso al 0.3% dio 7-16% de inhibición. El control positivo de cisaprida (1  $\mu$ M) dio 96-104% de inhibición. Todos los valores de  $IC_{50}$  de hERG fueron determinados por Millipore<sup>41</sup> y la  $IC_{50}$  de hERG para el ejemplo 1 también fue determinado por Cyprotex plc midiendo las corrientes de cola de hERG mediante la fijación de voltaje de células completas<sup>42</sup>.

30 Propiedades fisicoquímicas: las mediciones de LogD y pKa fueron realizadas por Pharmorphix® Solid State Services, miembro del Grupo Sigma-Aldrich, Cambridge, Reino Unido.

Caracterización de selectividad de quinasa: las características de quinasa usando la tecnología KINOMEScan™ y las determinaciones de Kd se realizaron por KINOMEScan, una división de DiscoverX Corporation, San Diego, California, EE. UU.; [www.kinomescan.com](http://www.kinomescan.com).

35 PK completa in vivo (compuesto del ejemplo 1): los ratones (Balb/C hembra) se dosificaron p.o. o i.v. con el compuesto del ejemplo 1 (5 mg kg<sup>-1</sup>) en DMSO al 10%, Tween 20 al 5% en solución salina. Después de la administración, los ratones se sacrificaron a los 5, 15 y 30 minutos y 1, 2, 4, 6 y 24 h. La sangre se extrajo por punción cardíaca y se centrifugó para obtener muestras de plasma. Se adicionaron muestras de plasma (100  $\mu$ L) al patrón analítico interno (Olomoucine, IS), seguido de precipitación de proteínas con 300  $\mu$ L de metanol. Tras la centrifugación (1,200 x g, 30 min, 4 °C), los sobrenadantes resultantes se analizaron para el compuesto de los niveles del ejemplo 1 mediante LCMS usando una columna analítica Acquity UPLC C18 (Waters, 50 x 2.1 mm) de fase inversa y ESI MRM modo de ion positivo en un sistema de cromatografía líquida Agilent 1200 acoplado a un espectrómetro de masas de triple cuadrupolo 6410 (Agilent Ltd.).

45 Estudio de eficacia del xenoinjerto tumoral humano: los procedimientos con animales se llevaron a cabo siguiendo las directrices establecidas por The Institute of Cancer Research's Animal Ethics Committee y de acuerdo con las directrices nacionales: Workman P, Aboagye EO, Balkwill F, Balmain A, Bruder G, Chaplin DJ, Double JA, Everitt J, Farningham D, Glennie MJ, Kelland LR, Robinson V, Stratford IJ, Tozer GM, Watson S, Wedge SR, Eccles SA. Guidelines for the welfare and use of animals in cancer research. Brit J Cancer 102: 1555-1577, 2010.

50 Se implantaron ratones atómicos CrTacNcr-Fox1(nu) hembras por vía subcutánea con 10<sup>7</sup> células de leucemia FLT3-ITD MV4-11. Cuando los xenoinjertos estaban bien establecidos (10 días después de la implantación, volumen tumoral medio de al menos 100 mm<sup>3</sup>), los animales fueron tratados con ya sea vehículo (DMSO al 10%, PEG 400 al 20%,

Tween 80 al 5% y agua al 65%) o el compuesto del ejemplo 1 administrado por vía oral a dos dosis, 50 mg/kg y 100 mg/kg (n = 5 por grupo). La dosificación fue dos veces al día durante 7 días y una vez al día durante 4 días más.

5 Estudio de PK/PD: se realizó un estudio de PK/PD de 4 días mediante administración oral del vehículo como anteriormente o 50 mg/kg y 100 mg/kg del compuesto del ejemplo 1 dos veces al día en ratones atímicos que portan Xenoinjertos MV4-11 bien establecidos (17 días después de la implantación). Las muestras de plasma y tumor se recogieron 2 h y 6 h después de las dosis finales.

Resultados

Actividad de Aurora quinasa, actividad celular, estabilidad microsomal, inhibición de hERG y propiedades fisicoquímicas

10 La actividad de los compuestos ejemplificados contra Aurora A (ensayo bioquímico), GI<sub>50</sub> basado en células en células SW620 y hERG se muestra en la tabla 1 a continuación junto con datos relativos a la estabilidad microsomal de estos compuestos y sus respectivos valores de clogP.

Tabla 1

Ejemplo No.	Aurora-A IC <sub>50</sub> (μM)	SW620 GI <sub>50</sub> (μM)	MLM/HLM <sup>b</sup>	hERG IC <sub>50</sub> (μM)	clogP <sup>27</sup>
Ej. 56 del documento WO2007/072017	0.032 <sup>a</sup>	n.d.		5.5	2.78
Ej. 57 del documento WO2007/072017	0.300 <sup>a</sup>	n.d.		10.8	2.72
1	0.038 ± 0.029	0.283 ± 0.227	34%/10%	>25	4.81 <sup>c</sup>
2	0.040 ± 0.015	1.175 ± 0.653	67%/22%	11.0	1.45
3	0.052 <sup>a</sup>	1.1a	58%/20%	9.5	1.72

Para las determinaciones de IC<sub>50</sub> de Aurora-A y GI<sub>50</sub> de SW620, los resultados son valores medios de dos determinaciones independientes o media (±SD) para n> 2 a menos que se especifique lo contrario.

<sup>a</sup> Los resultados son valores medios para muestras analizadas por triplicado.

<sup>b</sup> MLM/HLM: Porcentaje del compuesto original metabolizado después de una incubación de 30 minutos.

<sup>c</sup>LogD7.4 = 3.84 (valor determinado experimentalmente).

n.d. = no determinado.

15 El compuesto del ejemplo 1 mostró una menor actividad inhibitoria frente a hERG en comparación con los compuestos de los ejemplos 56 y 57 del documento WO2007/072017.

En base a estos resultados, el compuesto del ejemplo 1 se seleccionó para una caracterización in vitro e in vivo adicional.

Selectividad de quinasa

20 La selectividad de quinastas se evaluó mediante la caracterización del ejemplo 1 en un panel de 442-quinastas (386 quinastas no mutantes) a una concentración de 1 μM, usando la tecnología KINOMEScanT<sup>TM</sup>.<sup>28</sup> La puntuación de selectividad S(10) que se calcula dividiendo el número de quinastas no mutantes para las cuales se observó una competencia de > 90% en el ensayo (esto se mide como <10% del control) por el número total de quinastas no mutantes probadas, se determinó como 0.057, esto es, 22 aciertos de 386 quinastas no mutantes probadas. Aurora-A, -B y -C se inhibieron potentemente con % de valores de control determinados como 3.4%, 1% y 16%, respectivamente.

25 Este cribado primario también reveló una competencia superior al 94% para los mutantes FLT3 y quinasa FLT3, incluidos FLT3-ITD, FLT3 (D835Y) y FLT3 (D835H).

Las actividades inhibitoras de FLT3 y Aurora del compuesto del ejemplo 1 se confirmaron posteriormente por determinación del valor Kd (tecnología KINOMEScan™), como se muestra en la tabla 2.

Tabla 2: valores de Kd para el compuesto del ejemplo 1

Quinasa	Kd (nM)
Aurora-A	7.5
Aurora-B	48
FLT3	6.2
FLT3 (D835H)	11
FLT3 (D835Y)	14
FLT3-ITD	38
FLT3 (K663Q)	5.1
FLT3 (N841I)	16
FLT3 (R834Q)	110

- 5 Los ejemplos 2 y 3 también fueron inhibidores potentes de FLT3 y FLT3-ITD. Los valores de Kd del ejemplo 2 frente a FLT3 y FLT3-ITD se determinaron como 4.4 nM y 14 nM, respectivamente. Asimismo, los valores de Kd del ejemplo 3 frente a FLT3 y FLT3-ITD se determinaron como 5.6 nM y 26 nM, respectivamente.

Tomados en conjunto, estos datos indican que el compuesto del ejemplo 1 es un potente inhibidor dual de FLT3 y Aurora quinasa con pocas actividades quinasa fuera del objetivo en todo el kinoma.

#### 10 Evaluación de ensayo celular

- De acuerdo con una actividad inhibitora dual de FLT3/Aurora, el compuesto del ejemplo 1 presentó actividad antiproliferativa en un intervalo de líneas celulares tumorales humanas, incluyendo carcinoma de colon humano HCT116 ( $GI_{50} = 0.300 \mu\text{M}$ ) y las líneas celulares de AML positiva FLT3-ITD humana MOLM-13 ( $GI_{50} = 0.104 \mu\text{M}$ ) y MV4-11 ( $GI_{50} = 0.291 \mu\text{M}$ ). En las células Hela, el compuesto del ejemplo 1 inhibió tanto a Aurora-A celular como a Aurora-B con valores de  $IC_{50}$  de  $0.030 \mu\text{M}$  y  $0.148 \mu\text{M}$  respectivamente. En estos ensayos basados en células, la reducción de la fosforilación de H3 en S10 se usó como un biomarcador para la inhibición de Aurora-B y la autofosforilación de Aurora-A en T288 como un biomarcador para la inhibición de Aurora-A<sup>29</sup>.

#### PK in vivo

- 20 Los resultados de PK in vivo para el compuesto del ejemplo 1 en ratón se muestran en la tabla 3. Es un compuesto altamente biodisponible por vía oral ( $F = 100\%$ ) con una eliminación determinada como  $0.058 \text{ L/h}$  ( $\sim 48 \text{ mL/min/kg}$ ) y  $V_d$  como  $0.066 \text{ L}$  ( $\sim 3.3 \text{ L/kg}$ ).

Tabla 3: Compuesto del ejemplo 1: unión a proteína plasmática de ratón, y parámetros de PK (dosificación iv: 5 mg/kg, dosificación oral: 5 mg/kg)

PPB (ratón)	t1/2, (iv) (h)	Cl, (iv) (L/h)	AUCinf, (iv) h.nmol/L	Vd (L)	F% (po)
97.3±0.8	0.84	0.058	3753	0.066	100

#### 25 Modelo de xenoinjerto AML

La actividad del compuesto del ejemplo 1 en un modelo de xenoinjerto de AML humano se muestra en la figura 1.

Con referencia a la figura 1, se puede ver que el compuesto del ejemplo 1 inhibió fuertemente el crecimiento de xenoinjertos de tumores humanos MV4-11 de una manera dependiente de la dosis sin toxicidad observada como se define por la pérdida de peso corporal. Cuando se interrumpió la terapia después de 11 días, los tumores no fueron detectables en ratones tratados con un esquema de dosificación de 100 mg/kg del compuesto del ejemplo 1 y disminuyeron al 42% del volumen inicial en ratones tratados con 50 mg/kg de programa de dosificación. Los ratones control se sacrificaron el día 18 desde el inicio de la terapia cuando el volumen tumoral medio había aumentado en más del 500%. Por el contrario, los ratones individuales se sacrificaron cuando los tumores progresaron a esta etapa de la siguiente manera: los días 28 y 31 a 50 mg/kg y los días 46 y 56 a 100 mg/kg. Tres de cada 5 ratones en cada grupo de tratamiento (60%) no desarrollaron tumores de crecimiento progresivo en el momento en que el estudio finalizó el día 60.

Como resultado de este potente efecto inhibitorio in vivo, los tumores en tratamiento fueron demasiado pequeños para proporcionar material para un análisis farmacocinético/farmacodinámico. Posteriormente, se realizó un estudio repetido de PK/PD de 4 días por administración oral de 50 mg/kg y 100 mg/kg del ejemplo 1 dos veces al día. El análisis farmacodinámico mostró una clara inhibición de la fosforilación de la histona H-3, y la inhibición de la fosforilación de STAT5, que es un objetivo corriente abajo de FLT3 (Figura 2). Además, la concentración en plasma libre de fármaco en muestras obtenidas 2 h después de la dosis final, se determinó como 222 nM y 488 nM para los cronogramas de dosificación de 50 mg/kg y 100 mg/kg respectivamente (Figura 2). Las concentraciones en plasma libre de fármaco están claramente por encima de los valores  $K_d$  del compuesto del ejemplo 1 frente a las quinasas relevantes, esto es, Aurora-A ( $K_d = 7.5$  nM), Aurora-B ( $K_d = 48$  nM), FLT3 ( $K_d = 6.2$  nM), FLT3-ITD ( $K_d = 38$  nM). Estos hallazgos demuestran que el compuesto del ejemplo 1 inhibe significativamente el crecimiento de un modelo de xenoinjerto humano de AML positivo a FLT3-ITD in vivo, con modulación de biomarcadores y exposición de fármaco libre consistente con el acoplamiento diana dual de FLT3 y Aurora quinasa.

Inhibición de las isoformas del citocromo P450

Materiales y métodos

Se usaron dos compuestos comparadores en este estudio, a saber, 6-bromo-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-7-(4-(piridina-3-ilmetil)piperazin-1-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (Comparador 1, Ejemplo 56, documento WO2007/072017) y 6-bromo-7-(4-(piridina-3-ilmetil)piperazin-1-il)-2-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (Comparador 2, Ejemplo 57, documento WO2007/072017).

Los compuestos comparadores y los compuestos de los ejemplos 1 a 3 anteriores se incubaron con microsomas hepáticos humanos ( $0.5 \text{ mg} \cdot \text{ml}^{-1}$ ) a  $1 \mu\text{M}$ ,  $10 \mu\text{M}$  y  $50 \mu\text{M}$ .

Se determinó la inhibición de isoenzimas CYP usando una mezcla de sustratos de sonda (Tabla 4). Las muestras se incubaron durante 10 minutos seguido de precipitación de proteínas con metanol. Los metabolitos del sustrato en cada muestra se midieron mediante LC/MS/MS usando cromatografía líquida de fase inversa y ESI en modo de ion positivo con monitorización de reacción múltiple (MRM).

Tabla 4: concentraciones de sonda de isoenzimas CYP y metabolitos detectados

Enzima	Sustrato de sonda	concentración de sustrato ( $\mu\text{M}$ )	$K_m$ de biografía ( $\mu\text{M}$ )	Metabolito
CYP1 A2	Fenacetina	10	10-50	Acetaminofén
CYP2A6	Cumarina	5	0.5-2	7-Hidroxycumarina
CYP2C9	Tolbutamida	60	100-200	4-Hidroxitolbutamida
CYP2C19	Mefenitoína	40	30-50	(+/-)-Hidroximefenitoína
CYP2D6	Bufuralol	5	4-10	1-Hidroxibufuralol
CYP3A4	Midazolam	3	3-5	1-Hidroximidazolam

Resultados

Tabla 5: Valores estimados de  $IC_{50}$  para la inhibición de las isoenzimas CYP humanas por los compuestos de prueba

	CYP1 A2	CYP2A6	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
Comparador 1	10-50 $\mu$ M	>50 $\mu$ M	10-50 $\mu$ M	10-50 $\mu$ M	1-10 $\mu$ M	<1 $\mu$ M
Comparador 2	>50 $\mu$ M	>50 $\mu$ M	10-50 $\mu$ M	10-50 $\mu$ M	10-50 $\mu$ M	<1 $\mu$ M
Ejemplo 1	>50 $\mu$ M	>50 $\mu$ M	10-50 $\mu$ M	10-50 $\mu$ M	10-50 $\mu$ M	>50 $\mu$ M
Ejemplo 2	>50 $\mu$ M	>50 $\mu$ M	10-50 $\mu$ M	10-50 $\mu$ M	10-50 $\mu$ M	>50 $\mu$ M
Ejemplo 3	>50 $\mu$ M	>50 $\mu$ M	10-50 $\mu$ M	>50 $\mu$ M	10-50 $\mu$ M	>50 $\mu$ M

Los ejemplos 1-3 no mostraron ninguna inhibición significativa de las isozimas de CYP (Tabla 5), los valores de IC<sub>50</sub> estimados fueron superiores a 10  $\mu$ M.

5 Ningún compuesto mostró una inhibición significativa de CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9 o CYP2C19. Ambos compuestos comparadores mostraron inhibición significativa de CYP3A4 con IC<sub>50</sub> aproximados por debajo de 1  $\mu$ M, con el Comparador 1 inhibiendo también CYP2D6. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención poseen inhibición de CYP3A4 significativamente reducida con respecto a ambos compuestos comparadores.

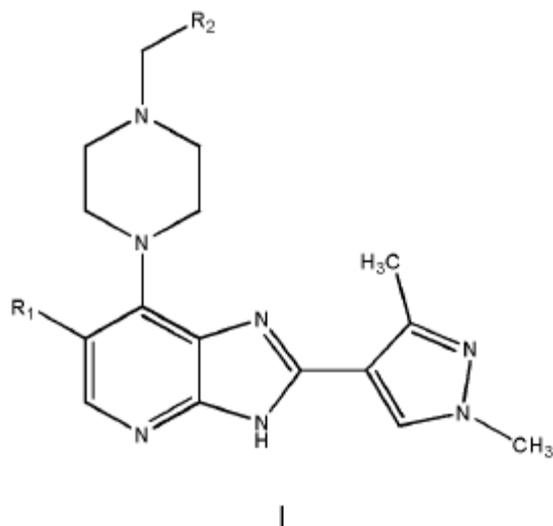
#### Referencias

1. Carmena, M et al.; Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2003, 4, 842-854.
- 10 2. Ducat D. et al.; Exp. Cell Res. 2004, 301, 60-67.
3. Marumoto, T. et al.; Nat. Rev. Cancer 2005, 5, 42-50.
4. Barr, A. R. et al. J. Cell Sci. 2007, 120, 2987-2996.
5. Bayliss, R et al.; Mol. Cell. 2003, 12, 851-862.
6. Giet, R. et al.; J. Cell Biol. 2001, 152, 669- 681.
- 15 7. Gassmann, R. et al.; J. Cell Biol. 2004, 166, 179 - 191.
8. Sessa, F. et al.; Mol. Cell, 2005, 18, 379-39 1.
9. Bishop, J. D. et al.; J. Biol. Chem. 2002, 277, 27577-27580.
10. Tanaka, T. et al.; Cancer Res. 1999, 59, 2041-2044.
11. Bischoff, J. R. et al.; EMBO J. 1998, 17, 3052-3065.
- 20 12. Gritsko, T. M. et al.; Clin. Cancer. Res. 2003, 9, 1420-1426.
13. Reichardt, W. et al.; Oncol. Rep. 2003, 10, 1275-1279.
14. Chieffi, P. et al.; J. Endocrinol. 2004, 181, 263-270.
15. Araki, K. et al.; J Neurooncol. 2004, 67, 53-64.
16. Sorrentino, R. et al.; J Clin Endocrinol Metab. 2005, 90, 928-935.
- 25 17. Kimura, M. et al.; J. Biol. Chem. 1999, 274, 7334-7340.
18. Pollard, J. R. et al.; J. Med. Chem. 2009, 52, 2629-2651.
19. Green, M. R. et al.; Expert Opin. Drug Discov. 2011, 6, 291-307.
20. Cheung, C. H. A. et al.; Expert Opin. Ther. Patents 2011, 21, 857-884.

21. Harrington, E. A. et al.; Nat. Med. 2004, 10, 262-267.
22. Mortlock, A. A. et al.; J. Med. Chem. 2007, 50, 2213-2224.
23. Fancelli, D. et al.; J. Med. Chem. 2006, 49, 7247-7251.
24. Caprinelli, P. et al.; Mol. Cancer Ther. 2007, 6, 3158-3168.
- 5 25. Payton, M. et al.; Cancer Res 2010, 70, 9846-9854.
26. Bavetsias, V. et al.; J. Med Chem. 2010, 53, 5213-5228.
27. CLogP was calculated using ChemBioDraw Ultra 12 by CambridgeSoft ([www.cambridgesoft.com](http://www.cambridgesoft.com)).
28. Kinase profiling using the KINOMEScan™ technology: [www.kinomescan.com](http://www.kinomescan.com).
29. Manfredi, M. G. et al.; Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2007, 104, 4106-4111.
- 10 30. Ikezoe, T. et al.; Mol Cancer Ther 2007, 6, 1851-1857.
31. Ochi, T. et al.; Blood 2009, 113, 66-74.
32. Huang, X.-F. et al.; Blood 2008, 111, 2854-2865.
33. Walsby, E. et al.; Haematologica 2008, 93, 662-669.
34. Meshinchi, S. et al; Clin Cancer Res 2009, 15, 4263-4269.
- 15 35. Meshinchi, S. et al.; Blood 2006, 108, 3654-3661.
36. Chan, F. et al.; Mol Cancer Ther, 2007, 6, 3147-3157.
37. Stirewalt, D. L. et al.; Nat Rev Cancer 2003, 3, 650-665.
38. Kindler, T. et al.; Blood 2010, 116, 5089 - 5102.
39. Levis, M. J.; Best Practice & Research Clinical Haematology 2010, 23, 489-494.
- 20 40. Bavetsias, V. et al, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2007, 17, 6567-6571.
41. *Ion Channel Cardiac Profiler*; Millipore: Billerica, MA: [http://www.millipore.com/life\\_sciences/flx4/ld\\_ion](http://www.millipore.com/life_sciences/flx4/ld_ion)
42. hERG Safety Assay; Cyprotex plc, Cheshire, UK; [www.cyprotex.com](http://www.cyprotex.com)
43. Roden, D. M. N. Engl. J. Med. 2004, 350, 1013-1022.

## REIVINDICACIONES

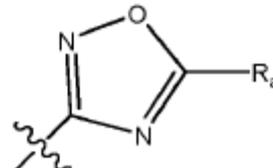
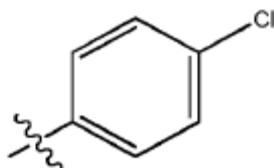
1. Un compuesto de fórmula I que se muestra a continuación:



en la que:

5 R<sub>1</sub> es Br o Cl;

R<sub>2</sub> se selecciona de la fórmula II o la fórmula III que se muestra a continuación:



en la que R<sub>a</sub> es hidrógeno o metilo;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sub>1</sub> es Cl.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sub>1</sub> es Br.

4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R<sub>2</sub> es de fórmula II.

5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R<sub>2</sub> es de fórmula III.

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que se selecciona de cualquiera entre:

15 6-Cloro-7-(4-(4-clorobencil)piperazin-1-il)-2-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina;

3-((4-(6-Cloro-2-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-7-il)piperazin-1-il)metil)-1,2,4-oxadiazol;

3-((4-(6-Cloro-2-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-7-il)piperazin-1-il)metil)-5-metil-1,2,4-oxadiazol;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

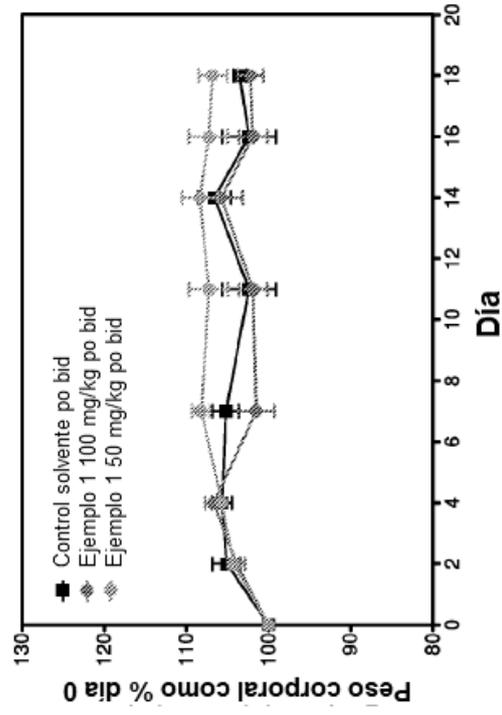
y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

5 8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en terapia.

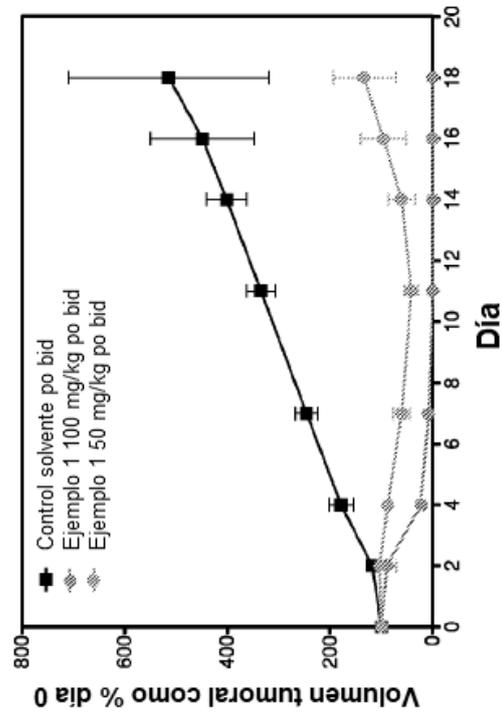
9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de un trastorno proliferativo, tal como cáncer.

10. Un compuesto para su uso según la reivindicación 9, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el trastorno proliferativo es la leucemia mieloide aguda.

10

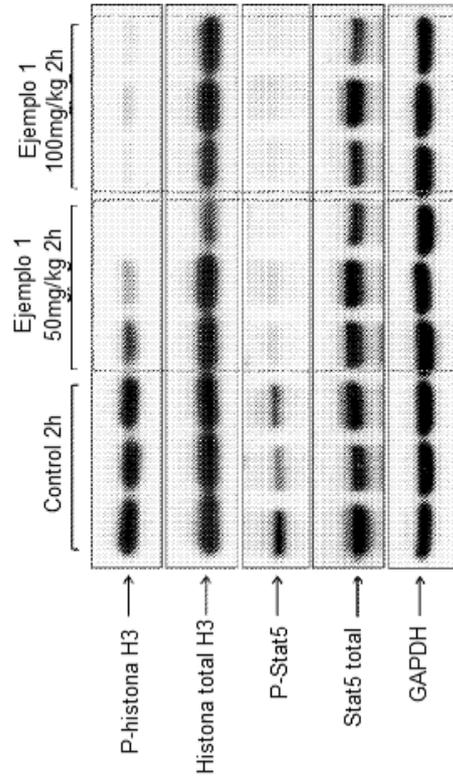


(B)

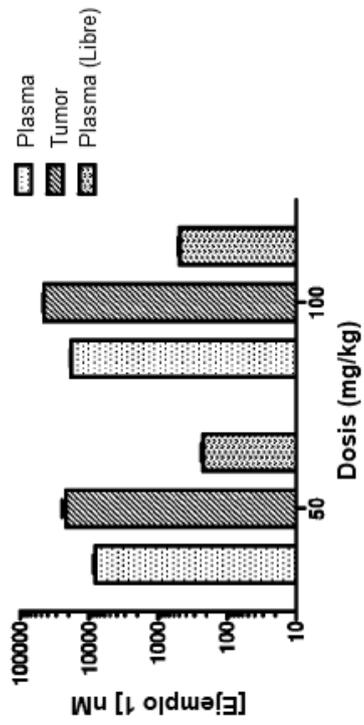


(A)

Figura 1



(B)



(A)

Figura 2