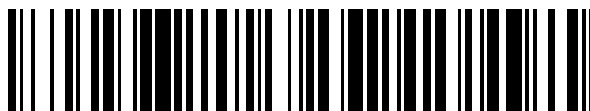


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 670 423**

51 Int. Cl.:

A61K 31/365	(2006.01) A61P 35/00	(2006.01)
C07D 313/00	(2006.01) A61P 35/02	(2006.01)
A61K 31/4025	(2006.01) A61P 35/04	(2006.01)
A61K 31/4178	(2006.01)	
A61K 31/422	(2006.01)	
A61K 31/4523	(2006.01)	
A61K 31/496	(2006.01)	
A61K 31/5377	(2006.01)	
A61K 31/665	(2006.01)	
A61K 45/06	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.07.2008 PCT/US2008/071256**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.01.2009 WO09015368**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.07.2008 E 08796672 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.02.2018 EP 2182941**

54 Título: **Inhibidores de multicinasas para uso en el tratamiento de cáncer**

30 Prioridad:

25.07.2007 US 951901 P
25.07.2007 US 951906 P
15.02.2008 US 29196 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.05.2018

73 Titular/es:

EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD. (100.0%)
6-10, Koishikawa 4-chome
Bunkyo, Tokyo, JP

72 Inventor/es:

AGOULNIK, SERGEI;
DECOSTA, BRUCE;
DU, HONG;
JIANG, YIMIN;
LI, XIANG-YI;
NOMOTO, KENICHI;
WANG, JOHN (YUAN) y
ZHANG, HUIMING

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 670 423 T3

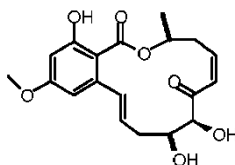
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de multikinásas para uso en el tratamiento de cáncer

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 5 F152 (LL-Z1640-2), un macrólido similar a la zearalenona, se aisló por primera vez a partir de la fermentación en matraces de agitación, cuyos extractos brutos inhibieron el protozoo ciliado *Tetrahymena pyriformis* (véase, McGahren et al. J. Org. Chem. 1978, 43, 2339).



F152

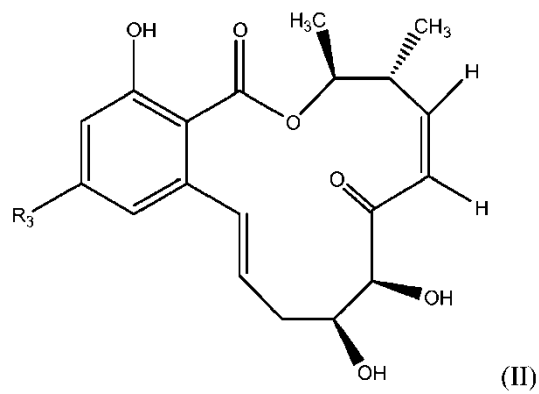
- 10 Aunque los estudios biológicos iniciales que usan este producto natural no produjeron actividades particularmente interesantes, se emprendió la posibilidad de preparar derivados adicionales y/o explorar adicionalmente su actividad biológica. Por ejemplo, F152, y ciertos isómeros del mismo, inhiben la enzima fosforilante Map/Erk cinasa (MEK), y pueden ser útiles para el tratamiento de ciertos cánceres relacionados con MEK y otras enfermedades caracterizadas por la formación de neoangiogénesis (véase, por ejemplo, el documento GB 323845). También se ha mostrado que los derivados de F152 tienen actividad como inhibidores de tirosina cinasas, que son útiles, por ejemplo, para el tratamiento de cáncer y trastornos inflamatorios (véanse, por ejemplo, los documentos EP 606044; 15 WO 00/38674; JP 8-40893; WO 96/13259; 5.728.726; 5.674.892; 5.795.910). Sin embargo, a menudo, F152 y sus derivados se obtienen mediante técnicas de fermentación y modificaciones hasta el producto natural, y de este modo estaban limitados en el número y tipos de derivados que se podían preparar y evaluar en busca de la actividad biológica. Adicionalmente, aunque F152 y ciertos derivados del mismo han demostrado actividades *in vitro* potentes, estos compuestos pueden ser biológicamente inestables (por ejemplo, son susceptibles a isomerización enónica en plasma de ratón y humano), limitando de ese modo el desarrollo de estos compuestos como sustancias terapéuticas para el tratamiento de seres humanos u otros animales.

- 25 Recientemente, se ha mostrado que los análogos de F152 son inhibidores de la activación de NF- κ B, y MEK1 (véanse, por ejemplo, la Solicitud U.S. Serie n°: 10/507.067 y la Publicación de Solicitud U.S. n°: US 2004/0224936). También se dio a conocer que los compuestos inhiben la activación de AP-1 y algunas proteínas cinasas (por ejemplo, MEKK, PDGFr, VEGFr). En base a estos mecanismos de acción, se sugirió que los compuestos inhiben la producción de diversas citocinas proinflamatorias y/o inmunológicas tales como TNF α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-2 etc., y también inhiben la producción de diversas moléculas proinflamatorias bajo la regulación de la ruta de NF- κ B tales como prostaglandinas producidas a partir de COX-2, ICAM-1 y MMP-1 y 3 etc. También, se dio a conocer que los compuestos tienen la capacidad para inhibir la proliferación celular bajo la regulación de la ruta de AP-1, a través de la inhibición de MEK1. Además, se dio a conocer que los compuestos tienen la capacidad para inhibir la angiogénesis, probablemente en base a la actividad inhibidora sobre VEGFr cinasa y la actividad inhibidora débil sobre PDGFr cinasa.

SUMARIO DE LA INVENCION

- 35 La presente invención se basa, al menos en parte, en el descubrimiento de que los compuestos de fórmula (II) o de la Tabla A tienen perfiles únicos de inhibición de multikinásas, que pueden ser útiles frente a cánceres específicos seleccionados en base al perfil único de inhibición de multikinásas de los compuestos. Generalmente, los fármacos quimioterapéuticos carecen a menudo de especificidad, y tienen efectos secundarios indeseados asociados con ellos. En consecuencia, es un objeto de la presente invención proporcionar agentes específicos contra el cáncer para uso en terapia dirigida contra el cáncer y métodos dirigidos para tratar y/o prevenir el cáncer, que puedan sortear los efectos secundarios adversos asociados a menudo con sustancias quimioterapéuticas.

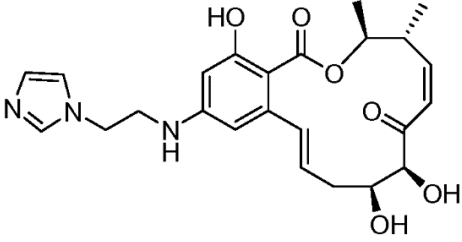
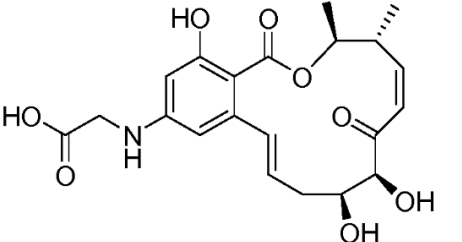
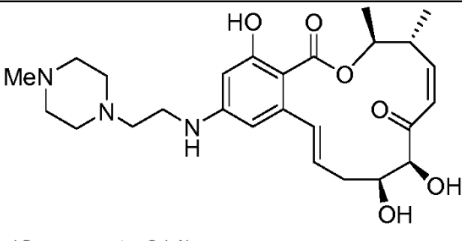
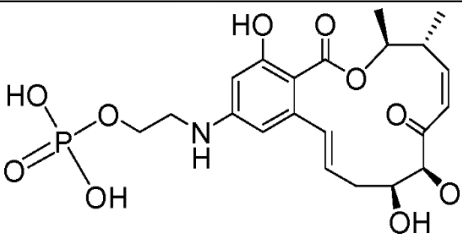
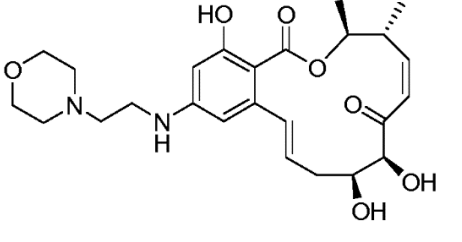
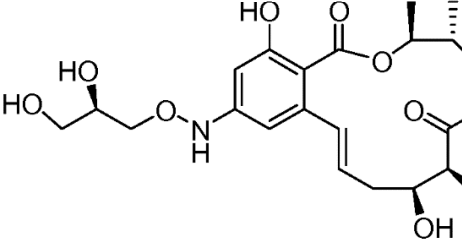
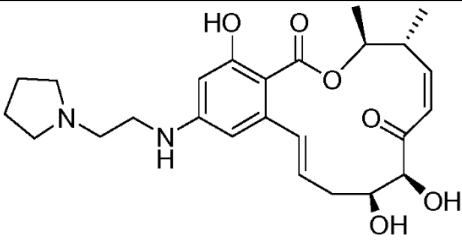
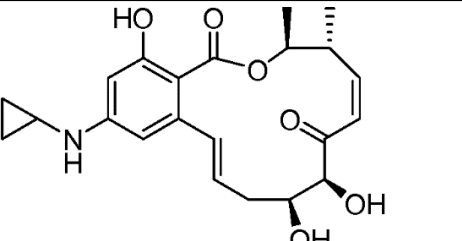
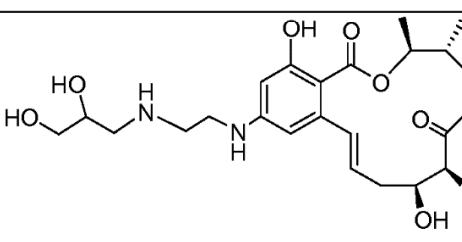
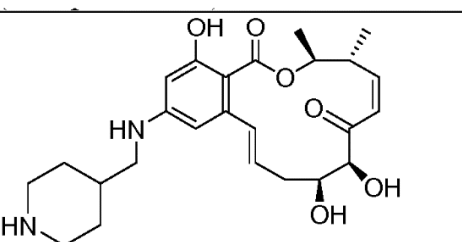
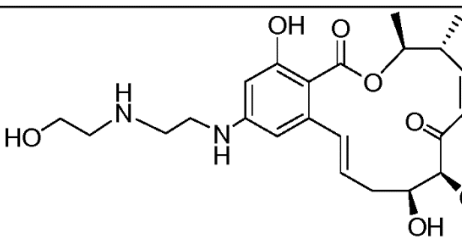
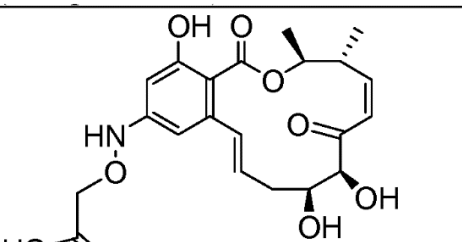
En consecuencia, en algunos aspectos, la presente invención proporciona un compuesto que es un inhibidor de SrcTK/MEK que tiene la estructura de fórmula (II):

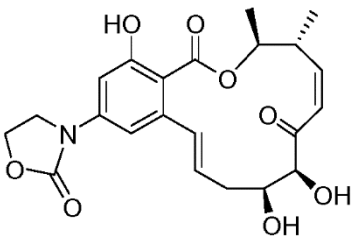
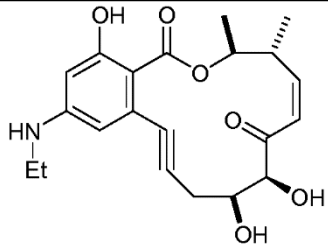
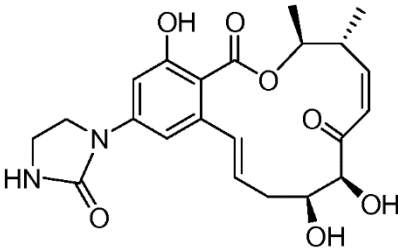
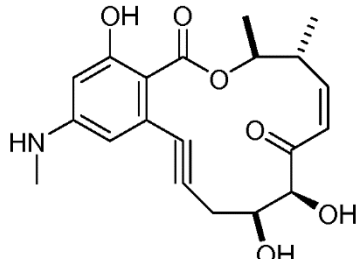
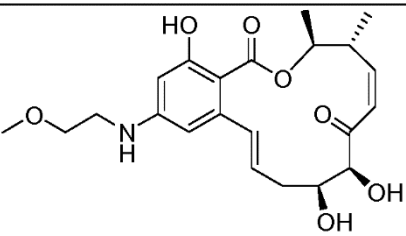
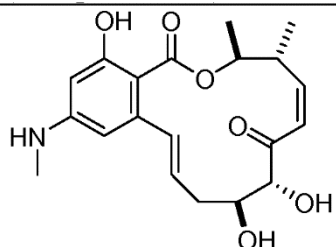
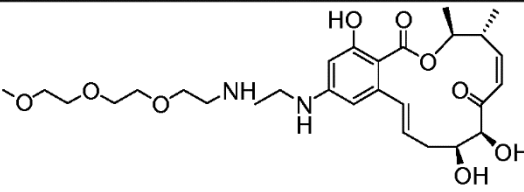
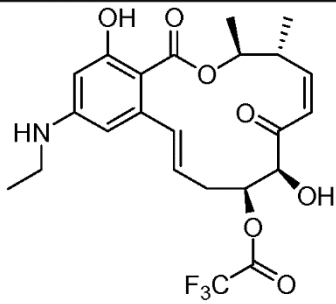
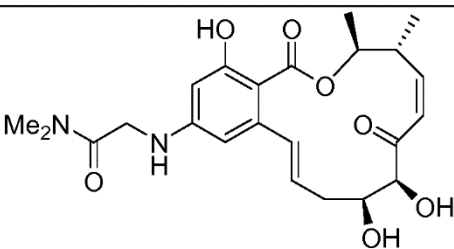
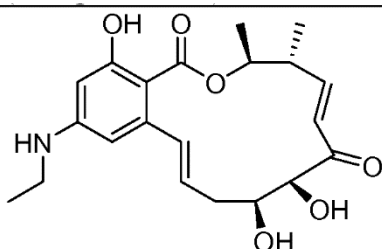
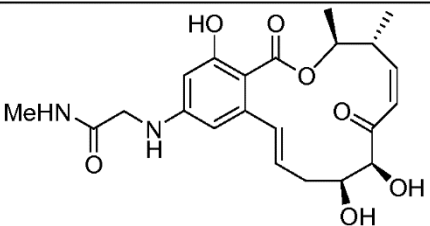
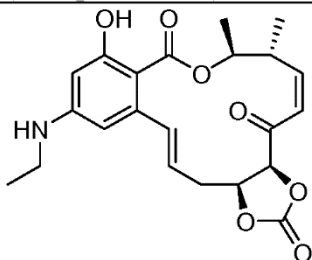


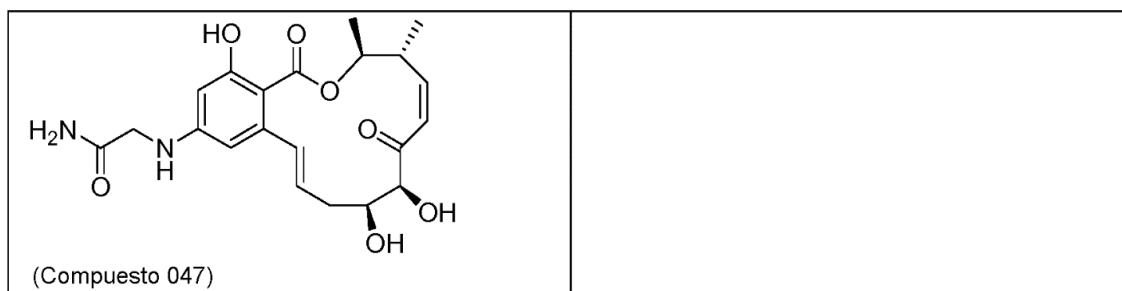
en la que R₃ es -NHR_b, y R_b es alquilo de C₁-C₃ sustituido con 0, 1, o 2 restos hidroxilo; o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo,

o seleccionado de los compuestos de la Tabla A enumerados a continuación:

Tabla A

 (Compuesto 013)	 (Compuesto 048)
 (Compuesto 014)	 (Compuesto 054)
 (Compuesto 015)	 (Compuesto 065)
 (Compuesto 016)	 (Compuesto 076)
 (Compuesto 019)	 (Compuesto 122)
 (Compuesto 022)	 (Compuesto 127)

 (Compuesto 024)	 (Compuesto 137)
 (Compuesto 025)	 (Compuesto 144)
 (Compuesto 034)	 (Compuesto 155)
 (Compuesto 041)	 (Compuesto 156)
 (Compuesto 045)	 (Compuesto 157)
 (Compuesto 046)	 (Compuesto 158)



y sales farmacéuticamente aceptables y ésteres de los mismos,

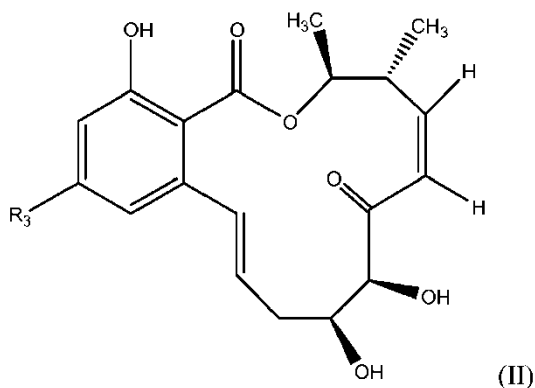
para uso en el tratamiento de un cáncer asociado a SrcTK/MEK, seleccionado del grupo que consiste en leucemia mieloide crónica y cáncer colorrectal, en un sujeto que lo necesite.

- 5 Una composición que comprende un inhibidor de SrcTK/MEK se puede administrar al sujeto en una cantidad eficaz para tratar el cáncer asociado a SrcTK/MEK.

En algunas realizaciones, el inhibidor de SrcTK/MEK inhibe la actividad de al menos un miembro de la familia Src de tirosina cinasas en al menos alrededor de 75% a una concentración de alrededor de 0,1 μ M. Los miembros de la familia Src de tirosina cinasas pueden ser cualquier miembro de la familia Src, incluyendo cSrc, Fyn, Lyn, Lck, Yes, Fgr, Hck y Blk. En algunas realizaciones, el inhibidor de SrcTK/MEK inhibe la actividad de al menos cinco miembros de la familia Src de tirosina cinasas en al menos alrededor de 50% a una concentración de alrededor de 0,1 μ M. En algunas realizaciones, el inhibidor de SrcTK/MEK inhibe la actividad de MEK1 en al menos alrededor de 50% a una concentración de alrededor de 0,1 μ M.

- 10 En algunas realizaciones, el inhibidor de SrcTK/MEK también inhibe la actividad de Bcr-Abl, y el cáncer asociado a SrcTK/MEK es leucemia. En algunas realizaciones, el inhibidor de SrcTK/MEK también inhibe la actividad de TrkB. En algunas realizaciones, el inhibidor de SrcTK/MEK también inhibe la actividad de TrkB al menos hasta el grado descrito aquí posteriormente, por ejemplo en al menos alrededor de 75% a una concentración de alrededor de 0,1 μ M.

- 15 En algunos aspectos, la presente invención se refiere a un compuesto que es un inhibidor de TrkB/MEK que tiene la estructura de fórmula (II):



en la que R_3 es $-NHR_b$, y R_b es alquilo de C_1 - C_3 sustituido con 0, 1, o 2 restos hidroxilo; o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, o seleccionado de los compuestos de la Tabla A como se cita anteriormente; y sales farmacéuticamente aceptables y ésteres de los mismos,

- 25 para uso en el tratamiento de un cáncer asociado a TrkB/MEK, seleccionado del grupo que consiste en cáncer pancreático, cáncer neural, glioma, neuroblastoma y retinoblastoma, en un sujeto que lo necesite.

Una composición que comprende un inhibidor de TrkB/MEK se puede administrar al sujeto en una cantidad eficaz para tratar el cáncer asociado a TrkB/MEK.

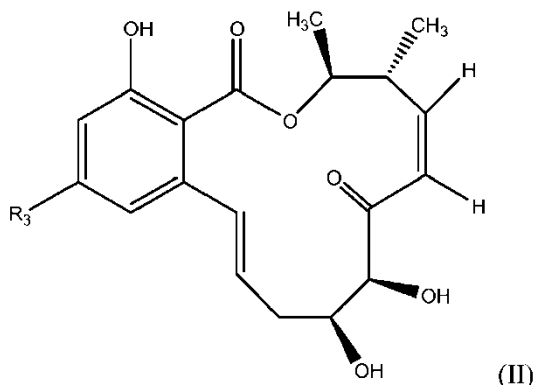
- 30 En algunas realizaciones, el inhibidor de TrkB/MEK inhibe la actividad de TrkB en al menos alrededor de 75% a una concentración de alrededor de 0,1 μ M. En algunas realizaciones, el inhibidor de TrkB/MEK inhibe la actividad de MEK1 en al menos alrededor de 50% a una concentración de alrededor de 0,1 μ M.

La referencia aquí a compuestos de fórmula (II) o de la Tabla A (o composiciones que los comprenden) incluye sales farmacéuticamente aceptables y ésteres de los compuestos (o las composiciones que los comprenden).

En algunas realizaciones, el inhibidor de TrkB/MEK también inhibe la actividad de al menos un miembro de la familia Src de tirosina cinasas. En algunas realizaciones, el inhibidor de TrkB/MEK también inhibe la actividad de al menos un miembro de la familia Src de tirosina cinasas al menos hasta el grado descrito aquí posteriormente, por ejemplo en al menos alrededor de 75% a una concentración de alrededor de 0,1 μ M.

En algunos aspectos, la presente invención proporciona compuestos para uso en el tratamiento de al menos un cáncer seleccionado del grupo que consiste en leucemia mieloide crónica, cáncer pancreático, cáncer neural, glioma, neuroblastoma, retinoblastoma, cáncer ovárico, cáncer tiroideo, cáncer colorrectal, y melanoma, en un sujeto que lo necesite. Una composición que comprende un compuesto de fórmula (II) o de la Tabla A, o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, se puede administrar al sujeto en una cantidad eficaz para tratar el cáncer. El compuesto de fórmula (II) puede ser cualquiera de los compuestos de fórmula (II) como se describen aquí.

En algunos aspectos, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (II):



en la que R_3 es $-NHR_b$, y R_b es alquilo de C_1 - C_3 sustituido con 0, 1, o 2 restos hidroxilo; o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, o seleccionado de los compuestos de la Tabla A como se cita anteriormente; y sales farmacéuticamente aceptables y ésteres de los mismos,

para uso en la inhibición de un proceso metastásico, en el tratamiento de un cáncer de B-RAF mutado, un cáncer de FLT3 mutado, un tumor del sistema nervioso central, o un cáncer seleccionado del grupo que consiste en leucemia mieloide crónica, cáncer pancreático, cáncer neural, glioma, neuroblastoma, retinoblastoma, cáncer ovárico, cáncer tiroideo, cáncer colorrectal, y melanoma, en un sujeto que lo necesite, en el que el compuesto es para uso en el tratamiento de un tumor del sistema nervioso central capaz de penetrar la barrera hematoencefálica.

En una realización, la presente invención proporciona compuestos para uso en métodos para la inhibición de un proceso metastásico en un sujeto que lo necesite. Una composición que comprende un compuesto de fórmula (II) o de la Tabla A, o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, se puede administrar al sujeto en una cantidad eficaz para inhibir el proceso metastásico. El compuesto de fórmula (II) puede ser cualquiera de los compuestos de fórmula (II) como se describen aquí.

En una realización, la presente invención proporciona compuestos para uso en el tratamiento de un cáncer de B-RAF mutado, en un sujeto que lo necesite. Una composición que comprende al menos un compuesto de fórmula (II) o de la Tabla A, o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, se puede administrar al sujeto en una cantidad eficaz para tratar el cáncer de B-RAF mutado. El compuesto de fórmula (II) puede ser cualquiera de los compuestos de fórmula (II) como se describen aquí. En algunas realizaciones, el cáncer de B-RAF mutado es un cáncer de B-RAF V600E mutado. en algunas realizaciones, el cáncer de B-RAF mutado es cáncer ovárico, cáncer tiroideo, cáncer colorrectal, o melanoma.

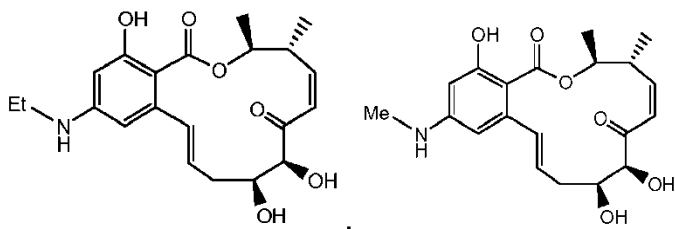
En otra realización, la presente invención proporciona compuestos para uso en el tratamiento de un cáncer de FLT3 mutado, en un sujeto que lo necesite. Un compuesto de fórmula (II) o de la Tabla A, o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo (o una composición que lo comprenda), se puede administrar al sujeto en una cantidad eficaz para tratar el cáncer de FLT3 mutado. En ciertas realizaciones, el cáncer de FLT3 mutado porta una mutación del resto D835 y/o una mutación del resto I836, por ejemplo una mutación D835Y. En algunas realizaciones, el cáncer de FLT3 mutado es leucemia mieloide aguda (AML).

En una realización adicional, la presente invención proporciona compuestos para uso en el tratamiento de un tumor del sistema nervioso central, en un sujeto que lo necesite. Una composición que comprende un compuesto de fórmula (II) o de la Tabla A, o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, se puede administrar al sujeto en una cantidad eficaz para tratar el tumor, de manera que al menos 20% del compuesto de fórmula (II) o de la Tabla A penetra la barrera hematoencefálica. El compuesto de fórmula (II) puede ser cualquiera de los compuestos de fórmula (II) como se describen aquí. En algunas realizaciones, al menos alrededor de 65% del compuesto de fórmula (II) o de la Tabla A penetra la barrera hematoencefálica, en base a una relación de cantidad de un

compuesto de fórmula (II) o de la Tabla A en el cerebro a cantidad de un compuesto de fórmula (II) o de la Tabla A en el plasma. En algunas realizaciones, el tumor del sistema nervioso central es un tumor cerebral, un glioma o un neuroblastoma.

En algunas realizaciones, el compuesto es al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

5

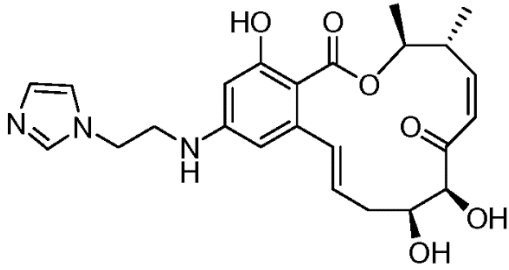
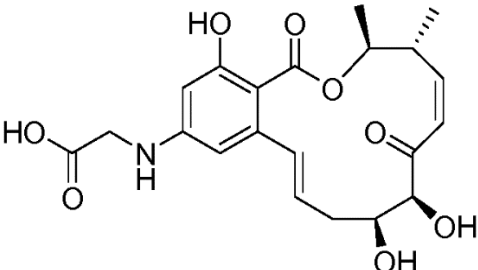
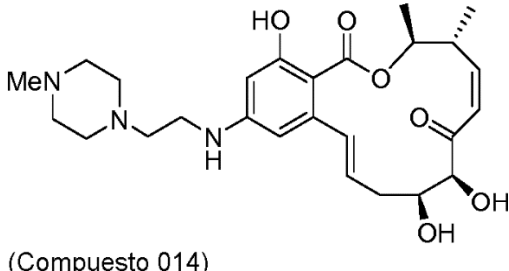
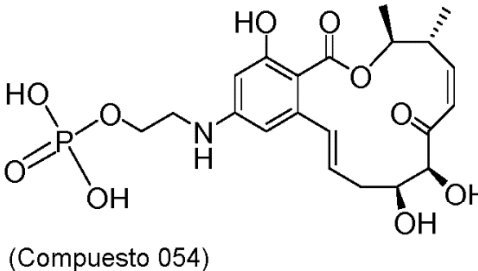
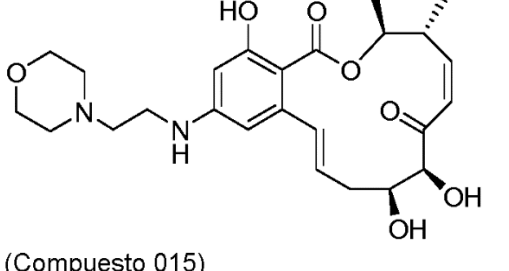
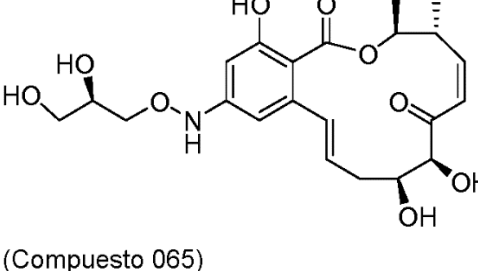
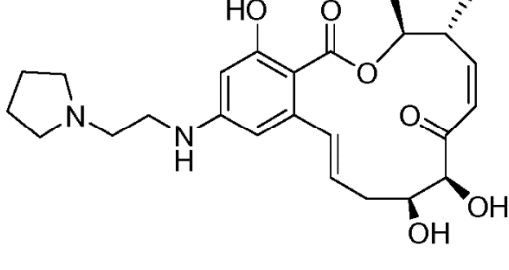
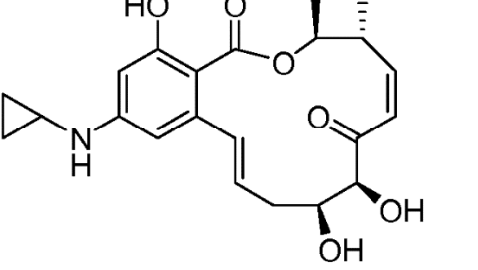
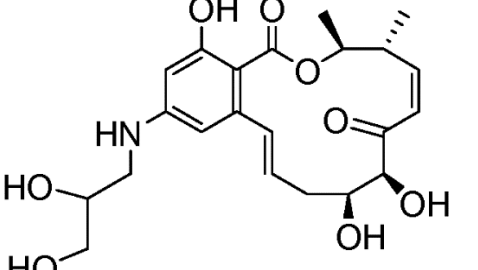


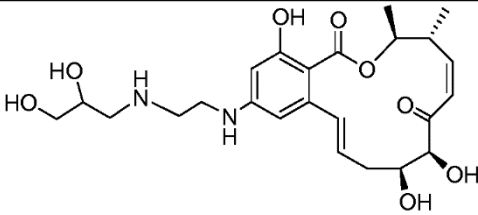
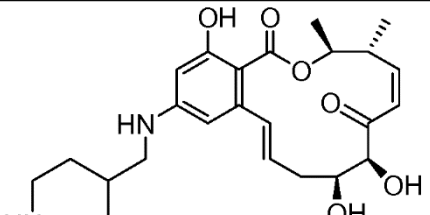
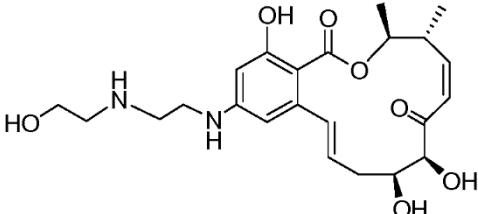
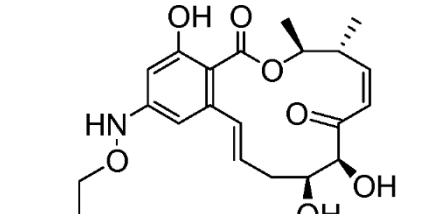
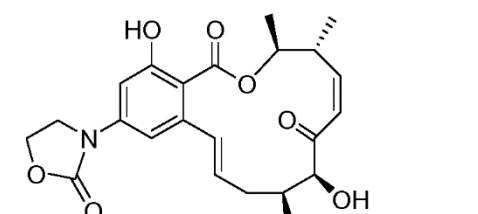
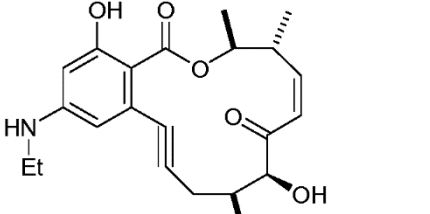
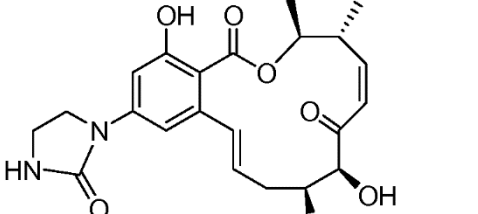
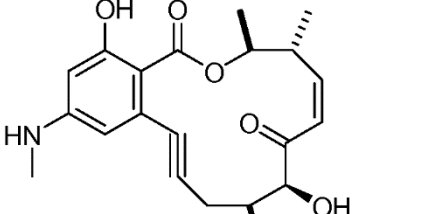
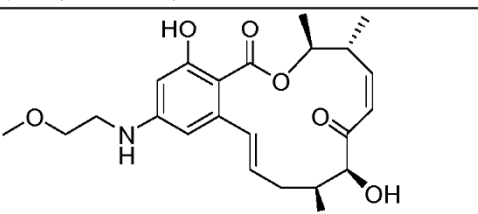
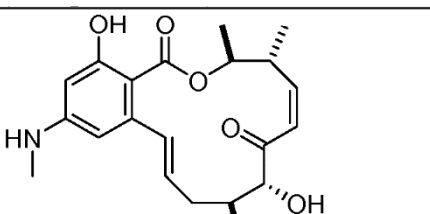
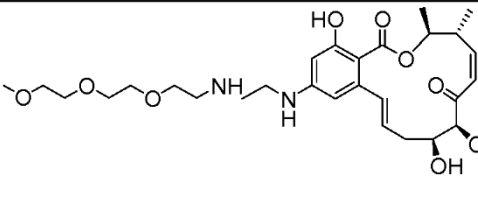
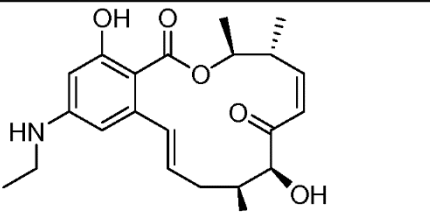
y sales farmacéuticamente aceptables y ésteres del mismo.

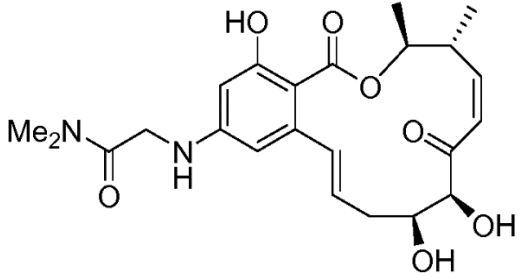
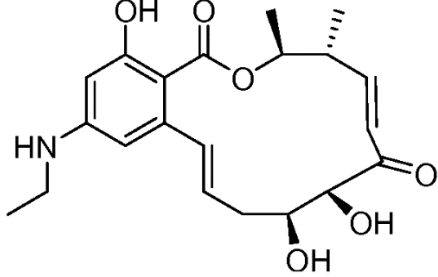
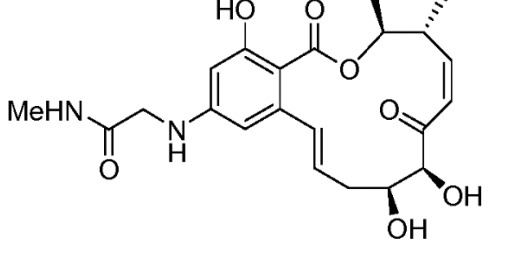
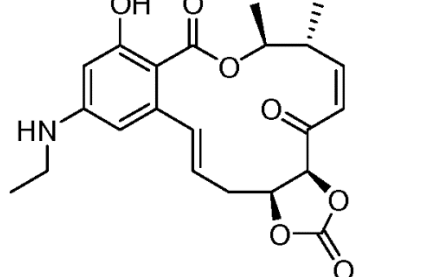
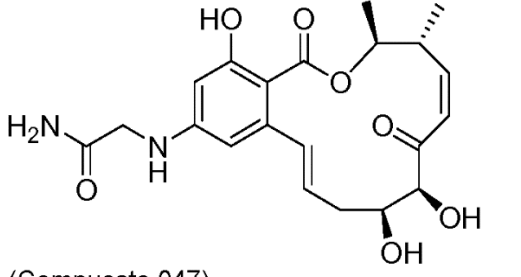
10

En algunas realizaciones, cualquiera de los compuestos para uso de la presente invención puede ser para uso mediante administración intravenosa de las composiciones descritas aquí. En algunas realizaciones, cualquiera de los compuestos para uso de la presente invención incluyen la administración de una dosis entre alrededor de 0,10 mg/kg y alrededor de 25 mg/kg de peso corporal de las composiciones descritas aquí.

En algunos aspectos, la presente invención se refiere a los siguientes compuestos:

 (Compuesto 013)	 (Compuesto 048)
 (Compuesto 014)	 (Compuesto 054)
 (Compuesto 015)	 (Compuesto 065)
 (Compuesto 016)	 (Compuesto 076)
	 (Compuesto 114)

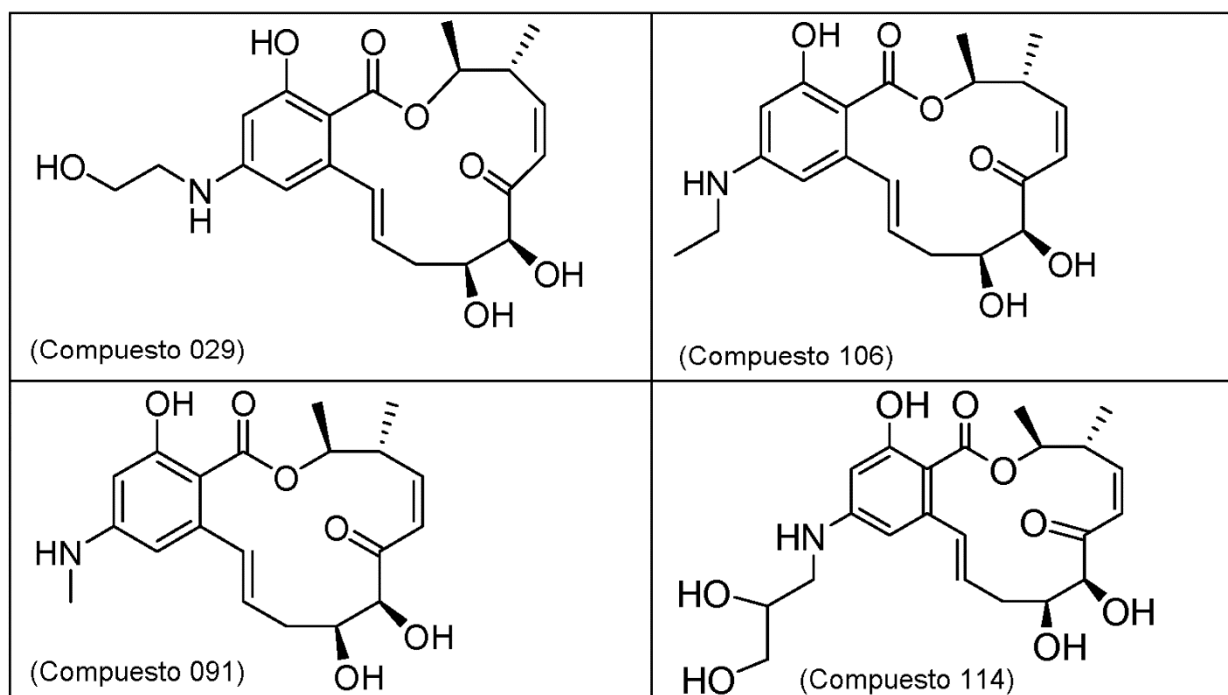
 (Compuesto 019)	 (Compuesto 122)
 (Compuesto 022)	 (Compuesto 127)
 (Compuesto 024)	 (Compuesto 137)
 (Compuesto 025)	 (Compuesto 144)
 (Compuesto 034)	 (Compuesto 155)
 (Compuesto 041)	 (Compuesto 156)

 (Compuesto 045)	 (Compuesto 157)
 (Compuesto 046)	 (Compuesto 158)
 (Compuesto 047)	(En blanco intencionadamente)

y sales farmacéuticamente aceptables y ésteres de los mismos.

Con respecto a los compuestos de fórmula (II), en algunas realizaciones, R_3 es un alquilamino de C_{1-3} no sustituido. En algunas realizaciones, R_3 es un grupo seleccionado del grupo que consiste en metilamino y etilamino. En algunas realizaciones, R_3 es un grupo seleccionado del grupo que consiste en 2-hidroxiethylamino y 2,3-dihidroxiethylamino. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (II) incluyen, pero no se limitan a, los siguientes compuestos:

5



y sales farmacéuticamente aceptables y ésteres de los mismos.

En algunas realizaciones, los compuestos para uso de la presente invención pueden ser para uso mediante administración con un segundo fármaco quimioterapéutico.

5 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 representa una representación esquemática de la ruta de señalización de RAS-MAPK.

La Figura 2A describe resultados de compuestos ejemplares en ensayos bioquímicos y de MEK1 a base de células.

La Figura 2B describe los resultados de la inhibición de cinasas ejemplares de un compuesto.

10 La Figura 3 describe los resultados de compuestos ejemplares de fórmula (II) en ensayos de inhibición del crecimiento celular en una variedad de estirpes de células cancerosas.

La Figura 4 incluye gráficas que representan resultados de la actividad antitumoral *in vivo* de compuestos ejemplares de fórmula (II) en xenoinjertos de cáncer de colon humano Colo-205.

15 La Figura 5 incluye gráficas que representan resultados de la actividad antitumoral *in vivo* de compuestos ejemplares de fórmula (II) en xenoinjertos de cáncer pancreático humano BxPC-3.

La Figura 6 incluye gráficas que representan resultados de la actividad antitumoral *in vivo* de compuestos ejemplares de fórmula (II) en xenoinjertos de melanoma humano LOX.

La Figura 7 describe los efectos de un compuesto sobre el crecimiento de células cancerosas malignas hematológicas conducido por células B.

20 La Figura 8 describe los efectos de un compuesto sobre la actividad anticancerosa de CPT-11 (SN-38) en células de cáncer pancreático PANC-1.

La Figura 9 describe experimentos de barrera hematoencefálica (BBB) de un compuesto.

La Figura 10 describe los efectos de un compuesto sobre la fosforilación del receptor de Flt-3 sobre células de AML MV-4-11.

25 La Figura 11 es una gráfica que representa la inhibición por un compuesto de la proliferación de células MV-4-11.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Como se explica en los documentos WO 05/023792 y WO 03/076424, se ha dado a conocer que ciertos análogos de

F152 tienen actividad inhibidora frente a MEK1, han demostrado una mayor estabilidad, y son inhibidores potentes de la activación de NF- κ B, de la activación de AP-1, y de proteína cinasas (por ejemplo, MEKK, MEK1, PDGFr, VEGFr). La presente invención se basa, al menos en parte, en el descubrimiento de que ciertos análogos de macrólidos de F152 también tienen perfiles únicos de inhibición de multicinasas. Esto es, los compuestos de fórmula (II) o de la Tabla A son eficaces como inhibidores de múltiples cinasas específicas, como se explica con más detalle aquí. Se ha mostrado previamente que ciertas multicinasas son eficaces frente a cáncer. Por ejemplo, se ha descubierto recientemente que mesilato de imatinib (STI571, GLEEVEC), un inhibidor de la Bcr-Abl cinasa, ha tenido éxito en el tratamiento de leucemia mieloide crónica. Este éxito se atribuye, al menos en parte, a la actividad multicinásica del mesilato de imatinib. En consecuencia, sin desear estar atados por ninguna teoría particular, se cree que los compuestos con estos perfiles únicos de inhibición de multicinasas, por ejemplo análogos de macrólidos de F152 de fórmula (II) o de la Tabla A, tienen un espectro terapéutico más amplio que los inhibidores selectivos de MEK1. Por ejemplo, se cree que los compuestos que tienen este perfil único de inhibición de multicinasas se pueden usar en el tratamiento y/o prevención de cánceres específicos.

Definiciones

A fin de describir de forma más clara y concisa la materia objeto de las reivindicaciones, las siguientes definiciones están destinadas a proporcionar una guía en cuanto al significado de los términos específicos usados aquí.

Se ha de observar que las formas singulares “un”, “una”, y “el/la”, como se usan aquí, incluyen “al menos un” y “uno o más”, excepto que se señale de otro modo. De este modo, por ejemplo, la referencia a un “vehículo farmacológicamente aceptable” incluye mezclas de dos o más vehículos, así como un solo vehículo, y similar.

Como se usa aquí, la expresión “inhibidor de SrcTK/MEK” se refiere a un único compuesto que inhibe tanto MEK1 como al menos un miembro de la familia Src de tirosina cinasas. Los miembros ejemplares de la familia Src de tirosina cinasas incluyen cSrc, Fyn, Lyn, Lck, Yes, Fgr, Hck y Blk. En algunas realizaciones, la expresión “inhibidor de SrcTK/MEK” se refiere a un único compuesto que inhibe tanto MEK1 como 1 a 5 miembros de la familia Src de tirosina cinasas, por ejemplo 1, 2, 3, 4, o 5 miembros de la familia Src de tirosina cinasas.

Como se usa aquí, la expresión “inhibidor de TrkB/MEK” se refiere a un único compuesto que inhibe tanto MEK1 como TrkB.

Cuando se usa aquí, una proteína cinasa específica se cita por un nombre específico, por ejemplo Src, TrkB, y otras cinasas mencionadas específicamente aquí, pero pueden tener un número de sinónimos conocidos en la técnica. Por ejemplo, la proteína cinasa Src también se puede denominar como ASV, c-Src, p60-Src, pp60c-src, protooncogén tirosina proteína cinasa Src, SRC1, AW259666, protooncogén tirosina proteína cinasa Neuronal, fc54g04, ww:fc54g0 y/o SDR. Adicionalmente, TrkB también se puede denominar como precursor del receptor de factores de crecimiento BDNF/NT-3, GP145-TrkB, receptor de tirosina cinasa neurotrófico tipo 2, Trk-B, TrkB tirosina cinasa, A1848316, C030027L06Rik, GP145-TrkB/GP95-TrkB y/o Tkrb. Yes también se puede denominar como c-Yes, HsT441, p61-Yes, protooncogén tirosina proteína cinasa Yes, Yes, A1323763, p61-Yes, tirosina proteína cinasa Yes, MGC94936 y/o p60c-yes. Lck también se puede denominar como LSK, proteína tirosina cinasa específica de células linfocíticas, p56-LCK, protooncogén tirosina proteína cinasa LCK, proteína tirosina cinasa específica de células T, Hck-3 y/o Lsk-t. Fyn también se puede denominar como MGC45350, p59-Fyn, protooncogén Syn, protooncogén tirosina proteína cinasa Fyn, SLK, SYN, A1448320, AW552119, MGC115870, MGC132140, MGC52878, Src Cinasa p59, c-fyn y/o zgc:86720. Lyn también se puede denominar como FLJ26625, JTK8, tirosina proteína cinasa Lyn, AA407514, Hck-2, Linceína y/o miembro 1 de la familia del dominio de TBC1. Está dentro de la capacidad del experto determinar si un nombre es un sinónimo para las proteína cinasas citadas aquí usando, por ejemplo, bases de datos de proteínas aptas para búsquedas.

Cuando se usa aquí, una proteína cinasa específica incluye no solo la cinasa de origen natural, por ejemplo Src, TrkB, y otras cinasas mencionadas específicamente aquí, sino también cinasas modificadas. En consecuencia, en algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (II) o de la Tabla A inhiben cinasas que comparten al menos 90% de identidad de secuencia con sus equivalentes de origen natural. En otras realizaciones, los compuestos de fórmula (II) o de la Tabla A inhiben cinasas que comparten al menos 95% de identidad de secuencia con equivalentes de origen natural. En todavía otras realizaciones, los compuestos de fórmula (II) o de la Tabla A inhiben cinasas que comparten al menos 95% de identidad de secuencia con sus equivalentes de origen natural. En aún otras realizaciones, los compuestos de fórmula (II) o de la Tabla A inhiben cinasas que comparten al menos 99% de identidad de secuencia con sus equivalentes de origen natural. Las cinasas que comparten identidad de secuencia con equivalentes de origen natural pueden ser de origen natural o sintéticas. La expresión “identidad de secuencia” se refiere generalmente al grado en el que dos secuencias polinucleotídicas o polipeptídicas son idénticas en una base de resto a resto a lo largo de una región particular de comparación. La expresión “porcentaje de identidad de secuencia” se calcula comparando dos secuencias alineadas óptimamente a lo largo de esa región de comparación, determinando el número de posiciones en las que la base de ácido nucleico idéntica (por ejemplo, A, T, C, G, U, o I, en el caso de ácidos nucleicos) aparecen en ambas secuencias, para producir el número de posiciones coincidentes, dividiendo el número de posiciones coincidentes entre el número total de posiciones en la región de comparación (es decir, el tamaño de la ventana), y multiplicando el resultado por 100, para producir el porcentaje de identidad de secuencia. En algunas realizaciones, el tamaño de la ventana es al menos 20 posiciones nucleotídicas,

por ejemplo al menos 25-50 nucleótidos. En otras realizaciones, el tamaño de la ventana es mayor de 50 nucleótidos. En algunas realizaciones, el tamaño de la ventana es toda la proteína cinasa de origen natural. En otras realizaciones, el tamaño de la ventana es la secuencia que corresponde al menos al sitio de unión a ATP en la proteína cinasa de origen natural.

Como se usa aquí, la expresión “cáncer asociado a SrcTK/MEK” se refiere a cánceres que están asociados con o de otro modo están afectados por la actividad o función de MEK1 y al menos un miembro de la familia Src de tirosina cinasas. En un aspecto, la actividad o función de MEK1 es elevada, y la actividad o función de al menos un miembro de la familia Src de tirosina cinasas es elevada en un cáncer asociado a SrcTK/MEK. Los cánceres asociados a SrcTK/MEK ejemplares se explican con más detalle aquí, y pueden incluir leucemia mieloide crónica (CML) y cáncer colorrectal.

Como se usa aquí, la expresión “cáncer asociado a TrkB/MEK” se refiere a cánceres que están asociados con o de otro modo están afectados por la actividad o función de MEK1 y TrkB. En un aspecto, en un cáncer asociado a TrkB/MEK, la actividad o función de MEK1 es elevada, y la actividad de TrkB es elevada. Los cánceres asociados a TrkB/MEK ejemplares también se explican con más detalle aquí, y pueden incluir cáncer pancreático, cáncer neural, glioma, neuroblastoma y retinoblastoma.

En algunas realizaciones, los cánceres que están “asociados con o de otro modo afectados por la actividad o función” de una o más proteína cinasas son cánceres que son atribuibles a la desregulación de la actividad de proteína cinasas. En otras realizaciones, los cánceres que están “asociados con o de otro modo afectados por la actividad o función” de una o más proteína cinasas son cánceres que son atribuibles a la desregulación de un suceso aguas arriba o aguas abajo en una ruta de proteína cinasas. En otras realizaciones, los cánceres que están “asociados con o de otro modo afectados por la actividad o función” de una o más proteína cinasas son cánceres que son atribuibles a mutaciones en genes que regulan la actividad de proteína cinasas. En algunas realizaciones, los cánceres que están “asociados con o de otro modo afectados por la actividad o función” de una o más proteína cinasas son cánceres que son atribuibles a una activación incrementada o constitutiva de una o más moléculas señal. En algunas realizaciones, los cánceres que están “asociados con o de otro modo afectados por la actividad o función” de una o más proteína cinasas son cánceres que son atribuibles a la capacidad incrementada o constitutiva de la proteína cinasa para fosforilar proteínas. En todavía otras realizaciones, los cánceres que están “asociados con o de otro modo afectados por la actividad o función” de una o más proteína cinasas son cánceres que son atribuibles a la alteración de la unión de trifosfato de adenosina (ATP) al sitio de unión de la enzima, de tal manera que se incrementa la actividad de cinasa. En algunas realizaciones, los cánceres que están “asociados con o de otro modo afectados por la actividad o función” de una o más proteína cinasas son cánceres que son atribuibles a la unión del ligando a y/o a la dimerización de la proteína cinasa.

Los cánceres designados “asociado a SrcTK/MEK”, “asociado a TrkB/MEK”, “asociado con mutaciones de B-RAF” y/o “asociado con mutaciones de FLT3” son cánceres que se han escogido debido a su asociación aparente con ciertas proteína cinasas o con mutaciones de proteínas específicas, como se describe con más detalle aquí. Una vez que se determina que un cáncer (por ejemplo, cáncer pancreático) está asociado con MEK1, Src, TrkB, o con cualquiera de las otras cinasas o mutaciones de proteínas descritas aquí (por ejemplo, en la bibliografía o a través de experimentación), el experto entendería que el tratamiento del cáncer específico es indicativo del tratamiento de un cáncer de la presente invención (por ejemplo, un cáncer asociado a TrkB/MEK).

Los compuestos de fórmula (II) o de la Tabla A inhiben un número de proteína cinasas como se describen aquí. Como se usa aquí, el término “inhibir”, cuando se usa en relación con una proteína cinasa, se refiere a la capacidad de un compuesto de fórmula (II) o de la Tabla A para reducir al menos parcialmente la actividad de la proteína cinasa. Sin desear estar atados por ninguna teoría particular, se cree que un inhibidor de una proteína cinasa puede competir directamente con ATP por el bolsillo de unión de una cinasa específica, o de otro modo puede interactuar con la cinasa, de manera que el bolsillo de unión ya no esté disponible para el ATP. La cantidad a la cual un compuesto inhibirá una proteína cinasa es averiguable mediante un número de ensayos conocidos en la técnica. Por ejemplo, un compuesto se puede diluir en un amortiguador aceptable (por ejemplo, MOPS, EDTA, Brij-35, glicerol, NaCl, BSA, HEPES, Triton X-100, o TRIS), y se puede exponer a la proteína cinasa en presencia de una cantidad específica de $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}\text{-ATP}]$ y un péptido sustrato. Tras la incubación y paralización, se puede tomar una alícuota para determinar la cantidad de ^{33}P incorporado. Por ejemplo, la radiación ionizante se medirá con un contador de centelleo, para determinar la cantidad de $\gamma\text{-}^{33}\text{P}$ incorporada en el sustrato que está asociado con la actividad de cinasa. Este valor se comparará con un control adecuado, por ejemplo el mismo proceso sin el inhibidor presente. Se apreciará que la capacidad de un compuesto para inhibir la actividad de cinasa se puede evaluar o medir mediante cualquier método adecuado. Por ejemplo, se pueden usar anticuerpos que se unen a sustratos fosfopeptídicos o fosfoproteínicos para detectar tales productos de fosforilación, que son indicativos de la actividad de cinasa. La unión del anticuerpo al sustrato se puede detectar mediante cualquier método adecuado, tal como un segundo anticuerpo marcado. En algunas realizaciones, se puede evaluar o medir la capacidad de un compuesto para inhibir la transfosforilación de subunidades de tirosina cinasas receptoras, o para inhibir la autofosforilación de la tirosina cinasa receptora. En algunas realizaciones, los inhibidores de la presente invención inhiben al menos alrededor de 30% de la actividad de la proteína cinasa especificada, a una concentración de inhibidor de alrededor de 0,1 μM . En algunas realizaciones, los inhibidores de la presente invención inhiben al menos alrededor de 45% de

la actividad de la proteína cinasa especificada, a una concentración de inhibidor de alrededor de 0,1 μ M. En algunas realizaciones, los inhibidores de la presente invención inhiben al menos alrededor de 50% de la actividad de la proteína cinasa especificada, a una concentración de inhibidor de alrededor de 0,1 μ M. En algunas realizaciones, los inhibidores de la presente invención inhiben al menos alrededor de 55% de la actividad de la proteína cinasa especificada, a una concentración de inhibidor de alrededor de 0,1 μ M. En algunas realizaciones, los inhibidores de la presente invención inhiben al menos alrededor de 40% de la actividad de la proteína cinasa especificada, a una concentración de inhibidor de alrededor de 1,0 μ M. En algunas realizaciones, los inhibidores de la presente invención inhiben al menos alrededor de 50% de la actividad de la proteína cinasa especificada, a una concentración de inhibidor de alrededor de 1,0 μ M. En algunas realizaciones, los inhibidores de la presente invención inhiben al menos alrededor de 75%, 80%, 85%, o 90% de la actividad de la proteína cinasa especificada, a una concentración de inhibidor de alrededor de 1,0 μ M. En algunas realizaciones, los inhibidores de la presente invención inhiben al menos alrededor de 95% de la actividad de la proteína cinasa especificada, a una concentración de inhibidor de alrededor de 1,0 μ M. En algunas realizaciones, el ensayo para determinar la cantidad de inhibición se lleva a cabo en presencia de ATP. En algunas realizaciones, el ensayo para determinar la cantidad de inhibición se lleva a cabo en presencia de 10 μ M de ATP. En algunas realizaciones, el ensayo para determinar la cantidad de inhibición se lleva a cabo en presencia de $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}\text{-ATP}]$. En algunas realizaciones, el ensayo para determinar la cantidad de inhibición se lleva a cabo en presencia de una cantidad de $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}\text{-ATP}]$ que da una actividad específica de alrededor de 500 cpm/pmol. En algunas realizaciones, el ensayo para determinar la cantidad de inhibición se lleva a cabo en presencia de cantidades en trazas de $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}\text{-ATP}]$.

Como se usa aquí, la expresión “inhibición de un proceso metastásico” se refiere a la capacidad de un compuesto de fórmula (II) o de la Tabla A para inhibir no solo el crecimiento de un único tumor, sino también la extensión de tumores desde un sitio primario hacia órganos distantes. Sin desear estar atados por ninguna teoría particular, se cree que la metástasis es una causa común de fallo del tratamiento del cáncer. En una realización, la inhibición de un proceso metastásico incluye inhibir la capacidad de las células tumorales para separarse de sus células vecinas. En una realización, la inhibición de un proceso metastásico incluye inhibir la capacidad de las células tumorales para pasar a través de la matriz extracelular. En una realización, la inhibición de un proceso metastásico incluye inhibir la capacidad de las células tumorales para segregar enzimas que rompen la matriz. En una realización, la inhibición de un proceso metastásico incluye inhibir la capacidad de las células tumorales para pasar a través del forro endotelial de los vasos sanguíneos. En una realización, la inhibición de un proceso metastásico incluye inhibir la capacidad de las células tumorales para pasar a través del sistema linfático. En una realización, la inhibición de un proceso metastásico incluye inhibir la capacidad de las células tumorales para sobrevivir en el sistema circulatorio. En una realización, la inhibición de un proceso metastásico incluye inhibir la capacidad de las células tumorales para extravasarse al tejido circundante del órgano. Se ha de entender que, cuando se usa en referencia a un proceso metastásico, el término “inhibición” puede referirse a la detención completa de un proceso metastásico en un sujeto, o a una ralentización del proceso metastásico en un sujeto. Sin desear estar atados por ninguna teoría particular, se cree que la capacidad de un compuesto de fórmula (II) o de la Tabla A para inhibir el proceso metastásico es debido, al menos en parte, a la capacidad del compuesto para inhibir una Src tirosina cinasa.

“Tratamiento”, o “tratar”, como se usa aquí, se define como la aplicación o administración de un agente terapéutico (por ejemplo, inhibidores específicos de multikinásas de la invención) a un paciente, o a un tejido aislado o estirpe celular procedente de un paciente. El paciente generalmente tiene una enfermedad o trastorno, un síntoma de enfermedad o trastorno, o una predisposición a una enfermedad o trastorno. El propósito del tratamiento es generalmente curar, sanar, aliviar, mitigar, remediar, o mejorar tal enfermedad, trastorno, síntomas, o predisposición. “Tratado”, como se usa aquí, se refiere a la enfermedad o trastorno que se esté curando, sanando, aliviando, mitigando, remediando, o mejorando. Por ejemplo, los compuestos para uso de la actual invención pueden ser para uso en el tratamiento mediante administración de un inhibidor como se describe aquí, de manera que se ralentice o detenga la progresión de un cáncer específico o una clase específica de cáncer (por ejemplo, un cáncer asociado a SrcTK/MEK). El tratamiento puede incluir además la administración de un inhibidor, de manera que se cure un cáncer específico.

La expresión “dosis eficaz” o “dosificación eficaz” se define como una cantidad suficiente para lograr un efecto deseado. La expresión “efecto deseado” se refiere generalmente a cualquier resultado que se anticipa por el experto cuando se administra un compuesto o composición de fórmula (II) o de la Tabla A a un sujeto. En algunas realizaciones, el efecto deseado es una remisión total de la enfermedad o trastorno. En otras realizaciones, el efecto deseado es un tratamiento parcial de una enfermedad o trastorno. En todavía otras realizaciones, el efecto deseado es un tratamiento total o parcial de los síntomas de una enfermedad o trastorno. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el efecto deseado es la contracción de un tumor sólido. En otra realización ejemplar, el efecto deseado es la eliminación de un tumor sólido. La expresión “dosis terapéuticamente eficaz” se define como una cantidad suficiente para curar, o detener al menos parcialmente, la enfermedad y sus complicaciones en un sujeto que ya padece la enfermedad.

El término “sujeto”, como se usa aquí, se refiere a animales tales como mamíferos, incluyendo, pero sin limitarse a, seres humanos, primates, vacas, ovejas, cabras, caballos, cerdos, perros, gatos, conejos, cobayas, ratas, ratones, u otras especies bovinas, ovinas, equinas, caninas, felinas, de roedores, o murinas. En algunas realizaciones, el sujeto es un ser humano.

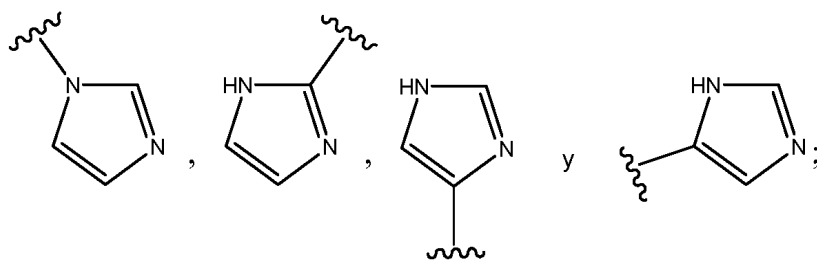
Numerosos valores e intervalos se citan en relación con diversas realizaciones de la presente invención, por ejemplo la cantidad de un compuesto de fórmula (II) o de la Tabla A presente en una composición. Se ha de entender que todos los valores e intervalos que caen dentro de los valores e intervalos dados están destinados a estar englobados por la presente invención, excepto que se señale explícitamente de otro modo. La expresión “alrededor de”, como se usa aquí en relación con parámetros, intervalos y cantidades, significa que el parámetro o cantidad está dentro de $\pm 1\%$ del parámetro o cantidad señalada.

El término “estable”, como se usa aquí, se refiere generalmente a compuestos que poseen la estabilidad suficiente para permitir la fabricación, y que mantienen la integridad del compuesto durante un período de tiempo suficiente para ser detectado. En algunas realizaciones, los compuestos estables de fórmula (II) o de la Tabla A son aquellos que mantienen su integridad durante un período de tiempo suficiente para ser útiles para los fines detallados aquí. Por ejemplo, un profármaco se puede considerar “estable” incluso aunque se metabolice eventualmente en el cuerpo.

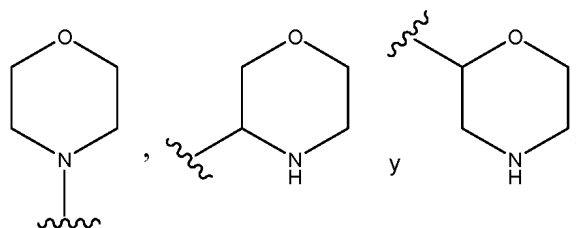
Como se usa aquí, los grupos “alquilo” incluyen hidrocarburos saturados que tienen uno o más átomos de carbono, incluyendo grupos alquilo de cadena lineal (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, etc.), grupos alquilo cíclicos (o grupos “cicloalquilo” o “alicíclicos” o “carbocíclicos”) (por ejemplo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.), grupos alquilo de cadena ramificada (isopropilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, etc.), y grupos alquilo sustituidos con alquilo (por ejemplo, grupos cicloalquilo sustituidos con alquilo, y grupos alquilo sustituidos con cicloalquilo). En ciertas realizaciones, un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada puede tener 8 o menos átomos de carbono en su cadena principal, por ejemplo, C_1-C_8 para cadena lineal, o C_3-C_8 para cadena ramificada. En ciertas realizaciones, un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada puede tener 6 o menos átomos de carbono en su cadena principal, por ejemplo, C_1-C_6 para cadena lineal, o C_3-C_6 para cadena ramificada. En todavía otras realizaciones, un grupo alquilo incluye alrededor de 1 a 4 carbonos. En otras realizaciones, un grupo alquilo incluye alrededor de 1 a 3 carbonos. En todavía otras realizaciones, un grupo alquilo incluye alrededor de 1 o 2 carbonos. La expresión “alquilo inferior” se refiere a grupos alquilo que tienen de 1 a 6 carbonos en la cadena, y a grupos cicloalquilo que tienen de 3 a 6 carbonos en la estructura anular. El término “ C_1-C_6 ”, como en “alquilo de C_1-C_6 ”, significa grupos alquilo que contienen 1 a 6 átomos de carbono. Los términos “alqueno” y “alquino” se refieren a grupos alifáticos insaturados análogos a los alquilos, pero que contienen respectivamente al menos un doble o triple enlace carbono-carbono.

El término “alcoxi”, como se usa aquí, significa un grupo alquilo que tiene un átomo de oxígeno unido a él. En algunas realizaciones, los grupos alcoxi incluyen grupos que tienen 1 a alrededor de 8 átomos de carbono. En otras realizaciones, los grupos alcoxi incluyen grupos que tienen 1 a alrededor de 6 átomos de carbono. En todavía otras realizaciones, los grupos alcoxi incluyen grupos que tienen menos de alrededor de 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, pero no se limitan a, grupos metoxi, etoxi, isopropiloxi, propoxi, butoxi, y pentoxi. Los grupos alcoxi pueden ser de cadena lineal o ramificados.

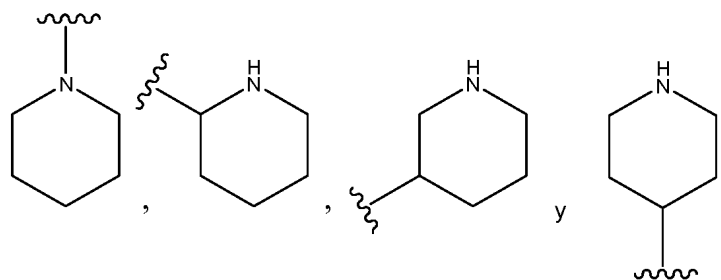
La expresión “grupo heterocíclico” incluye estructuras anulares cerradas análogas a grupos carbocíclicos en las que uno o más de los átomos de carbono en el anillo es un elemento distinto de carbono, por ejemplo nitrógeno, azufre u oxígeno. Los grupos heterocíclicos pueden estar saturados o insaturados. Adicionalmente, los grupos heterocíclicos (tales como pirrolilo, piridilo, isoquinolilo, quinolilo, purinilo, y furilo) pueden tener carácter aromático, en cuyo caso se pueden denominar como grupos “heteroarilo” o “heteroaromáticos”. Los imidazolilos ejemplares, por ejemplo grupos heterocíclicos, incluyen, pero no se limitan a



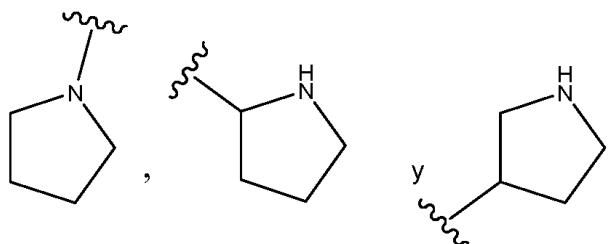
morfolinilo, por ejemplo,



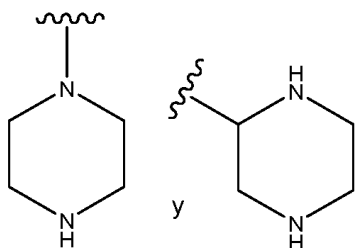
piperidinilo, por ejemplo,



pirrolidinilo, por ejemplo,



5 y piperazinilo, por ejemplo,



El término “amina” o “amino”, como se usa aquí, se refiere a un resto no sustituido o sustituido de la fórmula $-NR^aR^b$, en la que R^a y R^b son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, o heterociclilo, o R^a y R^b , tomados
10 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un resto cíclico que tiene de 3 a 8 átomos en el anillo. De este modo, el término amino incluye restos amino cíclicos tales como grupos piperidinilo o pirrolidinilo, excepto que se señale de otro modo.

Con respecto a la conectividad, un grupo “arilalquilo”, por ejemplo, es un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo (por ejemplo, fenilmetilo (es decir, bencilo)). Un resto “alquilarilo” es un grupo arilo sustituido con un grupo alquilo (por ejemplo, *p*-metilfenilo (es decir, *p*-tolilo)). De este modo, el término imidazolil-alquilo se refiere a un grupo alquilo
15 sustituido con un resto imidazolilo.

Cuando se especifica, los restos químicos de los compuestos de fórmula (II) o de la Tabla A, incluyendo aquellos grupos explicados anteriormente, pueden estar “sustituidos o no sustituidos”. En algunas realizaciones, el término “sustituido” significa que el resto tiene sustituyentes colocados sobre el resto distintos de hidrógeno (es decir, en la mayoría de los casos, que sustituyen a un hidrógeno), que permiten que la molécula realice su función pretendida.
20 Se entenderá que “sustitución” o “sustituido con” incluye la condición implícita de que tal sustitución esté de acuerdo con la valencia permitida del átomo sustituido y el sustituyente, y de que la sustitución dé como resultado un compuesto estable, por ejemplo que no sufra espontáneamente transformación tal como reordenamiento, ciclación, eliminación, etc. Como se usa aquí, el término “sustituido” incluye todos los sustituyentes permisibles de compuestos orgánicos. En un aspecto amplio, los sustituyentes permisibles incluyen sustituyentes alicíclicos y cíclicos, ramificados y no ramificados, carbocíclicos y heterocíclicos, aromáticos y no aromáticos, de compuestos orgánicos. Los
25 compuestos de fórmula (II) o de la Tabla A pueden tener una o más sustituciones, como se describe aquí.

Como se usa en la descripción y en los dibujos aquí, un doble/triple enlace opcional se representa mediante dos líneas sólidas junto con una tercera línea discontinua, y se refiere a una unión covalente entre dos átomos de carbono que puede ser un doble enlace o un triple enlace. Por ejemplo, la estructura:



30

puede representar buteno o butino.

Cuando se usan aquí nombres químicos compuestos, por ejemplo “alquilarilo”, “ariloxi”, y similares, se entiende que tienen una conectividad específica al núcleo de la estructura química. El resto enunciado más alejado a la derecha (por ejemplo, arilo en “alquilarilo”) es el resto que está conectado directamente al núcleo. Esto es, por ejemplo, en la estructura $V-CH_2CH_2CH_3$, cuando la variable “V” es un alquilarilo, se entiende que la estructura es alquil-aril- $CH_2CH_2CH_3$.

Como se usa aquí, el término “compuesto” pretende significar una sustancia formada por moléculas que consisten además en átomos. Un compuesto puede ser cualquier material natural o no natural, por ejemplo secuencias peptídicas o polipeptídicas, moléculas o composiciones orgánicas o inorgánicas, moléculas de ácidos nucleicos, hidratos de carbono, lípidos, o combinaciones de los mismos. Un compuesto se refiere generalmente a una entidad química, ya sea en fase sólida, líquida o gaseosa, y ya sea en una mezcla bruta o purificada y aislada. Los compuestos engloban el propio compuesto químico, así como también, cuando sea aplicable: formas amorfas y cristalinas del compuesto, incluyendo formas polimórficas, dichas formas en mezcla o aisladas; formas de ácido libre y de base libre del compuesto; isómeros del compuesto, incluyendo isómeros geométricos, isómeros ópticos, e isómeros tautoméricos, incluyendo dichos isómeros ópticos los enantiómeros y diastereómeros, isómeros quirales e isómeros no quirales, incluyendo dichos isómeros ópticos isómeros ópticos aislados o mezclas de isómeros ópticos, incluyendo mezclas racémicas y no racémicas; incluyendo dichos isómeros geométricos formas transoides y cisoides, en las que un isómero puede estar en forma aislada o en mezcla con uno o más isómeros adicionales; isótopos del compuesto, incluyendo compuestos que contienen deuterio y tritio, e incluyendo compuestos que contienen radioisótopos, incluyendo radioisótopos terapéutica y diagnósticamente eficaces; formas multiméricas del compuesto, incluyendo formas diméricas, triméricas, etc.; sales del compuesto, incluyendo sales de adición de ácidos y sales de adición de bases, incluyendo contraiones orgánicos y contraiones inorgánicos, e incluyendo formas bipolares, en las que, si un compuesto está asociado con dos o más contraiones, los dos o más contraiones pueden ser iguales o diferentes; y solvatos del compuesto, incluyendo hemisolvatos, monosolvatos, disolvatos, etc., incluyendo solvatos orgánicos y solvatos inorgánicos, incluyendo dichos solvatos inorgánicos los hidratos; en los que si un compuesto está asociado con dos o más moléculas de disolvente, las dos o más moléculas de disolvente pueden ser iguales o diferentes.

En algunas realizaciones, el término “compuesto” se refiere explícitamente a pequeñas moléculas. Como se usa aquí, la expresión “pequeña molécula”, como se usa aquí, se refiere a un compuesto que no es propiamente el producto de transcripción o traducción del gen (por ejemplo, proteína, ARN, o ADN), y que tiene preferiblemente un peso molecular bajo, por ejemplo moléculas orgánicas que tienen un peso molecular menor que alrededor de 2.000 daltons (Da). En algunas realizaciones, las pequeñas moléculas tienen un peso molecular menor que alrededor de 1.500 Da. En otras realizaciones, las pequeñas moléculas tienen un peso molecular menor que alrededor de 1.000 Da. En todavía otras realizaciones, las pequeñas moléculas tienen un peso molecular menor que alrededor de 750 Da. En todavía otras realizaciones, las pequeñas moléculas tienen un peso molecular menor que alrededor de 500 Da.

La frase “profármacos farmacéuticamente aceptables”, como se usa aquí, se refiere a derivados de un compuesto, habitualmente con actividad farmacológica significativamente reducida, que contienen un resto adicional, que son susceptibles a la eliminación *in vivo*, produciendo la molécula progenitora como la especie farmacológicamente activa. Un ejemplo de un profármaco es un éster, que se escinde *in vivo* para producir un compuesto de interés. Los profármacos de una variedad de compuestos, y los materiales y métodos para derivatizar los compuestos progenitores para crear los profármacos, son conocidos, y se pueden adaptar a la presente invención.

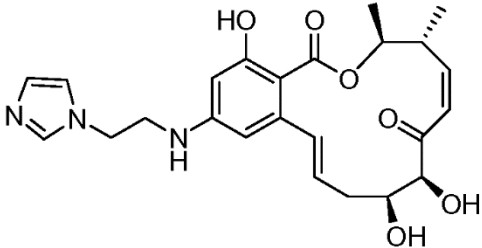
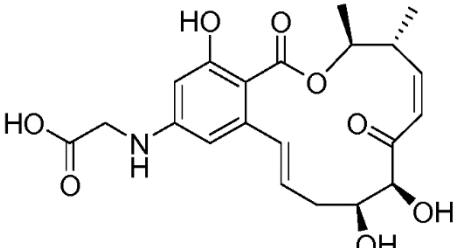
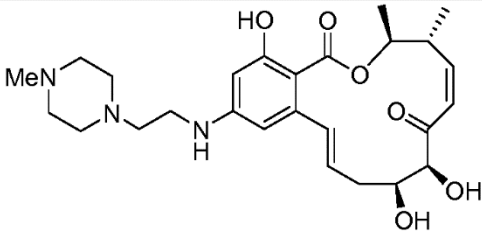
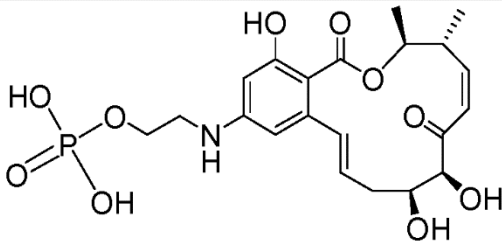
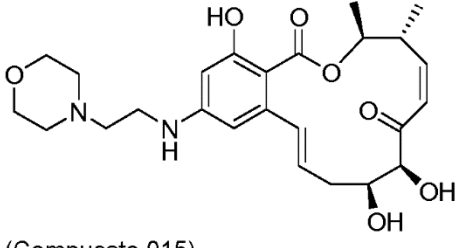
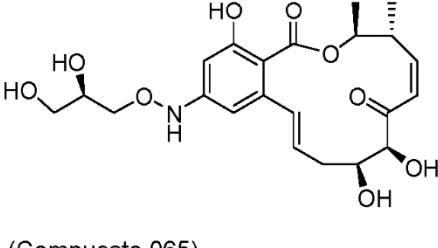
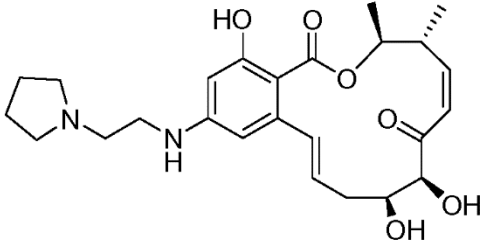
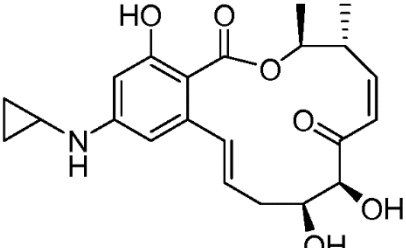
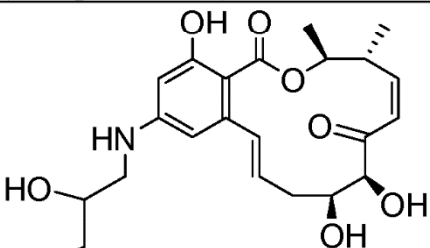
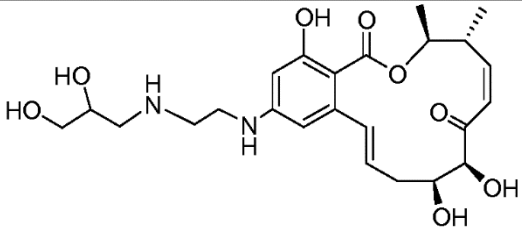
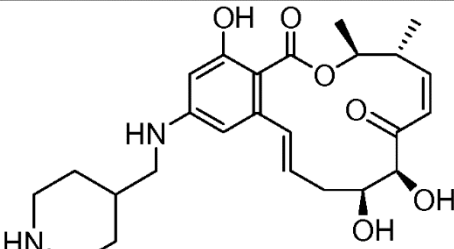
Como se usa aquí, el término “éster” se refiere a un grupo que tiene la fórmula $R'-COOR$, en la que uno de R' o R es, por ejemplo, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo o un grupo aromático, y el otro de R' o R es el resto activo. Un “éster farmacéuticamente aceptable” se refiere a un éster que actúa como un profármaco, por ejemplo un éster que está sujeto a una eliminación al menos parcial (por ejemplo, mediante hidrólisis u otra escisión) de la estructura central *in vivo*.

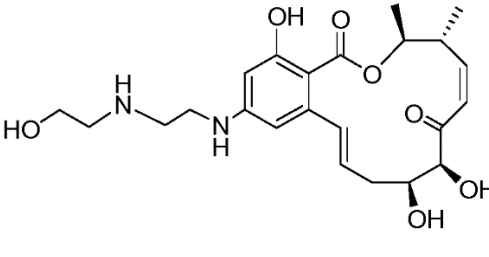
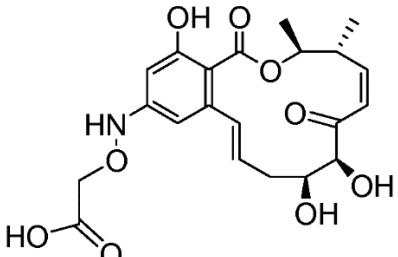
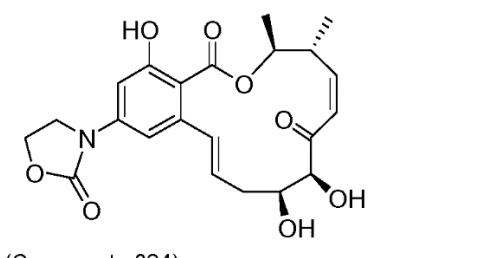
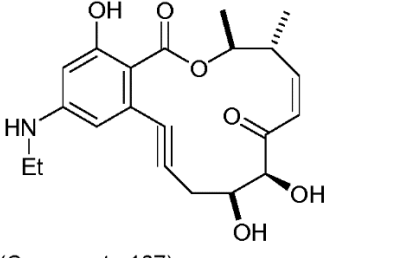
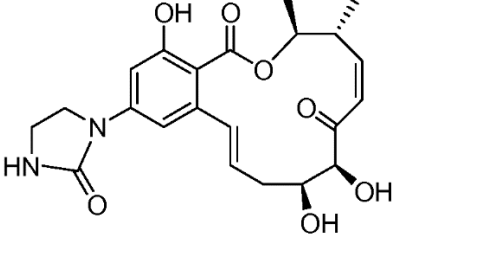
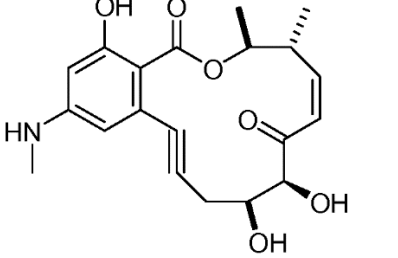
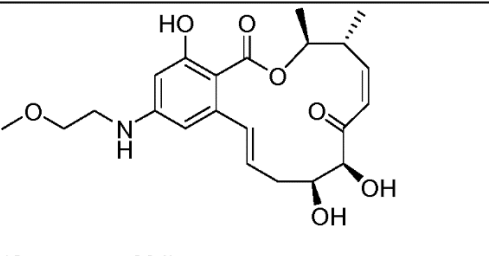
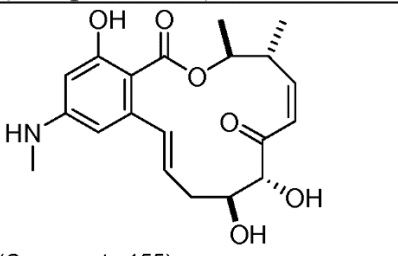
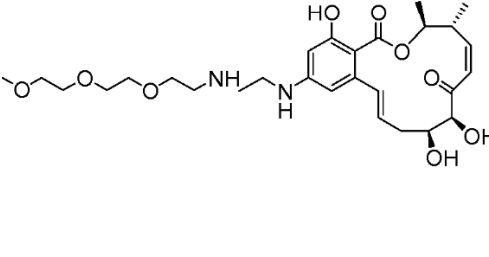
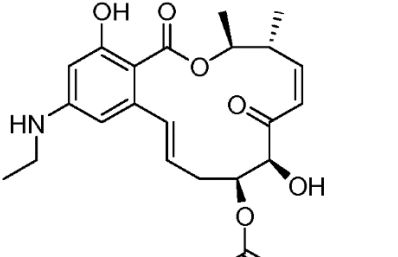
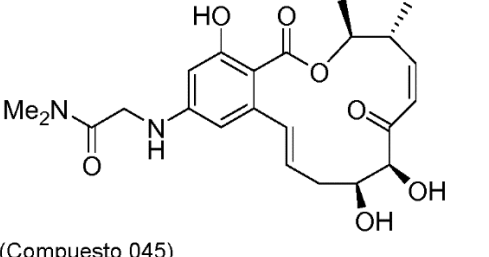
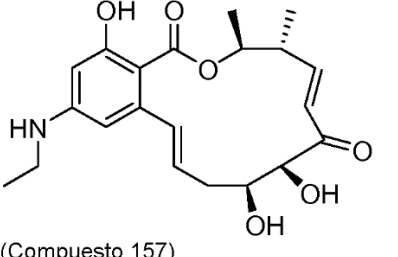
La expresión “grupo protector”, como se usa aquí (por ejemplo, con respecto a la síntesis de compuestos de fórmula (II) o de la Tabla A), se refiere a un resto funcional particular, por ejemplo O, S, o N, que está temporalmente bloqueado de manera que se puede llevar a cabo selectivamente una reacción en otro sitio reactivo en un compuesto multifuncional. En realizaciones preferidas, un grupo protector reacciona selectivamente con buen rendimiento para dar un sustrato protegido que es estable a las reacciones proyectadas; el grupo protector se debe eliminar selectivamente con buen rendimiento mediante reactivos fácilmente disponibles, preferiblemente no tóxicos, que no atacan a los otros grupos funcionales; el grupo protector forma un derivado fácilmente separable (más preferiblemente, sin la generación de nuevos centros estereogénicos); y el grupo protector tiene un mínimo de funcionalidad adicional, para evitar sitios de reacción adicionales.

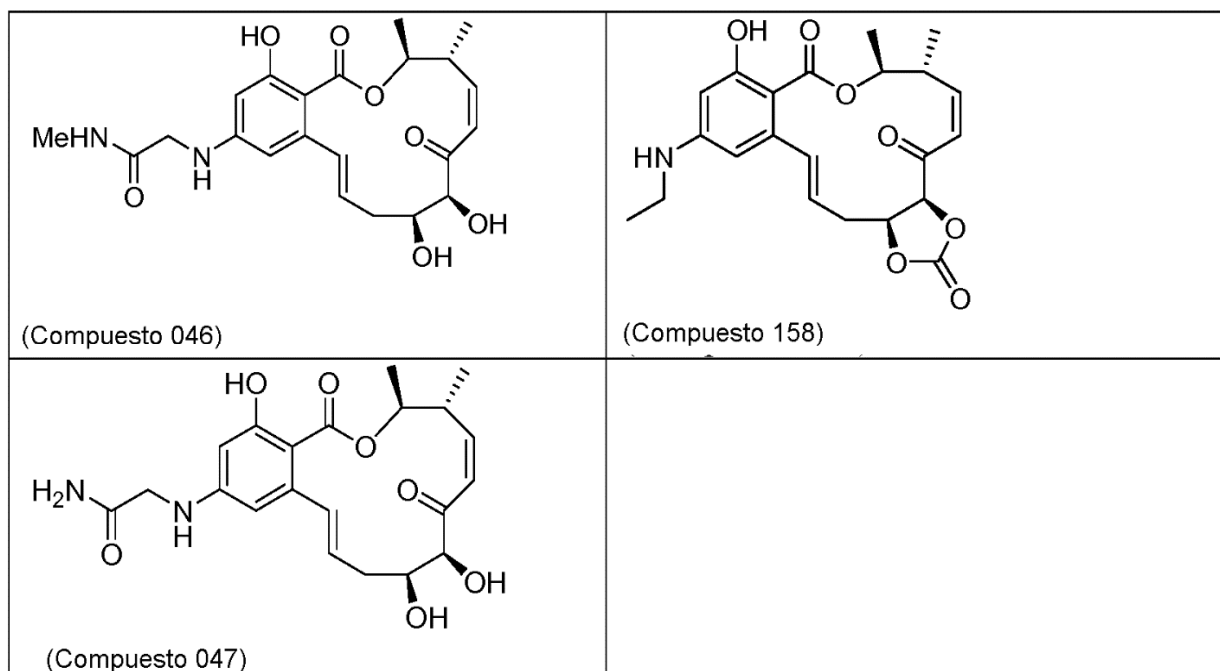
El término “amina” o “amino”, como se usa aquí, se refiere a un resto no sustituido o sustituido de la fórmula $-NR^aR^b$, en la que R^a y R^b son cada uno independientemente, por ejemplo, hidrógeno, alquilo, arilo, o heterociclilo, o R^a y R^b , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un resto cíclico que tiene de 3 a 8 átomos en el anillo.

Compuestos

En algunos aspectos, la presente invención se refiere a uno o más de los compuestos enunciados aquí a continuación:

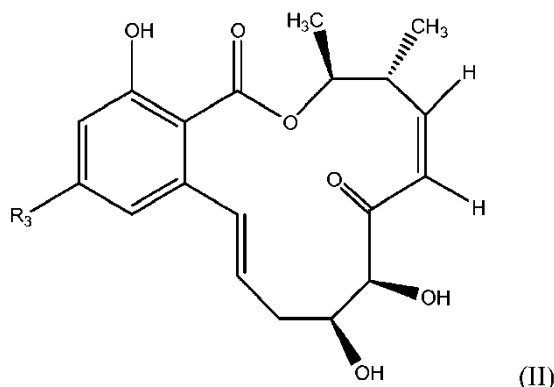
 (Compuesto 013)	 (Compuesto 048)
 (Compuesto 014)	 (Compuesto 054)
 (Compuesto 015)	 (Compuesto 065)
 (Compuesto 016)	 (Compuesto 076)
	 (Compuesto 114)
 (Compuesto 019)	 (Compuesto 122)

 (Compuesto 022)	 (Compuesto 127)
 (Compuesto 024)	 (Compuesto 137)
 (Compuesto 025)	 (Compuesto 144)
 (Compuesto 034)	 (Compuesto 155)
 (Compuesto 041)	 (Compuesto 156)
 (Compuesto 045)	 (Compuesto 157)



y sales farmacéuticamente aceptables o ésteres de los mismos.

En algunos aspectos, la invención incluye compuestos de fórmula (II):

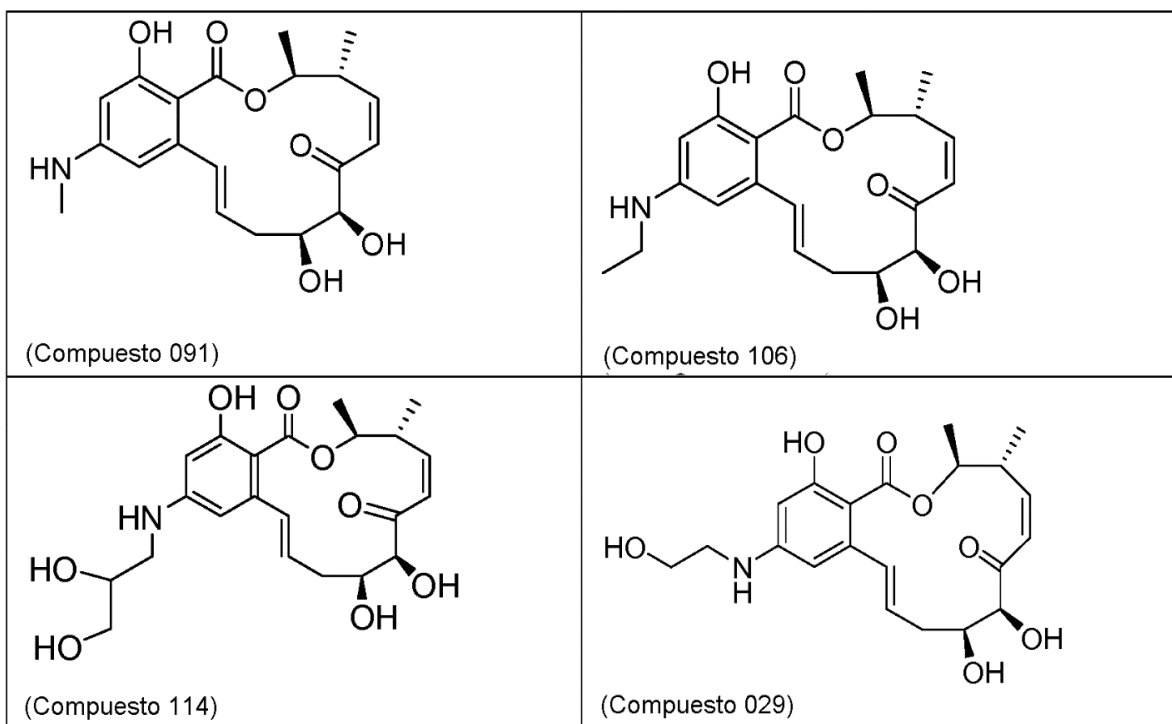


5 en la que

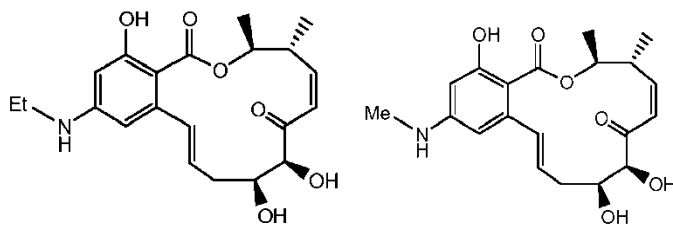
10 R_3 es $-NHR_b$, y R_b es alquilo de C_{1-3} sustituido con 0, 1, o 2 restos hidroxilo; o una sal farmacéuticamente aceptable o éster de los mismos, para uso en el tratamiento de un cáncer asociado a SrcTK/MEK, seleccionado del grupo que consiste en leucemia mieloide crónica y cáncer colorrectal, en un sujeto que lo necesite; y/o para uso en el tratamiento de un cáncer asociado a TrkB/MEK, seleccionado del grupo que consiste en cáncer pancreático, cáncer neural, glioma, neuroblastoma, y retinoblastoma, en un sujeto que lo necesite; y/o para uso en la inhibición de un proceso metastásico, en el tratamiento de un cáncer de B-RAF mutado, un cáncer de FLT3 mutado, un tumor del sistema nervioso central, o un cáncer seleccionado del grupo que consiste en leucemia mieloide crónica, cáncer pancreático, cáncer neural, glioma, neuroblastoma, retinoblastoma, cáncer ovárico, cáncer tiroideo, cáncer colorrectal, y melanoma, en un sujeto que lo necesite, en el que, cuando el compuesto es para uso en el tratamiento de un tumor del sistema nervioso central, es capaz de penetrar la barrera hematoencefálica.

15 En algunas realizaciones, R_3 es un alquilamino de C_{1-3} no sustituido. En algunas realizaciones, R_3 es metilamino. En otras realizaciones, R_3 es etilamino. En algunas realizaciones, R_3 es un alquilamino de C_{1-3} sustituido con un resto hidroxilo. En algunas realizaciones, R_3 es un alquilamino de C_{1-3} sustituido con dos restos hidroxilo. Los restos hidroxilo pueden estar sobre cualquiera de los carbonos en la cadena de alquilo de C_{1-3} . Adicionalmente, más de un resto hidroxilo puede estar en un único carbono de la cadena de alquilo de C_{1-3} . En algunas realizaciones, hay un resto hidroxilo en el carbono 2 de la cadena de alquilo. En algunas realizaciones, R_3 es hidroxietilamino, por ejemplo 2-hidroxietilamino. En otras realizaciones, R_3 es dihidroxipropilamino, por ejemplo 2,3-dihidroxipropilamino. En algunas realizaciones, el alquilo de C_{1-3} es una cadena de alquilo de C_{1-3} acíclica.

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (II) incluyen los compuestos enunciados aquí a continuación:



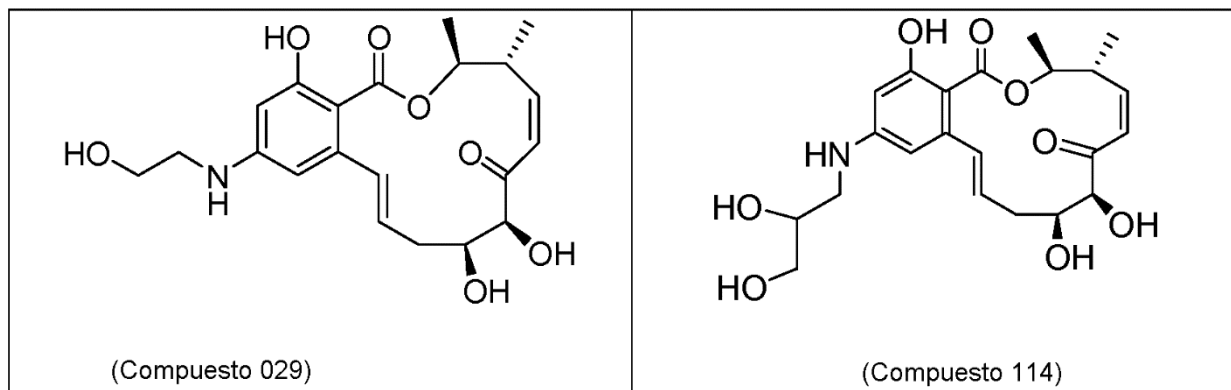
En algunas realizaciones, el compuesto es al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:



y sales farmacéuticamente aceptables o ésteres del mismo.

- 5 En al menos una realización, el compuesto de fórmula (II) no es el compuesto **029**, el compuesto **091** o el compuesto **106**. En al menos una realización, el compuesto de fórmula (II) no es un compuesto específico enunciado en la Publicación de Solicitud US nº 2004/0224936.

En algunos aspectos, la presente invención se refiere a uno o más de los compuestos enunciados aquí a continuación:



y sales farmacéuticamente aceptables o ésteres de los mismos.

Los compuestos de fórmula (II) o de la Tabla A pueden incluir uno o más centros asimétricos, y de este modo pueden existir en diversas formas isoméricas, por ejemplo estereoisómeros y/o diastereómeros. De este modo, los

compuestos y composiciones farmacéuticas de fórmula (II) o de la Tabla A pueden estar en forma de un enantiómero individual, diastereómero o isómero geométrico, o pueden estar en forma de una mezcla de estereoisómeros. En ciertas realizaciones, el compuesto de fórmula (II) o de la Tabla A son compuestos enantiopuros. En otras ciertas realizaciones, se proporcionan mezclas de estereoisómeros o diastereómeros.

- 5 La invención engloba adicionalmente los compuestos como isómeros individuales sustancialmente libres de otros isómeros, y como alternativa, como mezclas de diversos isómeros, por ejemplo mezclas racémicas de estereoisómeros.

- Los compuestos de fórmula (II) o de la Tabla A pueden existir además como una o una combinación de formas cristalinas, por ejemplo polimorfos, solvatos o hidratos de compuestos de fórmula (II) o de la Tabla A. Diversas formas cristalinas se pueden identificar y/o preparar usando diferentes disolventes, o diferentes mezclas de disolventes para recristalización; llevando a cabo cristalizaciones a diferentes temperaturas; o usando diversos modos de enfriamiento, que oscilan desde enfriamiento muy rápido hasta enfriamiento muy lento durante las cristalizaciones. Las diferentes formas cristalinas también se pueden obtener calentando o fundiendo el compuesto, seguido del enfriamiento gradual o rápido. La presencia de polimorfos se puede determinar mediante espectroscopía de RMN de sonda sólida, espectroscopía de IR, calorimetría de barrido diferencial, difractograma de rayos X de polvo, y/u otras técnicas.
- 10
- 15

Metodología sintética

- En el documento WO 05/023792, en las páginas 32-38, y en el documento WO 03/076424, en las páginas 28-36, así como en los Ejemplos presentados aquí, por ejemplo, se puede encontrar una guía para preparar compuestos útiles para la práctica de la presente invención. Estas referencias, en combinación con la información contenida aquí, y el cuerpo adicional de conocimiento con respecto a la química de macrólidos, proporcionan a una persona experta en la técnica una guía sobre estrategias sintéticas, grupos protectores, y otros materiales y métodos útiles para la síntesis de los compuestos de fórmula (II) o de la Tabla A. Por ejemplo, las referencias anteriores proporcionan información antecedente sobre la preparación de compuestos similares a los compuestos descritos aquí o intermedios relevantes, así como información sobre formulación, usos y administración de tales compuestos.
- 20
- 25

- También se proporcionan aquí una guía y ejemplos específicos relacionados con diversos compuestos ejemplares y sus intermedios. En consecuencia, los compuestos de fórmula (II) o de la Tabla A, y su preparación, se pueden entender adicionalmente mediante los ejemplos aquí, que ilustran algunos de los procedimientos mediante los cuales se preparan o se usan estos compuestos. Sin embargo, se apreciará que estos compuestos no limitan la invención. Se considera que diversas variaciones de la invención, conocidas ahora o desarrolladas posteriormente, caen dentro del alcance de la presente invención como se describe aquí y como se reivindica aquí en lo sucesivo.
- 30

- Según la presente invención, se pueden usar cualesquiera técnicas disponibles para obtener o preparar los compuestos de la invención o las composiciones que los incluyen. Por ejemplo, se puede usar una variedad de métodos sintéticos en fase de disolución, tales como los explicados con detalle más abajo. Como alternativa, o adicionalmente, los compuestos de la invención se pueden preparar usando cualquiera de una variedad de técnicas combinatorias, síntesis paralela y/o métodos sintéticos en fase sólida conocidos en la técnica.
- 35

- Los materiales de partida y reactivos útiles en la síntesis de los compuestos de fórmula (II) o de la Tabla A están normalmente disponibles a partir de proveedores comerciales, o se pueden preparar mediante métodos conocidos por una persona de pericia normal en la técnica. Los materiales de partida, intermedios, y compuestos de fórmula (II) o de la Tabla A se pueden aislar y purificar usando técnicas convencionales, incluyendo filtración, destilación, cristalización, cromatografía, y similares. Se pueden caracterizar usando métodos convencionales, incluyendo constantes físicas y datos espectrales.
- 40

- En la Ejemplificación se proporcionan síntesis ejemplares de los compuestos de fórmula (II) o de la Tabla A. Se apreciará que los métodos como se describen aquí se pueden aplicar a cada uno de los compuestos como se describen aquí y sus equivalentes. Adicionalmente, los reactivos y materiales de partida son bien conocidos por los expertos en la técnica. Aunque los esquemas descritos en las referencias citadas anteriormente representan ciertos compuestos ejemplares, se apreciará que el uso de materiales de partida alternativos producirá otros análogos de fórmula (II) o de la Tabla A.
- 45

- Excepto que se mencione específicamente, las mezclas de reacción se enfriaron hasta la temperatura ambiente, o por debajo de ella, y después se paralizaron, cuando fue necesario, con agua o con una disolución acuosa saturada de cloruro amónico. Los productos deseados se extrajeron repartiendo entre agua y un disolvente adecuado inmiscible con agua (por ejemplo, acetato de etilo, diclorometano, éter dietílico). Los extractos que contienen el producto deseado se lavaron apropiadamente con agua, seguido de una disolución saturada de salmuera. A veces, cuando se considera que el extracto que contiene el producto contiene oxidantes residuales, el extracto se lavó con una disolución al 10% de sulfito sódico en disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico, antes del procedimiento de lavado mencionado anteriormente. A veces, cuando se consideró que el extracto que contiene el producto contiene ácidos residuales, el extracto se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico, antes del procedimiento de lavado mencionado anteriormente (excepto en aquellos casos en los que el propio producto
- 50
- 55

deseado tuvo carácter ácido). A veces, cuando se consideró que el extracto que contiene el producto contiene bases residuales, el extracto se lavó con disolución acuosa al 10% de ácido cítrico, antes del procedimiento de lavado mencionado anteriormente (excepto en aquellos casos en los que el propio producto deseado tuvo carácter básico). Tras el lavado, los extractos que contienen el producto deseado se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se filtraron. Los productos brutos se aislaron entonces eliminando el disolvente o disolventes mediante evaporación giratoria a presión reducida, a una temperatura apropiada (generalmente menor que 45°C).

A veces, cuando el óxido de trifenilfosfina fue un subproducto importante de la reacción, la mezcla de reacción se añadió directamente a un gran volumen de hexano bien agitado. El precipitado resultante de óxido de trifenilfosfina se eliminó por filtración, y el filtrado se procesó de la manera habitual.

Excepto que se mencione específicamente, se usó purificación cromatográfica. La purificación cromatográfica se refiere a cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice, usando como eluyente un único disolvente o un disolvente mixto. Los eluatos que contienen el producto deseado adecuadamente purificados se combinaron y concentraron a presión reducida a una temperatura apropiada (generalmente menor que 45°C) hasta una masa constante. Si son sólidos, los productos finales se sublimaron para el ensayo biológico en su forma sólida. Si se deseaba o era necesario la liofilización, los compuestos finales se disolvieron generalmente en acetonitrilo acuoso al 50% o en otro disolvente apropiado o mezclas de disolventes, se filtraron y se transfirieron a viales, después se liofilizaron a alto vacío antes del envío para el ensayo biológico.

Composiciones farmacéuticas

En otro aspecto de la presente invención, se proporcionan composiciones farmacéuticas, que comprenden uno cualquiera de los compuestos descritos aquí (o una sal farmacéuticamente aceptable o éster de los mismos), y que comprenden opcionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, estas composiciones comprenden opcionalmente además uno o más agentes terapéuticos adicionales. Como alternativa, un compuesto de esta invención se puede administrar a un paciente que lo necesite en combinación con la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por ejemplo, los agentes terapéuticos adicionales para la administración conjunta o inclusión en una composición farmacéutica con un compuesto de esta invención pueden ser un agente contra el cáncer aprobado para el tratamiento de cáncer, como se explica con más detalle aquí, o puede ser uno cualquiera de un número de agentes que está siendo aprobado en la Food and Drug Administration y que finalmente obtiene la aprobación para el tratamiento del cáncer. También se apreciará que algunos de los compuestos de la presente invención pueden existir en forma libre para el tratamiento, o cuando sea apropiado, como una sal farmacéuticamente aceptable o éster de los mismos.

Como se usa aquí, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que están dentro del alcance del juicio médico responsable, son adecuadas para uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica, y similares inapropiadas, y son proporcionales con una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables de aminas, ácidos carboxílicos, y de otros tipos de compuestos, son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S.M. Berge, et al. describen con detalle sales farmacéuticamente aceptables en J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19 (1977). Las sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos de fórmula (II) o de la Tabla A, o de forma separada haciendo reaccionar una función de base libre o de ácido libre con un reactivo adecuado, como se describe generalmente más abajo. Por ejemplo, una función de base libre se puede hacer reaccionar con un ácido adecuado. Además, cuando los compuestos de fórmula (II) o de la Tabla A portan un resto ácido, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales de metales tales como sales de metales alcalinos, por ejemplo sales de sodio o de potasio, y sales de metales alcalino-térreos, por ejemplo sales de calcio o de magnesio. Los ejemplos de sales de adición de ácidos no tóxicas, farmacéuticamente aceptables, son sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico, o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico, o usando otros métodos usados en la técnica, tal como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canfosulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato, y similares. Las sales de metales alcalinos o alcalino-térreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando sea apropiado, amonio no tóxico, amonio cuaternario, y cationes de amina formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquilsulfonato inferior y arilsulfonato.

Adicionalmente, como se usa aquí, la expresión "éster farmacéuticamente aceptable" se refiere a ésteres que se hidrolizan *in vivo*, e incluye aquellos que se rompen fácilmente en el cuerpo humano para dejar el compuesto progenitor o una sal del mismo. Los grupos éster adecuados incluyen, por ejemplo, los derivados de ácidos carboxílicos alifáticos farmacéuticamente aceptables, particularmente ácidos alcanóicos, alquenoicos,

cicloalcanoicos y alcanodioicos, en los que cada resto alquilo o alquínilo ventajosamente no tiene más de 6 átomos de carbono. Los ejemplos de ésteres particulares incluyen formiatos, acetatos, propionatos, butiratos, acrilatos y etilsuccinatos.

Como se describe anteriormente, las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de fórmula (II) o de la Tabla A pueden comprender adicionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable, que, como se usa aquí, puede incluir todos y cada uno de los disolventes, diluyentes, u otro vehículo líquido, auxiliares de la dispersión o de la suspensión, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes, y similares, según sean adecuados para la forma de dosificación particular deseada. Remington's Pharmaceutical Sciences, Decimosexta Edición, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980), describen diversos vehículos usados en la formulación de composiciones farmacéuticas, y técnicas conocidas para su preparación. Excepto que en tanto cualquier medio portador convencional sea incompatible con los compuestos de fórmula (II) o de la Tabla A, tal como produciendo cualquier efecto biológico indeseable, o interaccionando de otro modo de una manera perjudicial con cualquier otro componente o componentes de la composición farmacéutica, se contempla que su uso esté dentro del alcance de la presente invención. Algunos ejemplos de materiales que sirven como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón; aceite de alazor, aceite de sésamo; aceite de oliva; aceite de maíz y aceite de soja; glicoles; tal como propilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes amortiguadores tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; disolución salina isotónica; disolución de Ringer; alcohol etílico, y disoluciones amortiguadoras de fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de revestimiento, agentes edulcorantes, saborizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes también pueden estar presentes en la composición, de acuerdo con el juicio del formulador.

Las composiciones que comprenden compuestos de fórmula (II) o de la Tabla A se pueden formular para que tengan cualquier concentración deseada. En algunas realizaciones, la composición se formula de manera que comprende al menos una cantidad terapéuticamente eficaz. En algunas realizaciones, la composición se formula de manera que comprende una cantidad que no provocaría uno o más efectos secundarios indeseados. En ciertas realizaciones, las composiciones se formulan de manera que el compuesto está presente en una concentración de entre alrededor de 1 mg/ml y alrededor de 20 mg/ml; entre alrededor de 1 mg/ml y alrededor de 15 mg/ml; entre alrededor de 1 mg/ml y alrededor de 10 mg/ml; entre alrededor de 2 mg/ml y alrededor de 9 mg/ml; entre alrededor de 3 mg/ml y alrededor de 8 mg/ml; entre alrededor de 4 mg/ml y alrededor de 7 mg/ml; entre alrededor de 4 mg/ml y alrededor de 6 mg/ml. En ciertas realizaciones, las composiciones se formulan de manera que el compuesto está presente en una concentración de alrededor de 5 mg/ml.

Compuestos para uso en métodos de tratamiento

Como se explica anteriormente, los compuestos de fórmula (II) o de la Tabla A exhiben un perfil único de inhibición de cinasas. En algunas realizaciones, en base, al menos en parte, a este perfil único de inhibición de cinasas, los compuestos de fórmula (II) o de la Tabla A son útiles para tratar y/o prevenir una variedad de cánceres, como se explica con mayor detalle aquí. Los cánceres ejemplares incluyen tumores sólidos, leucemias, linfomas y mielomas tales como mieloma múltiple, cáncer neural (por ejemplo, glioma, neuroblastoma o retinoblastoma), leucemia (por ejemplo, leucemia mieloide crónica, leucemia mieloide aguda y/o leucemia linfoblástica aguda (ALL)), melanoma, cáncer pancreático, cáncer colorrectal, tiroideo y/o de mama. En consecuencia, en algunos aspectos, la presente invención se refiere a compuestos para uso en métodos para el tratamiento y/o prevención de un cáncer en un sujeto. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la presente invención se refiere a compuestos para uso en métodos para el tratamiento en un sujeto de un cáncer asociado a TrkB/MEK. En otras realizaciones, la presente invención se refiere a compuestos para uso en métodos para el tratamiento en un sujeto de un cáncer asociado a TrkB/MEK.

Los métodos incluyen generalmente administrar al sujeto una cantidad eficaz de una composición que comprende un inhibidor de multikinases seleccionado, de manera que se trate el cáncer. El inhibidor de multikinases seleccionado se escoge de manera que tenga un perfil único de inhibición de multikinases, que se dirija contra o de otro modo esté asociado con el cáncer. Por ejemplo, en algunas realizaciones, los métodos para tratar un cáncer asociado a SrcTK/MEK incluyen administrar un inhibidor de SrcTK/MEK, u otro compuesto de fórmula (II) o de la Tabla A, a un sujeto que lo necesite. En otras realizaciones, los métodos para tratar un cáncer asociado a TrkB/MEK incluyen administrar un inhibidor de SrcTK/MEK, u otro compuesto de fórmula (II) o de la Tabla A, a un sujeto que lo necesite.

Los compuestos de fórmula (II) o de la Tabla A tienen un perfil inhibidor de multikinases único. Por ejemplo, en algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (II) o de la Tabla A tienen actividad inhibidora frente a un número de proteína cinasas, incluyendo la familia Src de proteína cinasas, MEK1, MEK1, TrkB, BCR-ABL, FLT-3 y KDR cinasas. Tales compuestos incluyen, por ejemplo, los compuestos **106** y **091**, cuya síntesis y ciertas propiedades biológicas se caracterizan en los Ejemplos y Figuras aquí. Este perfil único de inhibición de cinasas sugiere que los

compuestos de fórmula (II) o de la Tabla A pueden tener un espectro terapéutico más amplio que los inhibidores selectivos de MEK1.

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (II) o de la Tabla A incluyen aquellos que exhiben actividad como inhibidores de MEK1; inhibidores de miembros de la familia Src (por ejemplo, Src, Lyn, Fyn, Lck, Yes); inhibidores de la ruta de NF- κ B a través de la inhibición de MEKK1; inhibidores de TrkB; inhibidores de Bcr-Abl; inhibidores de FLT-3; y/o inhibidores de KDR.

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (II) o de la Tabla A incluyen aquellos que exhiben actividad como inhibidores de MEK1. En consecuencia, en algunas realizaciones, un inhibidor de la presente invención inhibe la actividad de MEK1 en al menos alrededor de 50% a una concentración de alrededor de 0,1 μ M. En algunas realizaciones, un inhibidor de la presente invención inhibe la actividad de MEK1 en al menos alrededor de 51% a una concentración de alrededor de 0,1 μ M. En algunas realizaciones, un inhibidor de la presente invención inhibe la actividad de MEK1 en al menos alrededor de 52% a una concentración de alrededor de 0,1 μ M. En algunas realizaciones, un inhibidor de la presente invención inhibe la actividad de MEK1 en al menos alrededor de 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59% o incluso 60% a una concentración de alrededor de 0,1 μ M. En realizaciones adicionales, un inhibidor de la presente invención inhibe la actividad de MEK1 en al menos alrededor de 85% a una concentración de alrededor de 1,0 μ M. En todavía otras realizaciones, un inhibidor de la presente invención inhibe la actividad de MEK1 en al menos alrededor de 86% a una concentración de alrededor de 1,0 μ M. En otras realizaciones, un inhibidor de la presente invención inhibe la actividad de MEK1 en al menos alrededor de 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, o incluso 95% a una concentración de alrededor de 1,0 μ M.

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (II) o de la Tabla A inhiben MEK1. Por ejemplo, en algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (II) o de la Tabla A exhiben valores de IC₅₀ menores que 10 μ M. En otras ciertas realizaciones, los compuestos de fórmula (II) o de la Tabla A exhiben valores de IC₅₀ menores que 7,5 μ M. En ciertas realizaciones, los compuestos de fórmula (II) o de la Tabla A exhiben valores de IC₅₀ menores que 5 μ M. En otras ciertas realizaciones, los compuestos de fórmula (II) o de la Tabla A exhiben valores de IC₅₀ menores que 2,5 μ M, menores que 1 μ M, menores que 0,75 μ M, menores que 0,5 μ M, menores que 0,25 μ M, menores que 0,1 μ M, menores que 75 nM o menores que 50 nM. Todos los intervalos y valores entre los valores dados pretenden estar englobados por la presente invención.

La ruta de señalización de RAS-MAPK también se ve como una ruta importante para terapias contra el cáncer, en base a su papel central en la regulación del crecimiento y supervivencia de células de un amplio espectro de tumores humanos (Figura 1). MEK1 está aguas debajo de las proteínas RAS y RAF, que a menudo están mutadas y están anormalmente activas en cáncer. De este modo, los tumores con una señalización de MEK elevada en base a mutaciones de B-RAF son dianas atractivas para usar las composiciones y compuestos para uso de la presente invención.

Se cree que la ruta de transducción de señales de Ras/Raf/MEK/ERK regula la proliferación celular en diversos tipos de células. Las mutaciones en esta ruta se observan a menudo en estirpes de células transformadas, y frecuentemente están relacionadas con cáncer humano. Davies et al. (Nature 417, 949-954, 2002), por ejemplo, identificaron mutaciones de sentido erróneo somáticas de B-RAF (una isoforma de Raf) en 67% de melanomas malignos, y en 12% de cánceres colorrectales. Todas las mutaciones estaban dentro del dominio de cinasa con una única sustitución, tal como V600E (V599E), que da cuenta del 90% de estas mutaciones. Las proteínas B-RAF mutadas tienen actividad de cinasa elevada, conduciendo a la activación constitutiva de MEK, que entonces dispara la fosforilación de ERK, y activa la ruta aguas abajo. Se cree que los cánceres de B-RAF mutado, incluyendo melanoma, son dianas terapéuticas atractivas para inhibidores de MEK. La frecuencia de las mutaciones de B-RAF en melanoma y cánceres colorrectales, y la falta relativa de terapias eficaces para etapas avanzadas de estas enfermedades, sugieren que la inhibición de la actividad de B-RAF puede ser una nueva estrategia importante en estos tipos de cáncer. Además, en ciertas realizaciones, la mutación de B-RAF se puede usar como marcador molecular par "estrategias de enriquecimiento de pacientes" (es decir, para seleccionar como dianas a pacientes que portan la mutación de B-RAF, que se beneficiarán de las composiciones y compuestos para uso de la invención).

Los presentes inventores descubrieron que los compuestos de fórmula (II) o de la Tabla A son potentes inhibidores del crecimiento de células de cáncer de B-RAF mutado, y de este modo pueden seleccionar selectivamente como dianas a cánceres de B-RAF mutado. Como se usa aquí, la expresión "cáncer de B-RAF mutado" se refiere a cánceres que están asociados con una mutación de punto particular de B-RAF. En consecuencia, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona composiciones y compuestos para uso en métodos para el tratamiento de cánceres de B-RAF mutado. Los compuestos de fórmula (II) o de la Tabla A incluyen compuestos que exhiben una actividad antiproliferativa frente a cánceres de B-RAF mutado; exhiben un efecto antiproliferativo sobre estirpes celulares adecuadas mantenidas *in vitro*, o en estudios de animales que usan un modelo científicamente aceptable; y/o exhiben un perfil terapéutico favorable (por ejemplo, seguridad, eficacia, y estabilidad).

En ciertas realizaciones, los compuestos de fórmula (II) o de la Tabla A son útiles para tratar y/o prevenir tumores con señalización de MEK elevada, incluyendo, pero sin limitarse a, aquellos con mutaciones de B-RAF. Un número de proteínas han recibido atención como dianas para la señalización de MEK elevada (véase la Tabla 1 a

continuación, modificada a partir de la Tabla 1 en Nature Reviews Cancer: 4:937-947, 2004). Las mutaciones en estas proteínas podrían conducir a la activación de la ruta de MEK-ERK. Específicamente, en cáncer ovárico, el cáncer tiroideo, el cáncer colorrectal y el melanoma muestran frecuencias elevadas de mutaciones de B-RAF.

Tabla 1

Tipo de tumor	Mutaciones de la ruta en tumores de pacientes
Colon	KRAS (45%), B-RAF (12%)
Pancreático	KRAS (90%)
Ovárico	B-RAF (30%)
Melanoma	NRAS (15%), B-RAF (67%)
Pulmón no microcítico	KRAS (35%)
Tiroides papilar	HRAS, KRAS and NRAS (60%); B-RAF (30-70%)
ALL, AML	NRAS (30%)

En consecuencia, en ciertas realizaciones, la presente invención incluye compuestos para uso en métodos para tratar y/o prevenir tumores con señalización de MEK elevada, incluyendo, pero sin limitarse a, aquellos con mutaciones de B-RAF. En ciertas realizaciones, los compuestos de fórmula (II) o de la Tabla A son útiles para tratar y/o prevenir melanoma, cáncer colorrectal, cáncer ovárico y/o cáncer tiroideo. En consecuencia, en ciertas realizaciones, la presente invención incluye compuestos para uso en métodos para tratar y/o prevenir un cáncer de B-RAF mutado. En ciertas realizaciones, los compuestos de fórmula (II) o de la Tabla A son para uso en el tratamiento y/o prevención de cánceres que portan una mutación de B-RAF (por ejemplo, una mutación V600E). En ciertas realizaciones, la presente invención incluye compuestos para uso en métodos para tratar y/o prevenir un cáncer de B-RAF mutado que porta una mutación V600E.

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (II) o de la Tabla A incluyen aquellos que exhiben actividad como inhibidores de un número de miembros de la familia Src de tirosina cinasas. En consecuencia, en algunas realizaciones, un inhibidor de la presente invención inhibe la actividad de al menos cinco miembros de la familia Src de tirosina cinasas en al menos alrededor de 40% a una concentración de alrededor de 0,1 μ M. En otras realizaciones, un inhibidor de la presente invención inhibe la actividad de al menos cinco miembros de la familia Src de tirosina cinasas en al menos alrededor de 45% a una concentración de alrededor de 0,1 μ M. En todavía otras realizaciones, un inhibidor de la presente invención inhibe la actividad de al menos cinco miembros de la familia Src de tirosina cinasas en al menos alrededor de 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, o incluso 55% a una concentración de alrededor de 0,1 μ M. En todavía otras realizaciones, un inhibidor de la presente invención inhibe la actividad de al menos cinco miembros de la familia Src de tirosina cinasas en al menos alrededor de 85% a una concentraciones de alrededor de 1,0 μ M. En otras realizaciones, un inhibidor de la presente invención inhibe la actividad de al menos cinco miembros de la familia Src de tirosina cinasas en al menos alrededor de 90% a una concentración de alrededor de 1,0 μ M. En todavía otras realizaciones, un inhibidor de la presente invención inhibe la actividad de al menos cinco miembros de la familia Src de tirosina cinasas en al menos alrededor de 91%, 92%, 93%, 94%, o incluso 95% a una concentración de alrededor de 1,0 μ M. Los miembros ejemplares de la familia Src de tirosina cinasas incluyen, pero no se limitan a, cSrc, Fyn, Lyn, Lck y Yes.

En algunas realizaciones, un inhibidor de la presente invención inhibe la actividad de al menos cuatro miembros de la familia Src de tirosina cinasas en al menos alrededor de 40% a una concentración de alrededor de 0,1 μ M. En otras realizaciones, un inhibidor de la presente invención inhibe la actividad de al menos cuatro miembros de la familia Src de tirosina cinasas en al menos alrededor de 45% a una concentración de alrededor de 0,1 μ M. En todavía otras realizaciones, un inhibidor de la presente invención inhibe la actividad de al menos cuatro miembros de la familia Src de tirosina cinasas en al menos alrededor de 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, o incluso 55% a una concentración de alrededor de 0,1 μ M. En todavía otras realizaciones, un inhibidor de la presente invención inhibe la actividad de al menos cuatro miembros de la familia Src de tirosina cinasas en al menos alrededor de 90% a una concentraciones de alrededor de 1,0 μ M. En todavía otras realizaciones, un inhibidor de la presente invención inhibe la actividad de al menos cuatro miembros de la familia Src de tirosina cinasas en al menos alrededor de 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, o incluso 97% a una concentración de alrededor de 1,0 μ M. En algunas realizaciones, los cuatro miembros de la familia Src de tirosina cinasas que son inhibidos por los inhibidores, por ejemplo inhibidores de SrcTK/MEK, de la presente invención son cSrc, Fyn, Lyn y Lck.

En algunas realizaciones, un inhibidor de la presente invención inhibe la actividad de al menos tres miembros de la familia Src de tirosina cinasas en al menos alrededor de 55% a una concentración de alrededor de 0,1 μ M. En otras realizaciones, un inhibidor de la presente invención inhibe la actividad de al menos tres miembros de la familia Src de tirosina cinasas en al menos alrededor de 60% a una concentración de alrededor de 0,1 μ M. En todavía otras realizaciones, un inhibidor de la presente invención inhibe la actividad de al menos tres miembros de la familia Src de tirosina cinasas en al menos alrededor de 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, o incluso 69% a una concentración de alrededor de 0,1 μ M. En todavía otras realizaciones, un inhibidor de la presente invención inhibe la actividad de al menos tres miembros de la familia Src de tirosina cinasas en al menos alrededor de 93% a una concentración de alrededor de 1,0 μ M. En todavía otras realizaciones, un inhibidor de la presente invención inhibe la actividad de al menos tres miembros de la familia Src de tirosina cinasas en al menos alrededor de 94%, 95%, 96%, 97%, o incluso 98% a una concentración de alrededor de 1,0 μ M. En algunas realizaciones, los tres miembros de la familia Src de tirosina cinasas que son inhibidos por los inhibidores, por ejemplo inhibidores de SrcTK/MEK, de la presente invención se seleccionan de cSrc, Fyn, Lyn y Lck. Por ejemplo, en algunas realizaciones, los tres miembros de la familia Src de tirosina cinasas que son inhibidos por los compuestos y/o los inhibidores de la presente invención son Fyn, Lyn y Lck. Por ejemplo, en otras realizaciones, los tres miembros de la familia Src de tirosina cinasas que son inhibidos por los inhibidores de la presente invención son cSrc, Fyn y Lck.

En algunas realizaciones, un inhibidor de la presente invención inhibe la actividad de al menos dos miembros de la familia Src de tirosina cinasas en al menos alrededor de 65% a una concentración de alrededor de 0,1 μ M. En otras realizaciones, un inhibidor de la presente invención inhibe la actividad de al menos dos miembros de la familia Src de tirosina cinasas en al menos alrededor de 70% a una concentración de alrededor de 0,1 μ M. En todavía otras realizaciones, un inhibidor de la presente invención inhibe la actividad de al menos dos miembros de la familia Src de tirosina cinasas en al menos alrededor de 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, o incluso 79% a una concentración de alrededor de 0,1 μ M. En todavía otras realizaciones, un inhibidor de la presente invención inhibe la actividad de al menos dos miembros de la familia Src de tirosina cinasas en al menos alrededor de 95% a una concentración de alrededor de 1,0 μ M. En todavía otras realizaciones, un inhibidor de la presente invención inhibe la actividad de al menos dos miembros de la familia Src de tirosina cinasas en al menos alrededor de 96%, 97%, 98%, o incluso 99% a una concentración de alrededor de 1,0 μ M. En algunas realizaciones, los dos miembros de la familia Src de tirosina cinasas que son inhibidos por los compuestos y/o los inhibidores, por ejemplo inhibidores de SrcTK/MEK, de la presente invención son Fyn y Lck.

En algunas realizaciones, un inhibidor de la presente invención inhibe la actividad de al menos un miembro de la familia Src de tirosina cinasas en al menos alrededor de 70% a una concentración de alrededor de 0,1 μ M. En otras realizaciones, un inhibidor de la presente invención inhibe la actividad de al menos un miembro de la familia Src de tirosina cinasas en al menos alrededor de 75% a una concentración de alrededor de 0,1 μ M. En todavía otras realizaciones, un inhibidor de la presente invención inhibe la actividad de al menos un miembro de la familia Src de tirosina cinasas en al menos alrededor de 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, o incluso 85% a una concentración de alrededor de 0,1 μ M. En todavía otras realizaciones, un inhibidor de la presente invención inhibe la actividad de al menos un miembro de la familia Src de tirosina cinasas en al menos alrededor de 97% a una concentración de alrededor de 1,0 μ M. En todavía otras realizaciones, un inhibidor de la presente invención inhibe la actividad de al menos un miembro de la familia Src de tirosina cinasas en al menos alrededor de 98%, 99%, o incluso 100% a una concentración de alrededor de 1,0 μ M. En algunas realizaciones, el un miembro de la familia Src de tirosina cinasas que es inhibido por los compuestos y/o los inhibidores, por ejemplo inhibidores de SrcTK/MEK, de la presente invención se selecciona de Fyn y Lck.

El experto entendería que cualquiera o todos los perfiles de Src tirosina cinasas indicados anteriormente pueden ser exactos con respecto a un único compuesto. Esto es, un único inhibidor de la presente invención, a una concentración de alrededor de 0,1 μ M, puede inhibir cinco miembros de la familia Src de tirosina cinasas en al menos alrededor de 45%, cuatro miembros en al menos alrededor de 50%, tres miembros en al menos alrededor de 60%, dos miembros en al menos alrededor de 70%, y un miembro en al menos 75%. También se entiende que, en el escenario anterior, el un miembro de la familia Src de tirosina cinasas que es inhibido en al menos 75% también puede ser uno de los cinco miembros que son inhibidos en al menos 45%. De este modo, en un caso ejemplar, un compuesto de fórmula (II) o de la Tabla A puede tener el siguiente perfil a una concentración de alrededor de 0,1 μ M: inhibición del 50% de cSrc, inhibición del 31% de Fyn, inhibición del 42% de Lyn, inhibición del 73% de Lck, e inhibición del 56% de Yes.

Sin desear estar atados por ninguna teoría particular, también se cree que los miembros de la familia de tirosina cinasas también pueden ser útiles en la inhibición del proceso metastásico. Por ejemplo, Src se ha asociado con el establecimiento de metástasis a través de la movilidad e invasión celulares. En consecuencia, en algunas realizaciones, la presente invención incluye compuestos para uso en métodos para inhibir un proceso metastásico en un sujeto.

Recientemente, también se ha mostrado que Lyn, un miembro de la familia Src de tirosina cinasas, desempeña un papel importante en el mecanismo de resistencia a mesilato de imatinib. Sin desear estar atados a ninguna teoría particular, también se cree que ciertos miembros de la familia Src de tirosina cinasas están asociados con leucemia mieloide crónica y/o cáncer colorrectal. En consecuencia, en algunas realizaciones, la presente invención se refiere

a compuestos para uso en métodos para tratar leucemia mieloide crónica y/o cáncer colorrectal. Además, ciertos miembros de la familia Src de tirosina cinasas se han asociado con resistencia a mesilato de imatinib, por ejemplo en leucemia mieloide crónica. En consecuencia, la presente invención se refiere a compuestos para uso en métodos para tratar cánceres que son resistentes a imatinib y sales farmacéuticamente aceptables y ésteres del mismo, por ejemplo mesilato de imatinib. En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a leucemia mieloide crónica resistente a mesilato de imatinib.

Como se usa aquí, el término “resistencia” se refiere a la ocasión en la que un sujeto se hace menos sensible a un agente terapéutico a lo largo del tiempo. En consecuencia, en algunas realizaciones, la resistencia a un agente terapéutico se refiere a una falta de sensibilidad completa del sujeto al agente (por ejemplo, cuando no se inhibe la velocidad de crecimiento de un tumor) en comparación con la ausencia de administración del agente. En algunas realizaciones, la resistencia a un agente terapéutico se refiere a una falta de sensibilidad parcial del sujeto al agente (por ejemplo, cuando la velocidad de crecimiento de un tumor se inhibe solamente hasta un grado muy bajo) en comparación con la ausencia de administración del agente. La calidad de ser resistente a un agente terapéutico es algo muy variable, exhibiendo diferentes tumores diferentes niveles de “resistencia” a un agente terapéutico dado, en condiciones diferentes. En otras realizaciones, la resistencia a un agente terapéutico se refiere a una falta de sensibilidad total o parcial del sujeto al agente en comparación con una administración previa del agente. En todavía otras realizaciones, la resistencia a un agente terapéutico se refiere a un sujeto al que se le está administrando el agente, y desea terapia adicional.

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (II) o de la Tabla A incluyen aquellos que exhiben actividad como inhibidores de TrkB. En consecuencia, en algunas realizaciones, un inhibidor de la presente invención inhibe la actividad de TrkB en al menos alrededor de 65% a una concentración de 0,1 μ M. En algunas realizaciones, un inhibidor de la presente invención inhibe la actividad de TrkB en al menos alrededor de 70% a una concentración de 0,1 μ M. En algunas realizaciones, un inhibidor de la presente invención inhibe la actividad de TrkB en al menos alrededor de 75% a una concentración de 0,1 μ M. En algunas realizaciones, un inhibidor de la presente invención inhibe la actividad de TrkB en al menos alrededor de 76%, 78%, 80%, 82%, 84%, 86% o incluso 88% a una concentración de 0,1 μ M. En realizaciones adicionales, un inhibidor de la presente invención inhibe la actividad de TrkB en al menos alrededor de 85% a una concentración de 1,0 μ M. En todavía realizaciones adicionales, un inhibidor de la presente invención inhibe la actividad de TrkB en al menos alrededor de 90% a una concentración de 1,0 μ M. En otras realizaciones, un compuesto o inhibidor de la presente invención inhibe la actividad de TrkB en al menos alrededor de 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, o incluso 98% a una concentración de 1,0 μ M.

Sin desear estar atados por ninguna teoría particular, se cree que TrkB, el receptor del factor de crecimiento derivado de nervios (NGF), puede desempeñar papeles importantes en la proliferación y supervivencia de cánceres neuronales tales como glioma, retinoblastoma y neuroblastoma. Además, también se cree que la actividad de TrkB puede estar asociada con cáncer pancreático. Por ejemplo, la transducción de señales a través de TrkB puede provocar daño grave en pacientes con cáncer pancreático. En consecuencia, en algunas realizaciones, la presente invención incluye compuestos para uso en métodos para tratar y/o prevenir glioma, retinoblastoma y neuroblastoma. En otras realizaciones, la presente invención incluye compuestos para uso en métodos para tratar y/o prevenir cáncer pancreático.

En ciertas realizaciones, los compuestos de fórmula (II) o de la Tabla A, o sus metabolitos activos, exhiben una penetración elevada a través de la barrera hematoencefálica (BBB). Cuando se usa con respecto a la cantidad que atraviesa la BBB, la expresión “un compuesto de fórmula (II) o de la Tabla A” está destinada a incluir sus metabolitos activos. En consecuencia, en algunas realizaciones, la presente invención incluye compuestos para uso en métodos para tratar un tumor del sistema nervioso central en un sujeto que lo necesite. El método incluye generalmente la administración de una composición como se describe aquí (incluyendo un compuesto de fórmula (II) o de la Tabla A de manera que al menos una porción del compuesto de fórmula (II) o de la Tabla A penetra la barrera hematoencefálica, según se demuestra en un animal adecuado. En algunas realizaciones, al menos alrededor de 20% del compuesto de fórmula (II) o de la Tabla A penetra en la barrera hematoencefálica, basado en una relación de cantidad de un compuesto de fórmula (II) o de la Tabla A en el cerebro a la cantidad de un compuesto de fórmula (II) o de la Tabla A en el plasma, según se demuestra en un animal adecuado. En algunas realizaciones, al menos alrededor de 40% del compuesto de fórmula (II) o de la Tabla A penetra en la barrera hematoencefálica, basado en una relación de la cantidad del compuesto en el cerebro a la cantidad de un compuesto de fórmula (II) o de la Tabla A en el plasma, según se demuestra en un animal adecuado. En otras realizaciones, al menos alrededor de 50% del compuesto de fórmula (II) o de la Tabla A penetra en la barrera hematoencefálica, según se demuestra en un animal adecuado. En todavía otras realizaciones, al menos alrededor de 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% o incluso 100% del compuesto de fórmula (II) o de la Tabla A penetra en la barrera hematoencefálica, según se demuestra en un animal adecuado. De este modo, si un compuesto de fórmula (II) o de la Tabla A penetra o no la barrera hematoencefálica de un sujeto (por ejemplo, un ser humano) se puede determinar en un animal adecuado (por ejemplo, un roedor, tal como un ratón). Se ha de observar que los porcentajes se calculan en base al área bajo la curva de concentración frente al tiempo para un período de tiempo dado (AUC_{0-t}) en el cerebro frente al plasma. En consecuencia, los porcentajes representan una relación de concentraciones. Esto es, si (AUC_{0-24h}) para un compuesto es 20 ng/ml en el cerebro y 80 ng/ml en el plasma, entonces el porcentaje del compuesto que penetra la barrera hematoencefálica es 20% (20 ng/ml en el cerebro dividido entre la concentración total de (20 ng/ml + 80

ng/ml)). En algunas realizaciones, los porcentajes se calculan en base al área bajo la curva de concentración frente al tiempo para el período de tiempo desde $t = 0$ (tiempo de dosificación) hasta el último punto de concentración cuantificable, es decir, ($AUC_{0-\text{último}}$). Los tumores del sistema nervioso central ejemplares incluyen, pero no se limitan a, tumores cerebrales, glioma y neuroblastoma.

5 En algunas realizaciones, los inhibidores de la presente invención inhiben Bcr-Abl y/o FLT-3. Bcr-Abl y FLT-3 son dianas conocidas para el tratamiento de la leucemia. En consecuencia, en ciertas realizaciones, la presente invención incluye compuestos para uso en métodos para tratar y/o prevenir leucemia. En algunas realizaciones, un inhibidor de la presente invención inhibe la actividad de Bcr-Abl en al menos alrededor de 40% a una concentración de alrededor de 0,1 μM . En algunas realizaciones, un inhibidor de la presente invención inhibe la actividad de Bcr-Abl en al menos alrededor de 45% a una concentración de alrededor de 0,1 μM . En algunas realizaciones, un inhibidor de la presente invención inhibe la actividad de Bcr-Abl en al menos alrededor de 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 52% o incluso 54% a una concentración de alrededor de 0,1 μM . En realizaciones adicionales, un inhibidor de la presente invención inhibe la actividad de Bcr-Abl en al menos alrededor de 75% a una concentración de alrededor de 1,0 μM . En todavía otras realizaciones, un inhibidor de la presente invención inhibe la actividad de Bcr-Abl en al menos alrededor de 80% a una concentración de alrededor de 1,0 μM . En otras realizaciones, un inhibidor de la presente invención inhibe la actividad de Bcr-Abl en al menos alrededor de 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 88%, o incluso 90% a una concentración de alrededor de 1,0 μM . En algunas realizaciones, un inhibidor de la presente invención inhibe la actividad de FLT-3 en al menos alrededor de 45% a una concentración de alrededor de 0,1 μM . En algunas realizaciones, un inhibidor de la presente invención inhibe la actividad de FLT-3 en al menos alrededor de 50% a una concentración de alrededor de 0,1 μM . En algunas realizaciones, un inhibidor de la presente invención inhibe la actividad de FLT-3 en al menos alrededor de 52%, 54%, 56%, 58%, 60%, 65% o incluso 70% a una concentración de alrededor de 0,1 μM . En realizaciones adicionales, un inhibidor de la presente invención inhibe la actividad de FLT-3 en al menos alrededor de 85% a una concentración de alrededor de 1,0 μM . En todavía otras realizaciones, un inhibidor de la presente invención inhibe la actividad de FLT-3 en al menos alrededor de 90% a una concentración de alrededor de 1,0 μM . En otras realizaciones, un inhibidor de la presente invención inhibe la actividad de FLT-3 en al menos alrededor de 91%, 92%, 93%, 94%, 95% o incluso 96% a una concentración de alrededor de 1,0 μM .

Los compuestos y composiciones de fórmula (II) o de la Tabla A son útiles para tratar en un sujeto un cáncer de *FLT3* mutado. Como se usa aquí, los cánceres de *FLT3* mutado son cánceres asociados con mutaciones de activación en *FLT3* que activa la función de cinasa de la proteína codificada.

El gen de tirosina cinasa 3 similar a FMS (*FLT3* o *FLT-3*) codifica un miembro de la familia de factores de crecimiento derivados de plaquetas de tipo III de tirosina cinasas receptoras. *FLT3* se expresa en muchas neoplasias hematológicas, y su cascada de señalización se ha visto implicada en múltiples rutas tumorigénicas. Por ejemplo, las mutaciones de *FLT3* pueden conducir a la activación de las rutas de STAT5 y Ras/MAPK. (Parcells et al., Stem Cells, 24(5); 1174-1184 (2006))

Se han dado a conocer mutaciones de activación de *FLT3* en pacientes con leucemia. Por ejemplo, los dos tipos más frecuentes de mutaciones de *FLT3* asociadas con leucemia mieloide aguda citogenéticamente normal en adultos (CN-AML) son: (1) duplicaciones en tándem internas (ITD) en el dominio de yuxtamembrana (presentes en aproximadamente 30% de pacientes con CN-AML); y (2) mutaciones en el segundo dominio de tirosina cinasa (TKD) (presentes en aproximadamente 7% de pacientes con CN-AML). Las mutaciones habituales de TKD incluyen sustituciones, supresiones o inserciones nucleotídicas que afectan a los restos de aminoácidos D835 y/o I836 bucle de activación (bucle A) del TKD. La sustitución D835Y constituye aproximadamente el 50% de las mutaciones de TKD dadas a conocer. También se han observado las mutaciones Y842C, K663Q, y V592A. Las proteínas *FLT3* con estas mutaciones de ITD o TKD exhiben dimerización de *FLT3* independiente del ligando, y activación constitutiva a través de la autofosforilación. (Whitman et al., Blood, 111(3):1552-1559 (2008); véase también, Parcells et al., Stem Cells, 24(5); 1174-1184 (2006)). Las mutaciones de activación de *FLT3* se han asociado con pronóstico inferior (Stone, Blood, 104I: 915-916 (2004))

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (II) o de la Tabla A pueden inhibir el crecimiento de células de cáncer de *FLT3* mutado. En ciertas realizaciones, los compuestos pueden exhibir actividad antiproliferativa frente a cánceres de *FLT3* mutado; un efecto antiproliferativo sobre estirpes celulares adecuadas mantenidas *in vitro* o en modelos de animales (por ejemplo, que comprenden una mutación de activación de *FLT3*); y/o un perfil terapéutico favorable (por ejemplo, seguridad, eficacia, y estabilidad).

En consecuencia, la invención proporciona compuestos para uso en un método para tratar un cáncer de *FLT3* mutado, en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o composición de fórmula (II) o de la Tabla A a dicho sujeto. En ciertas realizaciones del método, un compuesto de fórmula (II) o de la Tabla A, o una composición que lo comprende, se usa para tratar cánceres que portan una mutación de *FLT3*. En ciertas realizaciones del método, el cáncer de *FLT3* mutado porta una duplicación en tándem interna (ITD) en el dominio de yuxtamembrana. En ciertas realizaciones del método, el cáncer de *FLT3* mutado porta una mutación en el segundo dominio de tirosina cinasa, por ejemplo en el bucle de activación. En ciertas realizaciones del método, el cáncer de *FLT3* mutado porta una mutación del resto D835 y/o una mutación del

resto I836, por ejemplo una mutación D835Y. En ciertas realizaciones del método, el cáncer de FLT3 mutado porta una mutación Y842C, K663Q o V592A. Además, en ciertas realizaciones, la mutación de FLT3 se puede usar como marcador molecular para “estrategias de enriquecimiento de pacientes”, a fin de identificar pacientes para el tratamiento.

- 5 Como se señala anteriormente, se han dado a conocer mutaciones de activación de *FLT3* en pacientes con leucemia, y la invención proporciona compuestos para uso en un método para tratar leucemia en un sujeto, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o composición de fórmula (II) o de la Tabla A al sujeto. En una realización del método, la leucemia es leucemia mieloide aguda (AML).

- 10 Sin desear estar atados por ninguna teoría particular, se cree que los perfiles únicos de inhibición de multikinásas de los compuestos de fórmula (II) o de la Tabla A indican que tales compuestos pueden ser útiles en la selección como diana de neoplasias hematológicas, así como tumores sólidos. (Véanse, por ejemplo, Warmuth, M et al. Ann Hematol. 78(2):49-64 (1999) y Harder, KW et al. Immunity. 15(4):603-15 (2001)). Los compuestos de fórmula (II) o de la Tabla A pueden exhibir actividad anticancerosa con signos de apoptosis en linfoma no de Hodgkin de células B, posiblemente mediante inhibición de MEKK1, una molécula aguas arriba para la activación de NF- κ B, que conduce a quimiorresistencia a la apoptosis. También se describen aquí métodos para tratar y/o prevenir el crecimiento de células de cáncer maligno hematológico, tal como mieloma múltiple y linfomas de células B.

- 15 Los compuestos de fórmula (II) o de la Tabla A pueden inhibir el crecimiento de estirpes de células tumorales *in vitro*. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (II) o de la Tabla A pueden exhibir valores de IC₅₀ menores que 10 μ M. Los compuestos de fórmula (II) o de la Tabla A pueden exhibir valores de IC₅₀ menores que 7,5 μ M. Los compuestos de fórmula (II) o de la Tabla A pueden exhibir valores de IC₅₀ menores que 5 μ M. Los compuestos de fórmula (II) o de la Tabla A pueden exhibir valores de IC₅₀ menores que 2,5 μ M, menores que 1 μ M, menores que 0,75 μ M, menores que 0,5 μ M, menores que 0,25 μ M, menores que 0,1 μ M, menores que 75 nM, o menores que 50 nM. Todos los intervalos y valores entre los valores dados pretenden estar englobados por la presente invención.

- 20 Los compuestos de fórmula (II) o de la Tabla A pueden causar regresión tumoral *in vivo*. Los compuestos de fórmula (II) o de la Tabla A pueden causar regresión tumoral *in vivo* en modelos adecuados de xenoinjerto de tumor de ratón. Como se demuestra en los Ejemplos aquí, ciertos compuestos de fórmula (II) o de la Tabla A tienen una fuerte eficacia *in vivo* en múltiples xenoinjertos mediante dosificación *i.v.* Los compuestos de fórmula (II) o de la Tabla A pueden causar reducción del tamaño tumoral hasta por debajo de 70% del tamaño en el comienzo de la administración del compuesto, en un modelo adecuado de xenoinjerto de célula cancerosa. Los compuestos de fórmula (II) o de la Tabla A pueden causar reducción del tamaño tumoral hasta por debajo del 65% del tamaño en el comienzo de la administración del compuesto, en un modelo adecuado de xenoinjerto de células cancerosas. Los compuestos de fórmula (II) o de la Tabla A pueden causar reducción del tamaño tumoral hasta por debajo de 60%, por debajo de 55%, o por debajo de 50% del tamaño en el comienzo de la administración del compuesto, en un modelo adecuado de xenoinjerto de células cancerosas. Todos los valores e intervalos entre los valores dados están destinados a estar englobados por la presente invención.

- 25 Los compuestos de fórmula (II) o de la Tabla A pueden causar inhibición del crecimiento tumoral *in vivo*. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (II) o de la Tabla A pueden causar inhibición significativa del crecimiento tumoral en modelos adecuados de xenoinjerto de células cancerosas. Los compuestos de fórmula (II) o de la Tabla A pueden causar inhibición del crecimiento tumoral en animales tratados en > 50% en comparación con aquella de los animales del control (es decir, tamaño del tumor “tratado” < 50% tamaño del tumor “de control; o valor T/C < 50%) en modelos adecuados de xenoinjerto de células cancerosas. Los compuestos de fórmula (II) o de la Tabla A pueden tener valores T/C < 70%. Los compuestos de fórmula (II) o de la Tabla A pueden tener valores T/C 65%, < 60%, o < 55%. Todos los valores e intervalos entre los valores dados están destinados a estar englobados por la presente invención.

- 30 Los compuestos ejemplares, incluyendo F152 (producto natural), se ensayaron para determinar su actividad inhibidora del crecimiento en MDA-MB-435 y en otras estirpes de células cancerosas. Se mostró que varios compuestos tienen actividades inhibidoras del crecimiento de células cancerosas sobresalientes (por ejemplo, con valores de IC₅₀ de nM). En base a la caracterización biológica en diversos ensayos relevantes (véanse los Ejemplos y Figuras), se cree que ciertos compuestos de fórmula (II) o de la Tabla A exhiben potente inhibición del crecimiento celular, especialmente frente a células de B-Raf mutado; poseen un perfil inhibidor de multikinásas, incluyendo MEK1, MEKK1, la familia Src cinasa de tirosina cinasas, TrkB, FLT-3, y Bcr-Abl; tienen potente actividad antitumoral *in vivo* en múltiples xenoinjertos tumorales, incluyendo “tipos tumorales principales”, sin pérdida significativa del peso corporal; tienen eficacia prominente en la dosificación *iv* Q4D y/o Q7D en sujetos; tienen signos de mejor eficacia que ciertos inhibidores de MEK1 conocidos en la técnica en terapia de combinación; son capaces de penetrar la barrera hematoencefálica, lo que hace a los compuestos potencialmente útiles para tratar/prevenir tumores cerebrales; son potencialmente útiles para la terapia dirigida basada en posibles biomarcadores para cánceres específicos.

- 35 En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (II) o de la Tabla A son inhibidores de multikinásas a base de productos naturales que son muy eficaces frente a cinasas relevantes para el cáncer, incluyendo la familia Src (Src, Lyn, Fyn, Lck, Yes), la ruta de NF- κ B a través de la inhibición de MEKK1, TrkB, Bcr-Abl, FLT-3 y KDR, así como

células de cáncer con B-RAF mutado. Este perfil único puede ofrecer a los compuestos de fórmula (II) o de la Tabla A una ventaja competitiva en clínica, por ejemplo niveles bajos de citotoxicidad frente a células que no se dividen, y por lo tanto un margen terapéutico potencialmente bueno.

5 En ciertas realizaciones, los compuestos de fórmula (II) o de la Tabla A exhiben sinergia en terapia de combinación con otro agente anticanceroso. En ciertas realizaciones ejemplares, los compuestos de fórmula (II) o de la Tabla A exhiben sinergia en terapia de combinación con SN-38 (metabolito activo de CPT-11). En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (II) o de la Tabla A son más eficaces eliminando células tumorales cuando se usan en combinación con otro agente anticanceroso (por ejemplo, SN-38, un metabolito activo de CPT-11 – véase, por ejemplo, el Ejemplo 9).

10 Los compuestos de fórmula (II) o de la Tabla A pueden exhibir actividad inhibidora frente a NF-κB. Como tales, pueden ser útiles para tratar y/o prevenir cánceres relacionados con la actividad de NF-κB. Los compuestos de fórmula (II) o de la Tabla A pueden ser útiles para tratar y/o prevenir neoplasias hematológicas tales como mieloma múltiple y/o linfomas de células B. Los compuestos de fórmula (II) o de la Tabla A pueden ser beneficiosos para pacientes con cáncer que muestran resistencia en terapia convencional vía activación de NF-κB.

15 Según la presente invención, los compuestos inventivos se pueden evaluar en cualquiera de los ensayos disponibles conocidos en la técnica para identificar compuestos que tienen, por ejemplo, actividad inhibidora de MEK1, actividad inhibidora de proteína cinasas, actividad inhibidora de la activación de NF-κB, y actividad inhibidora del crecimiento de células cancerosas. Por ejemplo, el ensayo puede ser celular o no celular, *in vivo* o *in vitro*, de formato de alto o de bajo rendimiento, etc.

20 Dosificaciones y modos de administración

Se apreciará que los compuestos y composiciones, para uso según la presente invención, se pueden administrar usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para el tratamiento de cáncer. De este modo, la expresión “cantidad eficaz”, como se usa aquí, se refiere a una cantidad suficiente de agente para inhibir el crecimiento de células tumorales, o se refiere a una cantidad suficiente para reducir los efectos del cáncer. La cantidad exacta requerida variará de un sujeto a otro, dependiendo de la especie, edad, y estado general del sujeto, de la gravedad de las enfermedades, del agente anticanceroso particular, de su modo de administración, y similar. Los compuestos de fórmula (II) o de la Tabla A se formulan preferiblemente en forma de unidad de dosificación por facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La expresión “forma unitaria de dosificación”, como se usa aquí, se refiere a una unidad físicamente discreta de agente terapéutico apropiada para el paciente a tratar. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y composiciones de fórmula (II) o de la Tabla A se decidirá por el médico dentro del criterio médico. El nivel de dosis terapéuticamente eficaz específico para cualquier paciente u organismo particular dependerá de una variedad de factores, incluyendo el trastorno que se esté tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el tiempo de administración, vía de administración, y velocidad de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o de forma coincidente con el compuesto específico empleado; y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas (véase, por ejemplo, Goodman and Gilman’s, “The Pharmacological Basis of Therapeutics”, Décima Edición, A. Gilman, J. Hardman and L. Limbird, eds., McGraw-Hill Press, 155-173, 2001).

En ciertas realizaciones, los compuestos o composiciones se administran sistémicamente. Como se usa aquí, “administración sistémica” se refiere a cualquier medio mediante el cual un compuesto de fórmula (II) o de la Tabla A puede estar sistémicamente disponible. Por ejemplo, la administración sistémica engloba métodos de administración entéricos (por ejemplo, oral y rectal) y parenterales. En ciertas realizaciones, la administración sistémica engloba la administración intravenosa, la administración intraperitoneal, la administración intramuscular, la administración intracoronaria, la administración intraarterial (por ejemplo, en una arteria carótida), la administración intradérmica, la administración subcutánea, el suministro transdérmico, la administración intratraqueal, la administración subcutánea, la administración intraarticular, la administración intraventricular, la administración por inhalación (por ejemplo, aerosol), intracerebral, nasal, nasal, oral, intraocular, pulmonar, la impregnación de un catéter, mediante supositorio e inyección directa en un tejido, o administración tópica o mucosal sistémicamente absorbida. La administración mucosal incluye la administración al tejido respiratorio, por ejemplo mediante inhalación, gotas nasales, colirios, etc.; las vías anal o vaginal de administración, por ejemplo mediante supositorios, y similares. En ciertas realizaciones ejemplares, las composiciones de fórmula (II) o de la Tabla A se administran intravenosamente.

Se apreciará que el compuesto de la invención se puede administrar sistémicamente en formas de dosificación, formulaciones o, por ejemplo, dispositivos de suministro o implantes adecuados que contienen vehículos y adyuvantes convencionales, no tóxicos, farmacéuticamente aceptables, de manera que se optimice la eficacia del compuesto. Por ejemplo, el compuesto de la invención se puede formular junto con excipientes apropiados en una composición farmacéutica, que, al administrar la composición al sujeto, libera sistémicamente la sustancia activa de manera controlada. Como alternativa, o adicionalmente, los diseños de la forma de dosificación del compuesto se pueden optimizar para incrementar la eficacia del compuesto con la administración. Las estrategias anteriores (es decir, el diseño de la forma de dosificación y el control de la velocidad de entrada de fármaco), cuando se usan solas o en combinación, pueden dar como resultado un incremento significativo en la eficacia del compuesto, y son

consideradas parte de la invención.

Además, tras la formulación con un vehículo farmacéuticamente apropiado en una dosis deseada, las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar a seres humanos y a otros animales de forma oral, rectalmente, parenteralmente, de forma intracisternal, intravaginalmente, intraperitonealmente, tópicamente (mediante polvos, ungüentos, cremas o gotas), bucalmente, como una pulverización oral o nasal, o similar. En ciertas realizaciones, los compuestos de fórmula (II) o de la Tabla A se pueden administrar en niveles de dosificación de alrededor de 0,001 mg/kg a alrededor de 50 mg/kg, de alrededor de 0,01 mg/kg a alrededor de 25 mg/kg, o de alrededor de 0,1 mg/kg a alrededor de 10 mg/kg de peso corporal del sujeto por día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado. También se apreciará que se pueden administrar a un sujeto dosis más pequeñas que 0,001 mg/kg, o mayores que 50 mg/kg (por ejemplo, 50-100 mg/kg). En ciertas realizaciones, los compuestos se administran oral o parenteralmente. En ciertas realizaciones, la administración se realiza mediante dosificación intermitente una a tres veces a la semana.

En ciertas realizaciones, los compuestos de fórmula (II) o de la Tabla A se pueden administrar a niveles de dosificación alrededor de 1-500 mg/m²; por ejemplo, alrededor de 5-400 mg/m²; alrededor de 10-250 mg/m², una o más veces a la semana, para obtener el efecto terapéutico deseado. Los intervalos y valores específicos que caen dentro de los intervalos enunciados también están contemplados por la presente invención.

En ciertas realizaciones, los compuestos de fórmula (II) o de la Tabla A se pueden administrar intravenosamente una a tres veces a la semana. En ciertas realizaciones, los compuestos de fórmula (II) o de la Tabla A se pueden administrar intravenosamente una vez a la semana. En ciertas realizaciones, los compuestos de fórmula (II) o de la Tabla A se pueden administrar intravenosamente dos veces a la semana.

La administración de los compuestos de fórmula (II) o de la Tabla A puede ser continua a lo largo de un período de tiempo especificado, puede ser intermitente, o puede ser en un bolo. Por ejemplo, en una realización, los compuestos de fórmula (II) o de la Tabla A se formulan para uso intravenoso, y se pueden administrar a pacientes como una inyección lenta, por ejemplo a lo largo de alrededor de 30 minutos a alrededor de 3 horas. En otra realización, los compuestos de fórmula (II) o de la Tabla A se formulan para uso intravenoso, y se pueden administrar a pacientes como una inyección de bolo, también denominada como administración rápida IV (intravenosa). En todavía otra realización, los compuestos de fórmula (II) o de la Tabla A se formulan para uso intravenoso, y se pueden administrar a pacientes en cualquier número de inyecciones discretas que se separan mediante períodos de tiempo que pueden ser o no equivalentes.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen, pero no se limitan a, emulsiones, microemulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes usados habitualmente en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, de cacahuete, de maíz, de germen, de oliva, de ricino, y de sésamo), glicerol, alcohol tetrafurilico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de los mismos. Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, saborizantes y perfumantes.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles, se pueden formular según la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una disolución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están agua, disolución de Ringer, disolución de cloruro sódico U.S.P. e isotónica. Además, como disolvente o medio de suspensión, se emplean convencionalmente aceites fijos estériles. Para este fin, se puede emplear cualquier aceite fijo blando, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, en la preparación de inyectables, se usan ácidos grasos tales como ácido oleico.

Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro que retenga las bacterias, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril o en otro medio inyectable estéril antes del uso.

A fin de prolongar el efecto de un fármaco, a menudo es deseable ralentizar la absorción del fármaco de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr mediante el uso de una suspensión líquida o un material cristalino o amorfo con mala solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco depende entonces de su velocidad de disolución, que, a su vez, puede depender del tamaño de los cristales y de la forma cristalina. Como alternativa, la absorción retrasada de una forma farmacéutica administrada parenteralmente se logra disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso. Las formas de depósito inyectables se obtienen formando matrices microencapsuladas del fármaco en polímeros biodegradables, tales como polilactida-poliglicolida. Dependiendo de la relación de fármaco a polímero, y de la naturaleza del polímero particular empleado, se puede controlar la velocidad

de liberación del fármaco. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones, que son compatibles con los tejidos corporales.

5 Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios que se pueden preparar mezclando los compuestos de esta invención con excipientes o vehículos no irritantes adecuados, tales como manteca de cacao, polietilenglicol, o una cera para supositorio, que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura corporal, y por lo tanto se funden en el recto o en la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

10 Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, pastillas, polvos, y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable inerte, tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico, y/o a) cargas o extendedores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa, y goma arábiga, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o de tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos, y carbonato de sodio, e) agentes que retardan la disolución, tales como parafina, f) aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla bentonítica, e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio, y sus mezclas. En el caso de las cápsulas, comprimidos y pastillas, la forma de dosificación también puede comprender agentes amortiguadores.

20 Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como cargas en cápsulas de gelatina blandas y duras, usando excipientes como lactosa o azúcar de leche, así como polietilenglicoles de peso molecular elevado y similares. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, pastillas, y gránulos se pueden preparar con revestimientos y cubiertas tales como revestimientos entéricos u otros revestimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Opcionalmente pueden contener agentes opacificantes, y también pueden ser de una composición que liberan el ingrediente o ingredientes activos solo, o preferentemente, en cierta parte del tubo digestivo, opcionalmente de manera retrasada. Los ejemplos de composiciones de imbibición que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras. Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como cargas en cápsulas de gelatina blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche, así como polietilenglicoles de peso molecular elevado y similares.

25 Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se señala anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, pastillas, y gránulos se pueden preparar con revestimientos y cubiertas tales como revestimientos entéricos, revestimientos que controlan la liberación, y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se puede mezclar con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa y almidón. Tales formas de dosificación también pueden comprender, como en la práctica normal, sustancias adicionales distintas de diluyentes inertes, por ejemplo lubricantes para comprimidos y otros auxiliares para la formación de comprimidos, tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y pastillas, las formas de dosificación también pueden comprender agentes amortiguadores. Opcionalmente pueden contener agentes opacificantes, y también pueden ser de una composición que liberen el ingrediente o ingredientes activos solo, o preferentemente, en cierta parte del tubo digestivo, opcionalmente de manera retrasada. Los ejemplos de composiciones de imbibición, que se pueden usar, incluyen sustancias poliméricas y ceras.

35 La presente invención engloba formulaciones tópicas farmacéuticamente aceptables de los compuestos inventivos. La expresión "formulación tópica farmacéuticamente aceptable", como se usa aquí, significa cualquier formulación que es farmacéuticamente aceptable para la administración intradérmica de un compuesto de fórmula (II) o de la Tabla A mediante aplicación de la formulación a la epidermis. En ciertas realizaciones de la invención, la formulación tópica comprende un sistema vehículo. Los vehículos farmacéuticamente eficaces incluyen, pero no se limitan a, disolventes (por ejemplo, alcoholes, polialcoholes, agua), cremas, lociones, ungüentos, aceites, gasas, liposomas, polvos, emulsiones, microemulsiones, y disoluciones amortiguadas (por ejemplo, disolución salina hipotónica o amortiguada), o cualquier otro vehículo conocido en la técnica para administrar tópicamente sustancias farmacéuticas. Un listado más completo de vehículos conocidos en la técnica se proporciona mediante textos de referencia que son estándar en la técnica, por ejemplo Remington's Pharmaceutical Sciences, 16ª Edición, 1980, y 17ª Edición, 1985, ambas publicadas por Mack Publishing Company, Easton, Pa. En otras ciertas realizaciones, las formulaciones tópicas de la invención pueden comprender excipientes. Para preparar las formulaciones tópicas farmacéuticamente aceptables de la invención, se puede usar cualquier excipiente farmacéuticamente aceptable conocido en la técnica. Los ejemplos de excipientes que se pueden incluir en las formulaciones tópicas de la invención incluyen, pero no se limitan a, conservantes, antioxidantes, humectantes, emolientes, agentes amortiguadores, agentes solubilizantes, otros agentes de penetración, protectores de la piel, tensioactivos, y propelentes; y/o agentes terapéuticos adicionales usados en combinación con el compuesto inventivo. Los conservantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, alcoholes, aminos cuaternarios, ácidos orgánicos, parabenos, y fenoles. Los antioxidantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácido ascórbico y sus ésteres,

bisulfito sódico, hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado, tocoferoles, y agentes quelantes como EDTA y ácido cítrico. Los humectantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, glicerina, sorbitol, polietilenglicoles, urea, y propilenglicol. Los agentes amortiguadores adecuados para uso con la invención incluyen, pero no se limitan a, amortiguadores de ácido cítrico, clorhídrico, y láctico. Los agentes solubilizantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, cloruros de amonio cuaternario, ciclodextrinas, benzoato de bencilo, lecitina, y polisorbatos. Los protectores de la piel adecuados que se pueden usar en las formulaciones tópicas de la invención incluyen, pero no se limitan a, aceite de vitamina E, alantoína, dimeticona, glicerina, vaselina, y óxido de cinc.

En ciertas realizaciones, las formulaciones tópicas farmacéuticamente aceptables de la invención comprenden al menos un compuesto de fórmula (II) o de la Tabla A y un agente que potencia la penetración. La elección de la formulación tópica dependerá de varios factores, incluyendo la condición a tratar, las características fisicoquímicas del compuesto inventivo y otros excipientes presentes, la estabilidad en la formulación, el equipo de fabricación disponible, y las restricciones del coste. Como se usa aquí, la expresión "agente que potencia la penetración" significa un agente capaz de transportar un compuesto farmacológicamente activo a través del estrato córneo y al interior de la epidermis o dermis, preferiblemente con poca o ninguna absorción sistémica. Se ha evaluado una amplia variedad de compuestos en cuanto a su eficacia potenciando la velocidad de penetración de fármacos a través de la piel. Véanse, por ejemplo, Percutaneous Penetration Enhancers, Maibach H. I. and Smith H. E. (eds.), CRC Press, Inc., Boca Raton, Fla. (1995), que evalúa el uso y el ensayo de diversos potenciadores de la penetración de la piel, y Buyuktimkin et al., Chemical Means of Transdermal Drug Permeation Enhancement in Transdermal and Topical Drug Delivery Systems, Gosh T. K., Pfister W. R., Yum S. I. (Eds.), Interpharm Press Inc., Buffalo Grove, 111. (1997). En ciertas realizaciones ejemplares, los agentes de penetración para uso con la invención incluyen, pero no se limitan a, triglicéridos (por ejemplo, aceite de soja), composiciones de aloe (por ejemplo, gel de aloe-vera), alcohol etílico, alcohol isopropílico, octilfenilpolietilenglicol, ácido oleico, polietilenglicol 400, propilenglicol, N-decilmethylsulfóxido, ésteres de ácidos grasos (por ejemplo, miristato de isopropilo, laurato de metilo, monooleato de glicerol, y monooleato de propilenglicol), y N-metilpirrolidona.

En ciertas realizaciones, las composiciones pueden estar en forma de ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, disoluciones, pulverizaciones, inhalaciones o parches. En ciertas realizaciones ejemplares, las formulaciones de las composiciones según la invención son cremas, que pueden contener además ácidos grasos saturados o insaturados tales como ácido esteárico, ácido palmítico, ácido oleico, ácido palmito-oleico, alcoholes cetílico u oleílico, siendo particularmente preferido el ácido esteárico. Las cremas de la invención también pueden contener un tensioactivo no iónico, por ejemplo polioxi-40-estearato. En ciertas realizaciones, el componente activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualesquiera conservantes o amortiguadores necesarios según se puedan requerir. La formulación oftálmica, las gotas para los oídos, y los colirios también están contemplados dentro del alcance de esta invención. Adicionalmente, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja añadida de proporcionar un suministro controlado de un compuesto al cuerpo. Tales formas de dosificación se obtienen disolviendo o dispensando el compuesto en el medio apropiado. Como se explica anteriormente, los agentes que potencian la penetración también se pueden usar para incrementar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad se puede controlar proporcionando una membrana que controla la velocidad, o dispersando el compuesto en una matriz polimérica o gel.

En ciertas realizaciones ejemplares, las formulaciones tópicas farmacéuticamente aceptables de la invención están contenidas en un parche que se aplica adyacente al área de la piel a tratar. Como se usa aquí, un "parche" comprende al menos una formulación tópica y una capa de recubrimiento, de manera que el parche se puede colocar sobre un área de la piel. Se puede usar cualquier parche conocido en la técnica, junto con las composiciones y compuestos para uso de la presente invención.

En ciertas realizaciones ejemplares, los compuestos inventivos se pueden usar como revestimientos para endoprótesis. En el documento WO 05/023792, por ejemplo, se puede encontrar una guía para usar los compuestos de fórmula (II) o de la Tabla A en esta capacidad.

Coadministración

También se apreciará que los compuestos y composiciones farmacéuticas de fórmula (II) o de la Tabla A se pueden formular y emplear en terapias de combinación, esto es, los compuestos y composiciones farmacéuticas se pueden formular con o administrar concurrentemente con, antes de, o subsiguientemente a, una o más sustancias terapéuticas o procedimientos médicos deseados adicionales. La combinación particular de terapias (sustancias terapéuticas o procedimientos) a emplear en un régimen de combinación tendrá en cuenta la compatibilidad de las sustancias terapéuticas y/o procedimientos deseados y el efecto terapéutico deseado a lograr. También se apreciará que las terapias empleadas puedan lograr un efecto deseado para el mismo trastorno (por ejemplo, un compuesto inventivo se puede administrar concurrentemente con otro agente anticanceroso), o pueden lograr efectos diferentes (por ejemplo, control de cualesquiera efectos adversos).

Por ejemplo, otras terapias o agentes anticancerosos que se pueden usar en combinación con los compuestos inventivos de fórmula (II) o de la Tabla A incluyen cirugía, radioterapia (por mencionar algunos ejemplos, radiación γ , radioterapia con haz de neutrones, radioterapia con haz de electrones, terapia de protones, braquiterapia, e isótopos radioactivos sistémicos, por nombrar algunos), terapia endocrina, modificadores de la respuesta biológica

(interferones, interleucinas, y factor de necrosis tumoral (TNF), por nombrar unos pocos), hipertermia y crioterapia, agentes para atenuar cualesquiera efectos adversos (por ejemplo, antieméticos), y otros fármacos quimioterapéuticos aprobados, incluyendo, pero sin limitarse a, agentes alquilantes (mecloreteamina, clorambucilo, ciclofosfamida, melfalán, ifosfamida), antimetabolitos (metotrexato), antagonistas purínicos y antagonistas pirimidínicos (6-mercaptopurina, 5-fluorouracilo, citarabina, gemcitabina), venenos del husillo (vinblastina, vincristina, vinorelbina, paclitaxel), podofilotoxinas (etopósido, irinotecán, topotecán), antibióticos (doxorrubicina, bleomicina, mitomicina), nitrosoureas (carmustina, lomustina), iones inorgánicos (cisplatino, carboplatino), enzimas (asparaginasa), y hormonas (tamoxifeno, leuprolida, flutamida, y megestrol), por nombrar solo algunos. Otros agentes anticancerosos que se pueden usar en combinación con compuestos o composiciones de fórmula (II) o de la Tabla A incluyen un anticuerpo terapéutico o fragmento de anticuerpo, tal como un anticuerpo humano, humanizado, quimérico, y/o monocatenario, o fragmento de anticuerpo (por ejemplo, Fv, Fab, Fab', F(ab')₂, dAb), o similar (por ejemplo, trastuzumab, bevacizumab, cetuximab, rituximab). Para una discusión más amplia de terapias actualizadas contra el cáncer, véase The Merck Manual, Decimoséptima Ed. 1999. Véase también la página web del National Cancer Institute (CNI) (www.nci.nih.gov) y el sitio web de la Food and Drug Administration (FDA), para una lista de fármacos para oncología aprobados por la FDA (www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe - véase el Apéndice A).

En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de fórmula (II) o de la Tabla A comprenden además uno o más ingredientes adicionales terapéuticamente activos (por ejemplo, quimioterapéutico y/o paliativo). Para los fines de la invención, el término "paliativo" se refiere al tratamiento que está enfocado al alivio de los síntomas de una enfermedad y/o efectos secundarios de un régimen terapéutico, pero no es curativo. Por ejemplo, el tratamiento paliativo engloba calmantes, medicación contra la náusea, y fármacos contra el mareo. Además, la quimioterapia, radioterapia y cirugía se pueden usar todas ellas de forma paliativa (esto es, para reducir los síntomas sin llegar a la cura; por ejemplo, para contraer tumores y reducir la presión, la hemorragia, el dolor u otros síntomas del cáncer).

Kits de tratamiento

En algunos aspectos, la presente invención proporciona un kit para llevar a cabo los métodos según la presente invención. En general, el paquete o kit farmacéutico comprende uno o más de los ingredientes de las composiciones farmacéuticas de la fórmula (II) o de la Tabla A. Por ejemplo, el kit puede incluir uno o más recipientes llenos (completa o parcialmente) con un compuesto o composición de fórmula (II) o de la Tabla A. Tales kits son adecuados, por ejemplo, para el suministro de formas orales sólidas tales como comprimidos o cápsulas. En algunas realizaciones, el kit incluye un número de dosis unitarias, y también puede incluir una carta que tiene las dosis orientadas en el orden de su uso pretendido. Si se desea, se puede proporcionar un auxiliar de la memoria, por ejemplo en forma de números, letras, u otras marcas, o con un inserto de calendario, designando los días en el calendario de tratamiento en los que se pueden administrar las dosis. Como alternativa, se pueden incluir dosis de placebo, o suplementos dietéticos de calcio, ya sea en una forma similar a o distinta de las dosis de las composiciones farmacéuticas, para proporcionar un kit en el que se toma cada día una dosis. En algunas realizaciones, el kit incluye instrucciones o direcciones para el uso de otros componentes del kit. En algunas realizaciones, el kit comprende una composición que comprende un compuesto de fórmula (II) o de la Tabla A y un segundo agente terapéutico, con instrucciones sobre la coadministración de los dos agentes. Opcionalmente asociado con tal recipiente o recipientes, puede haber un aviso en forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de los productos farmacéuticos, aviso el cual refleja la aprobación por la agencia de la fabricación, uso o venta para administración humana.

EQUIVALENTES

Los expertos en la técnica reconocerán, o serán capaces de averiguar, usando no más allá de la experimentación habitual, muchos equivalentes a las realizaciones específicas de la invención descrita aquí.

EJEMPLIFICACIÓN

Los compuestos de esta invención y su preparación se pueden entender adicionalmente mediante los ejemplos que ilustran algunos de los procedimientos mediante los cuales se preparan o se usan estos compuestos. Sin embargo, se apreciará que estos ejemplos no limitan la invención. Se considera que las variaciones de la invención, ahora conocidas o por desarrollar en un futuro, caen dentro del alcance de la presente invención como se describen aquí y como se reivindican aquí en lo sucesivo.

Los esquemas dados aquí son meramente ilustrativos de algunos métodos mediante los cuales se pueden sintetizar los compuestos de esta invención, y se ha de entender que se pueden hacer diversas modificaciones a estos esquemas.

Ejemplo 1: Síntesis de compuestos

Procedimientos de reacción generales

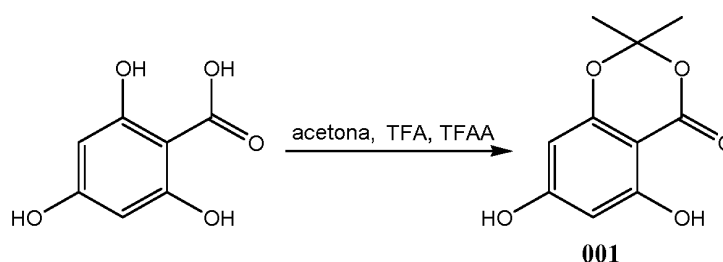
Excepto que se mencione específicamente, las mezclas de reacción se agitaron usando una barra agitadora movida

magnéticamente. Una atmósfera inerte se refiere generalmente a argón seco o nitrógeno seco. Las reacciones se monitorizarán mediante cromatografía de capa fina, mediante resonancia magnética nuclear de protón (RMN) o mediante cromatografía de líquidos de alta presión (HPLC), de una muestra adecuada de la mezcla de reacción.

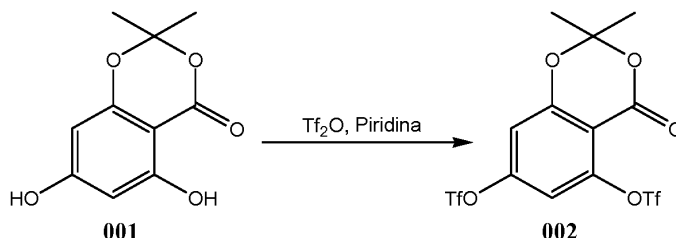
Las abreviaturas habituales incluyen m-CPBA: ácido meta-cloroperbenzoico; DDQ: 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona; DEAD: azodicarboxilato de dietilo; DIBAL-H: hidruro de diisobutilaluminio; DMAP: N,N-dimetilaminopiridina; DMF: N,N-dimetilformamida; HMPA: hexametilfosforamida; LDA: diisopropilamido de litio; LiHMDS: bis(trimetilsilil)amido de litio; PCC: clorocromiato de piridinio; TBAF: fluoruro de tetrabutilamonio; THF: tetrahydrofurano; CH₂Cl₂ o DCM: cloruro de metileno; MPM: para-metoxibencilo; Boc: oxycarbamato de terc-butilo; TfOH: ácido trifluorometanosulfónico; Tf₂O: anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico; TFA: ácido trifluoroacético; y TFAA: anhídrido de ácido trifluoroacético.

Síntesis de un material de partida habitual

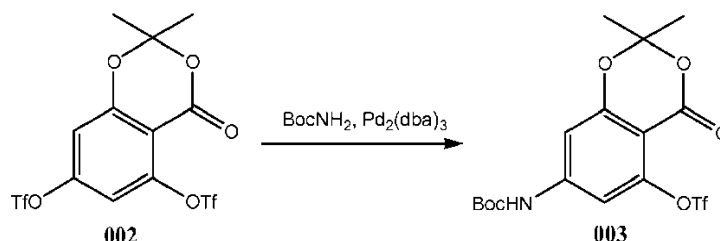
Compuesto 003:



A una disolución de ácido trihidroxi-benzoico (120 g) en 350 ml de acetona, se añadieron 500 ml de TFA (ácido trifluoroacético) a 40°C bajo agitación. Después de 1 h a 40°C, se añadieron 300 ml de TFAA (anhídrido trifluoroacético). La mezcla se calentó durante 3 días. La mezcla se destiló a vacío doméstico a 50°C para eliminar los disolventes. El producto bruto se diluyó entonces con 4 l de CH₂Cl₂, se lavó con agua, NaHCO₃ sat., se secó y se concentró para dar 85 g de **001** sólido semipuro. El sólido se cristalizó en EtOH (1 g/2 ml) para dar 20 g de cristal puro. El licor madre se purificó entonces mediante gel de sílice con CH₂Cl₂ hasta 5% de MeOH/CH₂Cl₂ para dar 55 g de producto **001** adicional.



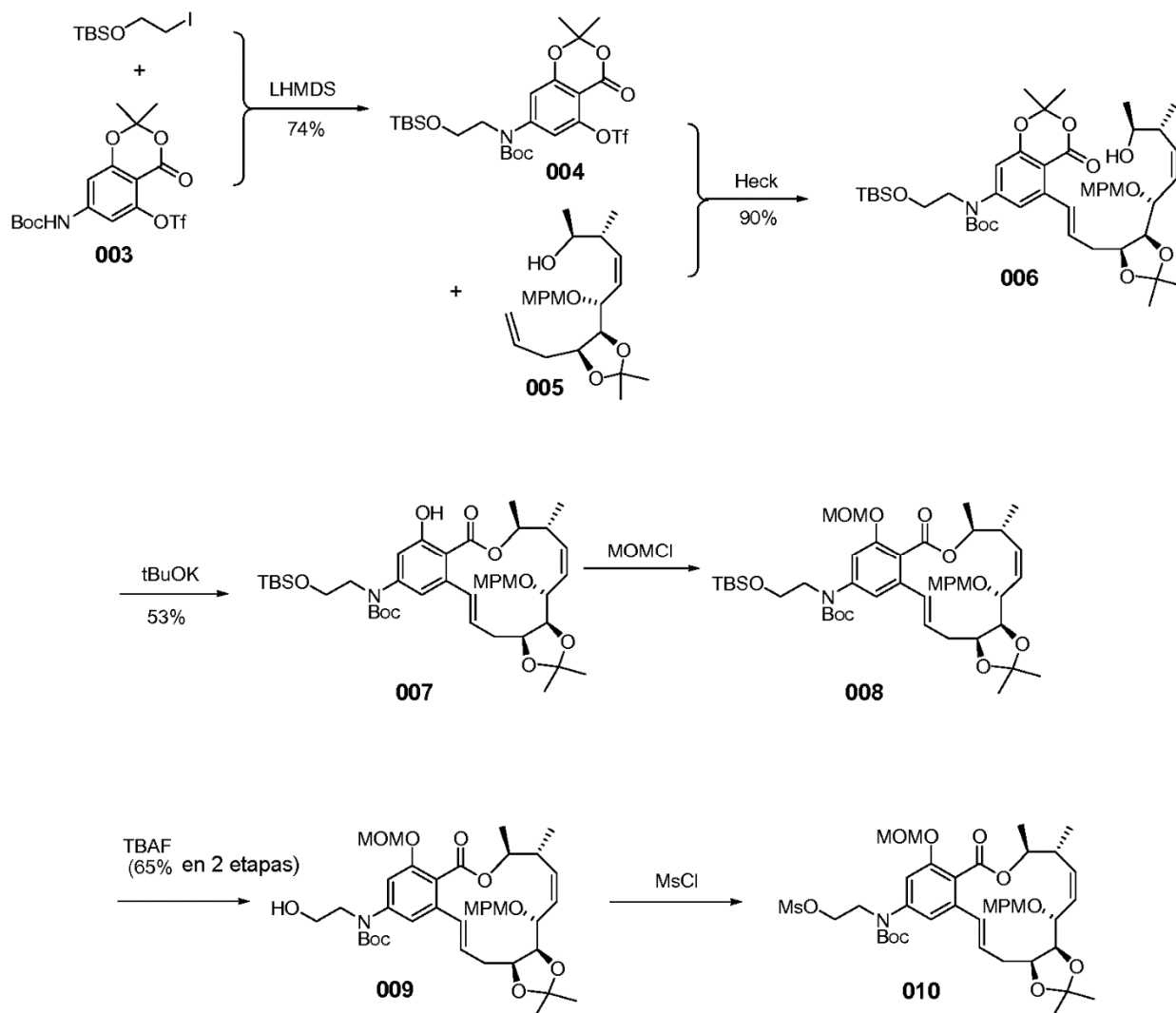
A una disolución de **001** (50 g, 238 mmoles) en 156 ml de piridina, se añadió Tf₂O (100 ml, 595 mmoles, 2,5 eq.) a 0°C en 3 h. Después se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua. La mezcla se filtró, y el sólido sobre el filtro se lavó con agua, se secó bajo vacío para dar 100 g de sólido **002**.



Se mezclaron ditriflato de **002** (45,35 g), BocNH₂ (17,22 g), Pd₂(dba)₃ (4,38 g) y Pt-Bu₃ (4,38 g) en 150 ml de tolueno. Se añadió tri-etilamina (26,92 ml) a esta mezcla, y la reacción se calentó bajo atmósfera inerte a 80°C durante 4 h. La mezcla de reacción bruta se enfrió y se filtró a través de una almohadilla de celita. Los filtrados se concentraron y se purificaron sobre gel de sílice con hex/EtOAc, 9:1, 4:1 para dar 28,3 g de producto deseado, compuesto **003**.

Síntesis de intermedios habituales

Los Intermedios **009** y **010** se sintetizaron según se ilustra en el Esquema 1.



Esquema 1

Compuesto **004**:

- Se enfrió hasta 0°C el Compuesto **003** (18,6 g, 42,1 mmoles) en DMPU (42 ml). Se añadió lentamente una disolución de hexametildisilamido de litio en THF (1,0 M, 47 ml, 47 mmoles) usando una bomba de jeringa, manteniendo la temperatura interna por debajo de 5°C. La disolución roja-marrón oscura resultante se agitó a 0°C durante 1 h 20 min. adicionales. Se añadió TBSO-yoduro de etilo (16,0 g, 55,9 mmoles) vía una cánula durante 10 min., mientras se mantiene la temperatura interna por debajo de 3°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 10 min. adicionales y subsiguientemente se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se paralizó con bicarbonato sódico saturado (30 ml), y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con 5% de EtOAc/hexanos para obtener 18,5 g (74%) de producto deseado puro, compuesto **004**. ¹H-RMN (400 MHz, C₆D₆) δ: 7,20 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 3,59 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,41 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 1,29 (s, 9H), 1,18 (s, 6H), 0,82 (s, 9H), -0,07 (s, 6H); MS m/e: (M+23) = 622.

Compuesto **006**:

- A **005** (13,0 g, 33,4 mmoles) y **004** (18,6 g, 31,0 mmoles) se añadieron N-metilpirrolidinona (30 ml), dicitohexilmetilamina (8 ml, 37,4 mmoles) y Pd₂(DBA)₃ (8,51 g, 9,29 mmoles). La mezcla se calentó a 100°C durante 2,5 h y después a 110°C durante 10 h. Los disolventes se eliminaron entonces a presión reducida con calentamiento. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con un disolvente en gradiente de 10-17% de EtOAc/hexanos para producir 24,7 g (90%) del compuesto **006**. ¹H-RMN (400 MHz, C₆D₆) δ: 8,10 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,05 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,57-

6,49 (m, 1H), 5,62-5,48 (m, 2H), 4,6 (d, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,38-4,32 (m, 1H), 4,22 (d, 1H), 4,17-4,13 (m, 1H), 3,68 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,49-3,45 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,85-2,77 (m, 1H), 2,73-2,67 (m, 1H), 2,63-2,56 (m, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,24 (s, 6H), 1,20 (s, 3H), 1,13 (d, $J=6,0$ Hz, 3H), 1,03 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 0,88 (s, 9H), -0,02 (s, 6H); MS m/e: (M+23) = 862.

5 Compuesto 007:

A **006** (12,0 g, 14,3 mmoles) en THF (1,48 l) se añadió hexametildisililamiduro de potasio en tolueno (0,5M, 30 ml, 6,0 mmoles) lentamente a temperatura ambiente vía una bomba de jeringa pared abajo durante un período de 1,5 h. La reacción se paralizó con disolución acuosa de cloruro de amonio (800 ml). Las capas se separaron, y la capa acuosa se volvió a extraer tres veces con MTBE (3x400 ml) y tres veces con acetato de etilo (3x400 ml). Los extractos combinados se secaron con sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con 5% después 10% de EtOAc/hexanos para dar 5,99 g (54%) de compuesto **007** y 2,32 g (19%) de material de partida recuperado **006**. ^1H -RMN de **007** (400 MHz, C6D6) δ : 7,29 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J=15,6$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 5,93-5,86 (m, 1H), 5,67 (dd, $J=8,8$ y 9,2 Hz, 1H), 5,46 (dd, $J=10,4$ y 8,8 Hz, 1H), 5,22 (dd, $J=9,6$ y 10,4 Hz, 1H), 4,88-4,82 (m, 1H), 4,42-4,36 (m, 1H), 4,25-4,19 (m, 2H), 3,80-3,76 (m, 1H), 3,72-3,60 (m, 4H), 3,29 (s, 3H), 3,11-3,02 (m, 1H), 2,83-2,74 (m, 1H), 2,64-2,57 (m, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,35 (s, 9H), 1,23 (s, 3H), 1,04 (d, $J=6,4$ Hz, 3H), 0,90 (s, 9H), 0,77 (d, $J=7,2$ Hz, 3H), 0,01 (s, 6H); MS m/e: (M+23) = 804.

Compuesto 008:

A **007** (5,94 g, 7,60 mmoles) en THF enfriado a 0°C (baño de hielo/ agua) se añadieron DBU (4,9 ml, 33 mmoles) después cloruro de metoxilmetilo (2,3 ml, 30,3 mmoles) en porciones pared abajo. Tras agitar durante 3 h, la mezcla de reacción se lavó tres veces con disolución acuosa de cloruro de amonio, agua y salmuera. Las capas acuosas se volvieron a extraer tres veces con MTBE. Los extractos combinados se secaron con sulfato de sodio y se concentraron para dar 6,27 g (99%) de un producto bruto de espuma blanca que se limpió y se usó directamente para la siguiente reacción de desililación. Una pequeña cantidad de producto bruto se purificó mediante TLC prep. (eluyendo con 30% de EtOAc/hexanos) para verificar el producto deseado, **008**. ^1H -RMN (400 MHz, C6D6) δ : 7,32 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,86 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 6,82 (d, $J=18,0$ Hz, 1H), 6,49-6,41 (m, 1H), 5,52-5,46 (m, 2H), 5,33 (dd, $J=10,4$ y 10 Hz, 1H), 4,98 (dd, $J=8,8$ y 8,8 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,74 (d, $J=10,8$ Hz, 1H), 4,58 (d, $J=11,2$ Hz, 1H), 4,37 (dd, $J=6,4$ y 6,4 Hz, 1H), 4,17 (dd, $J=9,6$ y 7,2 Hz, 1H), 3,75-3,63 (m, 4H), 3,26 (s, 3H), 3,23-3,16 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 2,67-2,59 (m, 2H), 1,35 (s, 9H), 1,30 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 0,95 (d, $J=6,4$ Hz, 3H), 0,90 (s, 9H), 0,01 (s, 3H), 0,00 (s, 3H); MS m/e: (M+23) = 848.

Compuesto 009:

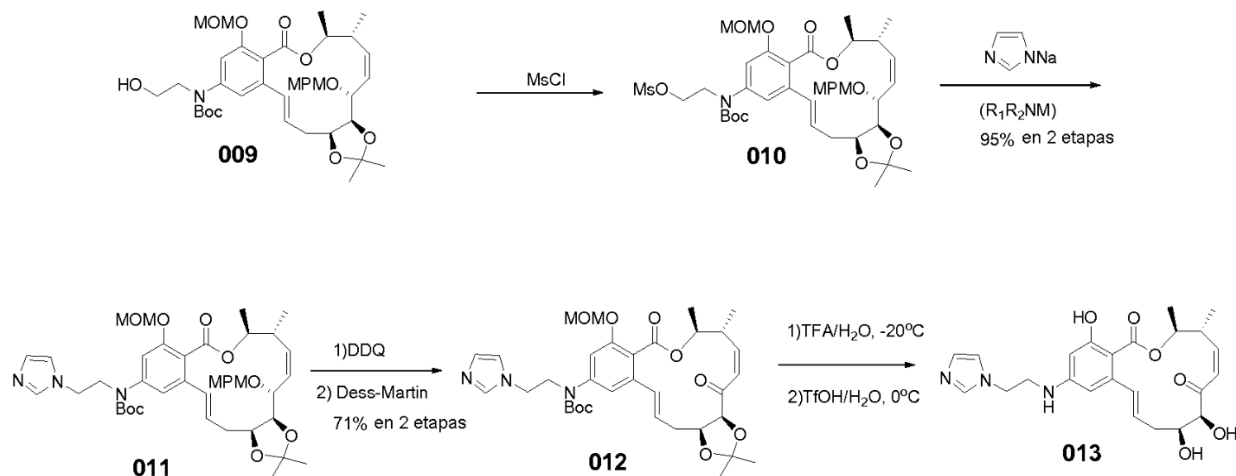
El Compuesto **008** (6,27 g) se disolvió en THF (230 ml) en un matraz de fondo redondo de 1 l y se enfrió hasta 0°C. A esto se añadió TBAF tamponado (1,0 M TBAF y 0,5M imidazol/HCl en THF, 15,2 ml) vía una bomba de jeringa durante 26 min. Tras terminar la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato, agua y salmuera, secuencialmente. Las fases acuosas se extrajeron con MTBE. Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio y se purificaron mediante cromatografía para producir 5,08 g (94%) de **009** como un aceite incoloro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,34-6,85 (m, 6H), 6,78 (d, $J=16,0$ Hz, 1H), 6,43 (m, 1H), 5,52-5,46 (m, 2H), 5,33 (dd, $J=10,4$, y 10,0 Hz, 1H), 4,96 (t, $J=10,0$ Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 5,25 (d, $J=11,2$ Hz, 1H), 4,57 (d, $J=11,2$ Hz, 1H), 4,37 (dd, $J=6,4$, y 6,4Hz, 1H), 4,20-4,15 (m, 1H), 3,56-3,40 (m, 4H), 3,25 (s, 3H), 3,22-3,16 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,66-2,50 (m, 2H), 1,30 (d, $J=7,2$ Hz, 3H), 1,29 (s, 9H), 1,27 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 0,94 (d, $J=6,8$ Hz, 3H); MS, m/e (m+23)=734. También se aislaron 113 mg (2%) de subproducto, Compuesto **023**, y se usó para sintetizar el Compuesto **024**.

Compuesto 010:

En un matraz de fondo redondo se añadieron **009** (500 mg, 0,702 mmoles) y cloruro de metileno (14,0 ml), y la mezcla se enfrió hasta 0°C. Se añadió trietilamina (0,29 ml, 2,10 mmoles), después se añadió lentamente cloruro de metanosulfonilo (0,082 ml, 1,00 mmoles). Después de 2 h, la comprobación mediante TLC y MS indicó que la reacción estaba terminada, y se observó el producto deseado transparente. La mezcla de reacción se vertió en una disolución saturada de bicarbonato sódico, y se extrajo con DCM tres veces. Los extractos se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron y después se destilaron azeotrópicamente con tolueno. El producto bruto aceite incoloro, **010**, fue razonablemente transparente y se sometió directamente de forma general a los nucleófilos en la siguiente etapa de reacción sin purificación. Rendimiento 555 mg (100%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,38-6,90 (m, 6H), 6,83 (d, $J=16,4$ Hz, 1H), 6,53 (m, 1H), 5,57-5,50 (m, 2H), 5,38 (dd, $J=10,0$, y 10,4 Hz, 1H), 5,00 (t, $J=8,8$ Hz, 1H), 4,88 (AB, 2H), 4,78 (d, $J=11,2$ Hz, 1H), 4,61 (d, $J=11,2$ Hz, 1H), 4,42 (dd, $J=6,8$, y 6,4Hz, 1H), 4,24-4,20 (m, 1H), 4,02 (t, $J=5,6$ Hz, 2H), 3,51 (t, $J=5,6$ Hz, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,25-3,21 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,70-2,53 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,38-1,33 (s y d solapado, 12H), 1,33 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 0,98 (d, $J=6,8$ Hz, 3H); MS, m/e (M+23)=812).

Síntesis de compuestos seleccionados

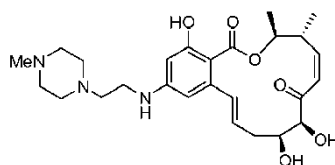
Compuesto 011:



A **010** (554 mg, 0,702 mmoles) preparado según se describe anteriormente se añadió DMF (5,44 ml) y derivado imidazólico de sodio (1,26 g, 14,0 mmoles). La mezcla se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Una comprobación vía TLC indicó que la reacción estaba terminada. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se repartió entre diclorometano (DCM) y bicarbonato acuoso. La mezcla se extrajo con DCM (3x100 ml), y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con gradiente de 10-50% de EtOAc/hexanos y 0-7% de MeOH/DCM para obtener 531 mg (100%) de **011** como una espuma blanca.

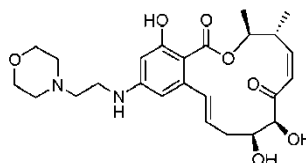
El compuesto **011** se sometió entonces al tratamiento secuencial de DDQ, oxidación de Dess-Martin, para dar compuesto **012** y TFA/agua, y TfOH/agua, similar a la síntesis del compuesto **091**, más abajo, para obtener el análogo **013** como un polvo blanco. Rendimiento: 41 mg (55%). ¹H RMN (400 MHz, 10% CD₃OD/CDCl₃) δ: 1,07 (d, 3H, J=8 Hz), 1,29 (d, 3H, J=8 Hz), 1,97 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 3,42 (m, 3H, J = 4 Hz), 3,85 (s, 2H), 3,93 (m, 1H), 4,05 (t, 2H, 8 Hz), 4,39 (d, 1H J = 3 Hz), 4,78 (m, 1H, J = 3 Hz), 5,82 (m, 1H, 3 Hz), 5,89 (d, 1H, J = 3 Hz), 5,92 (d, 1H, J = 3 Hz), 6,02 (dd, 1H, J = 12 Hz), 6,13 (d, 1H, J = 12 Hz), 6,73 (d, 1H, J = 16 Hz), 6,88 (d, 1H, J = 16 Hz), 7,38 (s, 1H). MS m/e: (m+1) 456 (5%), (m+23) 478 (100%).

Compuesto 014:



El compuesto **014** se sintetizó a partir del compuesto **010** siguiendo los mismos procedimientos como para la síntesis del compuesto **013**, excepto que se usó N-metilpiridina en lugar de imidazol sódico. Rendimiento 18 mg (30%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,15 (d, 2H, J = 6 Hz), 1,36 (d, 2H, J = 6 Hz), 1,45 (t, 2H, J = 6 Hz), 1,97 (s, 1H), 2,08 (m, 1H), 2,70 (t, 2H, J = 6 Hz), 2,79 (s, 3H), 3,30 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 4,48 (d, 1H, J = 4 Hz), 5,95 (m, 2H), 6,12 (dd, 2H, J = 8 Hz), 6,32 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,88 (d, 1H, J = 16 Hz). MS m/e: (m+1) 488 (100%).

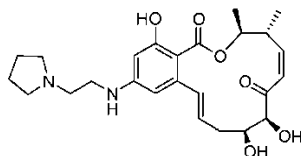
Compuesto 015:



El compuesto **015** se sintetizó a partir del compuesto **010** siguiendo los mismos procedimientos como para la síntesis del compuesto **013**, excepto que se usó morfolina en lugar de imidazol sódico. El producto fue un polvo blanco, 80 mg (76%). ¹H RMN (400 MHz, C₆D₆) δ: 0,78 (d, 3H, J=8 Hz), 0,93 (t, 3H, J=8 Hz), 1,00 (d, 3H, J=8 Hz), 1,94 (m, 6H), 2,13 (m, 2H), 2,61 (c, 2H, J = 4 Hz), 3,46 (t, 4H, J = 4 Hz), 3,94 (m, 1H), 4,30 (d, 1H, J = 3 Hz), 4,66 (m,

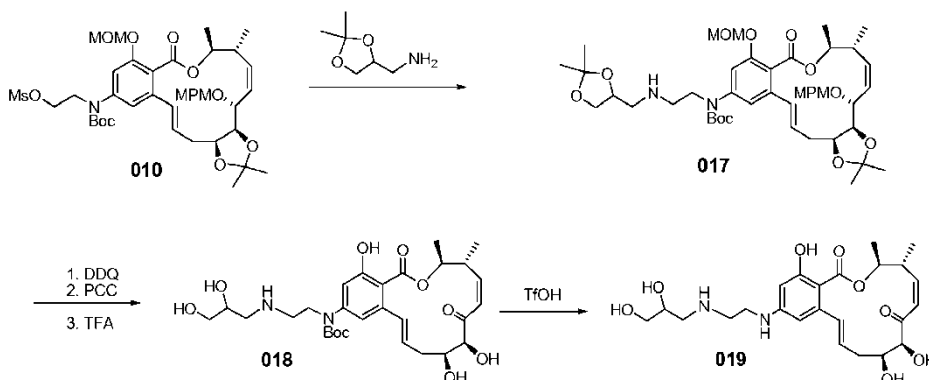
2H), 5,41 (t, 1H, J = 8 Hz), 5,55 (d, 1H, J = 12 Hz), 5,97 (m, 1H), 6,02 (d, 1H, J = 4 Hz), 6,22 (d, 1H, J = 3 Hz), 6,94 (d, 1H, J = 16 Hz). MS m/e: (m+1) 475 (100%), (m+23) 497 (9%).

Compuesto 016:



- 5 El compuesto **016** se sintetizó a partir del compuesto **010** siguiendo los mismos procedimientos como para la síntesis del compuesto **013**, excepto que se usó pirrolidina en lugar de imidazol sódico. Rendimiento 14,6 mg (47%).
¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,14 (d, 3H, J = 3 Hz), 1,27 (s, 2H), 1,34 (d, 3H, J = 3 Hz), 1,85, (m, 4H, J = 3 Hz), 2,08 (m, 2H), 2,72 (m, 4H), 2,79 (t, 2H, J = 8 Hz), 3,31 (t, 2H, J = 8 Hz), 3,46 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 4,48 (d, 1H, 3 Hz), 5,95 (m, 1H) 5,97 (d, 1H, J = 4 Hz), 6,09 (d, 1H, J = 12 Hz), 6,14 (d, 1H, J = 4 Hz), 6,30 (d, 1H, J = 12 Hz), 6,87 (d, 1H, J = 16 Hz). MS m/e: (m⁺) 459 (100).

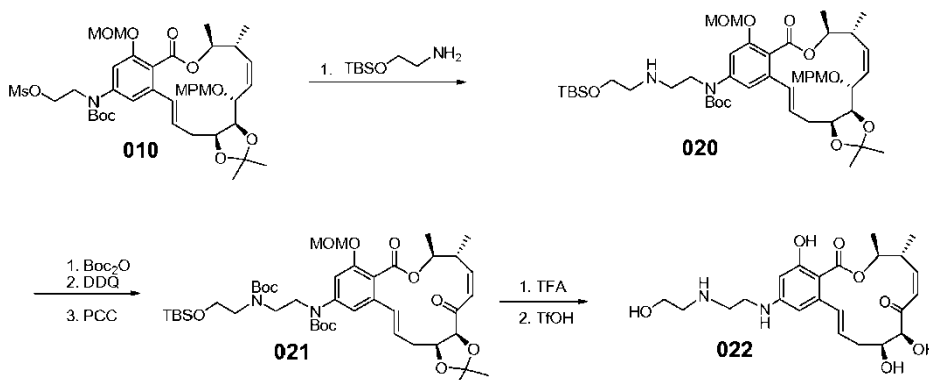
Compuesto 018 de Referencia y Compuesto 019:



- 15 El compuesto **017** se preparó a partir del compuesto **010** siguiendo los mismos procedimientos como para la síntesis del compuesto **013**, excepto que se usó 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-metanamina en lugar de imidazol sódico. **017** se sometió a tratamiento secuencial con DDQ, PCC y TFA para obtener el compuesto **018**. Rendimiento 32 mg. MS m/e: (m⁺) 579.

- 20 El compuesto **018** se trató entonces con TfOH, de la misma manera como para la síntesis del compuesto **013** para producir el compuesto **019** (9,2 mg, 23%).
¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,16 (d, 3H, J = 6,73 Hz), 1,36 (d, 3H, J = 6 Hz), 2,09 (m, 2H), 2,65 (s, 1H), 3,07 (m, 1H), 3,23 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,40 (m, 4H), 3,54 (m, 1H), 3,9 (m, 2H), 4,04 (m, 2H), 4,48 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 5,58 (m, 1H), 6,06 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 6,12 (m, 2H), 6,19 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 6,32 (d, 2H, J = 11,5 Hz), 6,9 (d, 1H, J = 16 Hz). MS, m/e: (m+23) 479 (100%).

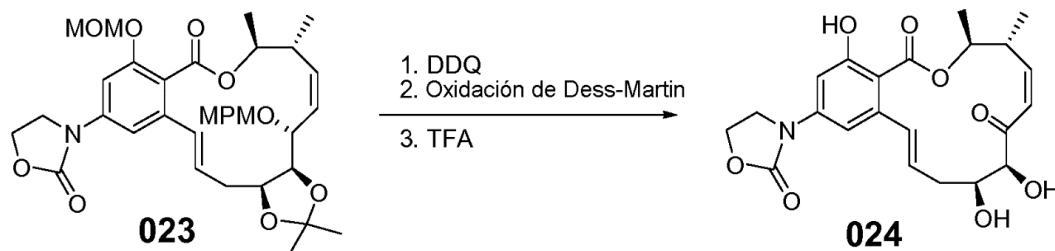
Compuesto 022:



- 25 El compuesto **020** se preparó a partir del compuesto **010** siguiendo los mismos procedimientos como para la síntesis de **017**, excepto que se usó 2-TBSO-etanamina 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-metanamina. El compuesto **020** se sometió entonces a tratamientos secuenciales con Boc₂O, DDQ y PCC para dar **021** que se trató subsiguientemente

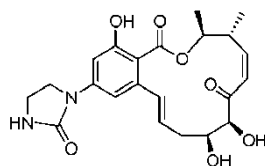
con TFA y TfOH de la misma manera como el procedimiento para la síntesis de **019**. Después de purificación mediante HPLC de fase inversa, el compuesto **022** (5,2 mg) se obtuvo como una forma salina de TFA. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,18 (d, 3H, $J = 6,75$ Hz), 1,41 (d, 3H, $J = 6,15$ Hz), 2,1 (m, 2H), 2,65 (s, 1H), 3,15 (t, 2H, $J = 5,25$ Hz), 3,22 (t, 2H, $J = 6,75$ Hz), 3,50 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,91 (s, 1H), 4,02 (m, 1H), 4,49 (t, 1H, $J = 2,4$ Hz), 4,93 (m, 1H), 6,01 (m, 1H), 6,13 (m, 2H), 6,23 (s, 1H), 6,32 (d, 1H, $J = 11,5$ Hz), 6,92 (d, 1H, $J = 15,85$ Hz). MS, m/e ($m+1$) 445 (100).

Compuesto 024:



El compuesto **023** (113 mg) se obtuvo como un subproducto durante la síntesis de **009**. El compuesto **023** se sometió entonces al mismo procedimiento como para la síntesis del compuesto **013** para obtener el compuesto análogo **024**. Rendimiento 16,8 mg (30% en 3 etapas). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,18 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 6,34 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 6,17 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 6,10 (m, 1H), 5,05-4,94 (m, 1H), 4,50-4,46 (m, 3H), 4,10-4,05 (m, 3H), 3,56-3,49 (m, 1H), 2,16-2,10 (m, 1H), 1,40 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,17 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H); MS, m/e ($M+23$)=454, ($M-1$)=430.

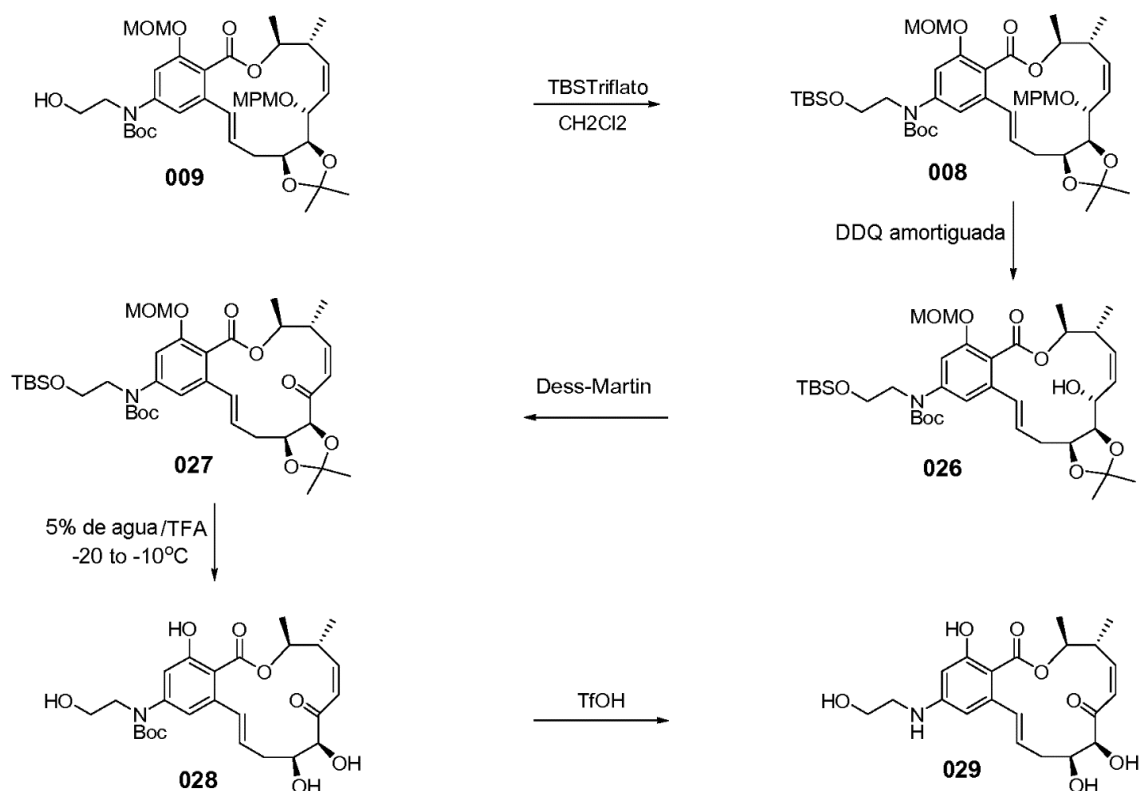
Compuesto 025



Al compuesto **010** (220 mg, 0,28 mmoles) se añadió disolución de amoníaco en metanol (2M, 100 ml) y disolución acuosa concentrada de amoníaco (22 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se vertió en disolución saturada de bicarbonato (500 ml) y se extrajo cuatro veces con DCM y una vez con acetato de etilo. Los extractos combinados se concentraron, y el residuo se purificó mediante cromatografía para obtener 100 mg de compuesto de urea (60%).

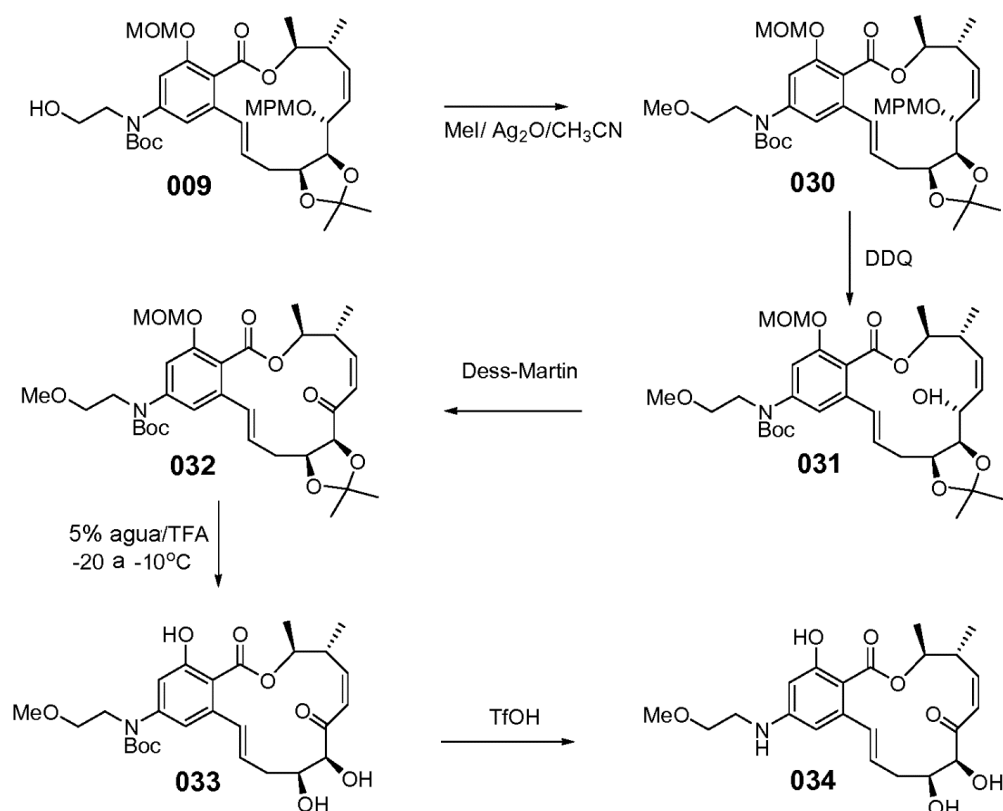
El compuesto de urea se sometió entonces al mismo procedimiento como en la síntesis del compuesto **013**, excepto que se aplicó oxidación de PCC en lugar de oxidación de Dess-Martin. El compuesto **025** se obtuvo con un rendimiento de 91% (49 mg). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,14 (d, 3H, $J = 8$ Hz), 1,38 (d, 3H, $J = 6$ Hz), 2,07 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,82 (s, 2H), 3,18 (s, 1H), 3,60 (m, 1H), 4,02 (m, 2H), 4,07 (m, 2H), 4,52 (m, 2H), 4,95 (m, 1H), 5,33 (s, 1H), 6,12 (m, 2H), 6,25 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 6,89 (s, 1H), 6,93 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 7,25 (d, 1H, $J = 3$ Hz). MS, m/e ($m+23$) 453 (100%).

Compuesto 029:



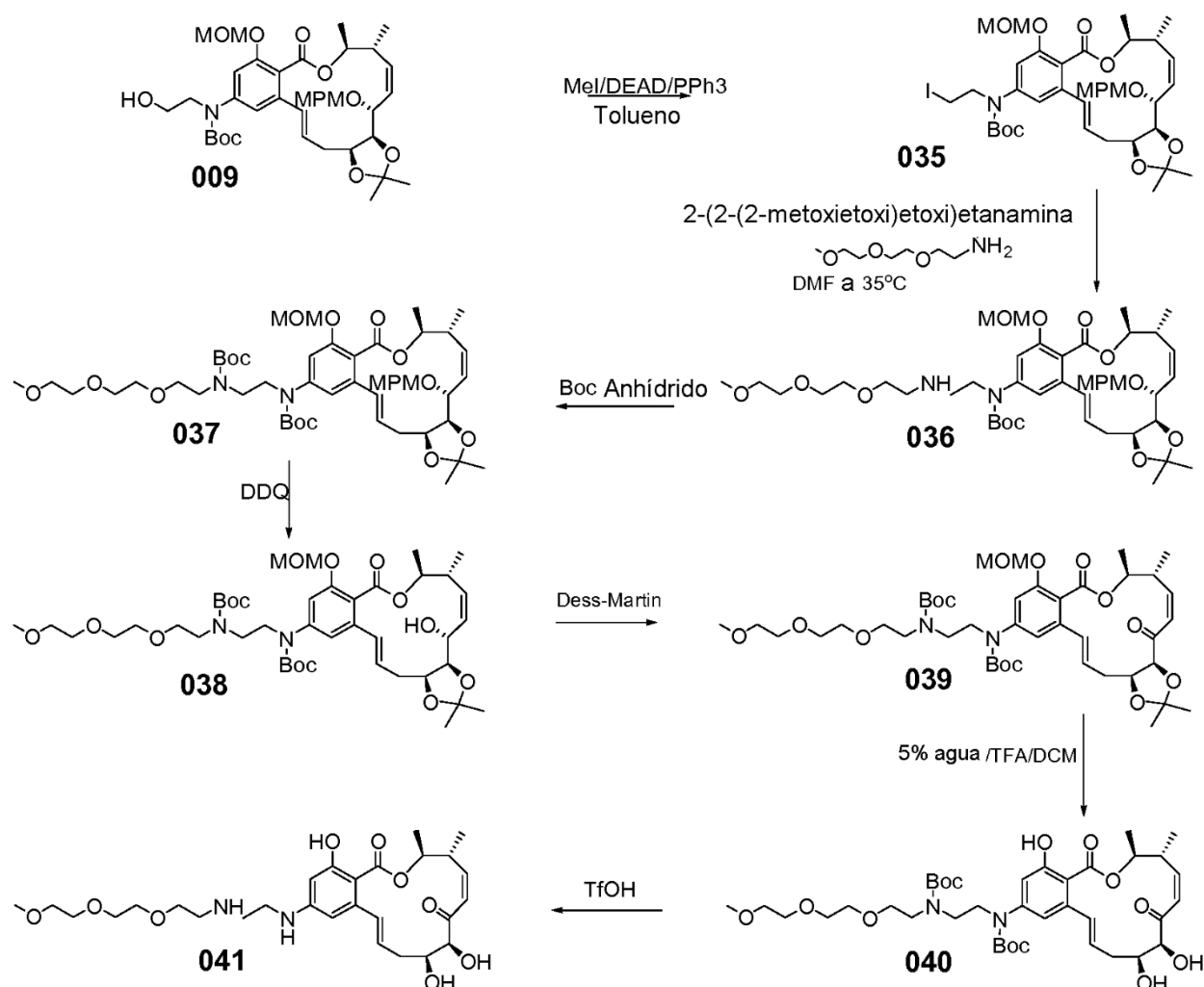
El compuesto **029** se sintetizó a partir del **008**. El compuesto **008** se sometió al tratamiento secuencial de DDQ, oxidación de Dess-Martin, para dar **027**. De forma similar a la síntesis de **013**, **027** se trató entonces con TFA/agua y TfOH/agua, para obtener el análogo **029** como un polvo blanco. Rendimiento: 40,1 mg (45%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,16 (d, 3H, J = 8 Hz), 1,20 (d, 1H, J = 4 Hz), 1,12 (s, 1H), 1,25 (t, 8H, J = 8 Hz), 1,39 (d, 3H, J = 8 Hz), 2,04 (s, 8H), 3,31 (t, 2H, J = 4 Hz), 3,54 (m, 1H), 3,82 (t, 2H, 4 Hz), 3,91 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,86 (m, 1H), 5,30 (s, 1H), 5,94 (m 1H), 6,03 (d, 1H, J = 4 Hz), 6,09 (d, 1H, J = 4 Hz), 6,16 (c, 2H, J = 8 Hz), 6,83 (d, 1H, J = 16 Hz). MS m/e: (m+23) 428 (100%).

Compuesto 034:



Se mezclaron compuesto **009** (310,0 mg, 0,0004355 moles), óxido de plata (I) (202 mg, 0,000871 moles), y yoduro de metilo (542,2 μl , 0,008710 moles) en acetonitrilo anhidro (1,581 ml, 0,03027 moles), y la mezcla se calentó mediante microondas en un tubo cerrado herméticamente durante intervalos de 5 min. La reacción estaba terminada según se mostró mediante TLC (5% de MeOH/DCM). La mezcla de reacción se filtró a través de celita 545, y el residuo se purificó mediante cromatografía: 12 g de columna de gel de sílice Redi-Sep pack usando 0-5% de acetona/DCM, que dio como resultado la separación incompleta, y fue necesario volver a purificar sobre 2 mm de Prep Plate X2 usando 5% de acetona/DCM. Este procedimiento se repitió para eliminar todo el subproducto de nuestro producto deseado. El codisolvente EtOAc/hexano ayudó a eliminar todas las impurezas del producto deseado, **030**. Rendimiento: 160 mg (51 %). Después, siguiendo los mismos procedimientos como para la síntesis de **013**, se obtuvo el compuesto **034**. Rendimiento: 25 mg (47%). ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,17 (d, 3H, $J = 8$ Hz), 1,26 (t, 1H, $J = 8$ Hz), 1,40 (d, 3H, $J = 8$ Hz), 2,05 (s, 1H), 2,14 (m, 2H), 2,62 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 3,31 (t, 2H, $J = 3$ Hz), 3,38 (s, 3H), 3,58 (t, 3H, $J = 4$ Hz), 3,86 (d, 1H, $J = 4$ Hz), 4,01 (s, 1H), 4,12 (c, 1H, $J = 4$ Hz), 4,49 (m, 1H), 4,53 (s a, 1H), 4,88 (m 1H), 5,94 (m, 1H), 6,03 (d, 1H, $J = 4$ Hz), 6,09 (d, 1H, $J = 4$ Hz), 6,17 (m 2H), 6,84 (d, 1H, $J = 16$ Hz). MS m/e: (m+1) 420 (30%), (m+23) 442 (100%).

Compuesto 041:



Se disolvieron **009** (26,9 mg, 0,0378 mmoles) y trifetilfosfina (16,8 mg, 0,0642 mmoles) en tolueno (0,40 ml, 3,78 mmoles). Al mismo tiempo se añadieron yoduro de metilo (3,06 μl , 0,049 mmoles) y azodicarboxilato de dietilo (6,54 μl , 0,0416 mmoles) en una dosis. La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h y se monitorizó mediante TLC a intervalos de 15 min. La reacción se dejó agitar toda la noche. A la mañana siguiente, la TLC (50% de EtOAc/hexano) mostró una mezcla 1:1 de producto a material de partida, esto se confirmó mediante MS. Se añadieron simultáneamente trifetilfosfina adicional (16,8 mg, 0,0642 mmoles), seguido de yoduro de metilo (3,06 μl , 0,0491 mmoles) y azodicarboxilato de dietilo (6,54 μl , 0,0416 mmoles). La reacción se monitorizó a intervalos de 10 min., y todavía mostró cantidad sustancial de material de partida. Se añadieron simultáneamente trifetilfosfina adicional (16,8 mg, 0,0642 mmoles), seguido de yoduro de metilo (3,06 μl , 0,0491 mmoles) y azodicarboxilato de dietilo (6,54 μl , 0,0416 mmoles). La reacción se monitorizó a intervalos de 10 min. mediante TLC, y mostró que llegó a su terminación. Se llevó a cabo tratamiento acuoso y se extrajo con MTBE. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se cargó en una columna de 4 g de Redi-sep, y se eluyó con 10% de etanol/hexanos. El compuesto **035** se aisló como un aceite transparente confirmado mediante TLC, MS y RMN. Rendimiento: 31 mg (100%)

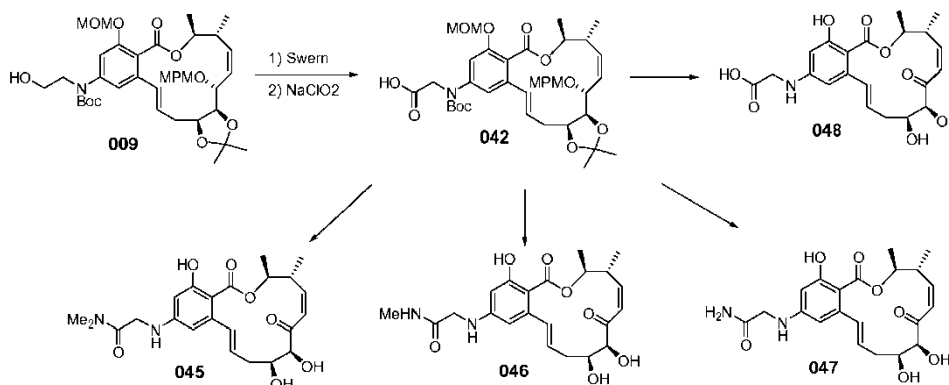
Se añadió un fragmento de amino-poliéter a **035** para producir el compuesto **036**, usando los mismos procedimientos como los usados en la síntesis del compuesto **013**. La estructura del producto se verificó mediante RMN, MS, y TLC. Rendimiento: 150,2 mg (61%).

En un matraz de fondo redondo secado en un horno se añadió el **036** (174,5 mg, 0,0002036 moles), seguido de tetrahydrofurano (1,651 ml, 20,36 mmoles) y dicarbonato de di-terc-butilo (222,2 mg, 1,018 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (4,97 mg, 0,0407 mmoles) bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó durante 1 hora, y se determinó que estaba terminada mediante TLC y MS. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MTBE, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo, compuesto **037**, se purificó sobre una columna red-sep, eluyendo con 0-5% de MeOH/DCM. Rendimiento: 162,3 mg (83%).

Los mismos procedimientos como los usados en la síntesis del compuesto **013** se llevaron a cabo con el compuesto **037** a fin de dar el producto final poliéter **041**. Rendimiento: 43,2 mg (80%). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,15 (d,

3H, $J = 7$ Hz), 1,37 (d, 3H, $J = 7$ Hz), 2,05 (s, 1H), 2,07 (m, 2H), 3,05 (t, 2H, $J = 3$ Hz), 3,08 (t, 2H, $J = 3$ Hz), 3,36 (s, 3H), 3,38 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,64 (m, 8H), 3,69 (m, 2H), 4,03 (s, 1H), 4,18 (c, 1H, $J = 7,1$ Hz), 4,47 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 4,84 (m, 1H), 5,40 (s, 1H), 5,99 (m, 1H), 6,00 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 6,12 (m, 4H), 6,79 (d, 1H, $J = 16$ Hz). MS m/e: (m+1) 551 (100%), (m+23) 573 (10%).

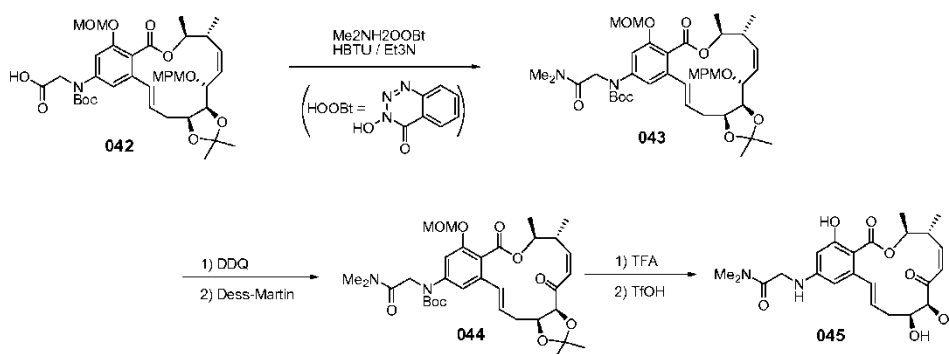
5 Compuesto 042



A un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadieron diclorometano (4 ml) y disolución de cloruro de oxalilo en diclorometano (2,0M, 2,1 ml). La disolución se enfrió hasta -78°C , y se añadió DMSO. Tras agitar durante 5 min., se añadió **009** en diclorometano (0,05M, 55 ml, 2,75 mmoles). Tras agitar 30 min. adicionales, se añadió trietilamina (2,3 ml) y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta 0°C durante 45 min. La mezcla se vertió en disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Las capas se separaron, y la capa acuosa se volvió a extraer tres veces usando diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio y se concentraron.

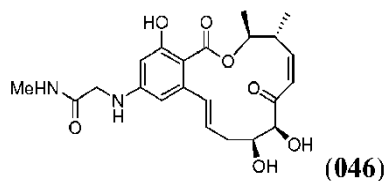
El producto aldehídico bruto anterior (1,95 g) se mezcló con alcohol t-butilico (52 ml) en un matraz de fondo redondo de 200 ml. A esto, se añadieron 2-metil-2-buteno vía una jeringuilla y aguja, clorito sódico (2,5 g), hidrogenofosfato potásico (1,8 g) y agua (25 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron disolución acuosa de tiosulfato sódico (150 ml) y acetato de etilo (150 ml), y la mezcla se agitó durante 1 hora. Las capas se separaron, y la capa acuosa se enfrió hasta 0°C , se acidificó hasta un pH de alrededor de 3 usando HCl 1N, y se volvió a extraer tres veces usando acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron tres veces con agua destilada, se secaron con sulfato de sodio y se concentraron para obtener 1,8 g (90%) durante 2 etapas. Se sintetizaron cuatro análogos de **042** según se muestra en el esquema anterior.

Compuesto 045:



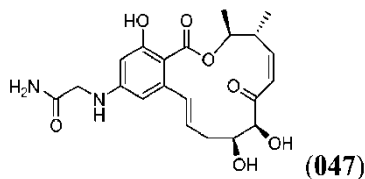
Se añadieron compuesto **042** (316 mg), dimetilamonio-sal de OObt (370 mg), HBTU (672 mg), trietilamina (0,43 ml) y diclorometano (3 ml) a un matraz de fondo redondo de 10 ml, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se vertió en una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo tres veces usando diclorometano. Los extractos combinados se secaron con sulfato de sodio y se purificaron mediante cromatografía Biotage para obtener 320 mg (98%) de **043**. El compuesto **043** se sometió entonces a los mismos procedimientos como para la síntesis del compuesto **013** para obtener el compuesto **045**. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 6,88 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 6,32 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 6,19 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,12 (dd, $J = 11,6$ y $10,0$ Hz, 1H), 6,02-5,95 (m, 1H), 5,96 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,48 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 4,06-4,03 (m, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,50-3,43 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,16-2,02 (m, 2H), 1,36 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,15 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H); MS m/e: (M+23) = 469.

Compuesto 046:



La síntesis del compuesto **046** fue la misma que la síntesis de **045** excepto que se usó metilamonio-sal de OOBt en lugar de dimetilamonio-OOBt. MS m/e: (M^{+23}) = 455.

Compuesto 047:

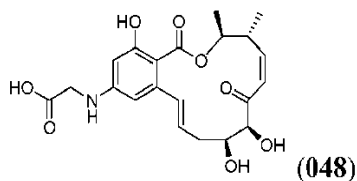


5

La síntesis del compuesto **047** fue la misma que la síntesis de **045** excepto que se usó amonio-sal de OOBt en lugar de dimetilamonio-OOBt y se usó clorocromiato de piridinio (PCC) en lugar de reactivo de Dess-Martin. ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 6,89 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,16 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,12 (dd, J = 11,2 y 9,6 Hz, 1H), 6,02-5,94 (m, 1H), 5,92 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,06-4,03 (m, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,50-3,43 (m, 1H), 2,16-2,02 (m, 2H), 1,35 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,15 (d, J = 7,2 Hz, 3H); MS m/e: ($M+23$) = 441.

10

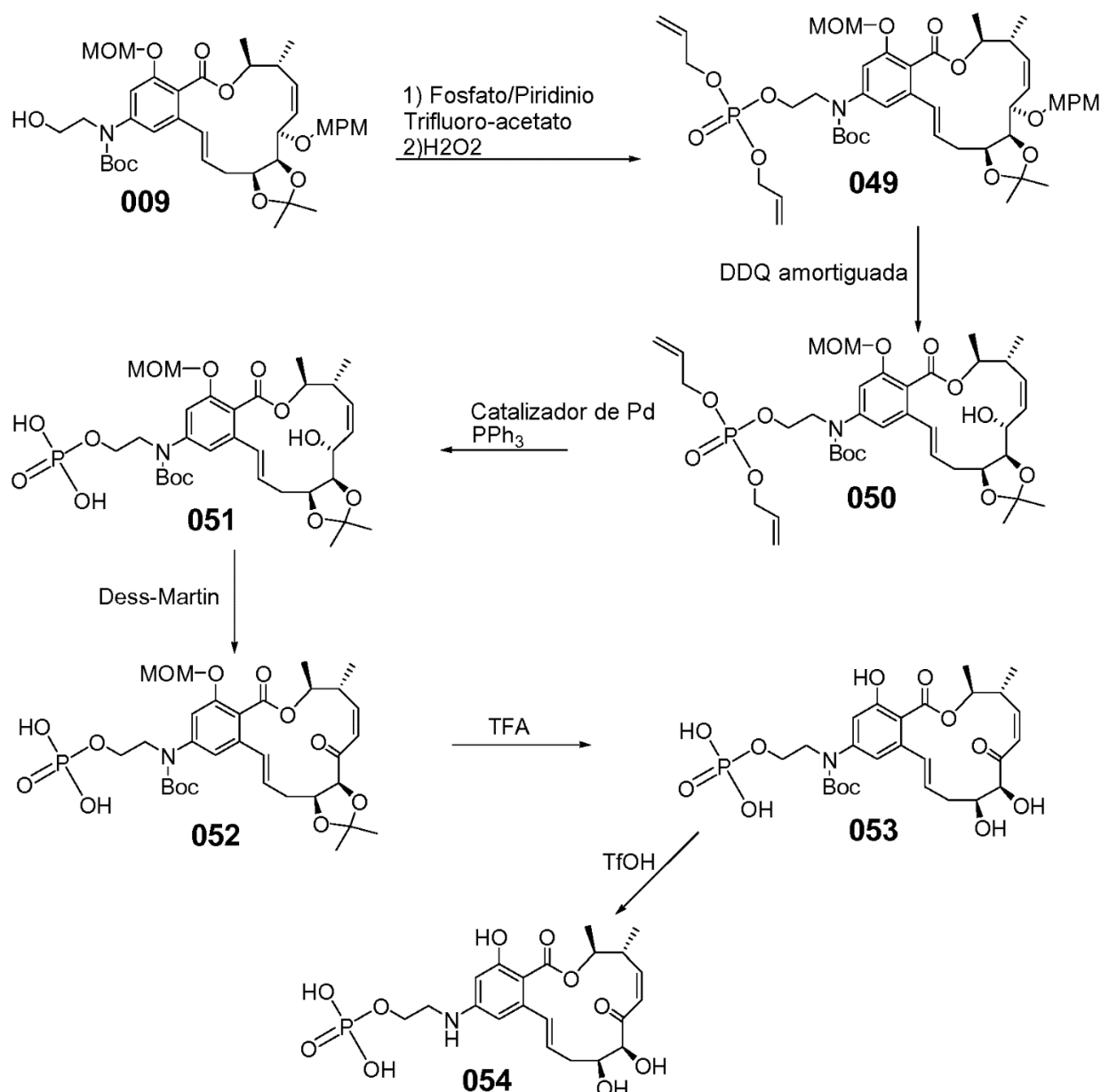
Compuesto 048:



El compuesto **042** se sometió al mismo procedimiento que para la síntesis del compuesto **013** para producir 8,5 mg (58%) de compuesto **048**. ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,16 (d, 3H, J = 6,75 Hz), 1,36 (d, 3H, J = 5,86 Hz), 2,0 (s, 2H), 2,10 (m, 2H), 3,3 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,64 (s, 1H), 3,87 (s, 2H), 4,05 (m, 1H), 4,09 (d, 1H, J = 7 Hz), 4,12 (m, 1H), 4,48 (d, 1H, J = 2,40 Hz), 5,91 (d, 1H, J = 2,40 Hz), 5,97 (m, 1H), 6,10 (m, 1H), 6,12 (m, 1H), 6,16 (d, 1H, J = 3 Hz), 6,32 (d, 1H, J = 12 Hz), 6,89 (d, 1H, J = 15,5 Hz). MS m/e: ($m-1$) 418 (100%).

15

Compuesto 054:



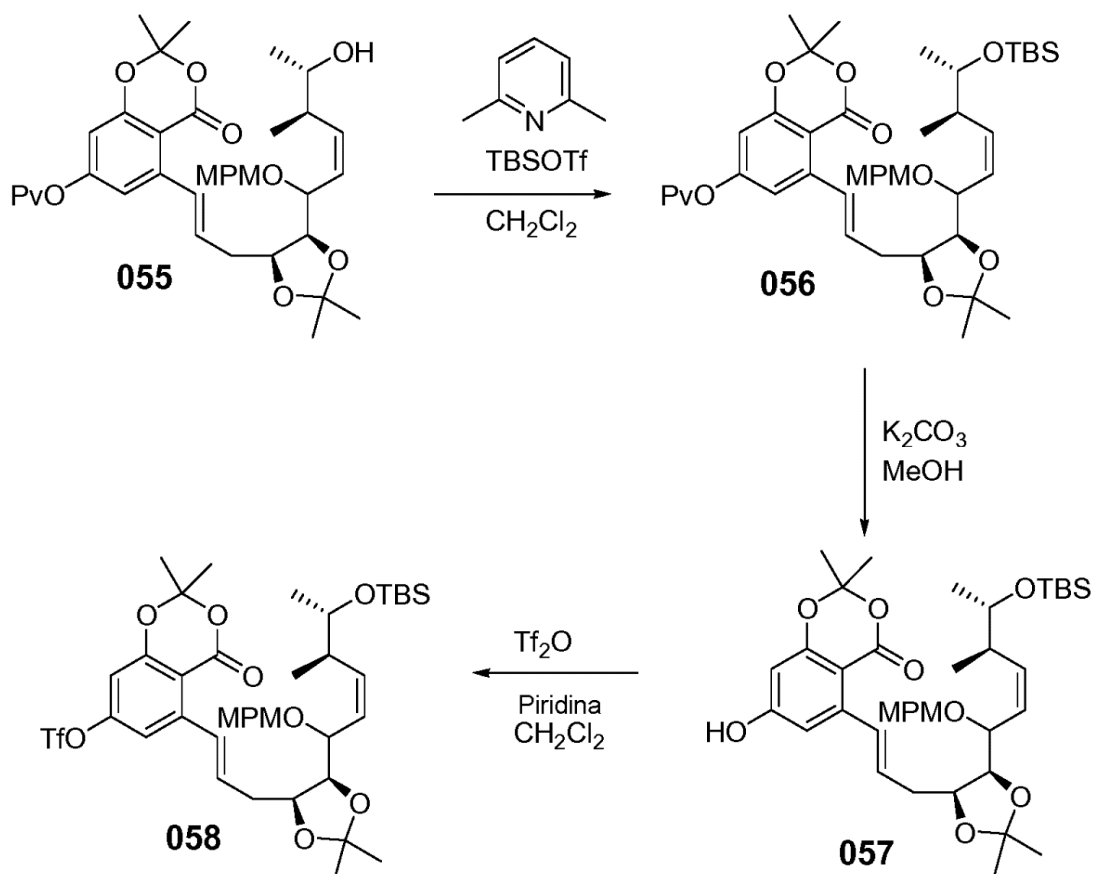
El compuesto **009** (200 mg, 0,00028 moles) se disolvió en cloruro de metileno (1,44 ml, 0,0225 moles). Se añadieron el diisopropilfosforamidito de dialilo (172 mg, 0,000702 moles), y trifluoroacetato de piridinio (136 mg, 0,000702 moles). La mezcla de reacción se agitó a 20-25°C. La reacción se enfrió hasta alrededor de 0-5°C, y se añadió H_2O_2 al 30% en agua (3:7, H_2O_2 :agua, 0,14 ml). Después de 15 min., la TLC (MTBE) mostró la desaparición del intermedio. A la reacción se añadió agua (1,98 ml, 0,1101 moles), y el producto se extrajo tres veces con MTBE. La fase orgánica se secó y después se concentró en un evaporador giratorio hasta una película incolora bruta. El producto, compuesto **049**, se purificó en una columna de 4 g de redi-sep eluyendo con 0-10% de acetona/DCM. Rendimiento: 242 mg (99%). La desprotección con DDQ de **049** fue la misma que en síntesis del compuesto **013**, produciendo 201 mg (97%) de compuesto **050**.

En un matraz de fondo redondo bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió compuesto **050** (100,5 mg, 0,134 mmoles) disuelto en tetrahidrofurano (4 ml), seguido de la adición de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (31 mg, 0,027 mmoles), silano, fenil- (99,0 μl , 0,000802 moles) y trifenilfosfina (42 mg, 0,00016 moles). La mezcla se agitó durante 60 minutos, y la reacción se monitorizó a intervalos de 15 minutos hasta que la TLC (1:1 Maigic) mostró que la reacción estaba terminada. El disolvente se eliminó bajo vacío. El residuo se disolvió en un sistema de disolventes 2:3:1 y se cargó en una resina DEAE en una columna de 1" de diámetro. La resina se aclaró con el sistema de disolventes 2:3:1 para eliminar todo el catalizador y los materiales no polares. Después de que el filtrado se volvió transparente, se usó acetato de amonio 0,04 M para continuar lavando la resina y eluir el producto, compuesto **051**. La concentración de acetato de amonio se incrementó hasta 0,1M para separar el producto restante de la resina. Las fracciones que contienen el producto se recogieron y se concentraron hasta un residuo; el matraz se colocó a

alto vacío y se calentó hasta 40°C para eliminar todas las trazas de acetato de amonio. Rendimiento: 94,3 mg (100%).

El resto del procedimiento para la síntesis del compuesto **054** fue similar al del compuesto análogo **013**, excepto que el tratamiento y la purificación para **054** se realizaron con la Resina DEAE según se muestra anteriormente para el compuesto **051**. RMN ^1H , RMN ^{31}P , y MS verificaron la estructura. El producto **054** se presentó en forma libre. Rendimiento 7,0 mg (30%); ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,15 (d, 3H, $J = 6,75$ Hz), 1,36 (d, 3H, $J = 5,9$ Hz), 2,10 (m, 2H), 3,3 (m, 2H), 3,45 (m, 1H), 4,01 (c, 2H, $J = 6$ Hz), 4,06 (m, 2H), 4,48 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 5,93 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 5,98 (m, 1H), 6,12 (m, 1H), 6,18 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 6,32 (s, 1H, $J = 12$ Hz), 6,87 (s, 1H, $J = 16$ Hz). ^{31}P RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 2,60 (s, 1P). MS m/e : (m^{-1}) 484

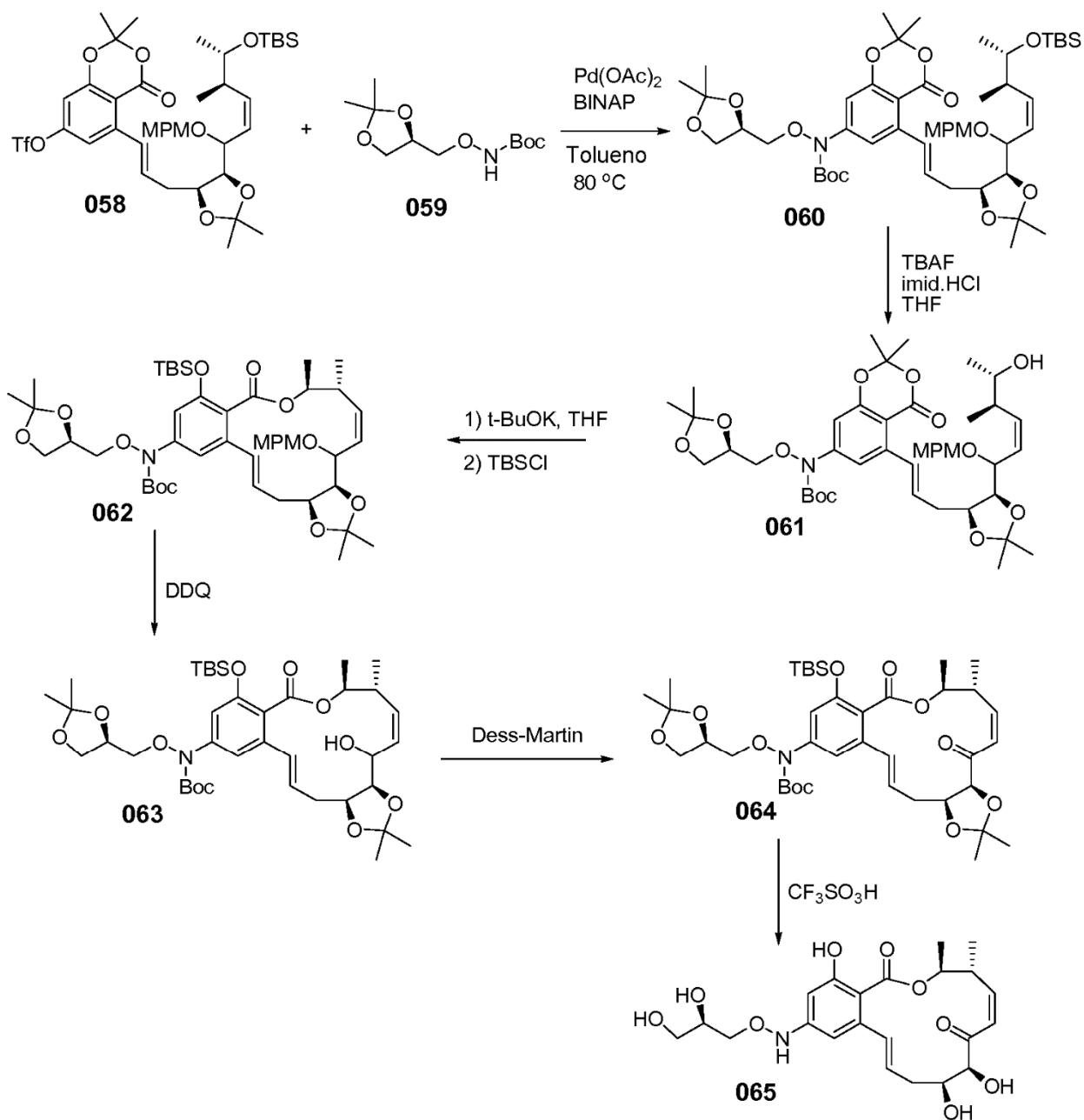
10 Compuesto 065:



El compuesto **055** se sintetizó de una forma similar a la síntesis del compuesto **006** mostrada anteriormente. A una disolución de **055** (5,3 g, 7,95 mmoles) y 2,6-lutidina (2,3 ml, 19,87 mmoles) se añadió TBSOTf (2,19 ml, 9,54 mmoles) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se paralizó con bicarbonato sódico acuoso, y el acuoso se extrajo con acetato de etilo. Los orgánicos se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 . La disolución seca se filtró y se concentró a vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre SiO_2 eluido con 5-10% de acetato de etilo en hexano dio 5,26 g de producto deseado, compuesto **056**.

A **056** (5,26 g, 6,73 mmoles) en metanol (100 ml) se añadió K_2CO_3 (1,86 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas y se concentró a vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre SiO_2 eluido con 10% de acetato de etilo en hexano dio 2,48 g de producto deseado **057**.

A **057** (2,48 g, 3,56 mmoles) y piridina (0,86 ml) en cloruro de metileno (20 ml) se añadió Tf_2O (0,72 ml) gota a gota a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La reacción se paralizó con NaHCO_3 acuoso. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y se secó con MgSO_4 . La disolución seca se filtró y se concentró a vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre SiO_2 eluido con 5-10% de acetato de etilo en hexano dio 2,77 g de producto deseado **058**.

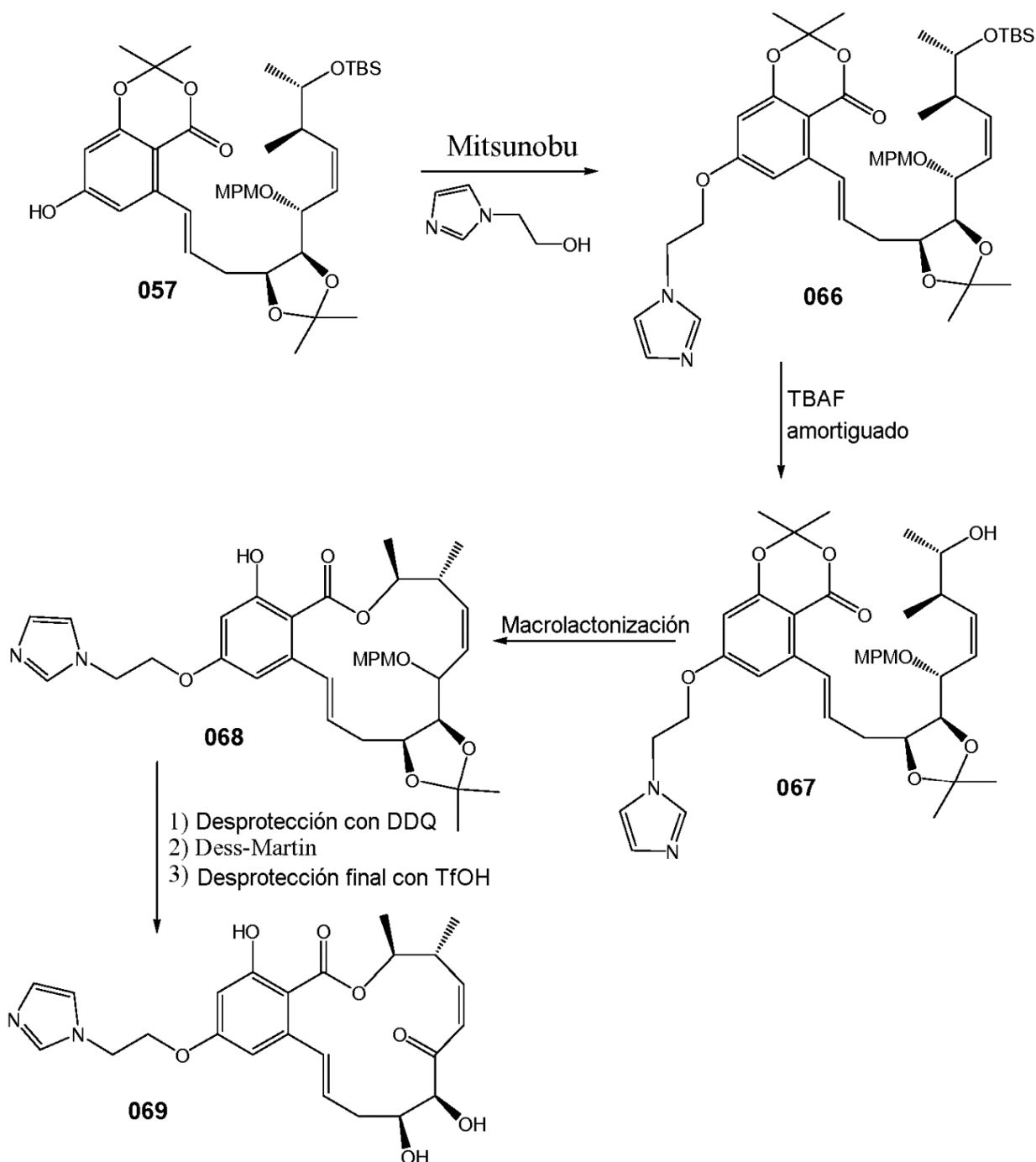


Se pesaron compuesto **058** (1,74 g, 2,1 mmoles), compuesto **059** (0,62 g) y (rac)-BINAP (196,1 mg) en un matraz de reacción de fondo redondo de 100 ml y se secaron azeotrópicamente con tolueno. Se pesaron $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (47,1 mg) y Cs_2CO_3 (821,1 mg) en una caja seca al matraz de reacción. El matraz se retiró de la caja seca, y se añadió tolueno desgasificado (20 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 80°C durante 15 horas y se concentró a vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre SiO_2 eluido con 5-10% de acetato de etilo en hexano dio 1,64 g de producto deseado **060**.

El TBAF tamponado se preparó disolviendo imidazol HCl (659,0 mg) en TBAF (1,0 M en THF, 12,6 ml). La disolución de **060** (1,67 g) en TBAF tamponado se calentó hasta 60°C y se agitó durante 60 horas. La reacción se paralizó mediante NH_4Cl acuoso. El acuoso se extrajo con éter. Los orgánicos se combinaron y se secaron con Na_2SO_4 . La disolución seca se filtró y se concentró a vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre SiO_2 eluido con 10-30% de acetato de etilo en hexano dio 0,80 g de producto deseado **061**.

A la disolución de $t\text{-BuOK}$ (1,31 ml, 1,0 M en THF) en THF (9 ml) se añadió compuesto **061** (710 mg, 0,87 mmoles) en THF (3 ml) lentamente a 0°C y después se aclaró con 2 ml de THF. Después de que la adición de material de partida estaba terminada, se añadió TBSCl (138,7 mg) en THF (2 ml) a 0°C . La reacción se paralizó en 20 min., y el acuoso se extrajo con AcOEt . Los orgánicos se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 . La disolución seca se filtró y se concentró a vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre SiO_2 eluido con 10% de acetato de etilo en hexano dio 401,3 mg de producto deseado, compuesto **062**.

- 5 A **062** (401,3 mg, 0,46 mmoles) en cloruro de metileno y agua (10 ml, mezcla 4:1) se añadió DDQ (128,0 mg) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se paralizó con Na_2SO_3 acuoso y NaHCO_3 . El material acuoso se extrajo con AcOEt. Los orgánicos se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 . La disolución seca se filtró y se concentró a vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre SiO_2 eluido con 10% de acetato de etilo en hexano dio 335,4 mg de producto deseado **063**.
- 10 A **063** (335,4 mg, 0,45 mmoles) y piridina (54,4 μl) en cloruro de metileno (8 ml) se añadió peryodinano de Dess-Martin (259,2 mg) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y se paralizó con NaHCO_3 acuoso. El material acuoso se extrajo con AcOEt. Los orgánicos se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 . La disolución seca se filtró y se concentró a vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre SiO_2 eluido con 10% de acetato de etilo en hexano dio 232,5 mg de producto deseado **064**.
- 15 A **064** (47,1 mg, 0,063 mmoles) en tolueno/agua (1 ml/0,035 ml) se añadió $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ (16,8 μl) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas y se calentó hasta la temperatura ambiente. Se añadió TfOH adicional (16,8 μl), y la reacción se paralizó en 5 minutos con NaHCO_3 acuoso saturado. El acuoso se extrajo con AcOEt. Los orgánicos se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 . La disolución seca se filtró y se concentró a vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre SiO_2 eluido con 10% metanol en cloruro de metileno dio 7,4 mg de producto deseado **065**. $^1\text{HRMN}$ (CD_3OD): 6,92, (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 6,36, (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,34 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 6,32 (d, $J = 15,2$ Hz), 6,13 (dd, $J = 11,6, 10,0$ Hz, 1H), 6,04-5,96 (m, 1H), 4,96-4,86 (m, 1H), 4,48 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 4,08-4,02 (m, 1H), 3,95-3,87 (m, 2H), 3,86-3,79 (m, 1H), 3,64-3,53 (m, 2H), 3,52-3,43 (m, 1H), 2,18-2,02 (m, 2H), 1,38 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,16 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H).
- 20 Compuesto 069 de Referencia:



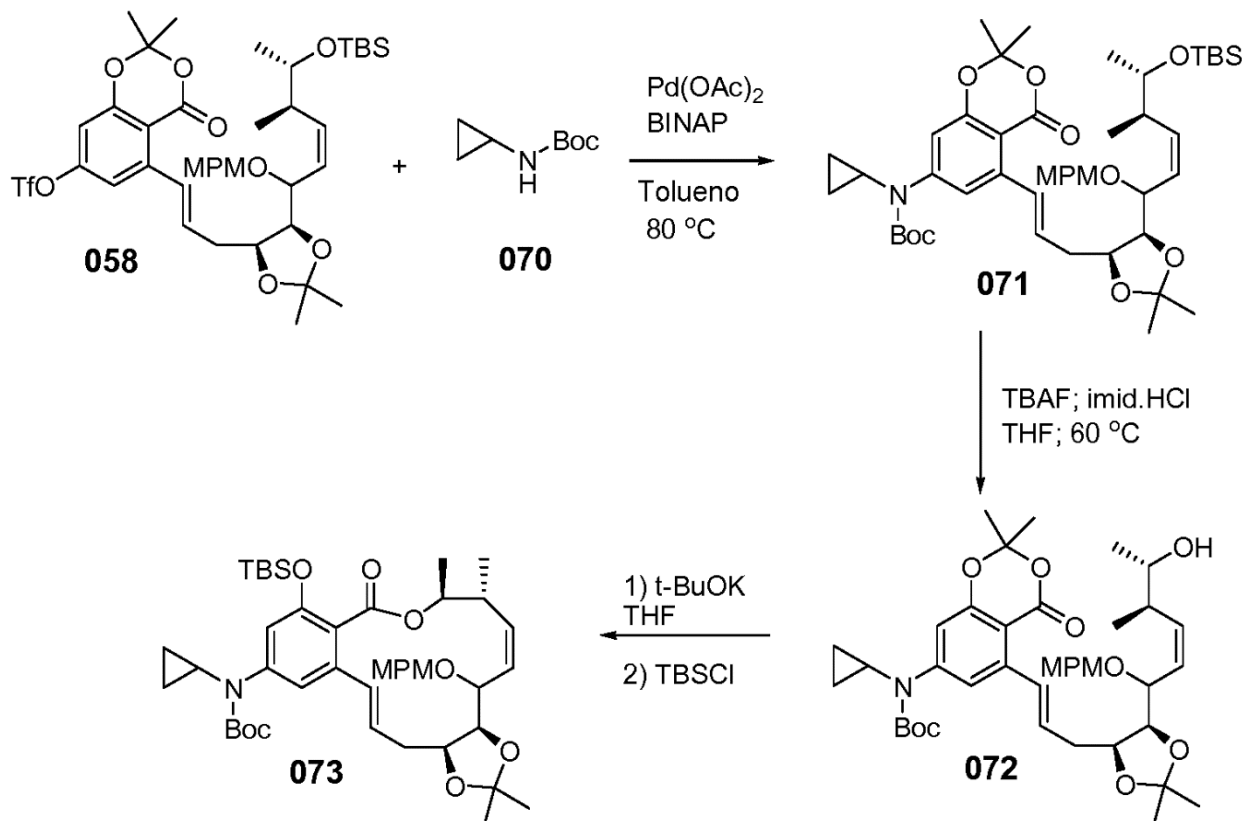
En un matraz de fondo redondo se añadió **057** (2,331 g, 0,003345 moles), trifenilfosfina (1,14 g, 0,00435 moles) y tetrahidrofurano (13,6 ml, 0,167 moles). La mezcla se enfrió hasta 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió un fragmento de imidazol etanol (0,450 g, 0,00401 moles), seguido de adición sobre azodicarboxilato de dietilo (0,685 ml, 0,00435 moles). La reacción se dejó calentar lentamente hasta la temperatura ambiente mientras se agita. Un ensayo de TLC reveló una mancha intensa de producto junto con algo de material de partida sin reaccionar. La reacción se enfrió hasta 0°C, y se añadieron 0,2 eq. adicionales de la amina, trifenilfosfina, y DEAD. El baño de hielo se eliminó, y la reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. Después de 30 min., la TLC mostró que la reacción estaba terminada y que todo material de partida se había consumido. Todo el disolvente se eliminó a alto vacío. El residuo se disolvió en MTBE, la mezcla se enfrió en un baño de hielo, y algo del fosfato de trifenilo se separó por filtración. El residuo se purificó en una columna de 40 g, usando 0-5% de MeOH/DCM. Las fracciones de producto que contienen el compuesto **066** se combinaron y se concentraron hasta un residuo. Rendimiento: 3,65 g(100%).

El grupo protector TBS se eliminó usando TBAF tamponado con hidrocloreto de imidazol, para un rendimiento total del compuesto **067** de ~2,0 g (90%).

El compuesto **068** se produjo a partir de **067** usando el mismo procedimiento como el usado en la síntesis del compuesto **007**. Combinando todos los lotes, el rendimiento total fue 467 mg (50%).

El compuesto intermedio **068** se desprotegió con DDQ, después se oxidó con reactivo de Dess-Martin y se desprotegió con TfOH para dar el producto, compuesto **069** (100 mg). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,19 (d, $J=7,2\text{Hz}$, 3H), 1,43 (d, $J=6,0\text{Hz}$, 3H), 2,10-2,25 (m, 2H), 3,58-3,65 (m, 1H), 4,00-4,03 (m, 1H), 4,22 (t, $J=5,2\text{Hz}$, 2H), 4,34 (t, $J=5,2\text{Hz}$, 2H), 4,50 (d, $J=2,4$, 1H), 4,88-4,95 (m, 1H), 5,96-6,03 (m, 1H), 6,14 (dd, $J=9,6$, 11,2Hz, 1H), 6,22 (d, $J=11,6$, 1H), 6,33 (d, $J=2,4\text{Hz}$, 1H), 6,37 (d, $J=2,8\text{Hz}$, 1H), 6,86 (d, $J=15,6\text{Hz}$, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 12,17 (s, 1H).

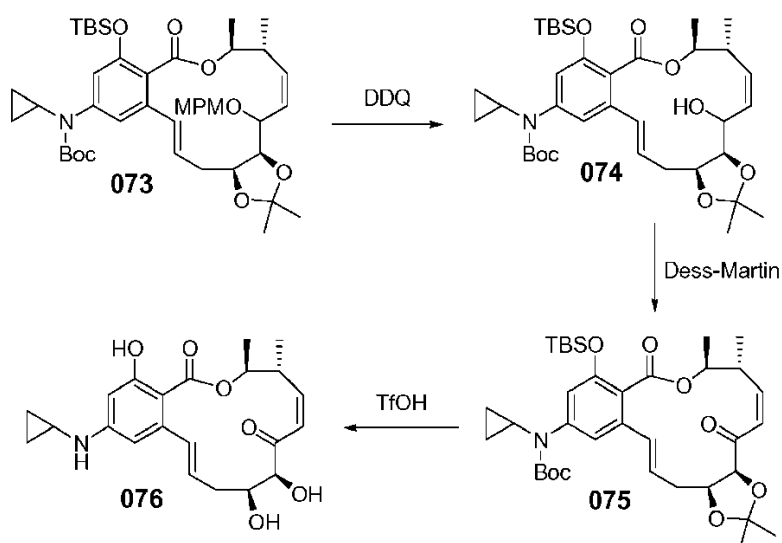
Compuesto 076:



Se pesaron el compuesto **058** según se sintetizó anteriormente (459,7 mg, 0,55 mmoles), el compuesto **070** (104,6 mg) y (rac)-BINAP (51,8 mg) en un matraz de reacción de fondo redondo de 25 ml y se secaron azeotrópicamente con tolueno. Se pesaron Pd(OAc)_2 (12,4 mg) y Cs_2CO_3 (216,8 mg) en una caja seca al matraz de reacción. El matraz se retiró de la caja seca, y se añadió tolueno desgasificado (3 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 80°C durante 60 horas y se concentró a vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre SiO_2 eluido con 5-10% de acetato de etilo en hexano dio 247,5 mg de producto deseado, compuesto **071**.

Se preparó TBAF tamponado disolviendo imidazol HCl (108,3 mg) en TBAF (1,0 M en THF, 2,1 ml). La disolución de **071** (247,5 mg, 0,3 mmoles) en TBAF tamponado se calentó hasta 60°C y se agitó durante 36 horas. La reacción se paralizó mediante NH_4Cl acuoso. El material acuoso se extrajo con éter. Los orgánicos se combinaron y se secaron con Na_2SO_4 . La disolución seca se filtró y se concentró a vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre SiO_2 eluido con 10-20% de acetato de etilo en hexano dio 116,6 mg de producto deseado, compuesto **072**.

A una disolución de t-BuOK (0,24 ml, 1,0 M en THF) en THF (2 ml) se añadió **072** (116,6 mg, 0,16 mmoles) en THF (1 ml) lentamente a 0°C y se aclaró con 2 ml de THF. Después de que la adición de material de partida estaba terminada, se añadió TBSCl (25,6 mg) en THF (2 ml) a 0°C . La reacción se paralizó en 20 min., y el material acuoso se extrajo con AcOEt. Los orgánicos se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 . La disolución seca se filtró y se concentró a vacío. La purificación del residuo mediante pTLC desarrollada con 30% de acetato de etilo en hexano dio 40,0 mg de producto deseado, compuesto **073**.

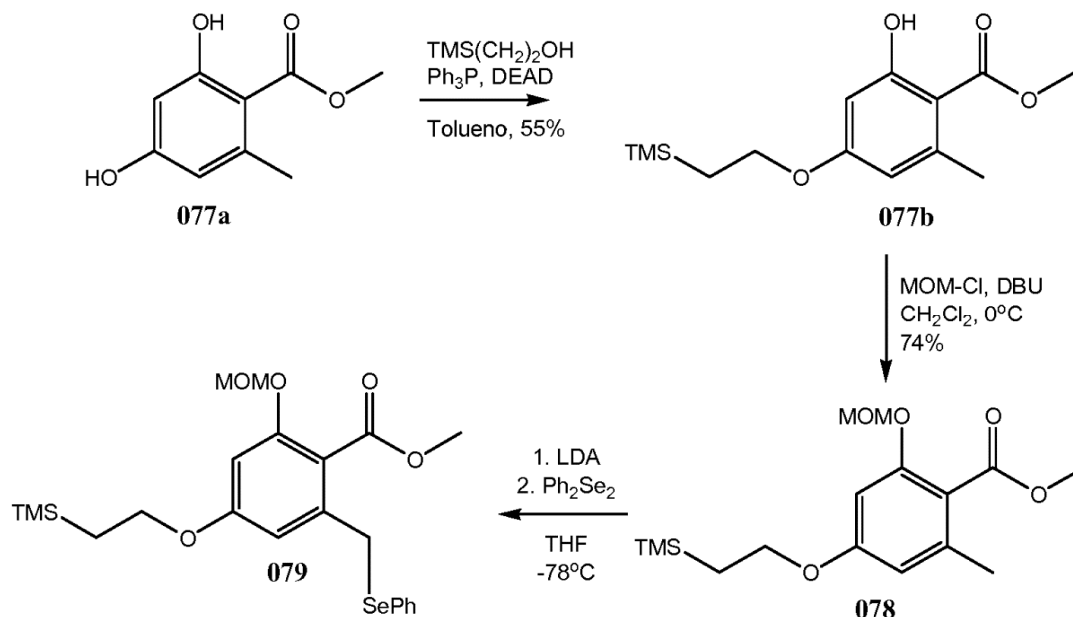


Al compuesto **073** (40,0 mg, 0,051 mmoles) en cloruro de metileno y agua (2 ml, mezcla 4:1) se añadió DDQ (14,2 mg) y se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se paralizó con Na_2SO_3 acuoso y NaHCO_3 . El acuoso se extrajo con AcOEt. Los orgánicos se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 . La disolución seca se filtró y se concentró a vacío. La purificación del residuo mediante pTLC desarrollada con 20% de acetato de etilo en hexano dio 25,0 mg de producto deseado, compuesto **074**.

Al compuesto **074** (25,0 mg, 0,038 mmoles) y piridina (6,1 μl) en cloruro de metileno (2 ml) se añadió peryodinano de Dess-Martin (31,0 mg) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 5 h y se paralizó con NaHCO_3 acuoso. El acuoso se extrajo con AcOEt. Los orgánicos se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 . La disolución seca se filtró y se concentró a vacío. La purificación del residuo mediante pTLC desarrollada con 30% de acetato de etilo en hexano dio 24,0 mg de producto deseado, compuesto **075**.

Al compuesto **075** (24,0 mg, 0,037 mmoles) en tolueno/agua (1 ml/0,035 ml) se añadió $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ (19,4 μl) a 0°C . La mezcla de reacción se agitó durante 10 min. y se calentó hasta la temperatura ambiente. La reacción se paralizó en 1 h con NaHCO_3 acuoso saturado. El material acuoso se extrajo con AcOEt. Los orgánicos se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 . La disolución seca se filtró y se concentró a vacío. La purificación del residuo mediante pTLC desarrollada con 10% de metanol en cloruro de metileno dio 2,4 mg de producto deseado, compuesto **076**. $^1\text{HRMN}$ (CDCl_3): 6,86 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 6,29 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,26-6,12 (m, 3H), 5,99-5,90 (m, 1H), 4,94-4,84 (m, 1H), 4,56-4,46 (m, 2H), 4,06-3,98 (m, 1H), 3,84 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 3,65-3,54 (m, 1H), 2,50-2,42 (m, 2H), 2,24-2,08 (m, 2H), 1,42 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 1,26 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 1,18 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,82-0,76 (m, 2H), 0,56-0,51 (m, 2H).

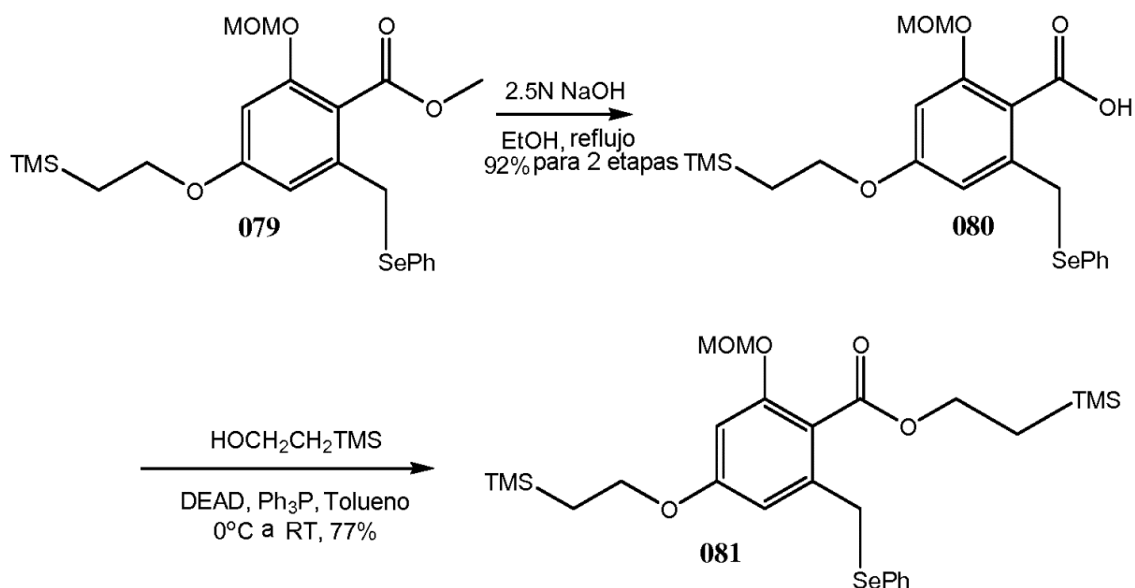
Compuesto 081:



Se añadió DEAD a una disolución de compuesto **077a**, Ph_3P y 2-TMS-etanol en tolueno a 0°C . La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de paralizarla con NaHCO_3 acuoso. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir **077b**.

5 Se añadió MOM-Cl (2,8 ml, 37 mmoles) a una disolución de **077b** (2,1 g, 7,4 mmoles) y DBU (7,1 ml, 48 mmoles) en 10 ml de CH_2Cl_2 a 0°C . La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos antes de que la fase orgánica se lavó con NaHCO_3 , se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar compuesto **078** (1,8 g, 5,5 mmoles) a partir de un tapón de gel de sílice con un rendimiento de 74%.

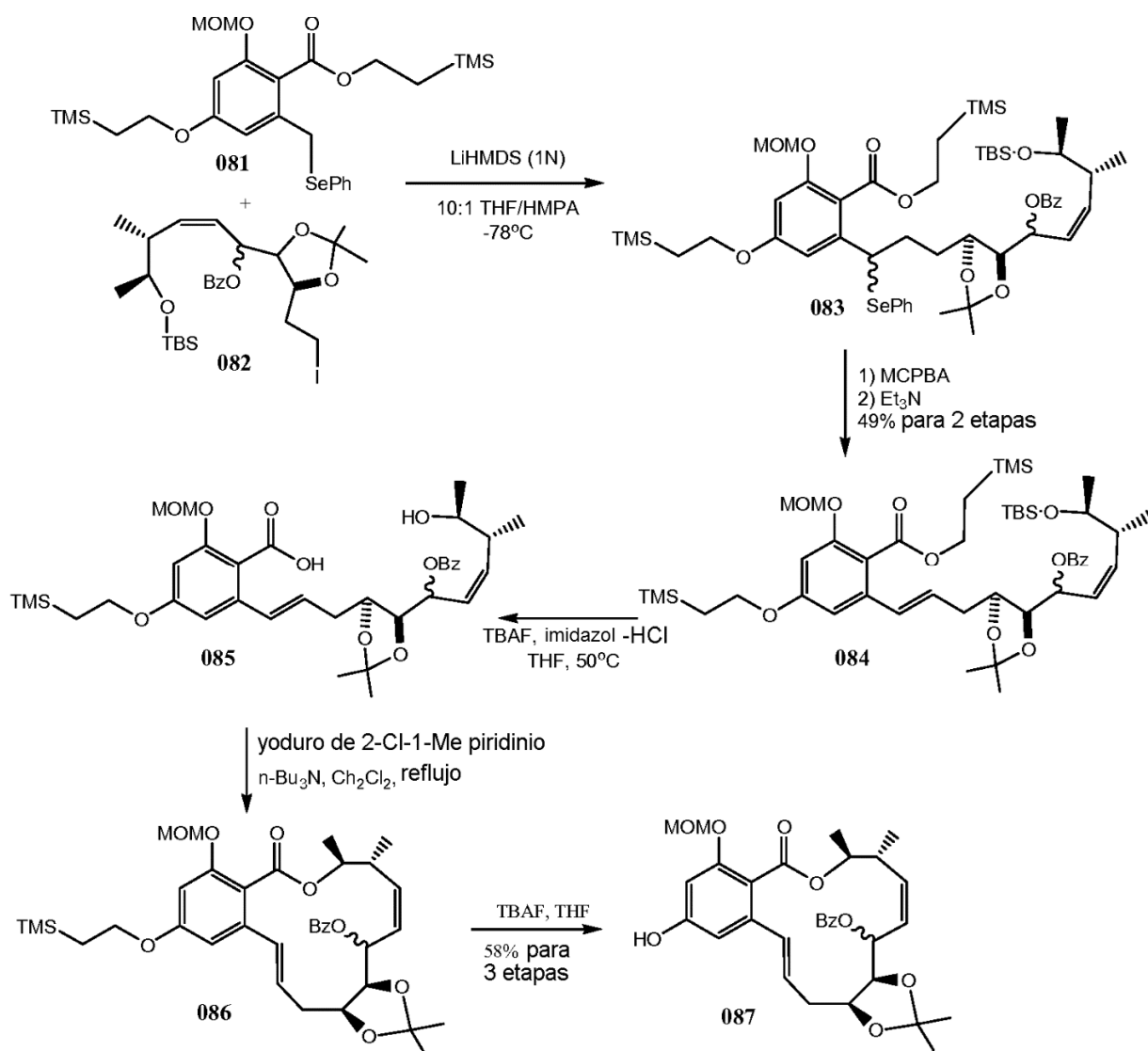
10 Se introdujo gota a gota n-BuLi 2,5 M en hexanos a la disolución agitada de diisopropilamina en THF a -5°C . La disolución se agitó a 0°C durante 30 minutos antes de enfriarla hasta -78°C . Se añadió compuesto **078** en THF al LDA enfriado lentamente de manera que la temperatura interna se mantuvo por debajo de -78°C . La mezcla se agitó a -78°C durante 45 minutos, y después se añadió lentamente $(\text{PhSe})_2$ en THF de manera que la temperatura interna se mantuvo por debajo de -60°C . La mezcla de reacción se agitó durante 40 minutos antes de paralizarla con NH_4Cl acuoso a -78°C . Se añadió EtOAc a la mezcla a temperatura ambiente. Tras separar, la capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró. Se usó 5% de EtOAc en tolueno para eluir **079** a partir de una columna de gel de sílice.



15 Se añadió NaOH 2,5 N a **079** en EtOH. La mezcla se puso a reflujo durante 12 horas antes de acidificarla y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró para producir **080** sólido. Se añadió DEAD a una disolución de **080**, Ph_3P y 2-TMS-etanol en tolueno a 0°C . La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de paralizarla con NaHCO_3 acuoso. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir compuesto **081**.

20

Compuesto 087:



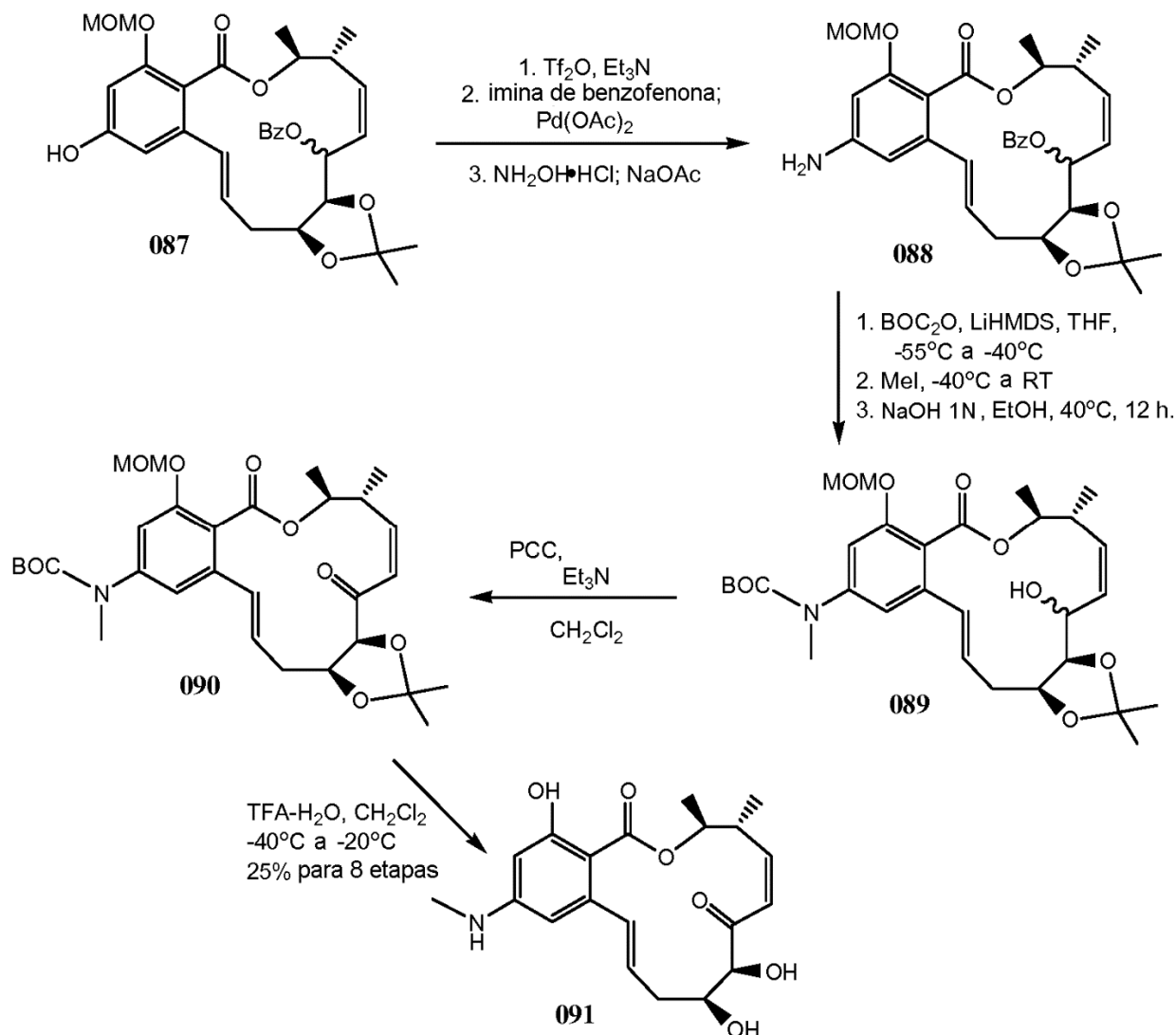
Se introdujo gota a gota LiHMDS en THF en una disolución fría (-78°C) de compuestos **081** y **082** en THF-HMPA 10:1. La temperatura interna se mantuvo por debajo de -70°C durante la adición. La mezcla se agitó a -78°C durante alrededor de 30 minutos antes de paralizarla con NH_4Cl acuoso, y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir **083** (1,9 g, 1,6 mmoles) con un rendimiento de 82%.

Se añadió *m*-CPBA (1,0 g, 4,2 mmoles) en tres porciones a una disolución fría (0°C) de **083** en CH_2Cl_2 . La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora antes de la adición de Et_3N . Después de que la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se paralizó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso y se diluyó con NaHCO_3 acuoso. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir compuesto **084**.

Se introdujo una disolución de TBAF tamponado con 0,33 equivalentes molares de imidazol-HCl en la disolución de **084** en THF. La mezcla se agitó a 50°C durante 12 horas antes de diluirla con Et_2O , y se lavó con NH_4Cl acuoso. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró para proporcionar **085** bruto, que se disolvió en CH_2Cl_2 y se añadió gota a gota a una mezcla a reflujo de yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio y $n\text{-Bu}_3\text{N}$ en CH_2Cl_2 . La mezcla se puso a reflujo durante 2 horas antes de diluirla con Et_2O , y se lavó con HCl 0,05 N, H_2O y NaHCO_3 . La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir compuesto **086**.

Se introdujo TBAF en THF (7,0 ml, 7,0 mmoles) en la disolución de **086** (0,87 g, 1,3 mmoles) en 7 ml de THF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas antes de diluirla con Et_2O , y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir compuesto **087** (0,43 g, 0,78 mmoles) con un rendimiento de 58% durante 3 etapas.

Compuesto 091:



Se añadió Tf_2O (0,42 mL, 2,5 mmoles) a una disolución de **087** (0,95 g, 1,7 mmoles) y Et_3N (0,58 ml, 4,2 mmoles) en 20 ml de CH_2Cl_2 a 0°C . La mezcla se agitó durante 10 min. antes de la adición de NaHCO_3 acuoso. La capa acuosa se extrajo dos veces con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se concentró y se pasó a través de un tapón corto de gel de sílice (20% de EtOAc/hex).

Al triflato así obtenido se añadió $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (19 mg, 0,08 mmoles), BINAP (64 mg, 0,10 mmoles) y Cs_2CO_3 (0,66 g, 2,0 mmoles) en una caja seca. Se añadieron benzofenona imina (0,32 ml, 1,9 mmoles) y 30 ml de tolueno bajo nitrógeno antes de que la mezcla se calentara a 90°C durante 14 h. La mezcla se diluyó entonces con EtOAc y salmuera. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró.

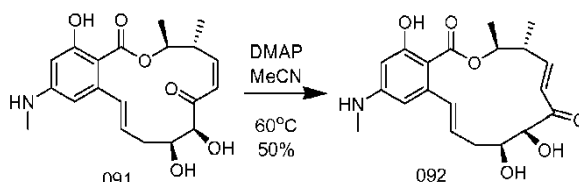
El material bruto resultante se disolvió en 8 ml de MeOH y 5 ml de THF antes de la adición de NaOAc (0,56 g, 6,8 mmoles) y $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (0,24 g, 3,4 mmoles) a temperatura ambiente. Después de 50 min., se añadieron EtOAc y salmuera. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se concentró y se purificó con gel de sílice (30 EtOAc/hex) para producir compuesto **088** cristalino (0,88 g, 1,6 mmoles).

Se añadió LiHMDS (1N en THF, 8,0 mmoles) lentamente a una disolución de **088** (0,88 g, 1,6 mmoles) en 16 ml de THF a -55 hasta -50°C . La mezcla se agitó a -45°C durante 5 min. antes de la adición de BOC_2O (0,38 ml, 1,8 mmoles). Después de que la mezcla se agitó a -40°C durante 30 min., se añadió MeI (0,60 ml, 9,6 mmoles). Después de 10 minutos, la mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se volvió a enfriar hasta -35°C , y se añadieron 72 ml de NaOH 1N y 48 ml de EtOH . Después de que se calentó a 45°C durante 12 horas, la mezcla se diluyó con 100 ml de agua y 150 ml de CH_2Cl_2 . La capa acuosa se extrajo dos veces con 50 ml de CH_2Cl_2 . La capa orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (30% de EtOAc/hex) para proporcionar gel incoloro **089** (0,58 g, 1,0 mmoles).

Una suspensión de compuesto **089** (0,40 g, 0,71 mmoles), PCC (0,46 g, 2,1 mmoles), tamices moleculares 4A (0,50 g), y celita (0,50 g) en 8 ML de CH₂Cl₂ se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h antes de la adición de Et₃N (0,29 ML, 2,1 mmoles). Después de 5 min., se añadieron 30 ml de Et₂O, y la mezcla se filtró. El filtrado se concentró y se pasó a través de un tapón corto de gel de sílice (75% de EtOAc/hex) para proporcionar **090** cristalino incoloro (0,35 g, 0,63 mmoles).

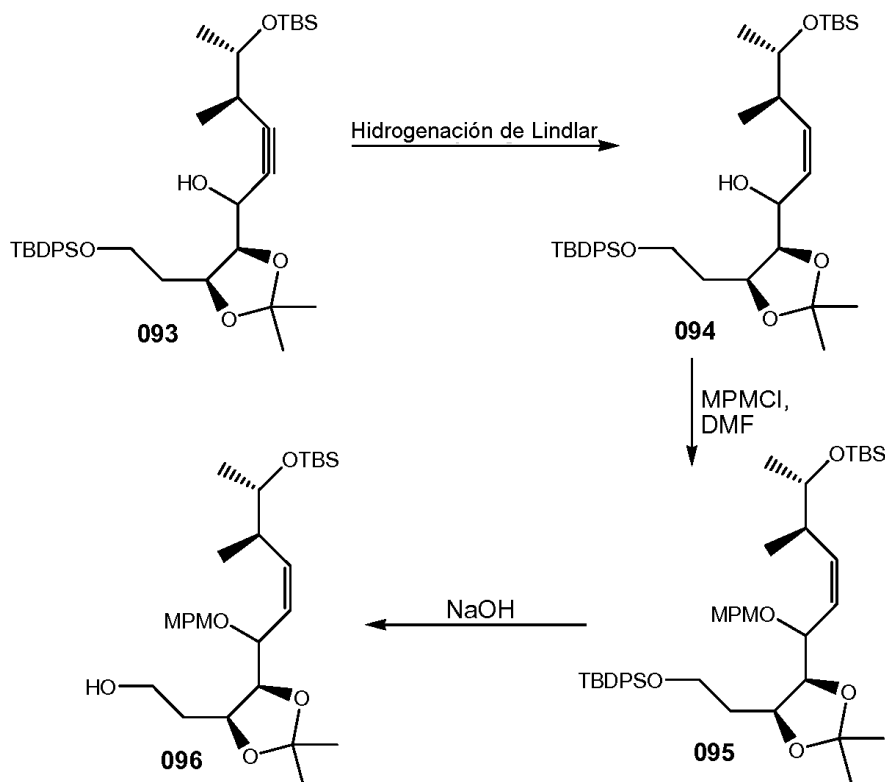
Se añadió TFA (5% de agua, 6 ml) lentamente a la disolución de compuesto **090** (0,35 g, 0,63 mmoles) en CH₂Cl₂ a -35°C. La mezcla se agitó a -20°C durante 1 hora antes de la adición de NaHCO₃ ac. saturado (pH ~ 8) y CH₂Cl₂. La capa acuosa se extrajo dos veces con CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (75% de EtOAc/hex) para producir compuesto **091** (124 mg, 0,33 mmoles) con un rendimiento global de 25% durante 8 etapas. RMN: ¹H-RMN δ (Benceno-d₆) 0,80 (d, J = 6,8 Hz, 3H, C4-CH₃), 1,02 (d, J = 6,0 Hz, 3H, C3-CH₃), 2,07 (d, J = 5,1 Hz, 3H, NCH₃), 2,11 (m, 2H, 10-CH₂), 2,26 (d, J = 11,3 Hz, 1H, C9-OH), 3,06 (m, 1H, NH), 3,44 (m, 1H, 4-CH), 3,82 (d, J = 5,1 Hz, 1H, C8-OH), 3,89 (ddt, J₁ = 11,3 Hz, J₂ = 2,8 Hz, J₃ = 7,0 Hz, 1H, 9-CH), 4,22 (dd, J₁ = 2,6 Hz, J₂ = 5,1 Hz, 1H, 8-CH), 4,67 (dc, J₁ = 6,0 Hz, J₂ = 10,4 Hz, 1H, 3-CH), 5,40 (dd, J₁ = 9,6 Hz, J₂ = 11,3 Hz, 1H, 5-CH), 5,48 (d, J = 11,3 Hz, 1H, 6-CH), 5,85 (d, J = 2,3 Hz, 1H, CH aromático), 6,00 (dt, J₁ = 15,2 Hz, J₂ = 7,5 Hz, 1H, 11-CH), 6,13 (d, J = 2,3 Hz, 1H, CH aromático), 6,98 (d, J = 15,4 Hz, 1H, 12-CH), 13,03 (s, 1H, fenol). MS: 398 (M⁺Na, 100%).

Compuesto 092 de Referencia:



A una disolución de compuesto **091** (16 mg) en CH₃CN se añadió DMAP (20 mg). La disolución se agitó entonces a 60°C durante 3 horas y después a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla bruta se purificó sobre gel de sílice, y se eluyó el producto deseado **092** (13 mg) con 60% de EtOAc/hexanos. ¹HRMN (Benceno-d₆): 6,79 (2H, dd, J₁=16,0 Hz, J₂=5,95 Hz); 6,09 (1H, d, J=2,3 Hz); 5,92 (1H, dd, J₁=16,0 Hz, J₂=1,4 Hz); 5,82 (1H, m); 5,81 (1H, d, J=2,3 Hz); 4,98 (1H, m); 4,42 (1H, m); 3,97 (1H, m); 3,80 (1H, d, J=5,7 Hz); 3,04 (1H, m); 2,37 (2H, m); 2,04 (3H, d, J=5,7 Hz); 2,04 (1H, m); 1,67 (1H, m); 0,86 (3H, d, J=7,1 Hz); 0,56 (3H, d, J=7,1 Hz). Obsérvese que las constantes de acoplamiento de los 2 hidrógenos olefinicos de la enona cambiaron de 11 Hz en **091** a 16 Hz en **092**.

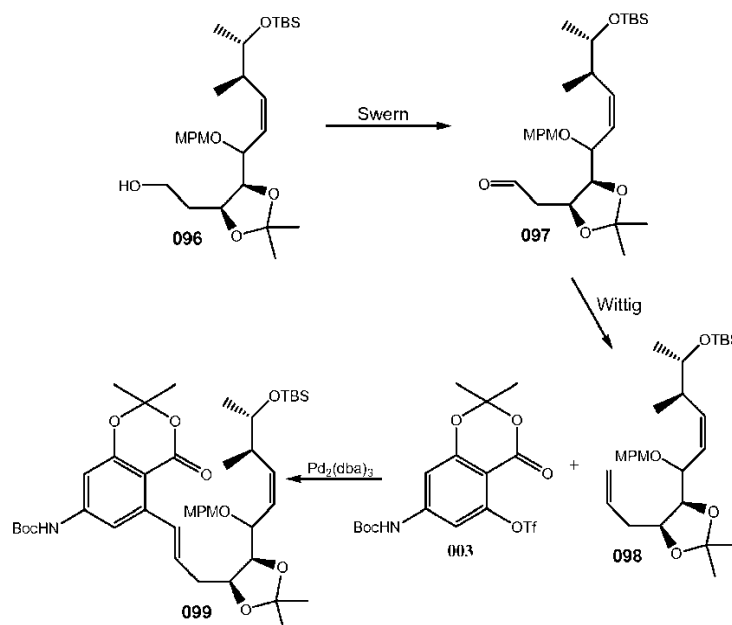
Compuesto 106:



A una disolución de **093** (165,9 g, 265 mmoles) en 2,65 l de hexanos, se añadieron quinolina (2,65 ml) y catalizador de Lindlar (28,2 g, 13,3 mmoles, 0,05 eq.). La mezcla se desgasificó repetidamente bajo vacío y se recargó con nitrógeno (3x) e hidrógeno (3x). El consumo de hidrógeno en el hidrogenador se ajustó a 0,114 moles, y la reacción se monitorizó mediante MS/RMN ^1H . Después de la reacción transcurriera toda la noche, la suspensión se filtró y se recargó con catalizador e hidrógeno. Después de 3 días, la reacción se filtró a través de celita. Los filtrados se concentraron y se purificaron sobre gel de sílice para dar 104 g de **094** como un aceite.

A una disolución de **094** (67,4 g, 107 mmoles), se añadieron lentamente con una bomba de jeringa durante 2 horas a 0°C MPMCl (21,9 ml, 161 mmoles, 1,5 eq.) y una disolución 1M de NaHMDS en THF (140 ml, 140 mmoles, 1,3 eq.). Después de que la mezcla se agitó durante 1,5 horas a 0°C, se paralizó con NH_4Cl saturado a 0°C y se calentó hasta la temperatura ambiente. La mezcla se extrajo tres veces con EtOAc, y los extractos se lavaron con agua y salmuera, y después se secaron y se concentraron. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice para dar **095** cuantitativamente.

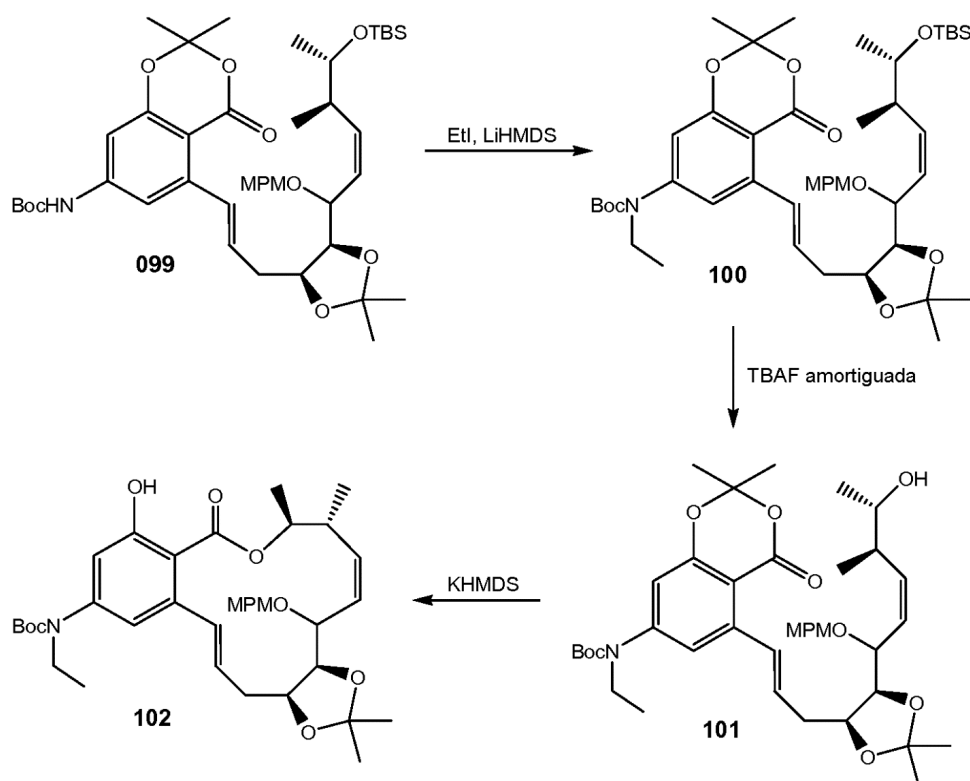
Se disolvió **095** (119,6 g, 160 mmoles) en una mezcla de 10% de NaOH en metanol (3,2 l, v/v) y 3,5 ml de agua. La reacción se calentó a 45°C durante 48 h. Después de enfriarla, se diluyó con 9 l de CH_2Cl_2 , se lavó dos veces con agua, una vez con NH_4Cl saturado, y una vez con salmuera, y después se secó y se concentró. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice con 10%-25-35% de EtOAc/hexanos para dar **096** (78 g, 96% de rendimiento).



A una disolución de $(\text{COCl})_2$ (25 ml, 295 mmoles, 2 eq.) en CH_2Cl_2 (870 ml), se añadió DMSO (41,85 ml, 590 mmoles, 4 eq.) lentamente a -78°C. Tras agitar durante 30 min. a -78°C, se añadió durante 45 minutos una disolución de **096** (75 g, 147,4 mmoles) en CH_2Cl_2 (160 ml). Después de que la mezcla se agitó a -78°C durante 45 min., se añadió Et_3N (82,2 ml, 590 mmoles, 4 eq.) a la misma temperatura. Después de que la reacción se agitó adicionalmente durante 30 min., se calentó hasta 0°C durante 1,5 h. La reacción se paralizó con 750 ml de NH_4Cl saturado y se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos se secaron y se concentraron. El producto bruto se resuspendió con 2,5 l de disolución 1:1 de EtOAc/hexanos, se lavó tres veces con agua y una vez con salmuera, y después se secó y se concentró. El producto bruto **097** se usó directamente para la etapa siguiente.

A una suspensión de $\text{Ph}_3\text{PCH}_3\text{Br}$ (115,8 ml, 324,3 mmoles, 2,2 eq.) en una mezcla de THF (870 ml) y DMSO (433,6 ml), se añadió *n*-BuLi (184,3 ml de una disolución 1,6 M, 294,8 mmoles, 2 eq.) a 0°C. Después de agitar durante 1 h, se añadió una disolución de **097** (74,7 g en 175 ml de THF, 147,4 mmoles) a 0°C. Después de 30 min., se calentó hasta la temperatura ambiente. Después de 2 horas, se paralizó con 1,1 l de NH_4Cl saturado y se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos se lavaron con agua y salmuera y después se secaron y se concentraron. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice con 5-10% de EtOAc/hexanos para dar 66,5 g de **098** como un aceite (89% de rendimiento).

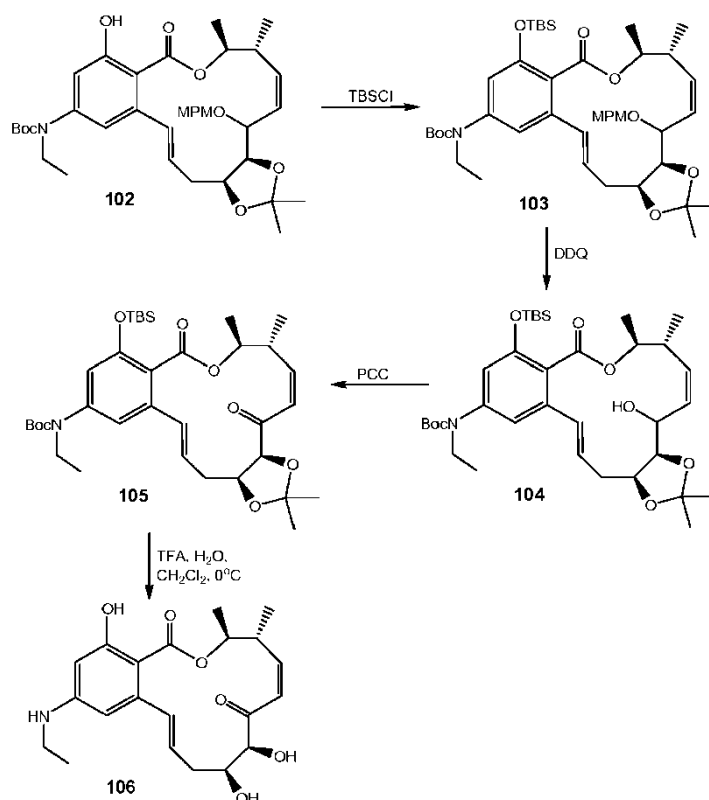
A una mezcla de **098** (2,5 g, 4,95 mmoles) y triflato de **003** (2,7 g, 6,4 mmoles, 1,3 eq.), se añadieron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1,36 g, 1,48 mmoles, 0,3 eq.) en la caja seca. Después de la mezcla se sacó de la caja seca, se suspendió en 8,3 ml de dioxano, y se añadió N-metil-N-diciclohexanoamina (2,1 ml, 9,9 mmoles, 2 eq.). La reacción se calentó a 100°C durante 12 horas con agitación vigorosa. Tras enfriar, se añadieron 6 g de celita, y se diluyó con EtOAc. La mezcla se filtró a través de un tapón de celita y se aclaró con EtOAc. Los filtrados se concentraron. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice con 10-20% de EtOAc/hexanos para dar 3 g de **099** puro (76% de rendimiento).



A una disolución de **099** (46,3 g, 58,16 mmoles) en DMPU (291 ml), se añadió LiHMDS (116 ml de una disolución 1M en THF, 116,3 mmoles, 2 eq.) a 0°C . Después de que la mezcla se agitó durante 40 minutos a la misma temperatura, se añadió EtI (27,9 ml, 349 mmoles, 6 eq.). Después de 5 minutos, la mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente. Después de que la mezcla se agitó durante 3 horas, se paralizó con 1 l de NH_4Cl sat. a 0°C . La mezcla se extrajo con MTBE/hexanos (1:1). Los extractos se lavaron con salmuera, y después se secaron y se concentraron. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice con 15-20% de EtOAc /hexanos para dar 40 g de producto deseado, **100** (84% de rendimiento).

A una disolución de **100** (48 g, 58,2 mmoles) en 230 ml, se añadió una disolución de TBAF (407 ml de una disolución 1M, 407 mmoles, 7 eq.) e imidazol.HCl (21,3 g, 203,9 mmoles, 3,5 eq.). La reacción se calentó a 60°C durante 72 horas. Después de que la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se paralizó con NH_4Cl saturado y se extrajo tres veces con éter. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera, y después se secaron y se concentraron. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice con 20-30% de EtOAc /hexanos para dar 31,4 g (76% de rendimiento) de **101**.

A una disolución de **101** (20,3 g, 28,6 g) en 3 l de THF, se añadió una disolución 0,5M de KHMDS (60 ml, 30 mmoles, 1,05 eq.) lentamente mediante una bomba de jeringa durante 120 minutos. Después de que la mezcla se agitó durante 5 minutos, se paralizó con 1,5 l de NH_4Cl sat.. La mezcla se extrajo tres veces con éter. Los extractos se lavaron con salmuera, y después se secaron y se concentraron. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice con 10-20%-50% de EtOAc /hexanos para dar 14,2 g de **102** (76% de rendimiento).



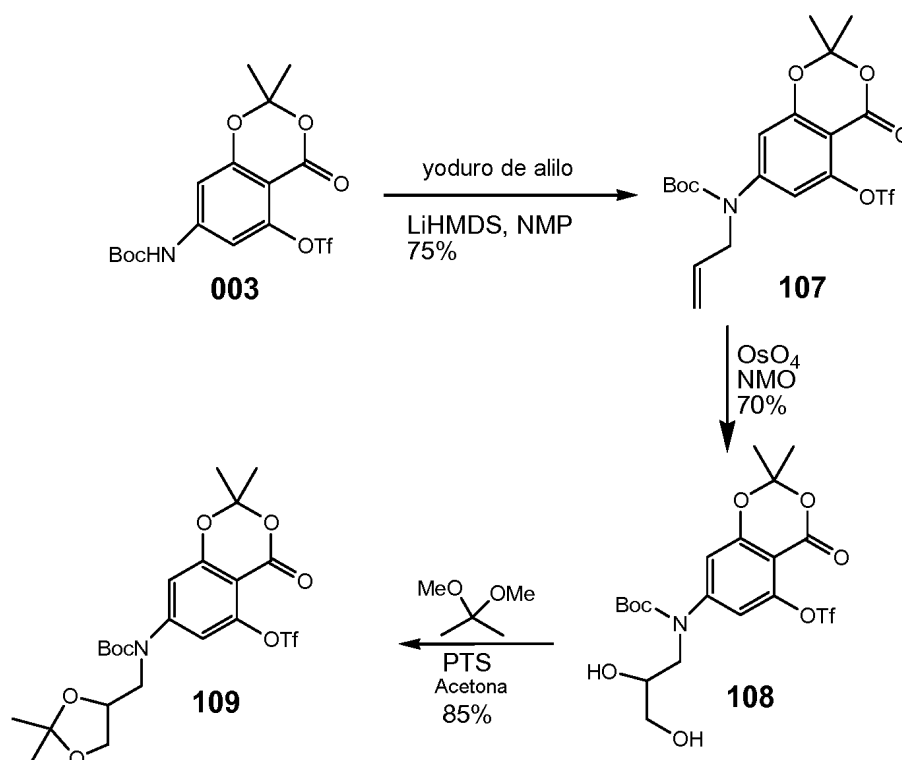
A una disolución de **102** (19 g, 29,15 mmoles) en DMF (194 ml), se añadieron imidazol (4 g, 58,3 mmoles, 2 eq.) y TBSCl (5,27 g, 35 mmoles, 1,2 eq.). Después de que la mezcla se agitó toda la noche, se paralizó con una disolución saturada de NaHCO_3 y agua. La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y después se secó y se concentró. El producto bruto se purificó sobre una columna en gel de sílice para dar 22 g (99% de rendimiento) de **103**.

A una disolución de **103** (22 g, 28,7 mmoles) en una mezcla de CH_2Cl_2 (230 ml) y H_2O (57,4 ml), se añadió DDQ (9,78 g, 43 mmoles, 1,5 eq.) a 0°C . Después de que la mezcla se agitó durante 2 horas, se paralizó con 1 l de una mezcla 1:1 de NaHCO_3 acuoso saturado y 10% de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso. La mezcla se extrajo tres veces, cada una con de éter. Los extractos se lavaron con salmuera, y después se secaron y se concentraron. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice para dar 18,1 g de **104**.

A una disolución de **104** (18 g, 27,9 mmoles) en 279 ml de CH_2Cl_2 , se añadieron tamices moleculares 4Å secos (18 g) y PCC (18 g). Después de que la mezcla se agitó durante 90 min., se paralizó con Et_3N (19,45 ml). La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de celita, y el tapón se aclaró con 75% de EtOAc en hexanos (900 ml). Los filtrados se concentraron. El producto bruto se purificó sobre una columna gel de sílice con 10-15-20% de EtOAc/hexanos para dar 14,6 g (81%) de **105**.

En un matraz de 2 l se disolvió **105** (8,5 g, 13,2 mmoles) en CH_2Cl_2 (82,5 ml), y la mezcla se enfrió hasta 0°C . Se añadió lentamente (~30 min.) una disolución de 5% de $\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$ (4,1/78,1 ml), y la mezcla se agitó a 0°C durante 14,5 horas. La reacción se monitorizó mediante TLC. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 a 0°C . La reacción se paralizó entonces con una disolución de NaHCO_3 en agua (~1,2 eq. comparado con TFA). La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se extrajo tres veces con CH_2Cl_2 , se secó con Na_2SO_4 . La disolución se filtró entonces y se concentró. La cromatografía sobre Gel de Si, 50-60-75% de EtOAc/hexano dio **106**: 4,8 g, 93% de rendimiento. RMN: ^1H -RMN δ (Benceno- d_6) 0,65 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, NCH_2CH_3), 0,81 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H, C4-CH_3), 1,03 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H, C3-CH_3), 2,12 (m, 2H, 10- CH_2), 2,35 (d, $J = 10,9$ Hz, 1H, C9-OH), 2,52 (dt, $J_1 = 5,3$ Hz, $J_2 = 7,2$ Hz, 2H, NCH_2CH_3), 3,22 (t, $J = 5,1$ Hz, 1H, NH), 3,44 (m, 1H, 4-CH), 3,89 (m, 2H, 9-CH y C8-OH), 4,24 (dd, $J_1 = 2,4$ Hz, $J_2 = 4,8$ Hz, 1H, 8-CH), 4,67 (dc, $J_1 = 6,0$ Hz, $J_2 = 10,4$ Hz, 1H, 3-CH), 5,40 (dd, $J_1 = 9,7$ Hz, $J_2 = 11,4$ Hz, 1H, 5-CH), 5,49 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H, 6-CH), 5,84 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H, CH aromático), 6,01 (m, 1H, 11-CH), 6,17 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H, CH aromático), 6,97 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H, 12-CH), 13,05 (s, 1H, fenol).

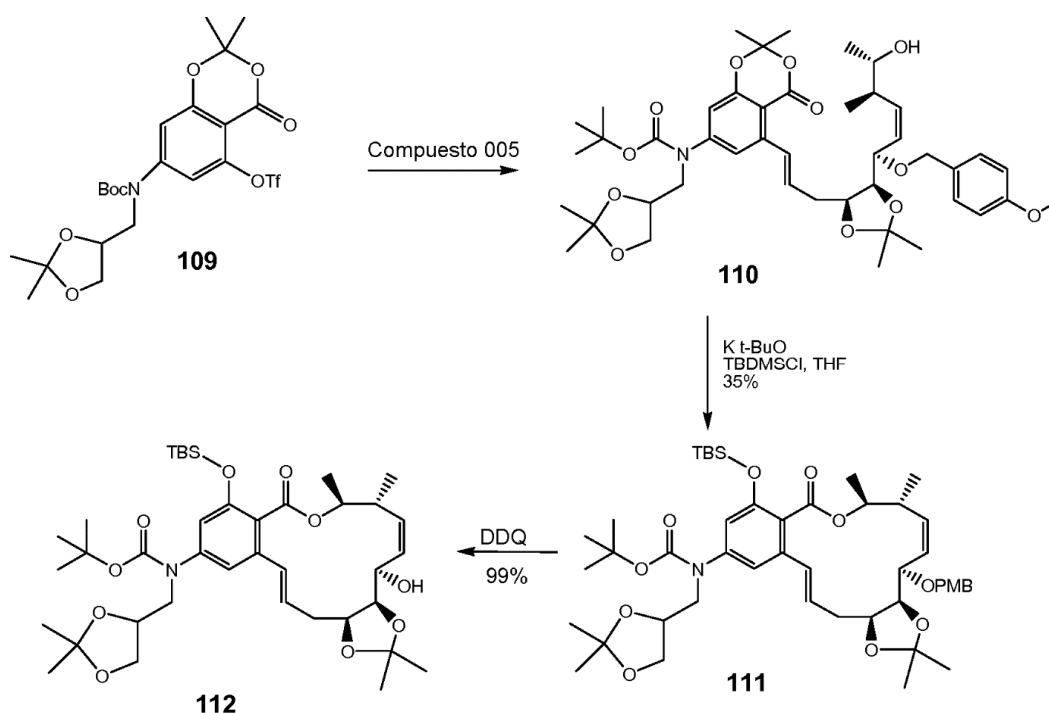
Compuesto 114:



A una disolución de **003** (2,914 g, 6,60 mmoles) en 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (20,0 ml, 0,166 moles) a 0 hasta -5°C se añadió hexametildisilaziduro de litio (8,0 ml, 1,0M en THF). Después de que la mezcla de reacción se agitó en frío durante 30 minutos, a la disolución se añadió 3-yodo-1-propeno (0,74 ml, 7,9 mmoles). La disolución resultante se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con éter, se añadieron 10,0 ml de HCl 1,0N, se extrajo con éter. La disolución etérea combinada se lavó con bicarbonato saturado (30 ml), y salmuera (20 ml), y se secó con MgSO_4 . La purificación mediante cromatografía con 10, 15% de EtOAc/hexano dio el compuesto **107** (2,4 g, 75%) como un sólido blanco.

A una disolución de compuesto **107** en *t*-BuOH:THF:agua (100,0 ml, *t*-BuOH:THF:agua =10:3:1) a temperatura ambiente se añadió N-óxido de N-metilmorfolina (0,79 g, 6,7 mmoles) y tetraóxido de osmio (1,70 g, 0,167 mmoles). Después de que la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas, la reacción progresó lentamente. A la mezcla de reacción se añadió tetraóxido de osmio adicional (4,71 g, 0,463 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (250 ml), y se añadió tiosulfato de sodio (10%, 150 ml). La mezcla de reacción se extrajo el acuoso con EtOAc (2x250 ml), se secó y se concentró. La evaporación del disolvente dio el compuesto **108** (1,8 g, 70%).

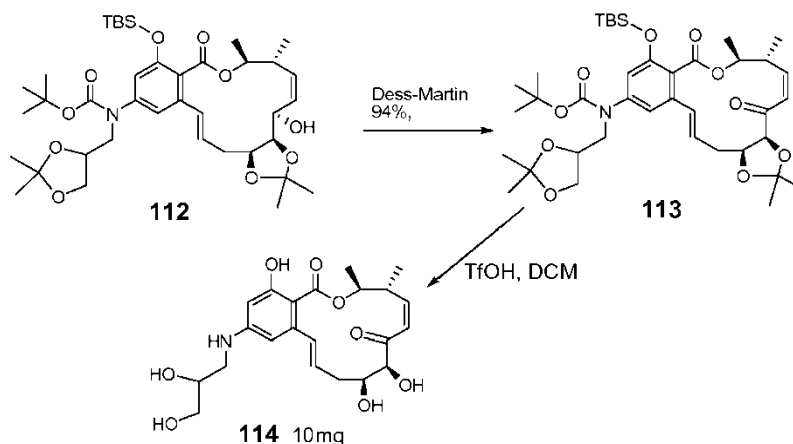
A una disolución de **108** en acetona (20 ml) se añadió 2,2-dimetoxipropano (2,0 ml, 0,016 moles) y PTS (110 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó entonces con EtOAc (50 ml), se lavó con 5% de NaOH (40 ml). El acuoso se extrajo con EtOAc (3x50 ml). El disolvente orgánico combinado se concentró. La purificación mediante cromatografía (20-30% de EtOAc/hexano) dio el compuesto **109** (1,63 g, 84%) como un aceite.



A un matraz de 10 ml se añadió compuesto **005** (0,9624 g, 0,002464 moles) y **109** (1,45 g, 0,00261 moles), la mezcla se secó a alto vacío. A la mezcla se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,677 g, 0,000739 moles), y N-metilpirrolidinona (2,50 ml, 0,0259 moles) y N-ciclohexil-N-metil-ciclohexanamina (1,06 ml, 0,00493 moles). La mezcla de reacción se agitó a 80°C toda la noche. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se diluyó con TBME. La disolución orgánica se lavó con HCl 1N, salmuera, y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía (20% de EtOAc/hexano) dio el compuesto **110** (1,73 g, 88%).

A una disolución de terc-butoxido de potasio 1,0M (3,2 ml, 3,2 mmoles) en THF (10,0 ml) en un matraz de fondo redondo de 50 ml a 0°C se añadió una disolución de compuesto **110** (1,72 g, 2,16 mmoles) en THF (5,0 ml) vía una bomba de jeringa. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos después de la adición de compuesto **110** y se paralizó con cloruro de terc-butildimetilsililo (490 mg, 0,0032 moles) en THF (5,0 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La purificación mediante cromatografía (20% de EtOAc/hexano) dio el compuesto **111** (0,64 g, 35%).

A una disolución de **111** (0,65 g, 0,00076 moles) en DCM (8,0 ml) a 0°C se añadió agua (2,0 ml) y 2,3-dicloro-5,6-dicianohidroquinona (0,245 g, 0,00106 moles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de comprobar mediante TLC (30% de EtOAc/hexano), la reacción se paralizó con tiosulfato de sodio en bicarbonato saturado. La mezcla de reacción se extrajo con TBME, se secó y se concentró. La purificación mediante cromatografía (20% - 40% de EtOAc/hexano) dio el compuesto **112** (0,557 g, 100%).

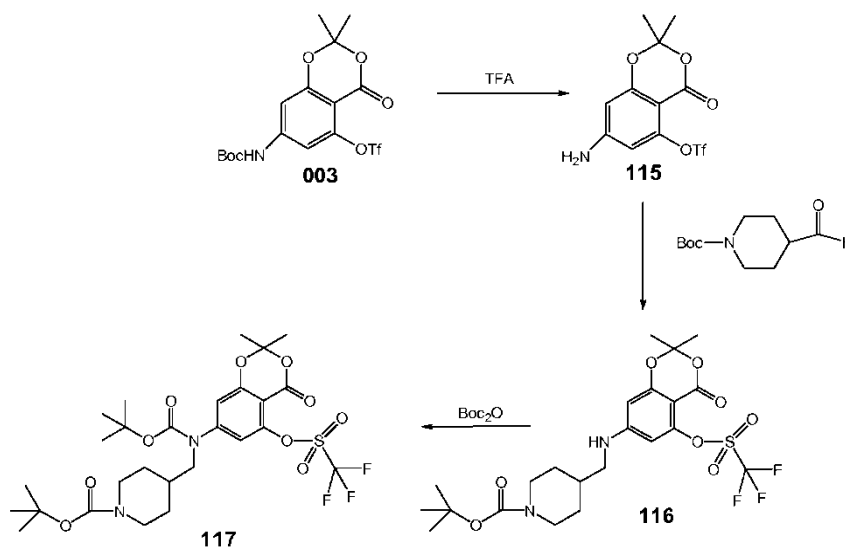


A una disolución de compuesto **112** (111,2 mg, 0,0001519 moles) en DCM (1,0 ml) se añadió piridina (18 µl, 0,00023 moles) y peryodinano de Dess-Martin (0,077 g, 0,00018 moles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 0°C, todavía se detectó algo de material de partida mediante TLC. La mezcla de reacción se dejó calentar

entonces hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó entonces con 30% de EtOAc/hexano, la disolución resultante se filtró a través de un tapón de silicio, y se lavó con 30% de EtOAc/hexano. La purificación mediante cromatografía (30% de EtOAc/hexano) dio el compuesto **113** (103,8 mg, 94%).

- 5 A una disolución de **113** (101,5 mg, 0,0001390 moles) en DCM (1,0 ml) se añadió agua (20 microlitros) y ácido trifluorometanosulfónico (61,5 μ l, 0,000695 moles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos a 0°C, y se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante otros 30 minutos. La mezcla de reacción se paralizó con bicarbonato sódico saturado, y se extrajo con DCM. La purificación mediante cromatografía (5% de MeOH/DCM) dio el compuesto **114** (42,0 mg, 69,4%). ¹HRMN (CD₃OD): 6,86 (*d*, *J* = 15,6 Hz, 1H), 6,30 (*d*, *J* = 11,6 Hz, 1H), 6,10-6,18 (*m*, 2H), 5,93-6,00 (*m*, 2H), 4,47 (*d*, *J* = 2,0 Hz 1H), 4,04 (*t*, *J* = 2,8 Hz, 1H), 3,78 (*m*, 1H), 3,55 (*m*, 2H), 3,43 (*m*, 1H), 3,30 (*m*, 3H), 3,08 (*m*, 1H), 2,08 (*m*, 2H), 1,35 (*d*, *J* = 5,6 Hz, 3H), 1,14 (*d*, *J* = 7,2 Hz, 3H). Masa observada 457,95.

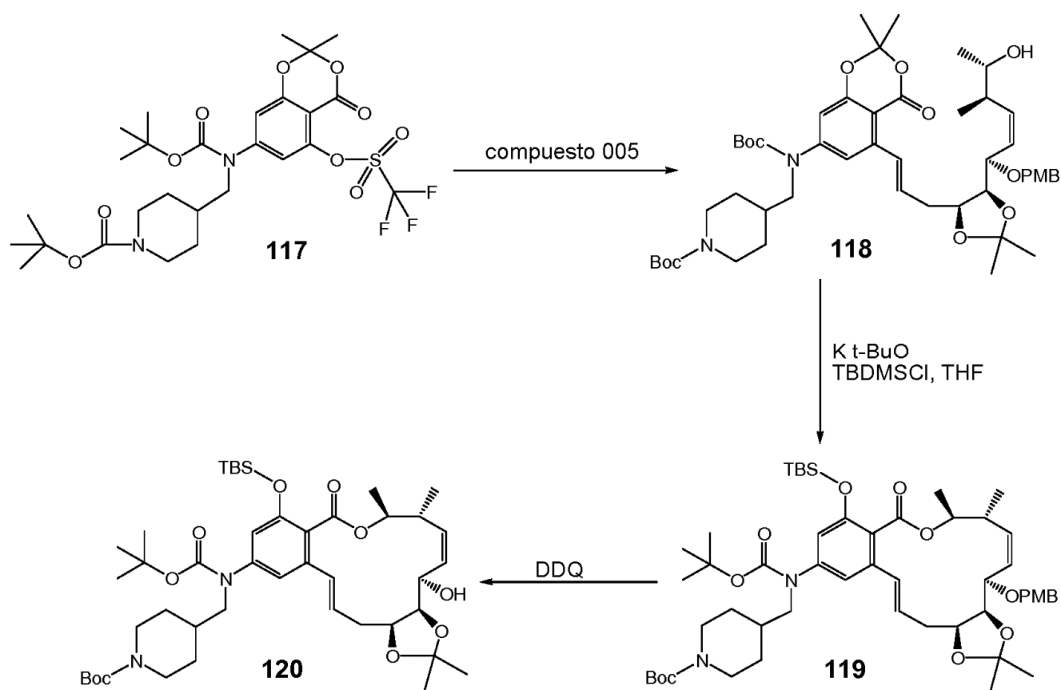
Compuesto 122:



- 15 Se añadieron trietilsilano (510 μ l, 0,0032 moles) y ácido trifluoroacético (75 μ l, 0,97 mmoles) a una disolución de **003** (176 mg, 0,399 mmoles) en DCM (3,0 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora, todavía quedaba un montón de material de partida después de comprobar mediante TLC (30% de EtOAc/hex). La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente toda la noche. No hubo mucho progreso mediante comprobación TLC. A la mezcla de reacción se añadió TFA adicional (1,0 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. No había material de partida mediante TLC. La mezcla de reacción se vertió en bicarbonato saturado, se extrajo con EtOAc (3x20 ml). La capa orgánica combinada se secó y se filtró. La mezcla se concentró y se purificó sobre TLC preparativa (30% de EtOAc/hexano) dio el compuesto **115** (0,107 g, 79%).

- 25 Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,57 g, 0,0027 moles) a una disolución de piperadin-1-carboxilato de *N*-*tert*-butoxicarbonilo (448,1 mg, 0,002101 moles), compuesto **115** (348,0 mg, 0,001020 moles), y ácido acético (1300 μ l, 0,023 moles) en THF (10,0 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró entonces sin tratamiento acuoso. La purificación usando TLC preparativa (35% de EtOAc/hexano) dio el compuesto **116** (0,4164 g, 76%).

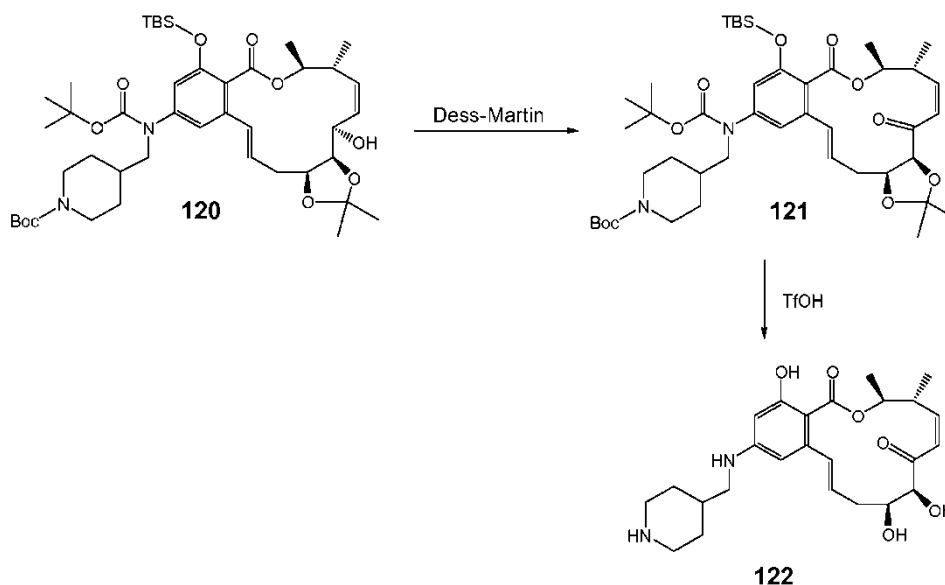
- 30 Se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (0,0251 g, 0,000115 moles) a una disolución de compuesto **116** (31,0 mg, 0,0000576 moles) en DCM (1,0 ml). A la mezcla de reacción se añadió 4-dimetilaminopiridina (0,00703 g, 0,0000576 moles) y trietilamina (8,02 μ l, 0,0000576 moles). La mezcla de reacción se agitó entonces a temperatura ambiente toda la noche. La purificación mediante TLC preparativa (30% de EtOAc/hexano) dio el compuesto **117** (16,4 mg, 45%).



Se combinaron el compuesto **117** (0,3916 g, 0,0006132 moles) y **005** (0,2422 g, 0,0006202 moles) en un matraz de reacción y se secaron a alto vacío. Se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,17 g, 0,00019 moles) a la mezcla anterior en una caja seca. Se añadieron N-metilpirrolidinona (2,0 ml, 0,021 moles) y ciclohexanamina, N-ciclohexil-N-metil- (268 μ l, 0,00125 moles) al matraz de reacción. La mezcla de reacción se agitó a 80°C en un baño de aceite durante 20 horas. La mezcla se diluyó con MTBE, y se lavó con ácido clorhídrico 1,0 M. El acuoso se extrajo con MTBE y se concentró. La purificación mediante cromatografía (20-40% de EtOAc/hexano) dio el compuesto **118** (0,373 g, 69%).

Se añadió compuesto **118** (0,37 g, 0,00042 moles) en THF (7,2 ml) a una disolución de terc-butoxido de potasio en tetrahydrofurano (0,716 ml, 1,00M) en tetrahydrofurano (7,20 ml, 0,0888 moles) a 0°C durante 5 minutos. No se observó material de partida (TLC, 30% de EtOAc/hexano) después que de la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. La reacción se paralizó con cloruro de terc-butildimetilsililo (0,108 g, 0,000716 moles) en THF (1,0 ml) a 0°C y se agitó durante 10 minutos. La purificación mediante cromatografía (20% de EtOAc/hexano) dio el compuesto **119** (0,182 g, 46%).

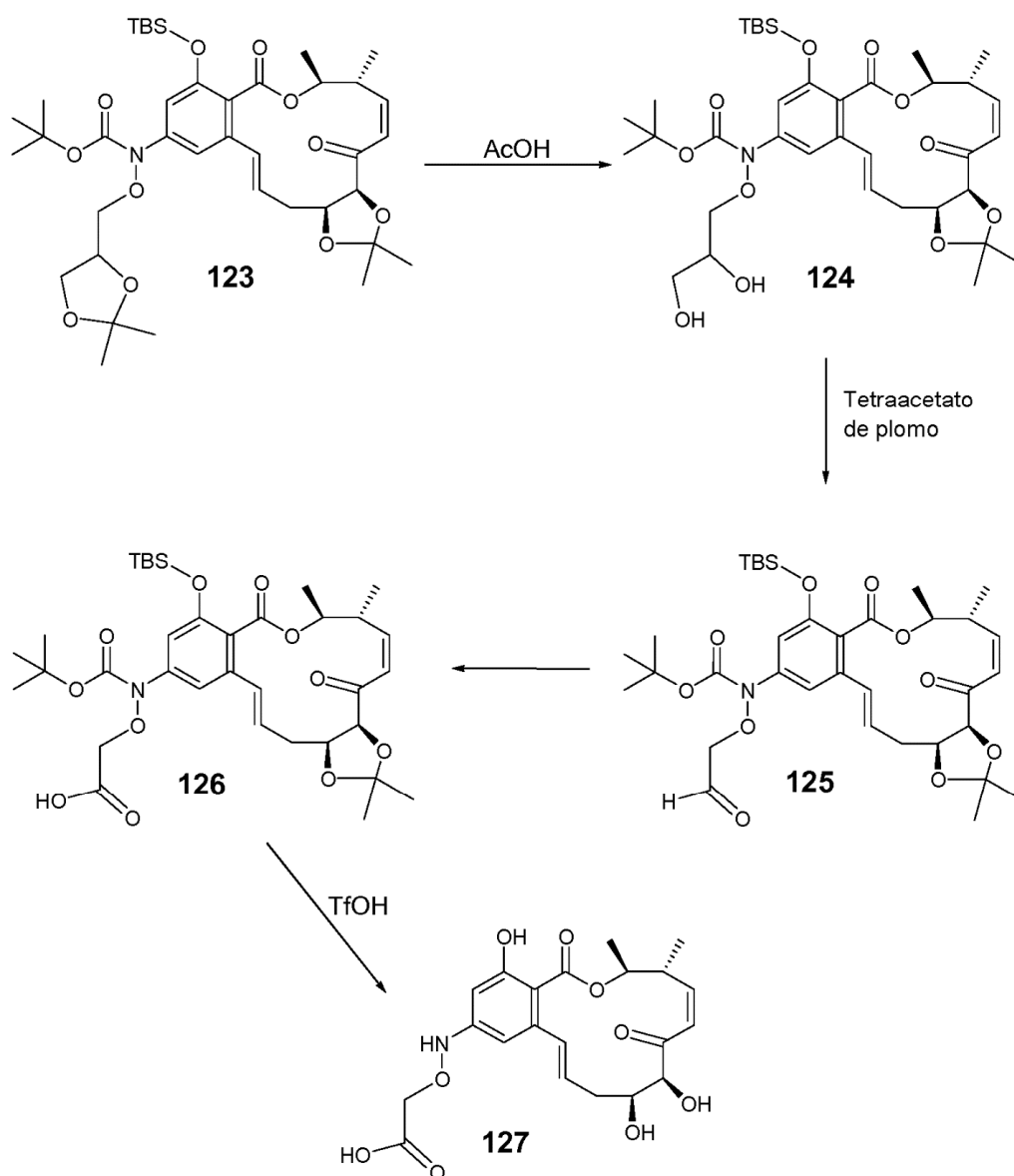
Se añadió agua (2,0 ml) y diclorodicianoquinona (57,3 mg, 0,000252 moles) a una disolución de compuesto **119** (181,6 mg, 0,0001942 moles) en DCM (8,0 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó entonces hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La reacción se paralizó con 10% de tiosulfato de sodio/bicarbonato saturado 1:1 después de que no se detectó material de partida (TLC, 30% de EtOAc/hexano). El acuoso se extrajo con TBME. La purificación mediante cromatografía (20%-40% de EtOAc/hexano) dio el compuesto **120** (0,1461 g, 92%).



A una disolución de compuesto **120** (146,1 mg, 0,179 mmoles) en DCM (1,0 ml) se añadió piridina y peryodinano de Dess-Martin (0,099 g, 0,23 mmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 0°C, todavía se detectó algo de material de partida mediante TLC. Después, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente hasta que todo el material de partida se consumió. La mezcla de reacción se diluyó entonces con 30% de EtOAc/hexano, la disolución resultante se filtró a través de un tapón de silicio, y se lavó con 30% de EtOAc/hexano. La purificación mediante cromatografía (30% de EtOAc/hexano) dio el compuesto **121** (107,4 mg, 74%).

A una disolución de compuesto **121** (107,4 mg, 0,0001321 moles) en cloruro de metileno (1,50 ml, 0,0234 moles) se añadió agua (22,4 μl , 0,00124 moles) y ácido trifluorometanosulfónico (55,0 μl , 0,000622 moles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 90 minutos. Todavía no se había consumido algo de material de partida (TLC, 10% de $\text{NH}_4\text{OH}/\text{EtOH}$). La mezcla de reacción se agitó durante otros 30 minutos a temperatura ambiente y se diluyó con 20 ml de TBME. A la mezcla de reacción se añadió bicarbonato sódico saturado, se extrajo con EtOAc (3x20 ml), el acuoso se extrajo adicionalmente con EtOAc (3x20 ml). El disolvente orgánico combinado se secó con sulfato de sodio, y se filtró. El material bruto se cargó en TLC preparativa, y se eluyó con 10% de $\text{NH}_4\text{OH}/\text{EtOH}$ (R_f 0,1). Se recogió la banda deseada, y se aclaró con 10% de $\text{NH}_4\text{OH}/\text{EtOH}$ para dar compuesto **122** (46,8 mg, 77%). $^1\text{HMRN}$ (CD_3OD): 6,85 (*d*, J = 15,2 Hz, 1H), 6,29 (*d*, J = 12,0 Hz, 1H), 6,08-6,11 (*m*, 2H), 5,91-5,98 (*m*, 2H), 4,47 (*d*, J = 2,4 Hz, 1H), 4,04 (*m*, 1H), 3,46 (*m*, 1H), 3,02 (*d*, J = 12,0 Hz, 2H), 2,97 (*d*, J = 6,4 Hz, 2H), 2,56 (*m*, 2H), 2,09 (*m*, 2H), 1,71 (*m*, 4H), 1,34 (*d*, J = 6,0 Hz, 3H), 1,22, (*m*, 2H), 1,14 (*d*, J = 6,8 Hz, 3H).

Compuesto 127:



Una disolución de ácido acético/agua (4,0 ml, ácido acético:agua = 4:1) a 0°C se añadió al compuesto **123** (preparado de la misma manera como el compuesto **064**) (195,2 mg, 0,0002617 moles). La mezcla de reacción se mantuvo a 0°C durante 30 minutos y después se calentó hasta la temperatura ambiente. Después de agitarla toda la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con bicarbonato de sodio, y se extrajo con EtOAc. La TLC preparativa (75% de EtOAc/hexano) dio el compuesto **124** (0,1686 g, 91%).

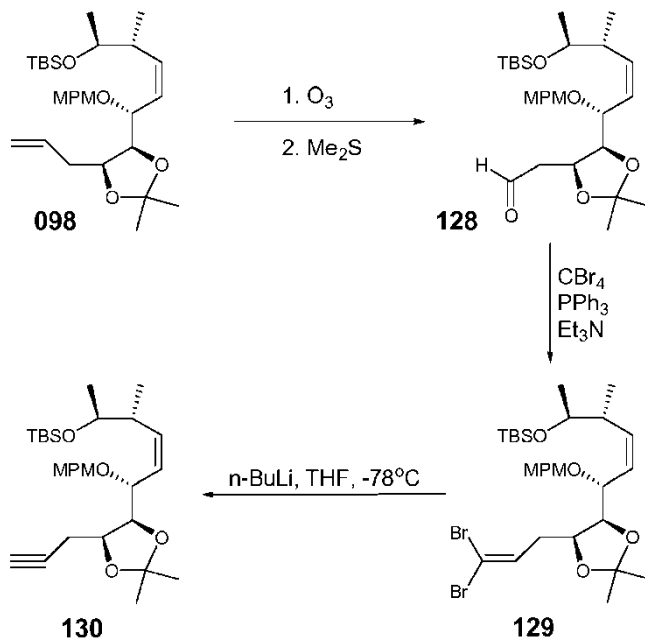
A una disolución de compuesto **124** (168,6 mg, 0,0002388 moles) en tolueno (3,0 ml, 0,028 moles) y DCM (1,0 ml) se añadió tetraacetato de plomo (0,127 g, 0,000287 moles). La mezcla de reacción se agitó durante 20 a 30 minutos a temperatura ambiente, y se filtró a través de celita. La celita se lavó con DCM. La TLC preparativa (50% de EtOAc/hexano) dio el compuesto **125** (106,1 mg, 66%).

A una disolución de compuesto **125** (106,0 mg, 0,0001573 moles) en tetrahidrofurano (0,50 ml, 0,0062 moles), alcohol terc-butílico (1,50 ml, 0,0157 moles), 2-metilbut-2-eno (0,50 ml, 0,0047 moles) se añadió una disolución de clorito de sodio (88,9 mg, 0,000786 moles) y fosfato de potasio monobásico (100 mg, 0,0007 moles) en 0,6 ml de agua a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y se concentró. El residuo se diluyó con agua, se acidificó hasta pH 2 con HCl diluido. El acuoso se extrajo con EtOAc. La TLC preparativa dio el compuesto **126** (66,1 mg, 61%).

A una disolución de compuesto **126** (32,5 mg, 0,0471 mmoles) en cloruro de metileno (1,0 ml, 0,016 moles) y agua (1,7 µl, 0,094 mmoles) a 0°C se añadió ácido trifluorometanosulfónico (17 µl, 0,00019 moles). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 60 minutos y a temperatura ambiente durante 60 minutos. La mezcla de reacción se paralizó con bicarbonato sódico saturado. La fase acuosa se extrajo con DCM (2X20 mL1). No apareció producto deseado

en una TLC de la disolución de DCM. La fase acuosa se acidificó entonces hasta pH 3, y se extrajo con EtOAc (3x10 ml). La TLC preparativa dio el compuesto **127** (10,2 mg, 50%).

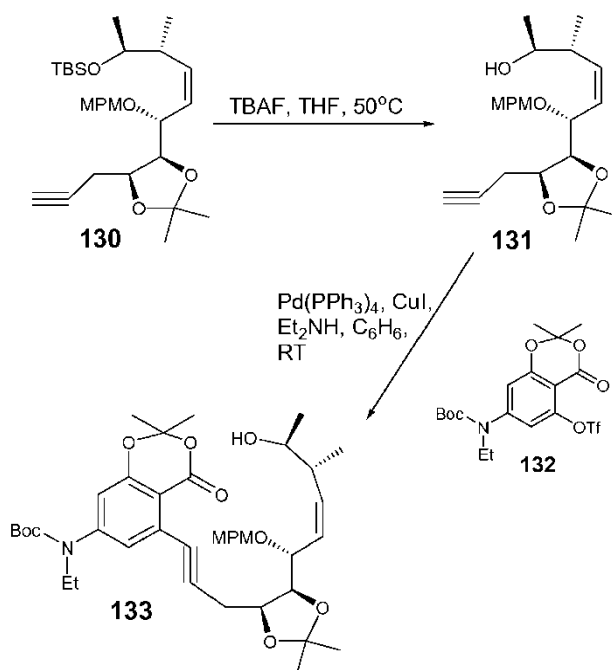
Compuesto 137:



- 5 A una disolución de compuesto **098** (1,0 g, 1,98 mmoles) en $MeOH/CH_2Cl_2$ (5 ml/5 ml) a $-78^\circ C$ se burbujeó O_3 . Después de 7 min., se burbujeó N_2 a su través durante 10 min., y se añadieron 2 pipetas de Me_2S . La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y los disolventes se eliminaron mediante evaporación. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio el compuesto **128** (735 mg, 73%).

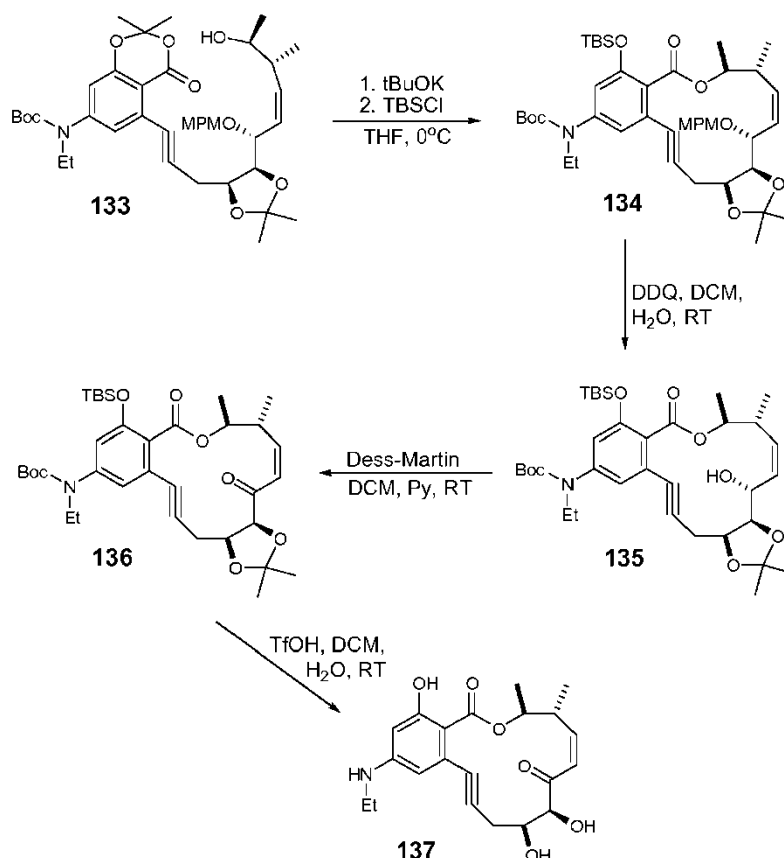
- 10 A un matraz de reacción que contiene CBr_4 (969 mg, 2,90 mmoles) y PPh_3 (15,2 g 5,80 mmoles) en 10 ml de CH_2Cl_2 se añadió una disolución de compuesto **128** (734 mg, 1,45 mmoles) y Et_3N (202 μl , 1,45 mmoles) en 5 ml de CH_2Cl_2 a $0^\circ C$. El baño de hielo se eliminó, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de valorar con hexano, la purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio el compuesto **129** (557 g, 58%).

- 15 A una disolución de compuesto **129** (557 mg, 0,84 mmoles) en THF (5 ml) a $-78^\circ C$ se añadió $n-BuLi$ (840 μl , 2,5M en hexano). Después de 1 h, la reacción se paralizó con NH_4Cl acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con MTBE. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio el compuesto **130** (360 mg, 85%).



A una disolución de compuesto **130** (358 mg, 0,71 mmoles) en THF (5 ml) a temperatura ambiente se añadió TBAF (1,1 ml, 1,0M en THF). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 4 horas. La mezcla se diluyó entonces con MTBE, se lavó con agua y salmuera. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio el compuesto **131** (277 mg, 100%).

A una disolución de compuesto **131** (263,8 mg, 0,678 mmoles) y compuesto **132** (637,4 mg, 1,356 mmoles) en benceno (1,8 ml) y Et_2NH (1,2 ml) a temperatura ambiente se añadió $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (39,2 mg, 0,034 mmoles) y CuI (12,9 mg, 0,068 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas. La mezcla se diluyó entonces con MTBE, se lavó con NH_4Cl saturado, NaHCO_3 saturado y salmuera. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio el compuesto **133** (251,5 mg, 52%).



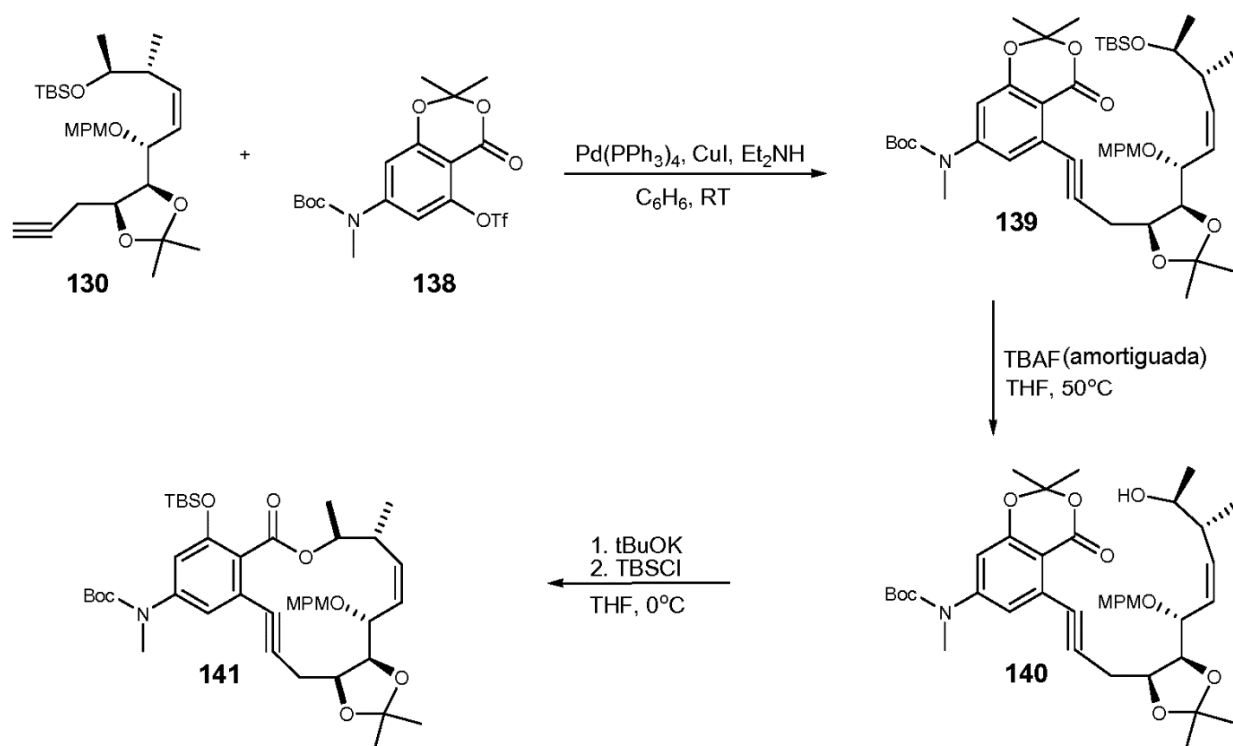
A una disolución de t-BuOK (565 μ l, 1,0M en THF) en THF (13,0 ml) a 0°C se añadió la disolución de compuesto **133** (200,0 mg, 0,28 mmoles) en THF (8,0 ml) a un caudal de 0,1 ml/min. Después de 1 hora, se añadió TBSCl (169 mg, 0,56 mmoles). Después de 5 minutos, la mezcla de reacción se paralizó con NaHCO₃ saturado, se diluyó con agua y se extrajo con MTBE. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio el compuesto **134** (175,4 mg, 82%).

A una disolución de compuesto **134** (200,0 mg, 0,28 mmoles) en DCM 4,0 ml) y agua (1,0 ml) a temperatura ambiente se añadió DDQ (96,2 mg, 0,42 mmoles). Después de 2 horas, la reacción se paralizó con 10% de Na₂S₂O₃ en una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con MTBE. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio el compuesto **135** (133,1 mg, 74%).

A una disolución de compuesto **135** (133,0 mg, 0,207 mmoles) en DCM (3,0 ml) a temperatura ambiente se añadió piridina (42,0 μ l, 0,518 mmoles) y reactivo de Dess-Martin (175,0 mg, 0,414 mmoles). Después de 1 hora, la reacción se paralizó con 10% de Na₂S₂O₃ en disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con DCM. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio el compuesto **136** (114,8 mg, 86%).

A una disolución de compuesto **136** (113,0 mg, 0,176 mmoles) en DCM (2,0 ml) a 0°C se añadió agua (19,0 μ l, 1,056 mmoles) y TfOH (46,0 μ l, 0,528 mmoles). La reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. Después de 30 minutos, la reacción se paralizó con NaHCO₃ saturado y se extrajo con DCM. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio el compuesto **137** (46,4 mg, 68%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,20 (d, J=6,8Hz, 3H), 1,25 (t, J=6,8, 3H), 1,38 (d, J=6,0, 3H), 2,47-2,48 (m, 2H), 2,85 (d, J=11,2Hz), 3,70-3,21 (m, 2H), 3,41-3,45 (m, 1H), 3,95 (d, J=5,2, 1H), 4,00-4,40 (m, 1H), 4,27-4,33 (m, 1H), 4,54-4,56 (m, 1H), 4,93-5,00 (m, 1H), 6,04 (d, J=2,4, 1H), 6,23-6,32 (m, 3H), 12,10 (s, 1H).

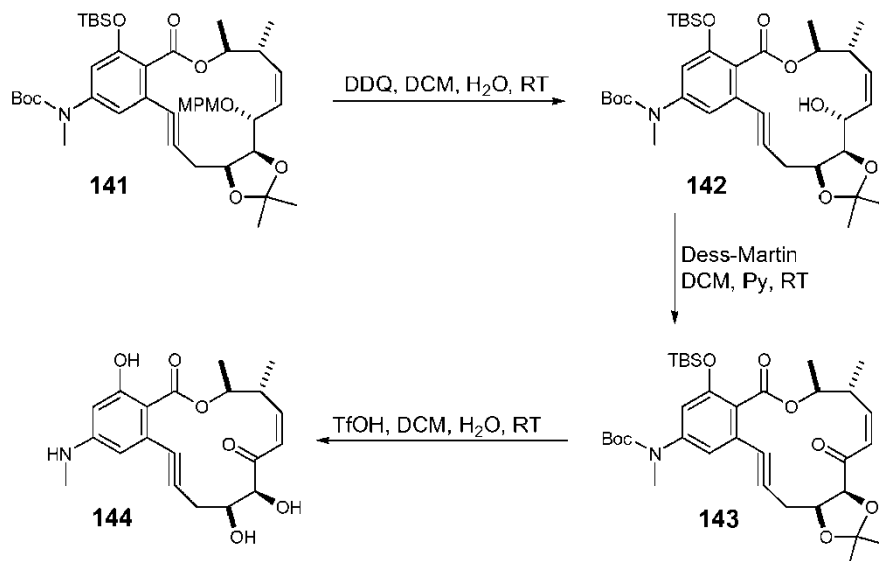
Compuesto 144:



A una disolución de compuesto **130** (475 mg, 0,944 mmoles) y compuesto **138** (558 mg, 1,227 mmoles) en benceno (2,2 ml) y Et_2NH (1,5 ml) a temperatura ambiente se añadió $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (55 mg, 0,0472 mmoles) y CuI (18 mg, 0,0944 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó entonces con MTBE, se lavó con NH_4Cl saturado, NaHCO_3 saturado y salmuera. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio el compuesto **139** (485 mg, 56%).

A una disolución de compuesto **139** (485 mg, 0,60 mmoles) en THF (5,0 ml) se añadió TBAF tamponado (3,6 ml, 0,5N tamponado con imidazol/ HCl) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 60 horas. La mezcla de reacción se diluyó entonces con MTBE y se lavó con agua y salmuera. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio el compuesto **140** (280,8 mg, 67%).

A una disolución de t-BuOK (720 μl , 1,0M en THF) en THF (13,5 ml) a 0°C se añadió la disolución de compuesto **140** (250 mg, 0,36 mmoles) en THF (13,5 ml). Después de 2 horas, se añadió TBSCl (217 mg, 1,44 mmoles). Después de 5 minutos, la mezcla de reacción se paralizó con NaHCO_3 saturado, se diluyó con agua y se extrajo con MTBE. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio el compuesto **141** (155 mg, 52%).



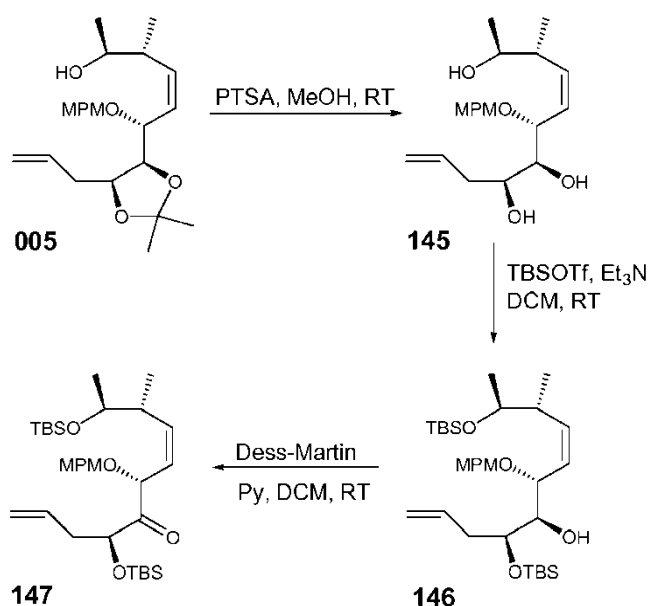
A una disolución de compuesto **141** (153 mg, 0,204 mmoles) en DCM 4,0 ml) y agua (1,0 ml) a temperatura ambiente se añadió DDQ (69,5 mg, 0,306 mmoles). Después de 2,5 horas, la reacción se paralizó con NaHCO_3

saturado y se extrajo con MTBE. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio el compuesto **142** (124,0 mg, 96%).

5 A una disolución de compuesto **142** (124,0 mg, 0,197 mmoles) en DCM (5,0 ml) a temperatura ambiente se añadió piridina (40,0 μ l, 0,492 mmoles) y reactivo de Dess-Martin (167,0 mg, 0,394 mmoles). Después de 1 h, la reacción se paralizó con 10% de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ en disolución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo con DCM. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio el compuesto **143** (122,8 mg, 99%).

10 A una disolución de compuesto **143** (54,5 mg, 0,087 mmoles) en DCM (2,0 ml) a 0°C se añadió agua (9,4 μ l, 0,522 mmoles) y TfOH (23,0 μ l, 0,261 mmoles). La reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. Después de 30 minutos, se paralizó con NaHCO_3 saturado y se extrajo con DCM. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio el compuesto **144** (30,0 mg, 92%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,20 (d, J=6,8Hz, 3H), 1,38 (d, J=6,0Hz, 3H), 2,47-2,48 (m, 2H), 2,85 (d, J=5,2Hz, 3H), 3,40-3,50 (m, 1H), 3,94 (d, J=5,2), 4,12-4,19 (m, 1H), 4,28-4,33 (m, 1H), 4,54-4,56 (m, 1H), 4,93-5,00 (m, 1H), 6,05 (d, J=2,4Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,33 (m, 2H), 12,11 (s, 1H).

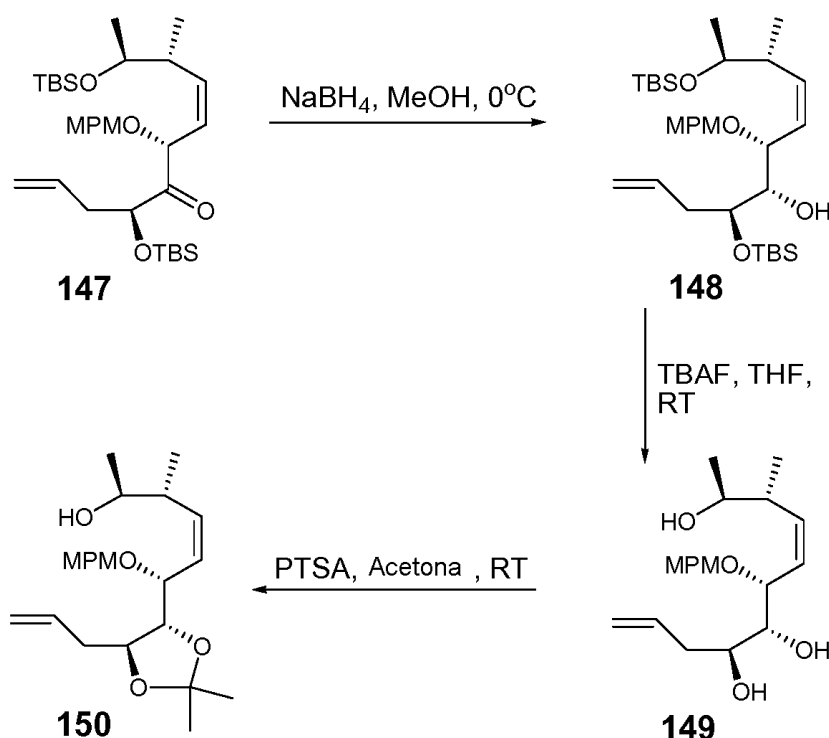
Compuesto 155:



15 A una disolución de **005** (2,46 g, 4,87 mmoles) en MeOH (40 ml) a 0°C se añadió ácido p-toluenosulfónico (1,02 g, 5,36 mmoles). La reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se paralizó entonces con NaHCO_3 saturado y se extrajo con MTBE. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio el compuesto **145** (1,42 g, 64%).

20 A una disolución de compuesto **145** (1,53 g, 4,37 mmoles) en DCM a 0°C se añadió Et_3N (1,83 ml, 13,11 mmoles) y TBSOTf (2,10 ml, 9,18 mmoles). La reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 35 minutos. La mezcla de reacción se paralizó entonces con NaHCO_3 saturado y se extrajo con DCM. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio el compuesto **146** (1,18 g, 41%).

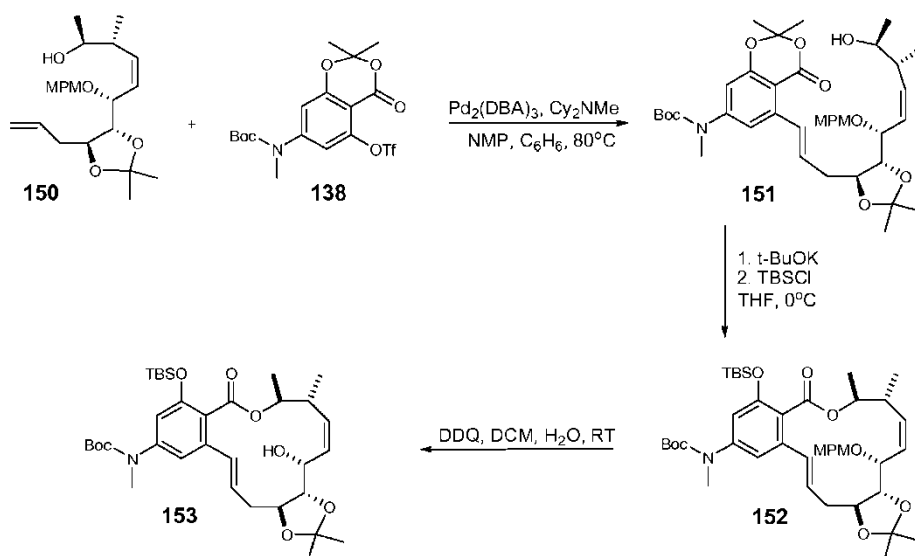
25 A una disolución de compuesto **146** (1,09 g, 1,88 mmoles) en DCM (10,0 ml) a temperatura ambiente se añadió piridina (303 μ l, 3,76 mmoles) y reactivo de Dess-Martin (1,20 g, 2,82 mmoles). Después de 5 horas, la reacción se paralizó con 10% de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ en disolución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo con MTBE. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio el compuesto **147** como producto bruto.



A una disolución de compuesto **147** en MeOH (15,0 ml) a 0°C se añadió NaBH_4 (142 mg, 3,76 mmoles). Después de 10 minutos, la reacción se paralizó con NH_4Cl saturado y se extrajo con MTBE. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio el compuesto **148** (714 mg, 66% desde 1006-216B).

- 5 A una disolución de compuesto **148** (710 mg, 1,23 mmoles) en THF (10 ml) a temperatura ambiente se añadió TBAF (3,7 ml, 1,0M en THF). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 17 horas. La mezcla de reacción se diluyó entonces con MTBE, se lavó con NaHCO_3 saturado y salmuera. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio el compuesto **149** (419 mg, 97%).

- 10 A una disolución de compuesto **149** (400 mg, 1,14 mmoles) en acetona (10 ml) a temperatura ambiente se añadió 2,2-dimetoxipropeno (419 μl , 3,42 mmoles) y PTSA (100 mg). Después de 20 min., se diluyó con MTBE, se lavó con NaHCO_3 saturado y salmuera. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio el compuesto **150** (450 mg, 95%).

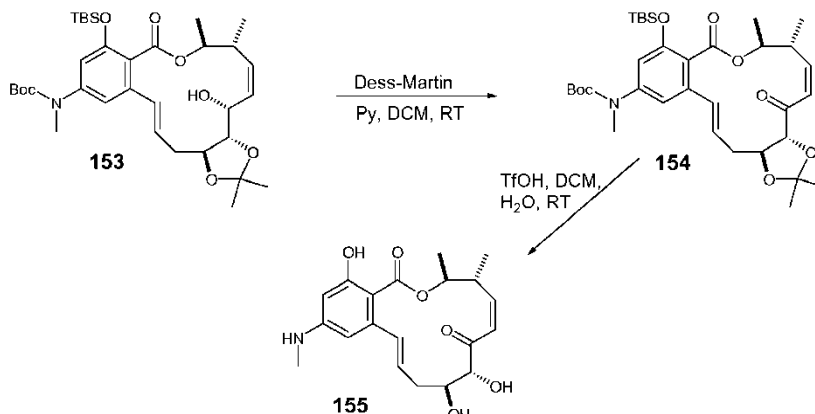


- 15 A una disolución de compuesto **150** (384 mg, 0,98 mmoles) y compuesto **138** (582 mg, 1,27 mmoles) en NMP (2,0 ml) a temperatura ambiente se añadió $\text{Pd}_2(\text{DBA})_3$ (90,0 mg, 0,098 mmoles) y Cy_2NMe (272 μl , 1,27 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó entonces con MTBE, se

filtró a través de celita, se lavó con HCl acuoso 1,0N y salmuera. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio el compuesto **151** (441,3 mg, 65%).

A una disolución de t-BuOK (884 μ l, 1,0M en THF) en THF (15,0 ml) a 0°C se añadió la disolución de compuesto **151** (410 mg, 0,59 mmoles) en THF (5,0 ml). Después de 30 minutos, se añadió TBSCl (178 mg, 1,18 mmoles). Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se paralizó con NaHCO₃ saturado, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio el compuesto **152** (170,1 mg, 34%).

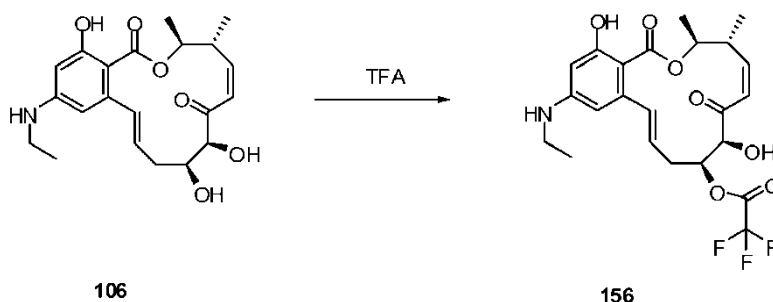
A una disolución de compuesto **152** (170 mg, 0,226 mmoles) en DCM (4,0 ml) y agua (1,0 ml) a temperatura ambiente se añadió DDQ (77,0 mg, 0,339 mmoles). Después de 2,5 horas, la reacción se paralizó con 10% de Na₂S₂O₃ en NaHCO₃ saturado y se extrajo con MTBE. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio el compuesto **153** (122,6 mg, 86%).



A una disolución de compuesto **153** (61,0 mg, 0,097 mmoles) en DCM (2,5 ml) a temperatura ambiente se añadió piridina (19,6 μ l, 0,243 mmoles) y reactivo de Dess-Martin (82,0 mg, 0,194 mmoles). Después de 1 hora, la reacción se paralizó con 10% de Na₂S₂O₃ en disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con MTBE. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio el compuesto **154** (46,1 mg, 76%).

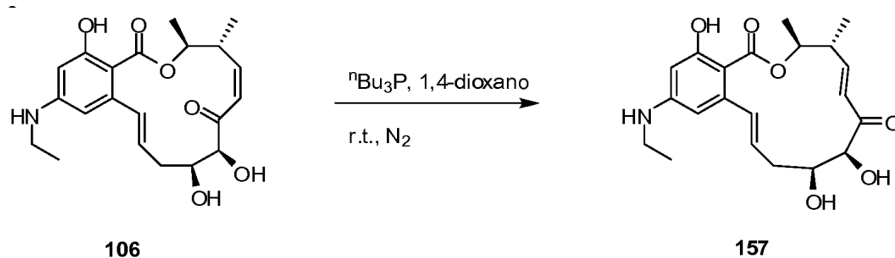
A una disolución de compuesto **154** (41,8 mg, 0,066 mmoles) en DCM (2,0 ml) a 0°C se añadió agua (7,1 μ l, 0,396 mmoles) y TFA (17,6 μ l, 0,198 mmoles). La reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. Después de 30 minutos, se paralizó con NaHCO₃ saturado y se extrajo con DCM. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio el compuesto **155** (11,1 mg, 45%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,64 (d, J=6,80, 3H), 0,93 (d, J=6,0, 3H), 2,06(d, J=3,6Hz, 3H), 2,37-2,44 (m, 1H), 2,54-2,64 (m, 1H), 2,79 (a, 1H), 3,05-3,22 (m, 2H), 3,81-3,91 (m, 1H), 4,18-4,33 (m, 1H), 4,60-4,71 (m, 1H), 5,33 (t, J=11,6Hz, 1H), 5,86 (d, J=2,8Hz, 1H), 5,91-6,03 (m, 1H), 6,04(d, J=11,6Hz, 1H), 6,11 (d, J=2,0Hz, 1H), 7,00 (d, J=15,6Hz, 1H), 12,86 (s, 1H).

Compuesto 156:



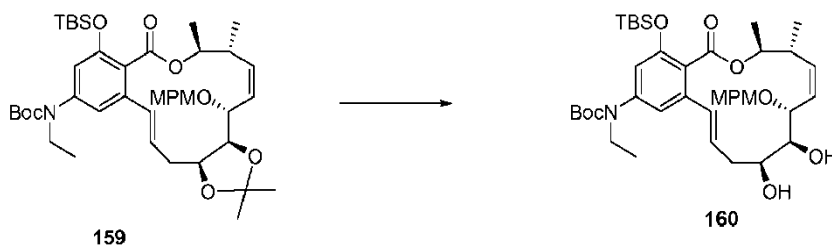
Se disolvió Compuesto **106** (1 p) en TFA (3 vols., 15 eq.) y se agitó a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC. Después de 48 h agitando, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 vols.), se lavó con NaHCO₃ sat. ac., y salmuera. La capa orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para dar **156** como un sólido blanco (48,3% de rendimiento) (datos de RMN más abajo). También se recuperó compuesto **106** (tasa de recuperación 9,1%). ¹HRMN (C₆D₆): δ = 6,83 (d, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,81 (dt, 1H), 5,70 (s, 1H), 5,55 (d, 1H), 5,40 (dd, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,61 (m, 1H), 4,19 (s, 1H), 3,86 (d, 1H), 3,26 (c, 1H), 3,15 (s a, 1H), 2,48 (c, 2H), 2,30-2,35 (m, 1H), 2,12 (c, 1H), 0,99 (d, 3H), 0,75 (d, 3H), 0,60 (t, 3H), -2,00 (s, 1H)

Compuesto 157:

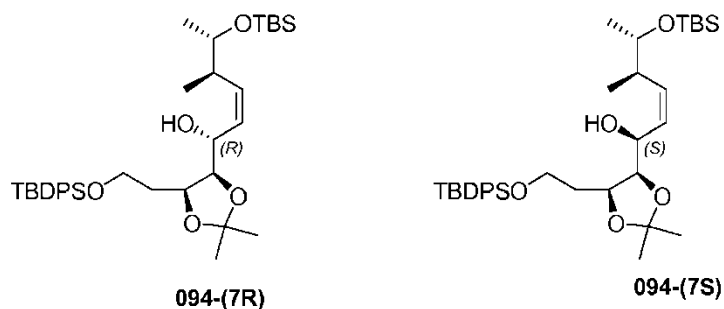


Se disolvió compuesto **106** en 1,4-dioxano (11 vols.), y se añadió lentamente $n\text{Bu}_3\text{P}$ (1,2 eq.) bajo atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, y el progreso de la reacción fue seguido de TLC y HPLC. Después de 23 h agitando a r.t., la mezcla de reacción se diluyó con TBME (100 vols.), se lavó con agua (2 x 10 vols.) y salmuera (10 vols.). Las capas acuosas se volvieron a extraer con TBME (50 vols.). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para dar **157** como un sólido blanco (58,5%). MS (ES+): $\text{M}+\text{Na}^+ = 412,1$, $\text{M}+\text{H}^+ = 390,1$; MS (ES-): $\text{M}-\text{H}^+ = 388,0$; $^1\text{HRMN}$ (C_6D_6): $\delta = 6,78\text{--}6,84$ (m, 2H), 6,13 (d, 1H), 5,95 (d, 1H), 5,86 (m, 1H), 5,83 (d, 1H), 4,97-5,02 (m, 1H), 4,47 (s a, 1H), 4,02 (s a, 1H), 3,93 (s a, 1H), 3,26 (t, 1H), 2,64 (s a, 1H), 2,52 (m, 2H), 2,39-2,43 (m, 1H), 2,04-2,11 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 0,88 (d, 3H), 0,64 (t, 3H), 0,58 (d, 3H), -2,38 (s, 1H).

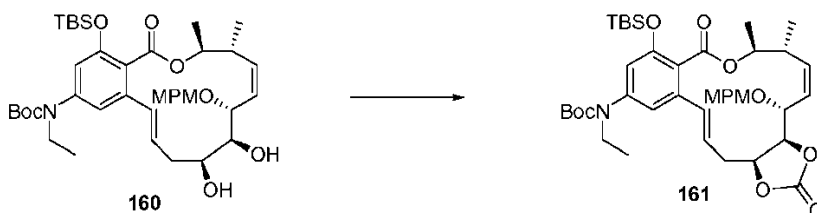
Compuesto 158:



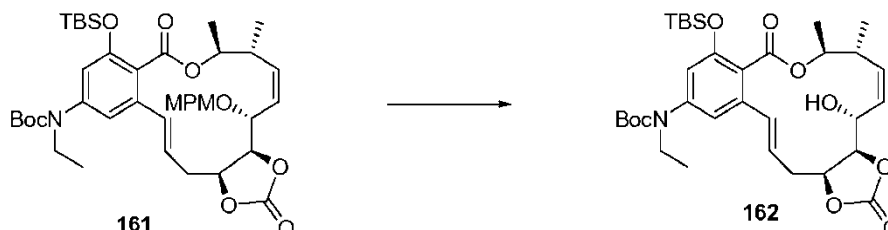
El material de partida (**159**) (100,0 mg, 0,13 mmoles) se disolvió en 1,0 ml de metanol a 0°C . Se añadió ácido p-toluenosulfónico (49,4 mg, 0,28 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 25 min., después a temperatura ambiente toda la noche. Se paralizó con disolución acuosa sat. de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. Tras la purificación sobre una columna de gel de sílice, se obtuvo **160** con un rendimiento de 84%. El material de partida quiral (**159**) se puede obtener mediante separación de una mezcla racémica de **094** (véase la preparación de **106**) y llevando a cabo las etapas para lograr **103**.



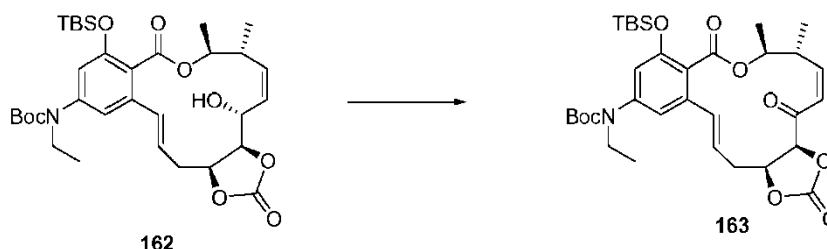
Los dos estereoisómeros de **094** (en la posición 7) se separaron mediante cromatografía sobre gel de sílice usando una mezcla 12:1 de hexano/acetato de etilo como eluyente. La identificación de la estereoquímica se obtuvo mediante espectroscopía de RMN. Se encontró que el isómero menos polar tiene la estereoquímica "R" en la posición 7, mientras que el más polar tiene la estereoquímica "S". El isómero "R", **094-(7R)**, se usó para producir **159** con la misma ruta sintética que se usó para producir **103** a partir de **094** (véase el ejemplo del compuesto **106** para referencia).



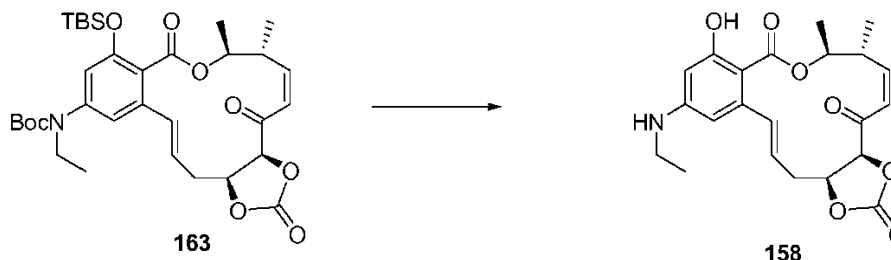
El compuesto **160** (46,0 mg, 0,063 mmoles) se disolvió en 2,0 ml de diclorometano a 0°C. Se añadieron piridina (51,0 µl, 0,63 mmoles) y fosgeno (167,0 µl, 0,32 mmoles), respectivamente. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 min., se paralizó con disolución sat. de bicarbonato sódico y se extrajo con metil t-butil éter. Tras la purificación sobre placa prep en gel de sílice, se obtuvo **161** con un rendimiento cuantitativo.



El compuesto **161** (47,4 mg, 0,063 mmoles) se disolvió en la mezcla de 2,0 ml de diclorometano y 0,5 ml agua. Se añadió 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (31,5 mg, 0,14 mmoles). Tras agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de reacción se paralizó con 10% de tiosulfato de sodio en disolución sat. de bicarbonato sódico y se extrajo con metil t-butil éter. Tras la purificación sobre placa prep en gel de sílice, se obtuvo **162** con un rendimiento de 69%.



El compuesto **162** (27,6 mg, 0,044 mmoles) se disolvió en diclorometano. Se añadieron piridina (8,9 µl, 0,11 mmoles) y reactivo de Dess-Martin (37,0 mg, 0,088 mmoles), respectivamente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se paralizó con 10% de tiosulfato de sodio en disolución acuosa sat. de bicarbonato sódico, y se extrajo con metil t-butil éter. tras la purificación sobre una columna de gel de sílice, se obtuvo **163** con un rendimiento de 100%.



El compuesto **163** (27,7 mg, 0,044 mmoles) se disolvió en 1,0 ml de diclorometano. Se añadieron ácido triflico (11,6 µl, 0,13 mmoles) y agua (4,8 µl, 0,26 mmoles) a 0°C. Tras agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se paralizó con disolución sat. de bicarbonato sódico y se extrajo con diclorometano. Tras la purificación sobre una columna de gel de sílice, se obtuvo **158** con un rendimiento de 89%. ¹H RMN (CDCl₃) δ 12,10 (s, 1H), 7,08 (dd, J=15,2, 2,4 Hz, 1H), 6,11 (m, 2H), 6,03 (dd, J=13,2, 2,4 Hz, 2H), 5,53 (m, 1H), 5,14 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,04 (m, 1H), 4,94 (m, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,19 (dd, J=21,6, 7,2 Hz, 2H), 2,86 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 1,45 (d, J=6,0 Hz, 3H), 1,26 (t, J=7,2, 3H), 1,14 (d, J=6,8 Hz, 3H).

Ejemplos 2-12 Ensayos biológicos

Se seleccionó al azar un conjunto de treinta compuestos descritos aquí, y cada compuesto se ensayó para determinar su actividad inhibidora del crecimiento en estirpes de células cancerosas MDA-MB-435 y HT-29. Se encontró que varios compuestos tienen una actividad inhibidora del crecimiento de células cancerosas notable (por ejemplo valores de IC₅₀ de nM). Se seleccionaron dos compuestos (denominados aquí como compuestos **091** y **106**) para la investigación posterior, para evaluar y caracterizar adicionalmente propiedades biológicas de los compuestos de esta clase (es decir, análogos de F152). Se ha de entender para los ensayos biológicos, por ejemplo los ensayos a base de células, que los resultados dados pueden ser ejemplares de más de un conjunto de datos. En ciertos casos, por ejemplo en ciertos ensayos *in vitro*, una media y una desviación estándar son representativas de los datos adquiridos. En otros casos, por ejemplo en ciertos ensayos *in vivo*, un único conjunto de datos representativos se escoge de varios conjuntos de datos sustancialmente similares (por ejemplo, conjuntos de datos tomados del mismo ensayo usando diversas dosis, etc.). El conjunto de datos representativos se escoge a menudo en base a las

condiciones de ensayo lo más similares a las condiciones de ensayo usadas en estudios clínicos para dosis humanas. El experto entendería que diferentes condiciones de ensayo, por ejemplo diferentes dosis o calendarios de dosificación, pueden dar resultados diferentes.

Ejemplo 2

5 Se llevó a cabo un ensayo bioquímico de MEK1 para investigar si los compuestos descritos aquí, por ejemplo los compuestos **029**, **091**, **106** y **114** son inhibidores de MEK1. La inhibición bioquímica de MEK1 de los compuestos se evaluó usando un ensayo ELISA. Todos los ensayos se llevaron a cabo en un formato de 96 pocillos. Para el ensayo bioquímico de MEK1, se usó una placa revestida con ERK2, una proteína sustrato para MEK1. En un volumen final de 40 μ l, se incubó MEK1 (25 ng) con 50 mmoles/l de HEPES, 20 mmoles/l de $MgCl_2$, 4 mmoles/l de $MnCl_2$, y 0,5 mmoles/l de Na_2VO_4 , en ausencia o presencia de los compuestos de ensayo. La reacción se inició mediante la adición de 1 μ mol/l de ATP. Tras incubación durante 40 minutos a 30°C, la mezcla de reacción se desechó, y la placa se lavó entonces 4 veces con 0,05% de Tween20/PBS. Cada pocillo se incubó durante 1,5 horas a temperatura ambiente con 100 μ l de anticuerpo monoclonal anti-fosfo-ERK1/2 diluido 1:4000 (Cell Signaling, MA). El anticuerpo se desechó entonces, y la placa se lavó 6 veces con 0,05% Tween20/PBS. Finalmente, se añadieron 100 μ l de anticuerpo anti-IgG de ratón conjugado con HRP diluido 1:2000 (Cell Signaling, MA). Tras incubación durante 90 minutos, este anticuerpo se desechó, y la placa se lavó 8 veces con 0,05% Tween20/PBS. La ERK2 fosforilada se visualizó entonces mediante reacción de peroxidasa, y se leyó a 450 nm. La Figura 2A es una tabla que representa los resultados de los ensayos de MEK1.

Los experimentos confirman que los compuestos **091** y **106** son potentes inhibidores de MEK1 con baja actividad de nM (véase la Figura 2A). El compuesto **091** mostró actividad inhibidora de MEK1 más potente a una concentración baja de ATP, sugiriendo que los modos de unión a MEK1 son competitivos para ATP.

Ejemplo 3

Se llevó a cabo un estudio para investigar *in vitro* la especificidad de compuestos por diversas cinasas relevantes para el cáncer. Los compuestos **091** y **106** se ensayaron a concentraciones de 0,1 μ M y 1 μ M frente a un panel de 95 cinasas relevantes para el cáncer, que incluyen: Abl(h), Abl (T315I)(h), ALK(h), AMPK(r), Arg(m), Aurora-A(h), Axl(h), Blk(m), Bmx(h), BTK(h), CaMKII(r), CaMKIV(h), CDK1/ciclinaB(h), CDK2/ciclinaA(h), CDK2/ciclinaE(h), CDK3/ciclinaE(h), CDK5/p35(h), CDK6/ciclinaD3(h), CDK7/ciclinaH/MAT1(h), CHK1(h), CHK2(h), CK1 δ (h), CK2(h), c-RAF(h), CSK(h), cSRC(h), EGFR(h), EphB2(h), EphB4(h), Fes(h), FGFR3(h), Flt3(h), Fms(h), Fyn(h), GSK3 α (h), GSK3 β (h), IGF-1R(h), IKK α (h), IKK β (h), IR(h), JNK1 α 1(h), JNK2 α 2(h), JNK3 (h), Lck(h), Lyn(h), MAPK1(h), MAPK2(h), MAPKAP-K2(h), MEK1(h), Met(h), MKK4(m), MKK6(h), MKK7 β (h), MSK1(h), MST2(h), NEK2(h), p70S6K(h), PAK2(h), PAR-1B α (h), PDGFR α (h), PDGFR β (h), PDK1(h), PKA(h), PKB α (h), PKB β (h), PKB γ (h), PKC α (h), PKC β II(h), PKC γ (h), PKC δ (h), PKC ϵ (h), PKC η (h), PKC ι (h), PKC μ (h), PKC θ (h), PKC ζ (h), PKD2(h), PRAK(h), PRK2(h), ROCK-II(r), ROCK-II(h), Ros(h), Rsk1(h), Rsk2(h), Rsk3(h), SAPK2a(h), SAPK2b(h), SAPK3(h), SAPK4(h), SGK(h), Syk(h), Tie2(h), TrkB(h), Yes(h) y ZAP-70(h) (Figura 2B).

35 Cada enzima humana se incubó con amortiguador apropiado, en un volumen final de reacción de 25 μ l. La reacción se inició mediante adición de la mezcla de MgATP con [γ - ^{33}P -ATP]. Tras incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detuvo mediante adición de 5 μ l de una disolución de ácido fosfórico. Todos los ensayos se llevaron a cabo a una concentración de ATP de 10 μ M.

40 Se distribuyeron por puntos 10 μ l de la reacción sobre un P30 filtermat, y se lavaron tres veces durante 5 minutos en una disolución de ácido fosfórico. Entonces se determinó mediante conteo de centelleo el ^{33}P transferido a un péptido sustrato. Los resultados se expresaron como un porcentaje de aquellos en incubaciones de control. Las cinasas (1) con una inhibición de > 50% a la concentración de 0,1 μ M del compuesto, y (2) con respuesta de inhibiciones frente a la concentración entre 0,1 μ M y 1 μ M, fueron consideradas como cinasas diana de los compuestos.

45 Aparte de la fuerte inhibición de MEK1, los compuestos también inhibieron actividades de miembros de la familia Src de tirosina cinasas (Lyn, Fyn, Lck, Yes, c-Src), FLT-3 y TrkB cinasas a una concentración de 0,1 μ M. Además, parece que los compuestos son muy selectivos para tirosina cinasas, como se indica por su falta de inhibición de una multitud de serina/treonina cinasas.

Además, las actividades inhibitoras de los compuestos se confirmaron frente a seis de estas cinasas con un intervalo completo de concentraciones. Se estudiaron tres cinasas de la familia Src citoplásmicas: c-Src, Fyn y Lyn. También se estudió la cinasa Abl citoplásmica y dos tirosina cinasas receptoras: Flt3, y TrkB. En todas las reacciones se usó una concentración de ATP estándar de 10 μ M. Todos los experimentos se llevaron a cabo con medidas por duplicado. Como se observa en la Figura 2B, seis cinasas mostraron una IC₅₀ por debajo de 214 nM para el Compuesto **091**. TrkB y los miembros de la familia Src son las enzimas más sensibles a la inhibición por el Compuesto **091**.

Ejemplo 4

Actividad anticancerosa *in vitro* de compuestos ejemplares. Los Compuestos **091** y **106** se ensayaron ampliamente en estirpes celulares de cáncer sólido (mostradas en la Figura 3 para 18 estirpes celulares para el compuesto **091**, y 20 estirpes celulares para el compuesto **106**). Todas las estirpes celulares se introdujeron en placas de 96 pocillos, y se hicieron crecer en ausencia o en presencia continua de 0,3-10000 nM de compuesto **091** o compuesto **106** durante 96 horas. El crecimiento celular se evaluó usando un Ensayo de Viabilidad Celular Luminiscente CellTiter-Glo® (Promega), o un ensayo con azul de metileno. Los valores de IC₅₀ se determinaron como la concentración de una sustancia que inhibe el crecimiento celular en un 50% en comparación con poblaciones de células no tratadas.

Las estirpes celulares que portaron una mutación V600E de B-RAF fueron muy sensibles a los **091** y **106** en el intervalo de concentraciones bajas de nM o sub-μM, como se muestra en la Figura 3.

10 Ejemplo 5

Actividad antitumoral *in vivo* en xenoinjertos de cáncer de colon humano Colo205 (Figura 4). Se llevó a cabo un estudio para investigar la actividad anticancerosa de los compuestos **091** y **106** en xenoinjertos de cáncer de colon de BRAF mutado humano Colo205. Los compuestos se evaluaron frente a xenoinjertos de cáncer de colon humano Colo205 implantados subcutáneamente en ratones atímicos hembra.

- 15 La estirpe celular de cáncer de colon humano, Colo205, que tiene una mutación de B-RAF (V600E), se transplantó subcutáneamente en ratones atímicos hembra. El experimento consistió en 6 ratones por grupo en el primer día de tratamiento. El compuesto se administró intravenosamente durante dos rondas semanales de cinco inyecciones diarias (q1d x 5), con un período de descanso de dos días entre las rondas. El compuesto **091** se administró en un volumen de vehículo de 0,1 ml/10 g de peso corporal.
- 20 La salud general de los ratones se monitorizó diariamente. Las dimensiones de los tumores y los pesos corporales se registraron dos veces a la semana, comenzando en el primer día de tratamiento. Los pesos de los tumores se calcularon usando la ecuación $(l \times w^2)/2$, en la que l y w se refieren a las dimensiones más grande y más pequeña recogidas en cada medida. Cuando el volumen tumoral medio alcanzó 140 mm³, se administró vehículo (cremofor:etanol:5% de glucosa; 1:1:8) o el compuesto de ensayo (30 mg/kg) a los ratones (6/grupo).
- 25 Como se puede observar a partir de la Figura 4, el compuesto **091** generó una regresión tumoral de aproximadamente 70% en xenoinjertos de cáncer de colon de BRAF mutado COLO205. En un estudio similar con un calendario de dosificación diferente, el compuesto 106 provocó una regresión tumoral del 70% desde el primer día de tratamiento en xenoinjertos de cáncer de colon de BRAF mutado COLO205.

Ejemplo 6

- 30 Actividad antitumoral *in vivo* en xenoinjertos de cáncer pancreático humano BxPC-3 (Figura 5). Se llevó a cabo un estudio para investigar la actividad anticancerosa del compuesto **091** en xenoinjertos de cáncer pancreático BxPC-3 humano. El compuesto se evaluó frente a xenoinjertos de cáncer pancreático humano BxPC-3 implantados subcutáneamente en ratones atímicos hembra.
- 35 La estirpe celular de cáncer pancreático humano, BxPC-3-T1 (sin mutaciones en los genes B-RAF y Ras), se transplantó subcutáneamente en ratones atímicos hembra. El experimento consistió en 8 ratones por grupo en el primer día de tratamiento. El compuesto se administró intravenosamente durante dos rondas semanales de cinco inyecciones diarias (q1d x 5), con un período de descanso de dos días entre las rondas. El compuesto se administró en un volumen de vehículo de 0,1 ml/10 g de peso corporal.
- 40 La salud general de los ratones se monitorizó diariamente. Las dimensiones de los tumores y los pesos corporales se registraron dos veces a la semana, comenzando en el primer día de tratamiento. Los pesos de los tumores se calcularon usando la ecuación $(l \times w^2)/2$, en la que l y w se refieren a las dimensiones más grande y más pequeña recogidas en cada medida. Cuando el volumen tumoral medio alcanzó 130 mm³, se administró vehículo (cremofor:etanol:5% de glucosa; 1:1:8) o el compuesto de ensayo (15, 30 mg/kg) a los ratones (8/grupo).

Como se puede ver en la Figura 5, 30 mg/kg de compuesto **091** generó una regresión tumoral del 50%.

45 Ejemplo 7

Actividad antitumoral *in vivo* de xenoinjertos de melanoma humano LOX (Figura 6). Se llevó a cabo un estudio para investigar la actividad anticancerosa de los compuestos **091** y **106** en xenoinjertos de melanoma de BRAF mutado humano LOX. Los compuestos se evaluaron frente a xenoinjertos de melanoma humano LOX implantados subcutáneamente en ratones atímicos hembra.

- 50 La estirpe celular de melanoma humano, LOX, que tiene la mutación de B-RAF (V600E), se transplantó subcutáneamente en ratones atímicos hembra. El experimento consistió en 8 ratones por grupo en el primer día de tratamiento. Los compuestos se administraron intravenosamente de forma independiente durante dos rondas semanales de cinco inyecciones diarias (q1d x 5), con un período de descanso de dos días entre las rondas. Los compuestos se administró en un volumen de vehículo de 0,1 ml/10 g de peso corporal.

La salud general de los ratones se monitorizó diariamente. Las dimensiones de los tumores y los pesos corporales se registraron dos veces a la semana, comenzando en el primer día de tratamiento. Los pesos de los tumores se calcularon usando la ecuación $(l \times w^2)/2$, en la que l y w se refieren a las dimensiones más grande y más pequeña recogidas en cada medida. Cuando el volumen tumoral medio alcanzó 128 mm³, se administró vehículo (cremoform:etanol:5% de glucosa; 1:1:8) o uno de los compuestos de ensayo (10, 20, 30, o 40 mg/kg) a los ratones (8/grupo).

Como se puede observar en la Figura 6, 10 mg/kg de Compuesto **091** generó una regresión tumoral del 100% durante las primeras tres semanas. El compuesto **091** también generó una regresión tumoral del 100% a las dosis de 20, 30, 40 mg/kg en todos los ratones. Los ratones a los que se les administró **091** estaban libres de tumores al final del estudio. Además, la administración del compuesto **106** a las tres dosis, 10, 20, y 40 mg/kg/dosis, causó una actividad anticancerosa estadísticamente significativa. 10 mg/kg de **106** provocó que 5 de 8 ratones estuvieran libres de tumores, y 20 mg/kg o 40 mg/kg causaron ambas que 8 de 8 ratones estuvieran libres de tumores al final del estudio.

Ejemplo 8

Inhibición de crecimiento de células de cáncer maligno hematológico dirigido por células B/linfoma no de Hodgkin (Figura 7). Se llevó a cabo un estudio para investigar la actividad anticancerosa de los compuestos **091** y **106** en un panel de estirpes celulares de cáncer hematológico humano. Los efectos antiproliferativos de los compuestos **091** y **106** se evaluaron en 7 estirpes celulares de cáncer humano, que representan varios tipos diferentes de cánceres de neoplasia hematológica. Se colocaron células cultivadas de cáncer humano en placas de 96 pocillos, y se hicieron crecer en ausencia o en presencia continua de 0,3-1000 nM de compuestos de ensayo, durante 96 h. El crecimiento celular se evaluó usando el ensayo de MTT. Los valores de IC₅₀ se determinaron como la concentración de una sustancia que inhibe el crecimiento celular en un 50% en comparación con poblaciones de células no tratadas.

Como se indica en la Figura 7, dos estirpes celulares, derivadas de linfoma no de Hodgkin de células B, fueron sensibles al Compuesto **091**, y las estirpes celulares que derivaron de leucemia, o de células B tales como linfoma no de Hodgkin, fueron sensibles al compuesto **106**.

Ejemplo 9

Potenciación de la actividad anticancerosa de CPT-11 (SN-38) en células de cáncer pancreático PANC-1 (Figura 8). Es bien conocido que SN-38, el metabolito activo de CPT-11 incrementa la actividad de NF-κB, lo que conduce a quimiorresistencia. Para determinar si los compuestos **091** o **106**, en combinación con SN-38, potenciarían la actividad anticancerosa de la quimioterapia debido a la inhibición de MEKK1, se examinaron células de cáncer pancreático humano PANC-1.

Se observa que 1 μM de compuesto **091** o compuesto **106** solo no afectó al crecimiento de células cancerosas PANC-1 en experimentos separados (datos no mostrados). Se evaluaron los efectos antiproliferativos de SN-38 en células de cáncer pancreático PANC-1 en combinación con el compuesto **091** o **106**. Células cultivadas de cáncer humano se colocaron en placas de 96 pocillos y se hicieron crecer en ausencia o en presencia continua de 0,03-1000 nM de SN-38 durante 96 h con o sin 1 μM de compuesto de ensayo. El crecimiento celular se evaluó usando el Ensayo de Viabilidad Celular Luminiscente CellTiter-Glo® (Promega). Los valores de IC₅₀ se determinaron como la concentración de una sustancia que inhibe el crecimiento celular en un 50% en comparación con poblaciones de células no tratadas.

Los valores de IC₅₀ para la inhibición del crecimiento celular por SN-38 solo fueron 82,5 nM. 1 μM de tanto el compuesto **091** como el compuesto **106** potenció la citotoxicidad de SN-38 en un marco de combinación (por ejemplo, con un valor de IC₅₀ de 16,2 nM). Ambos compuestos **091** y **106** potencian la actividad anticancerosa de CPT-11 (SN-38) en esta estirpe celular en dos experimentos independientes. Estos resultados sugieren que los compuestos **091** y **106** bloquean la activación de NF-κB inducida por quimioterapia, conduciendo al aumento de la quimiosensibilidad, aunque estos experimentos todavía están en desarrollo. Los compuestos **091** y **106** pueden potenciar la actividad anticancerosa en un marco de combinación.

Ejemplo 10

El compuesto **091** penetra la barrera hematoencefálica (BBB) (Figura 9). La penetración del Compuesto **091** en el tejido cerebral fue notablemente elevada, según se mide mediante la relación de AUC₀₋₄ de cerebro/plasma de 3,170. Estos datos sugieren que el Compuesto **091** puede ser útil tratando tumores del SNC, incluyendo glioma, vía la inhibición de una combinación de cinasas como se muestra aquí, por ejemplo la inhibición de MEK y TrkB y/u otras cinasas.

Ejemplo 11

Inhibición de la fosforilación de la tirosina cinasa del receptor Flt-3 (FLT3) (Figura 10). Se llevó a cabo un estudio para investigar la capacidad del compuesto **106** para inhibir la fosforilación del receptor de Flt-3 en una estirpe celular de FLT3 mutado (AML) *in vitro*. Se colocaron células de leucemia mieloide aguda (AML) humana MV-4-11 (nº

de Catálogo CRL-9591, ATCC, Rockville, MD), que portan una mutación de activación de Flt-3, en matraces de 25 mm³, y se incubaron durante 1 día. Después, el compuesto **106** a concentraciones de 0,1 nmol/l-300 nmol/l (o medio de cultivo), se añadió a cada matraz y se cultivó durante 24 h. La placa de control recibió medio cultivado solo. Los lisados celulares se prepararon usando amortiguador de lisis enfriado con hielo.

- 5 A fin de detectar la proteína fosfo-Flt-3, las proteínas del lisado de células MV-4-11 se sometieron a SDS-PAGE en condiciones reductoras y se inmunotransfirieron con un anticuerpo frente al anticuerpo anti-fosfo-Flt-3 (nº de Catálogo 3464, Cell Signaling Technology, Danvers, MA). Las transferencias Western se sondaron con anticuerpos secundarios IRDye (LI-COR, Inc., Lincoln, NE). Las proteínas transferidas se visualizaron usando el sistema de formación de imágenes por infrarrojos Odyssey (LI-COR, Inc., Lincoln, NE). Como control de la carga, se usó anticuerpo anti-actina (nº de Catálogo sc-8432, Santa Cruz Biotechnologies, Inc., Santa Cruz, CA).

10 Las células MV-4-11 mostraron fosforilación constitutiva del receptor de Flt-3 en ausencia de compuesto **106**. El nivel proteico de fosfo-Flt-3 disminuyó por el compuesto **106** en la estirpe celular MV-4-11 de una manera dependiente de la concentración. 10 nmoles/l de compuesto **106** inhibieron completamente la fosforilación constitutiva del receptor de Flt-3, mostrando que el compuesto **106** es un potente inhibidor de la tirosina cinasa del receptor de Flt-3 en células completas.

Ejemplo 12

Inhibición de la proliferación celular de una estirpe celular de FLT3 mutado *in vitro* (Figura 11). Se llevó a cabo un estudio para investigar la actividad anticancerosa del compuesto **106** en una estirpe celular de FLT-3 mutado (AML) *in vitro*. Los efectos antiproliferativos del compuesto **106** se determinaron en un ensayo de proliferación celular usando células de AML MV-4-11.

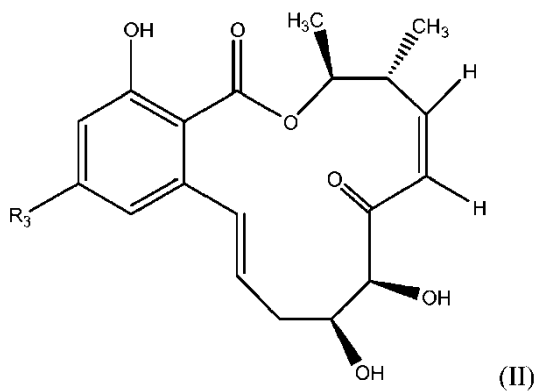
20 Se colocaron células de leucemia mieloide aguda humana (AML) MV-4-11, que portan una mutación de activación de Flt-3, en placas de 96 pocillos, y se hicieron crecer en ausencia o en presencia continua de 0,03-1.000 nmoles/l de compuesto **106** durante 96 h. El crecimiento celular se evaluó usando el Ensayo de Viabilidad Celular Luminiscente CellTiter-Glo® (Promega, Madison, WI). La luminiscencia se leyó en el EnVision 2102 Multilabel Counter (Perkin-Elmer/Wallac, Waltham, MA). Se usó el software Graphpad Prism (ver. 4, San Diego, CA) para determinar los valores de IC₅₀. El valor bruto para el control no tratado representa un promedio de 4 pocillos.

25 Las células MV-4-11 que portan una mutación de activación de tirosina cinasa del receptor de Flt-3 fueron sensibles al compuesto **106** en el intervalo de concentraciones bajas de nmol/l. El compuesto **106** mostró actividad antiproliferativa *in vitro* frente a células de cáncer humano de FLT-3 mutado, con un valor de IC₅₀ en el intervalo bajo de nmol/l.

30

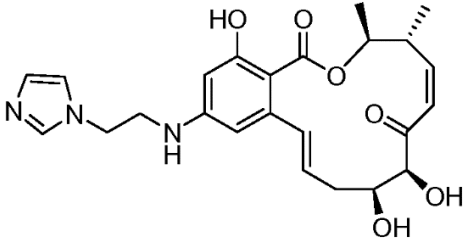
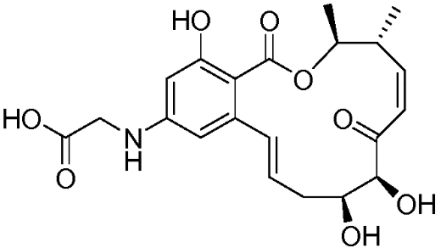
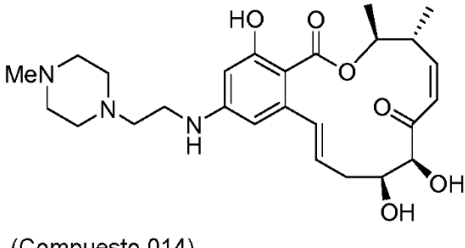
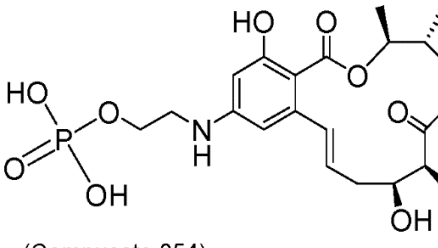
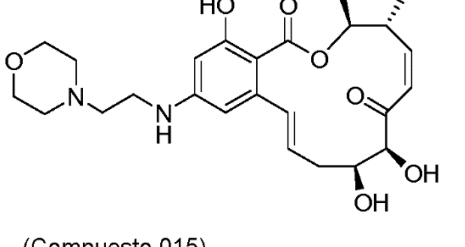
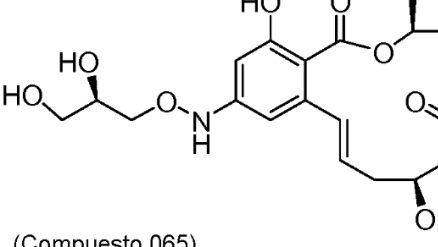
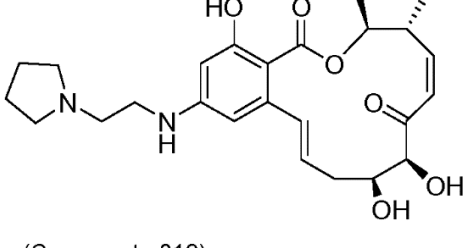
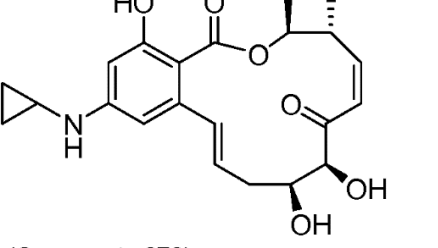
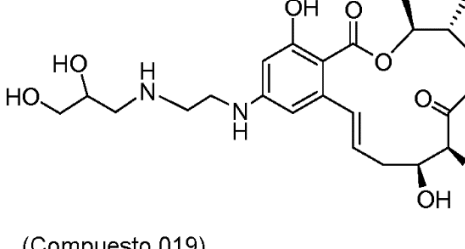
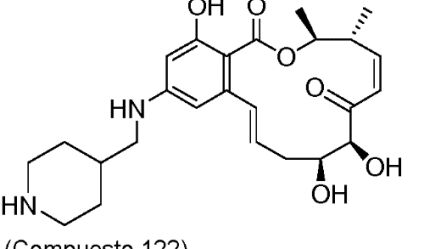
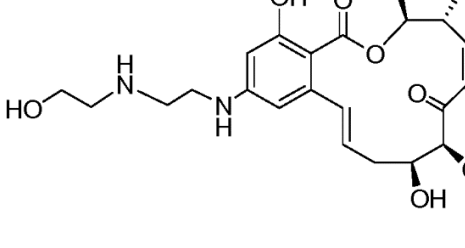
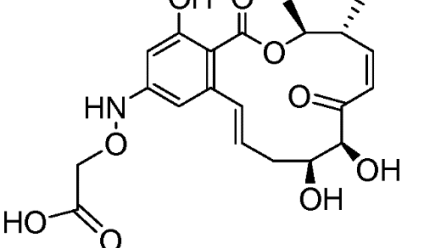
REIVINDICACIONES

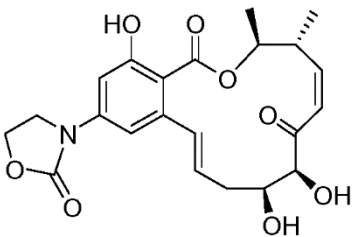
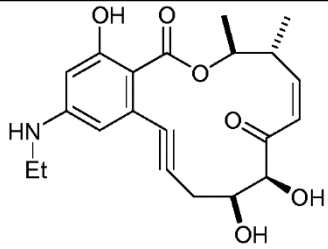
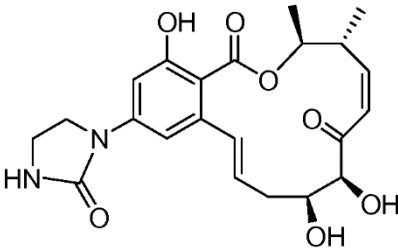
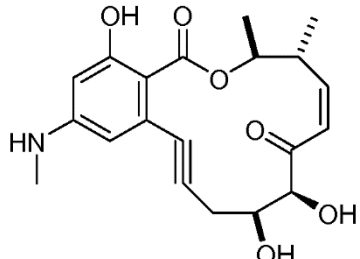
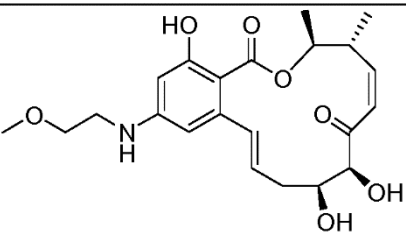
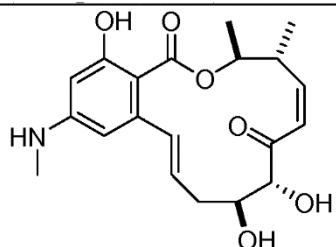
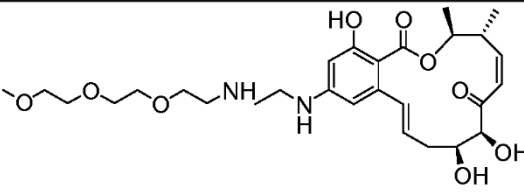
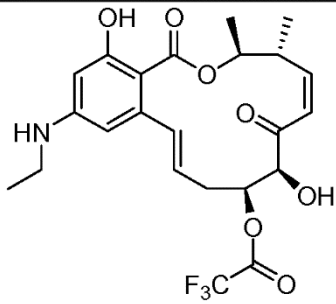
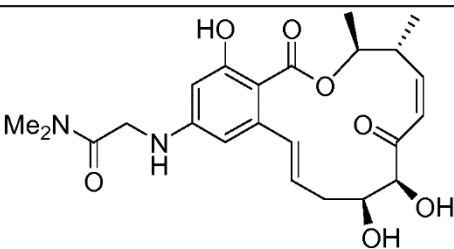
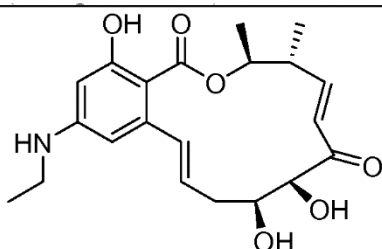
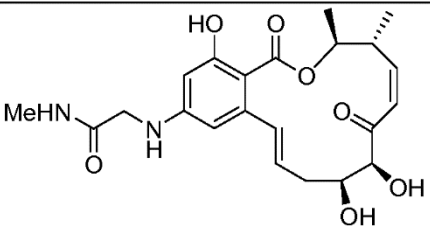
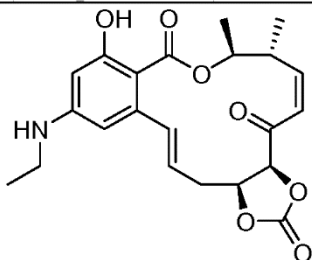
1. Un compuesto que es un inhibidor de SrcTK/MEK que tiene la estructura de fórmula (II):

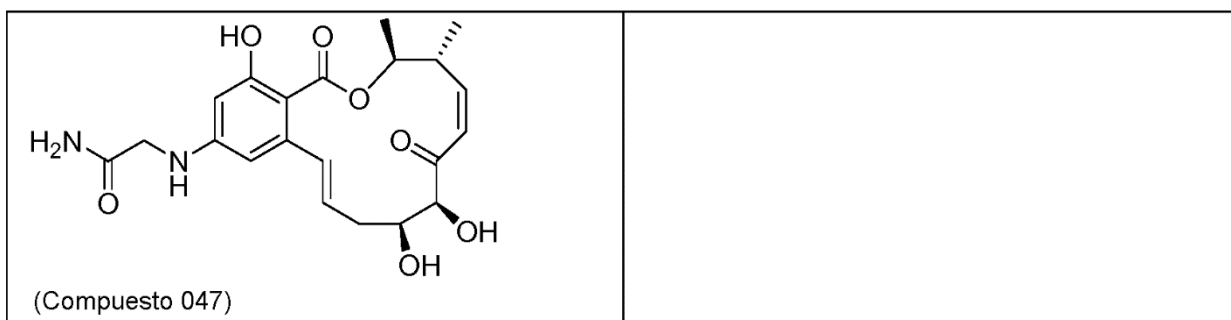


en la que R_3 es $-NHR_b$, y R_b es alquilo de C_1 - C_3 sustituido con 0, 1, o 2 restos hidroxilo; o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, o seleccionado de los compuestos enumerados a continuación:

5

 (Compuesto 013)	 (Compuesto 048)
 (Compuesto 014)	 (Compuesto 054)
 (Compuesto 015)	 (Compuesto 065)
 (Compuesto 016)	 (Compuesto 076)
 (Compuesto 019)	 (Compuesto 122)
 (Compuesto 022)	 (Compuesto 127)

 (Compuesto 024)	 (Compuesto 137)
 (Compuesto 025)	 (Compuesto 144)
 (Compuesto 034)	 (Compuesto 155)
 (Compuesto 041)	 (Compuesto 156)
 (Compuesto 045)	 (Compuesto 157)
 (Compuesto 046)	 (Compuesto 158)



y sales farmacéuticamente aceptables y ésteres de los mismos,

para uso en el tratamiento de un cáncer asociado a SrcTK/MEK, seleccionado del grupo que consiste en leucemia mieloide crónica y cáncer colorrectal, en un sujeto que lo necesite.

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

a) el inhibidor de SrcTK/MEK inhibe la actividad de al menos un miembro de la familia Src de tirosina cinasas en al menos alrededor de 75% a una concentración de alrededor de 0,1 μ M; y/o

b) el inhibidor de SrcTK/MEK inhibe la actividad de al menos cinco miembros de la familia Src de tirosina cinasas en al menos alrededor de 50% a una concentración de alrededor de 0,1 μ M, opcionalmente en el que los miembros de la familia Src de tirosina cinasa incluyen cSrc, Fyn, Lyn, Lck y Yes; y/o

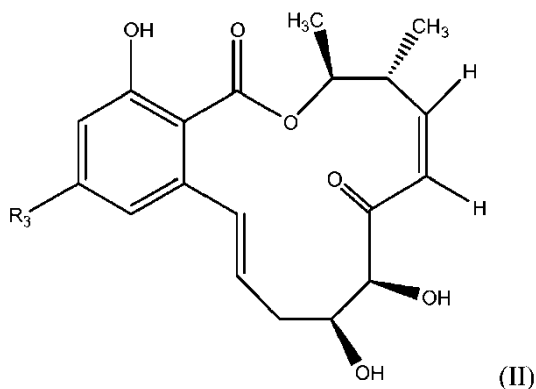
c) el inhibidor de SrcTK/MEK inhibe la actividad de MEK1 en al menos alrededor de 50% a una concentración de alrededor de 0,1 μ M; y/o

d) el inhibidor de SrcTK/MEK también inhibe la actividad de Bcr-Abl, y el cáncer asociado a SrcTK/MEK es leucemia; y/o

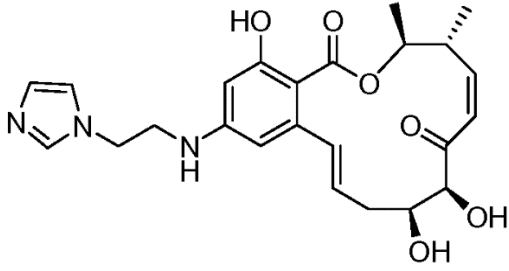
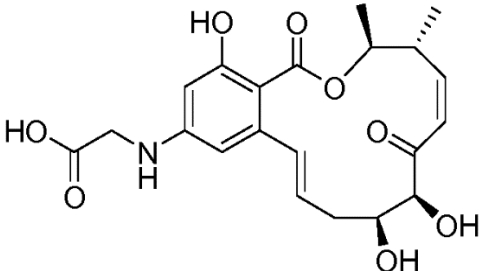
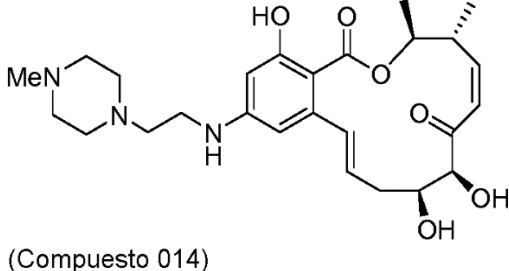
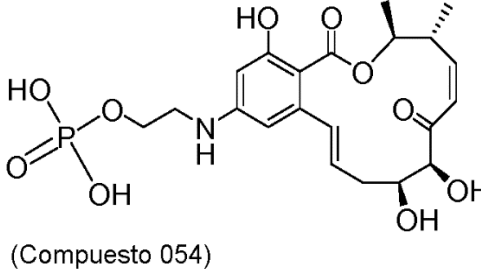
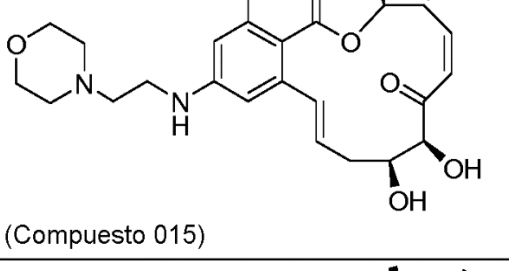
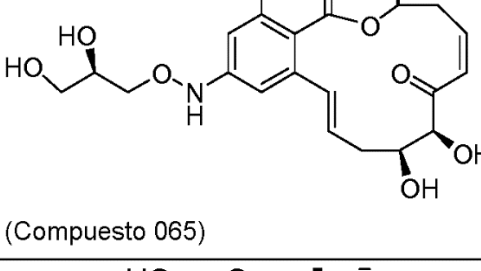
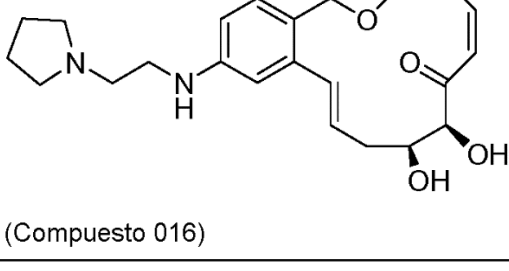
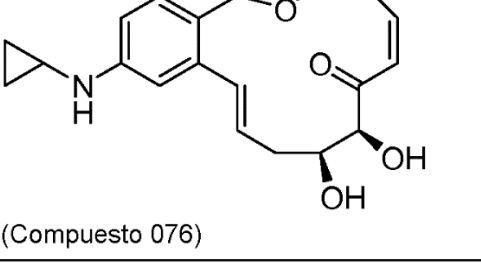
e) el inhibidor de SrcTK/MEK también inhibe la actividad de TrkB.

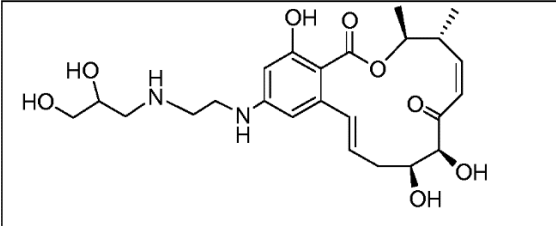
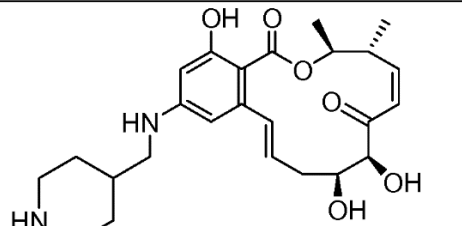
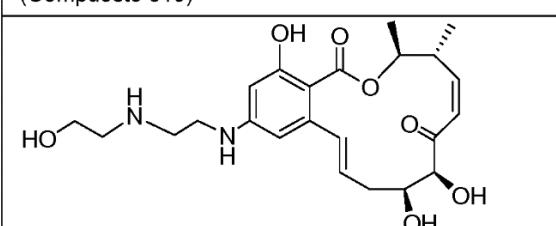
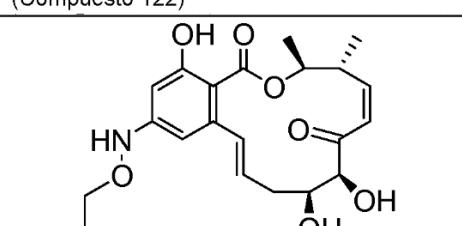
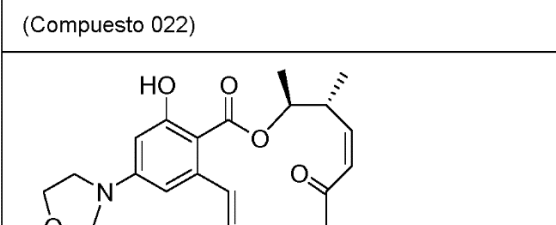
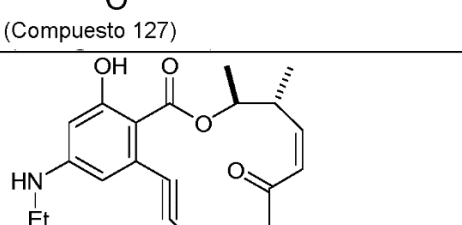
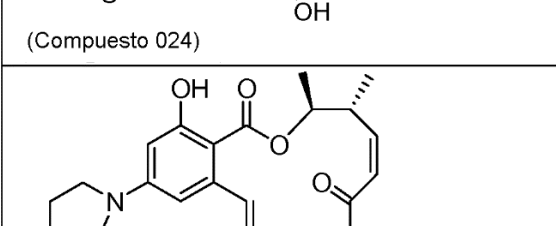
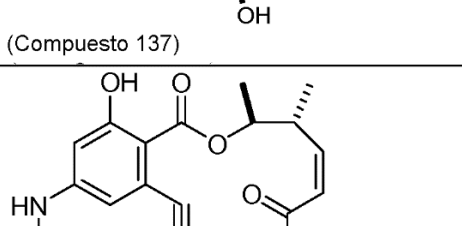
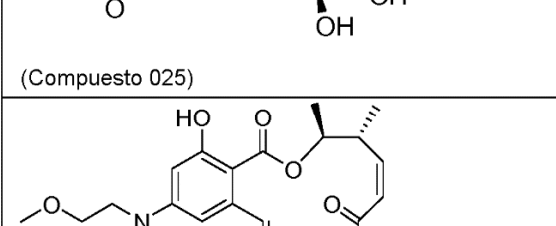
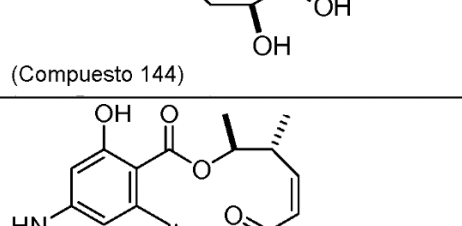
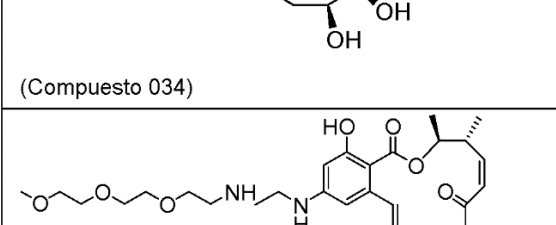
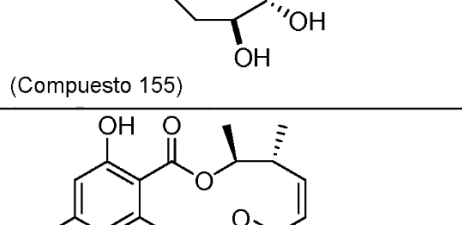
3. El compuesto para uso de la reivindicación 1, para uso en el tratamiento de un cáncer asociado a SrcTK/MEK, en el que el cáncer es resistente a mesilato de imatinib.

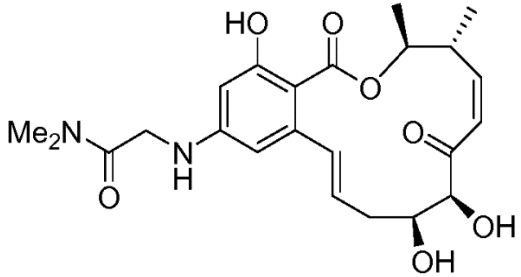
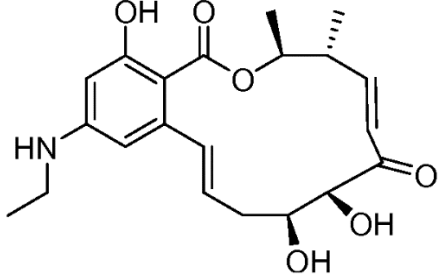
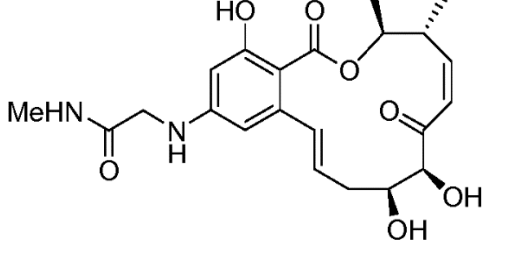
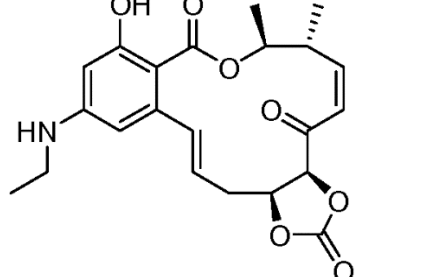
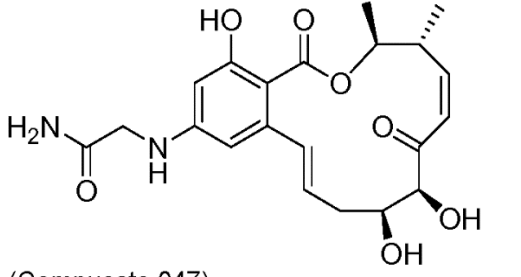
4. Un compuesto que es un inhibidor de TrkB/MEK, que tiene la estructura de fórmula (II):



en la que R_3 es $-NHR_b$, y R_b es alquilo de C_1 - C_3 sustituido con 0, 1, o 2 restos hidroxilo; o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, o seleccionado de los compuestos enumerados a continuación:

 (Compuesto 013)	 (Compuesto 048)
 (Compuesto 014)	 (Compuesto 054)
 (Compuesto 015)	 (Compuesto 065)
 (Compuesto 016)	 (Compuesto 076)

 (Compuesto 019)	 (Compuesto 122)
 (Compuesto 022)	 (Compuesto 127)
 (Compuesto 024)	 (Compuesto 137)
 (Compuesto 025)	 (Compuesto 144)
 (Compuesto 034)	 (Compuesto 155)
 (Compuesto 041)	 (Compuesto 156)

 (Compuesto 045)	 (Compuesto 157)
 (Compuesto 046)	 (Compuesto 158)
 (Compuesto 047)	

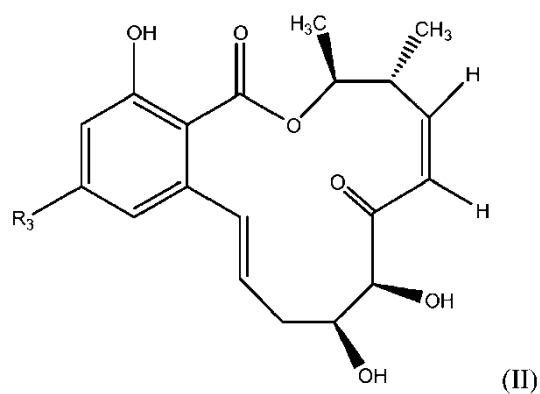
y sales farmacéuticamente aceptables y ésteres de los mismos,

para uso en el tratamiento de un cáncer asociado a TrkB/MEK, seleccionado del grupo que consiste en cáncer pancreático, cáncer neural, glioma, neuroblastoma y retinoblastoma, en un sujeto que lo necesite.

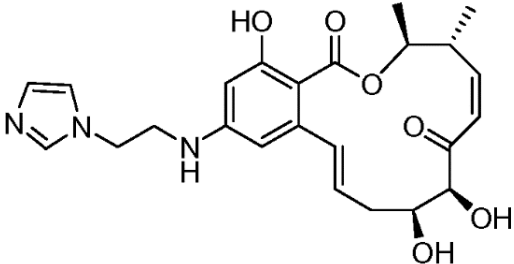
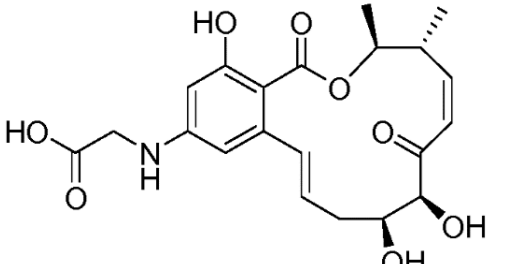
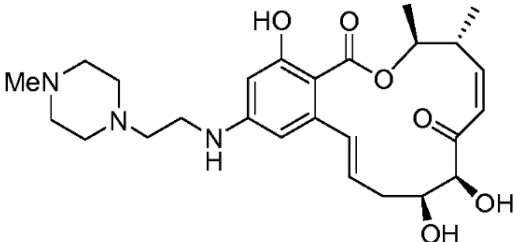
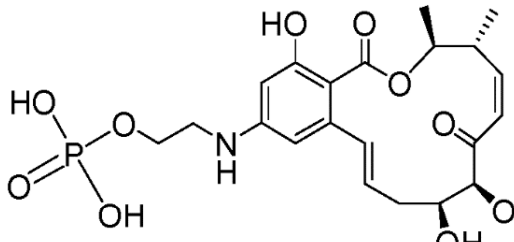
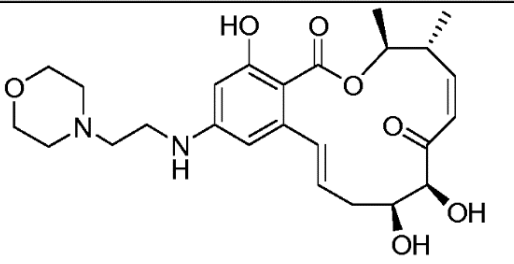
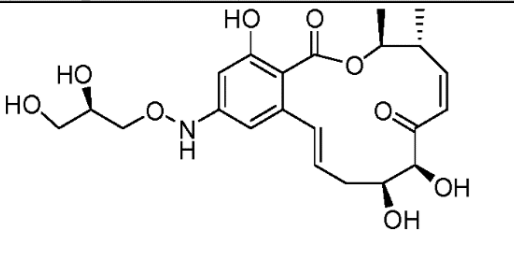
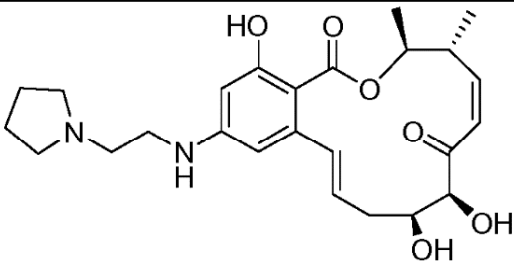
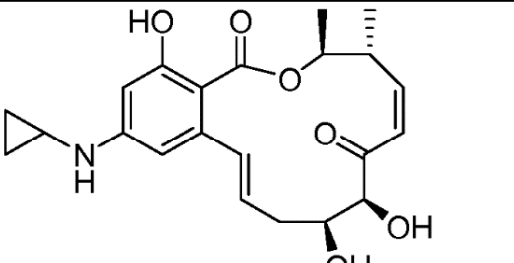
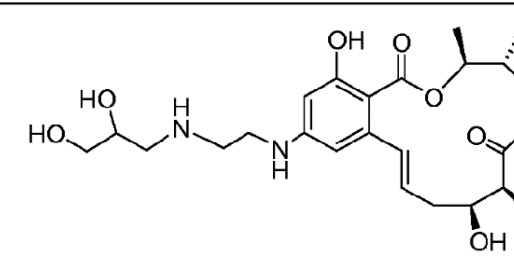
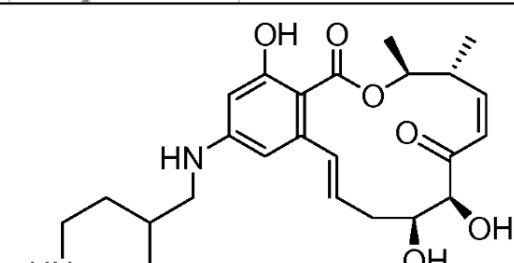
5. El compuesto para uso de la reivindicación 4, en el que:

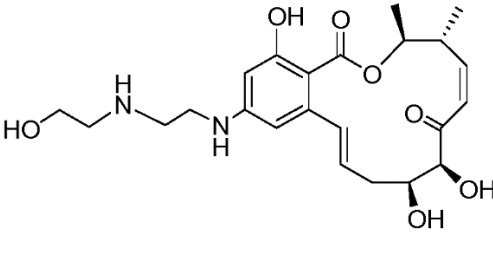
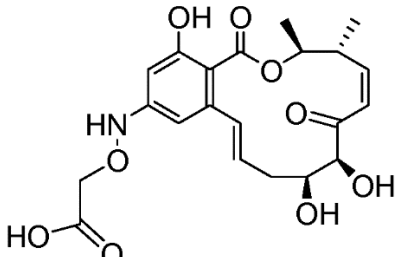
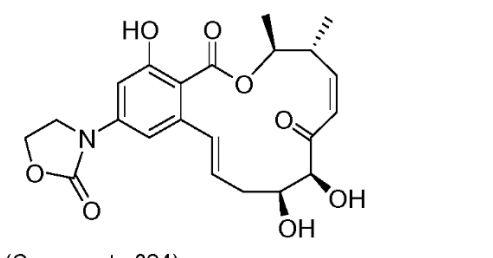
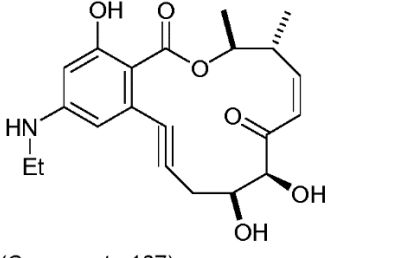
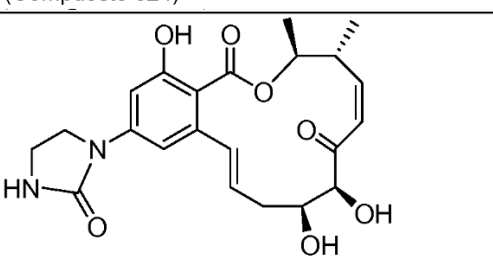
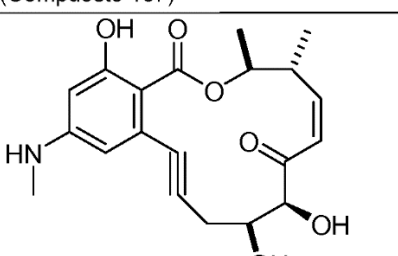
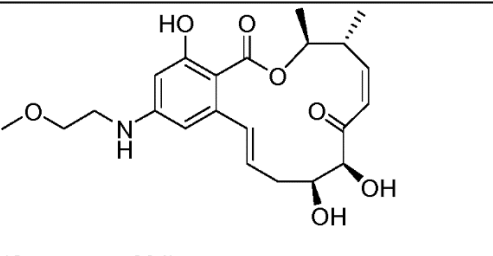
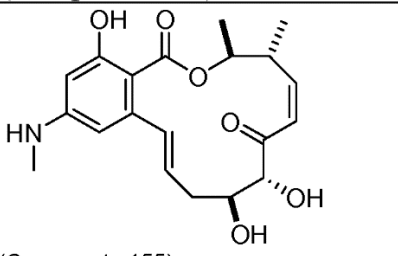
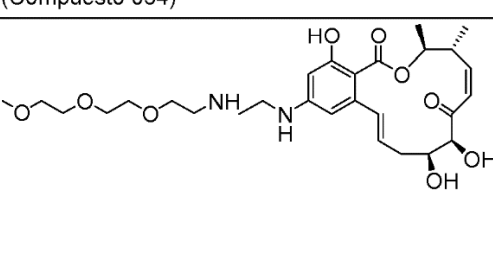
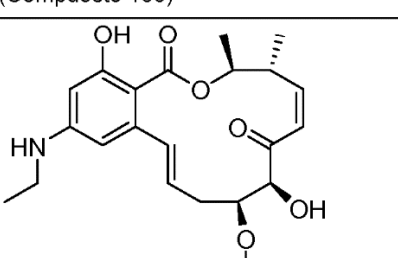
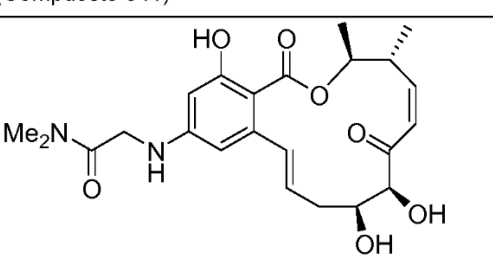
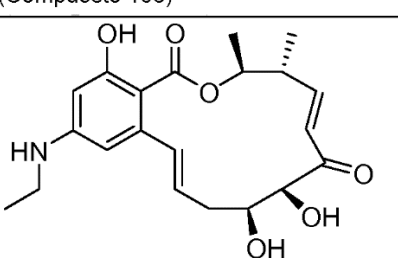
- a) el inhibidor de TrkB/MEK inhibe la actividad de TrkB en al menos alrededor de 75% a una concentración de alrededor de 0,1 μ M; y/o
- b) el inhibidor de TrkB/MEK inhibe la actividad de MEK1 en al menos alrededor de 50% a una concentración de alrededor de 0,1 μ M; y/o
- c) el inhibidor de TrkB/MEK también inhibe la actividad de al menos un miembro de la familia Src de tirosina cinasas.

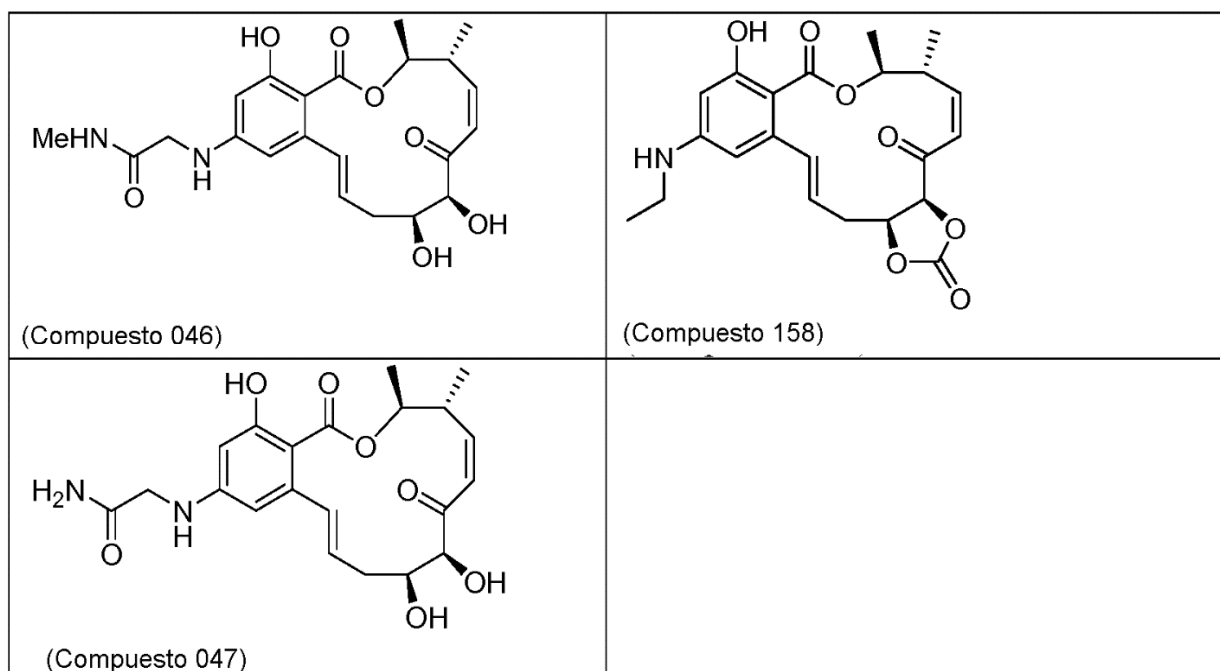
6. Un compuesto de fórmula (II)



en la que R_3 es $-NHR_b$, y R_b es alquilo de C_1 - C_3 sustituido con 0, 1, o 2 restos hidroxilo; o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, o seleccionado de los compuestos enumerados a continuación:

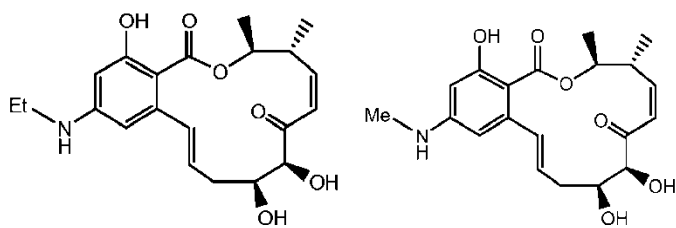
 (Compuesto 013)	 (Compuesto 048)
 (Compuesto 014)	 (Compuesto 054)
 (Compuesto 015)	 (Compuesto 065)
 (Compuesto 016)	 (Compuesto 076)
 (Compuesto 019)	 (Compuesto 122)

 (Compuesto 022)	 (Compuesto 127)
 (Compuesto 024)	 (Compuesto 137)
 (Compuesto 025)	 (Compuesto 144)
 (Compuesto 034)	 (Compuesto 155)
 (Compuesto 041)	 (Compuesto 156)
 (Compuesto 045)	 (Compuesto 157)



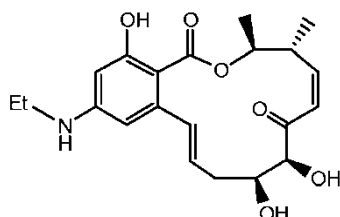
y sales farmacéuticamente aceptables y ésteres de los mismos,

- 5 para uso en la inhibición de un proceso metastásico, en el tratamiento de un cáncer de B-RAF mutado, de un cáncer de FLT3 mutado, de un tumor del sistema nervioso central, o de un cáncer seleccionado del grupo que consiste en leucemia mieloide crónica, cáncer pancreático, cáncer neural, glioma, neuroblastoma, retinoblastoma, cáncer ovárico, cáncer tiroideo, cáncer colorrectal, y melanoma, en un sujeto que lo necesite, en el que, cuando el compuesto es para uso en el tratamiento de un tumor del sistema nervioso central, es capaz de penetrar la barrera hematoencefálica.
- 10 7. El compuesto para uso de la reivindicación 6, en el que el compuesto es para uso en el tratamiento de un cáncer de FLT3 mutado.
8. El compuesto para uso de la reivindicación 6, en el que:
- 15 a) el cáncer de B-RAF mutado es un cáncer de B-RAF mutado en V600E, y/o un cáncer seleccionado del grupo que consiste en cáncer ovárico, cáncer tiroideo, cáncer colorrectal, y melanoma;
- b) el cáncer de FLT3 mutado es un cáncer de FLT3 D835Y, FLT3 Y842C, FLT3 K663Q o FLT3 V592A mutado, y/o leucemia; o
- c) el cáncer de FLT3 mutado porta una duplicación en tándem interna (ITD) en el dominio de yuxtamembrana.
9. El compuesto para uso de la reivindicación 6, en el que el compuesto es para uso en el tratamiento de un tumor del sistema nervioso central, y en el que el compuesto es capaz de penetrar la barrera hematoencefálica.
- 20 10. El compuesto para uso de la reivindicación 9, en el que al menos alrededor de 20% del compuesto penetra la barrera hematoencefálica, en base a una relación de la cantidad del compuesto en el cerebro a la cantidad del compuesto en el plasma en un animal, o al menos alrededor de 50% del compuesto penetra la barrera hematoencefálica, en base a una relación de cantidad del compuesto en el cerebro a cantidad del compuesto en el plasma en un animal.
- 25 11. El compuesto para uso de la reivindicación 6 o 9, en el que el tumor del sistema nervioso central es un tumor seleccionado del grupo que consiste en un tumor cerebral, un glioma y un neuroblastoma.
12. El compuesto para uso de la reivindicación 6, para uso en el tratamiento de un cáncer de FLT3 mutado, en el que el cáncer es leucemia mieloide aguda.
- 30 13. El compuesto para uso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto es al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:



y sales farmacéuticamente aceptables y ésteres de los mismos.

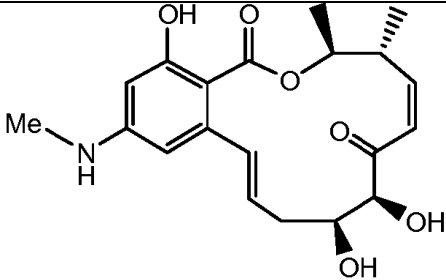
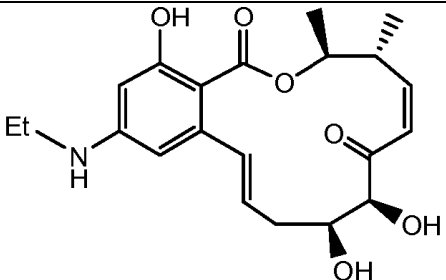
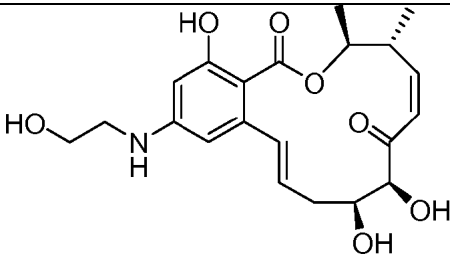
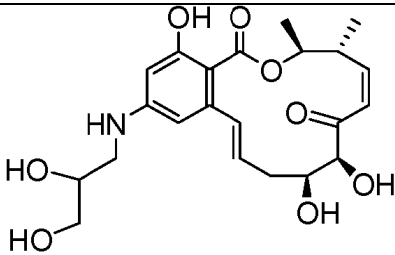
14. El compuesto para uso de la reivindicación 13, en el que el compuesto es



5 15. El compuesto para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en el que R_3 es un alquilamino de C_{1-3} no sustituido, o en el que R_3 es un grupo seleccionado del grupo que consiste en 2-hidroxietilamino y 2,3-dihidroxipropilamino.

16. El compuesto para uso de la reivindicación 15, en el que R_3 se selecciona del grupo que consiste en metilamino y etilamino.

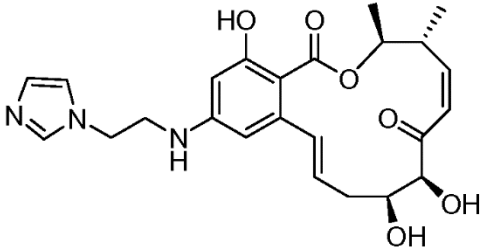
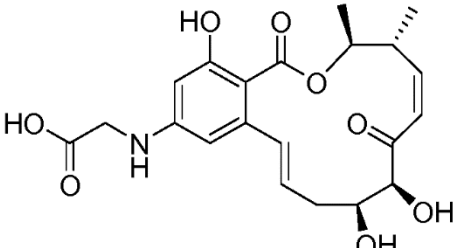
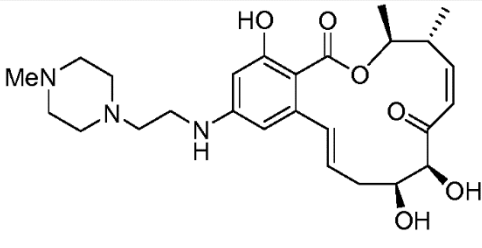
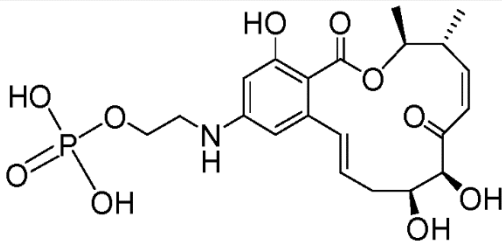
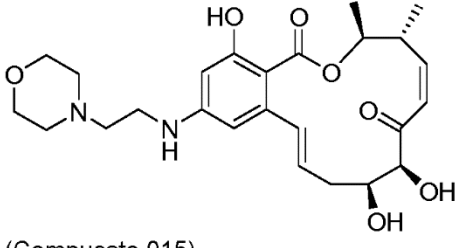
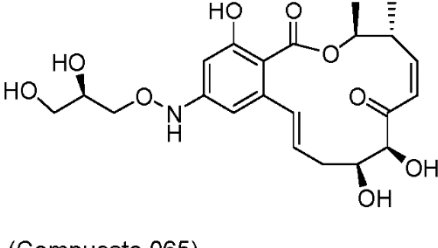
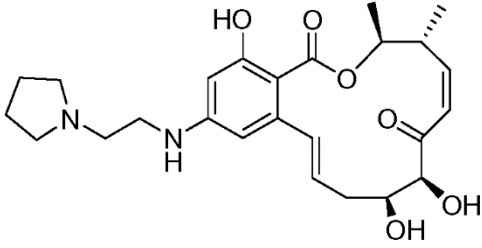
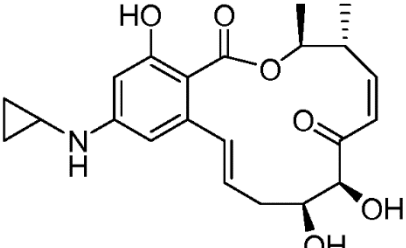
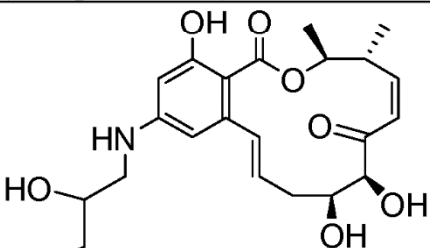
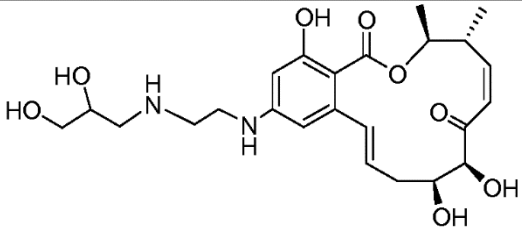
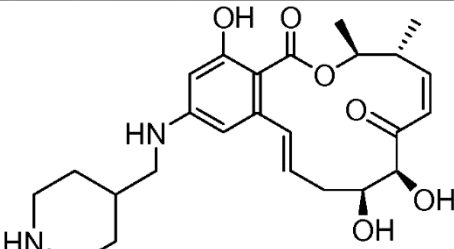
10 17. El compuesto para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en el que el compuesto es al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en

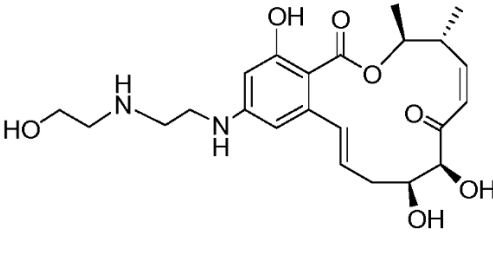
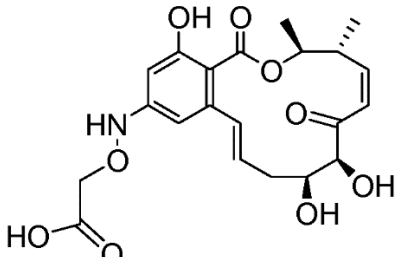
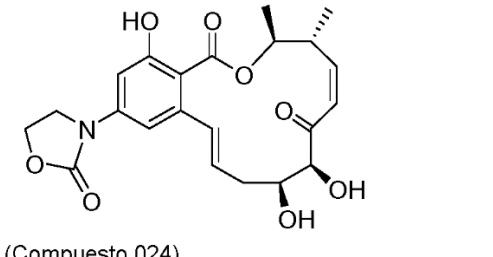
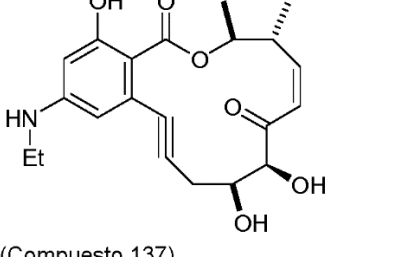
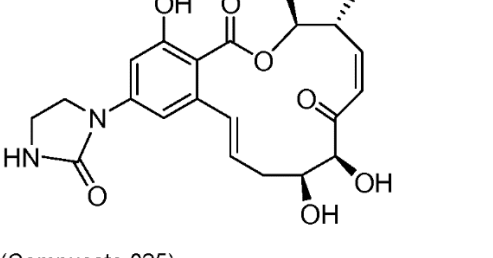
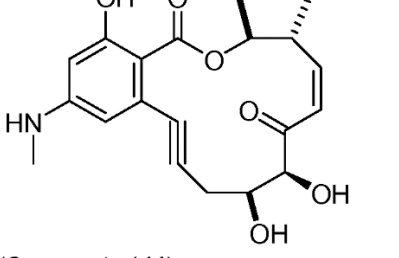
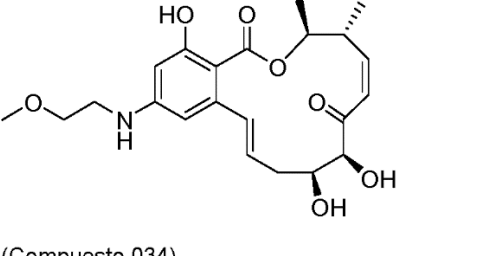
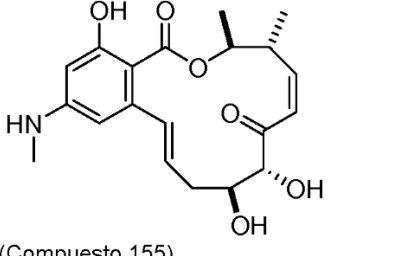
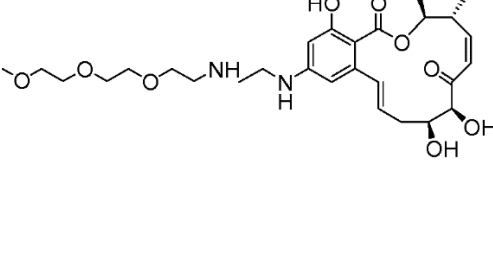
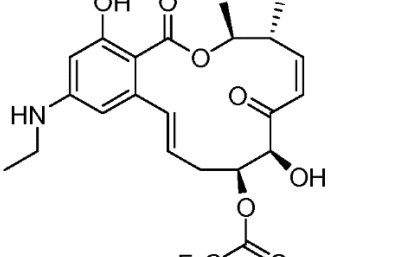
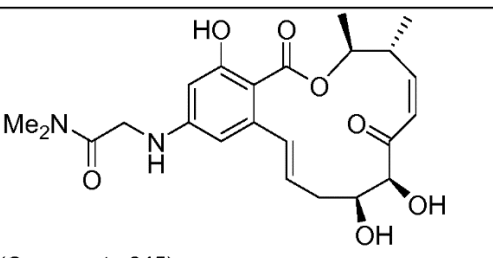
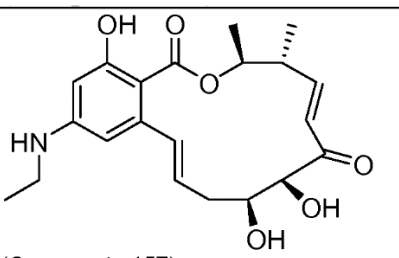
 (Compuesto 091)	 (Compuesto 106)
 (Compuesto 029)	 (Compuesto 114)

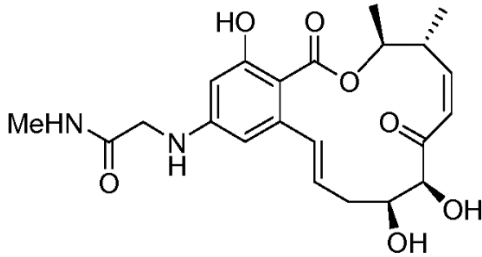
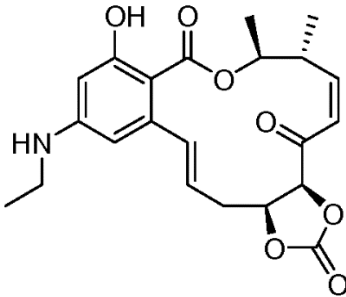
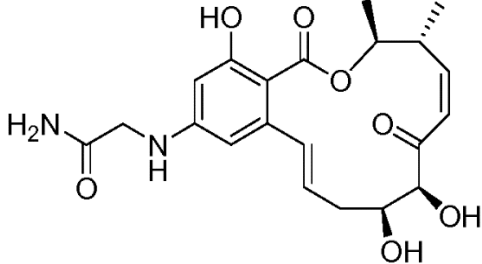
y sales farmacéuticamente aceptables y ésteres de los mismos.

15 18. El compuesto para uso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto es para uso mediante administración con un segundo fármaco quimioterapéutico, y/o en el que el compuesto es para uso mediante administración intravenosamente de una composición que comprende el compuesto, y/o en el que el compuesto es para uso mediante administración de una composición que comprende el compuesto a una dosis entre alrededor de 0,10 mg/kg y alrededor de 25 mg/kg de peso corporal.

19. Un compuesto seleccionado de los compuestos enunciados a continuación:

 (Compuesto 013)	 (Compuesto 048)
 (Compuesto 014)	 (Compuesto 054)
 (Compuesto 015)	 (Compuesto 065)
 (Compuesto 016)	 (Compuesto 076)
	 (Compuesto 114)
 (Compuesto 019)	 (Compuesto 122)

 (Compuesto 022)	 (Compuesto 127)
 (Compuesto 024)	 (Compuesto 137)
 (Compuesto 025)	 (Compuesto 144)
 (Compuesto 034)	 (Compuesto 155)
 (Compuesto 041)	 (Compuesto 156)
 (Compuesto 045)	 (Compuesto 157)

 (Compuesto 046)	 (Compuesto 158)
 (Compuesto 047)	

y sales farmacéuticamente aceptables y ésteres de los mismos.

Ruta de señalización de RAS-MAPK

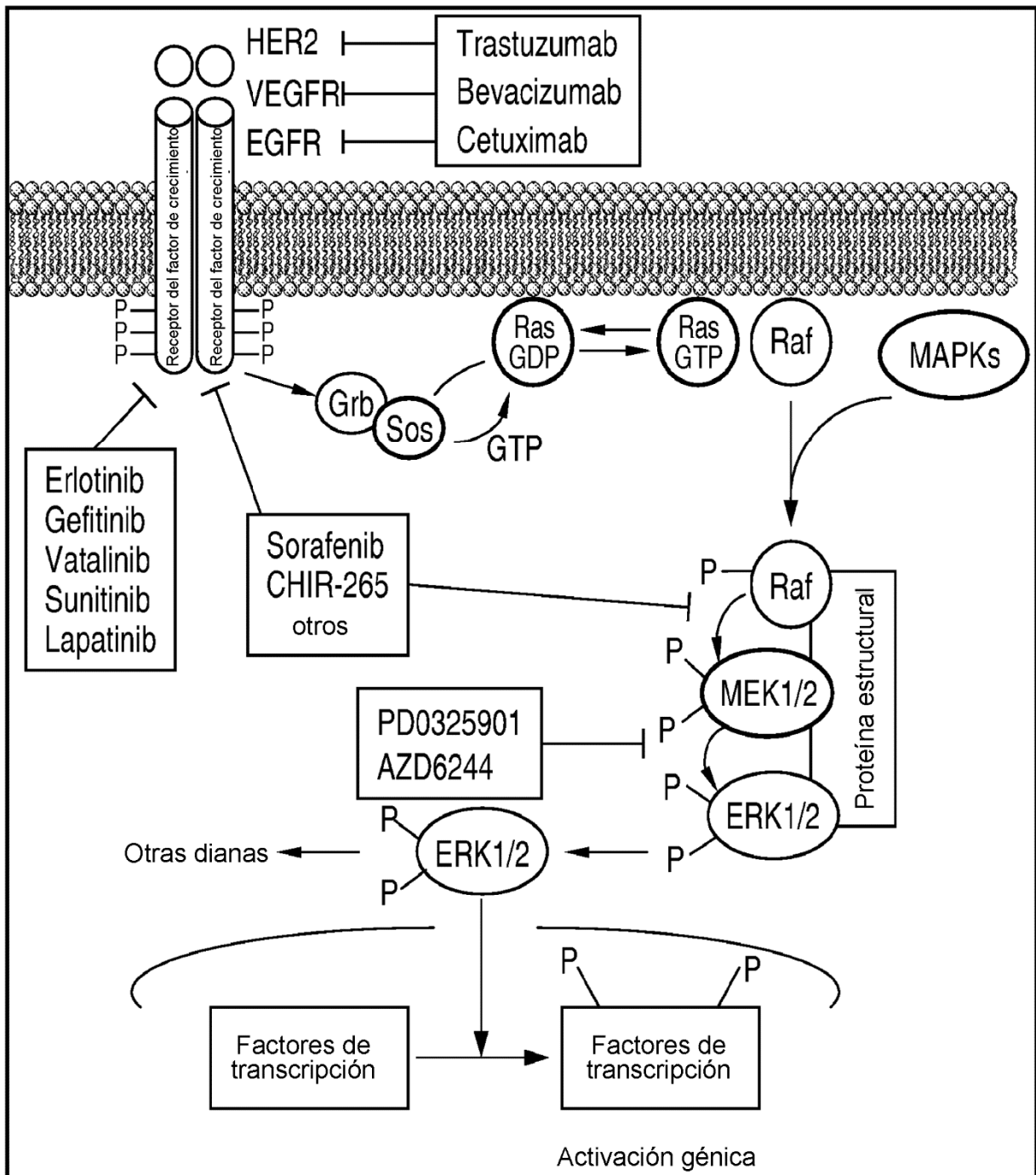


Fig. 1

Ensayos bioquímicos de MEK1

Compuesto	Inhibición bioquímica de MEK1 (IC ₅₀ ; nM)	
	10 μ M ATP	100 μ M ATP
091	10	70

Compuesto	IC ₅₀ (nM)	Compuesto	IC ₅₀ (nM)
Compuesto 013	120	Compuesto 054	>330
Compuesto 014	471 946	Compuesto 065	187
Compuesto 015	91 101	Compuesto 069	37 9,5
Compuesto 016	356 640	Compuesto 076	657
Compuesto 018	-	Compuesto 091	34 37 22 10,9 24 2,8 24,4 51 33 113 73 71
Compuesto 019	658	Compuesto 092	27 4,8 14,8 715
Compuesto 022	846	Compuesto 106	107 13 172 45 71
Compuesto 024	187	Compuesto 114	56 101
Compuesto 025	484	Compuesto 122	356
Compuesto 029	91 198 182	Compuesto 127	>330
Compuesto 034	172	Compuesto 137	182
Compuesto 041	756	Compuesto 144	75 163 104 117
Compuesto 045	318	Compuesto 155	433 421
Compuesto 046	657	Compuesto 156	79
Compuesto 047	99 310 310	Compuesto 157	240 421
Compuesto 048	366	Compuesto 158	145

Fig. 2A

Inhibidor de cinasa

Cinasa	Clase	Importancia en cáncer	Compuesto 091 IC50 (nM)
Abl	TK	Leucemia	214
c-Src	Familia Src de TK	Colon, Pancreático	91
Flt3	TK receptora	Leucemia	91
Fyn	Familia Src de TK	Leucemia	47
Lyn	Familia Src de TK	Leucemia	35
TrkB	TK receptora	Próstata, Pancreático Glioma	26
MEK1	MAPKK	Proliferación	10
MEKK1	MAPKKK	Antiapoptosis MM/Linfoma	46*
KDR	TK receptora	Angiogénesis	500*
* Resultado procedente de estudio separado			

Porcentaje de actividad de cinasa que queda				
Cinasa	Compuesto 091		Compuesto 106	
	0,1 μ M	1 μ M	0,1 μ M	1 μ M
Abl	69	22	51	15
cSRC	47	5	31	1
Flt3	48	8	33	6
Fyn	25	2	24	0
Lck	38	3	27	0
Lyn	15	2	45	2
MEK1	30	4	-	-
TrkB	15	4	24	4
Si	46	7	54	8

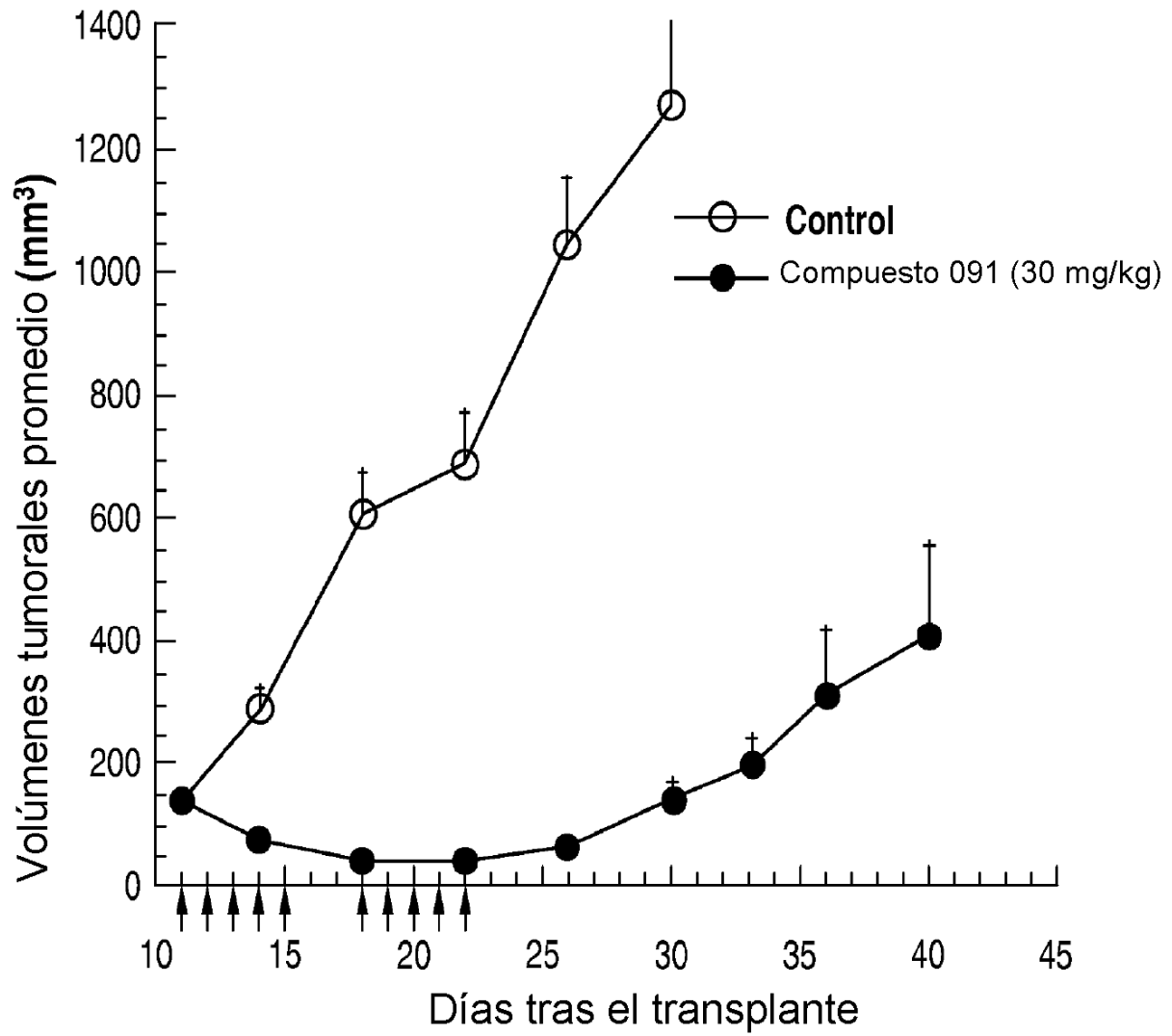
Fig. 2B

Inhibición del crecimiento de células de cáncer de B-RAF mutado

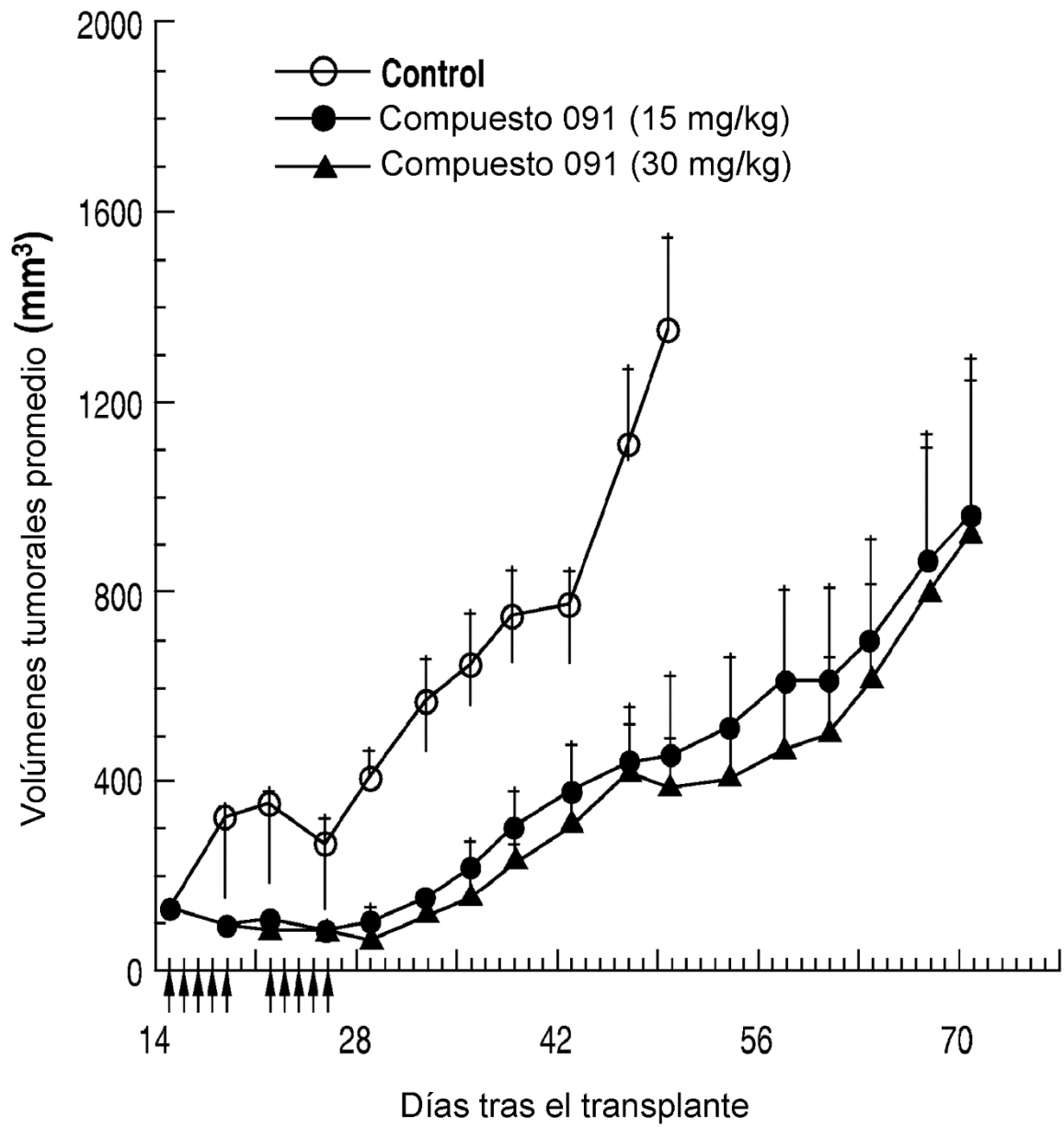
Estirpe celular	Descripción	Mutación de K-ras	Mutación de B-RAF	IC ₅₀ media, nmol/l	
				Comp. 106	Comp. 091
AU-565	Cáncer de mama		WT	>10000	>10000
MCF-7			WT	>10000	>10000
MDA-MB-231		G13D	WT	156	119
MDA-MB-435			V600E	71	50
DU4475			V600E	52	30
SK-MEL-2	melanoma	Q61R (N-ras)	WT	135	113
SK-MEL-3			V600E	24	19
SK-MEL-24			V600E	66	53
SK-MEL-31			V600E	225	209
HCT-116	cáncer de colon	G13D	WT	423	257
DLD-1		G13D	WT	649	466
LoVo		G13D	WT	132	90
SW-620		G12V	WT	282	207
COLO205		WT	V600E	43	27
HT-29		WT	V600E	84	65
Mia PaCa-2	cáncer de pancreático	G12C	WT	734	582
PANC-1		G12D	WT	>10000	>10000
BxPC-3		WT	WT	—	412
MES-SA	sarcoma		WT	7490	5780
MES-SA/ Dx5-Rxl	sarcoma (sobreeexp. de glicoproteína P)		WT	1590	908
IMR-90	fibroblasto que no se divide			—	>10000
"WT" = tipo salvaje; "—" = no ensayado					

Fig. 3

Actividad antitumoral en xenoinjertos de colon Colo-205

*Fig. 4*

Actividad antitumoral in vivo en xenoinjertos de cáncer pancreático humano BxPC-3

*Fig. 5*

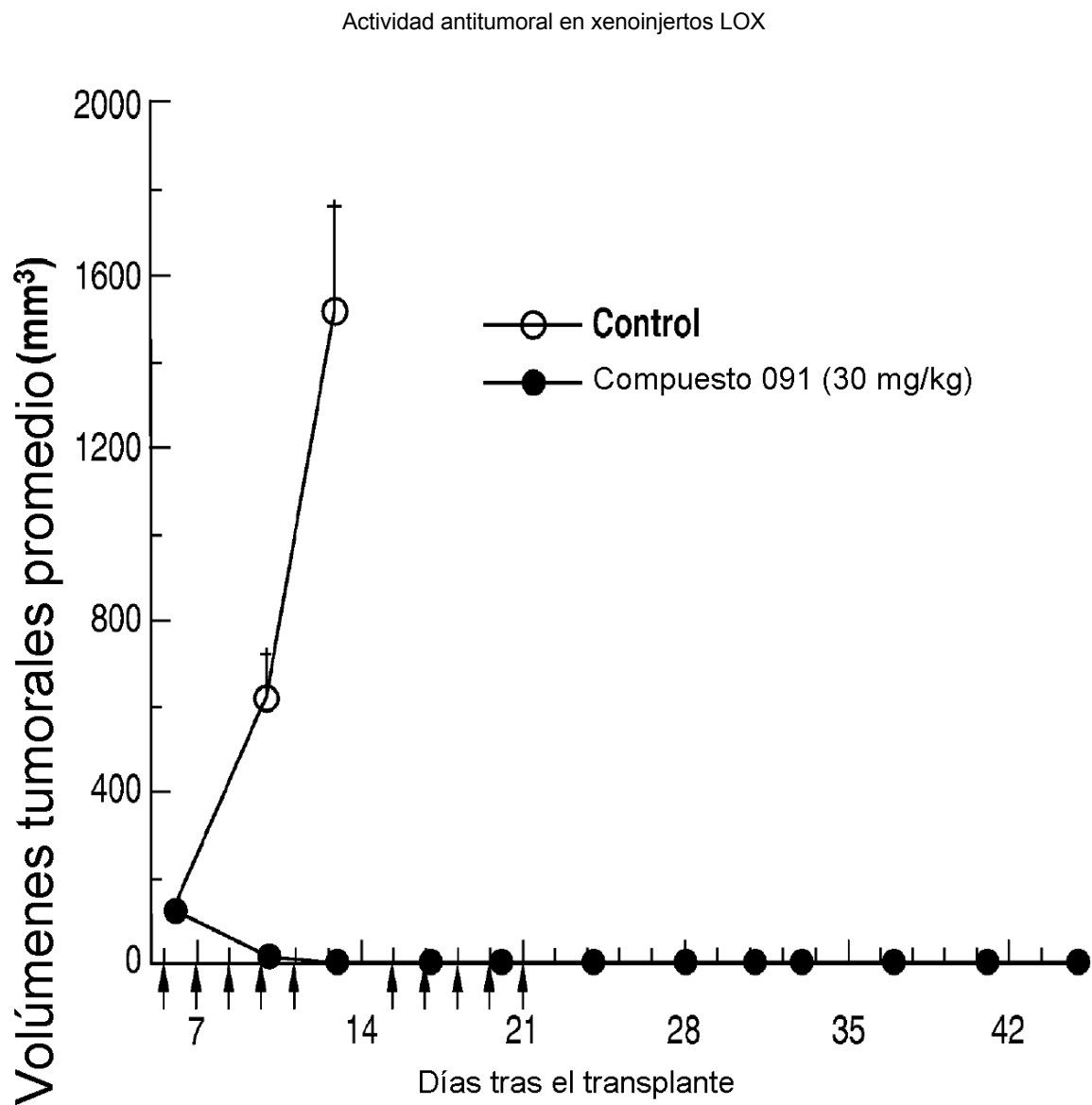


Fig. 6

Inhibición del crecimiento de células cancerosas malignas hematológicas dirigido por células B

Estirpe celular	Tipo	Compuesto 091 IC ₅₀ (μM)	Compuesto 106 IC ₅₀ (μM)
HL-60	Leucemia promielocítica aguda	0,05 ± 0,001	0,06 ± 0,004
THP-1	Leucemia monocítica aguda	0,09 ± 0,012	0,12 ± 0,008
K562	Leucemia mielogenous crónica	1,43 ± 0,20	1,80 ± 0,09
U266	MM	1,00 ± 0,58	0,95 ± 0,22
RPMI-8226	MM	>4,83 ± 2,65	>7,05 ± 2,95
RL	Linfoma no de Hodgkin (linfoblasto B)	1,62 ± 0,34	1,65 ± 0,37
NALM-6	Linfoma no de Hodgkin (Linfoma pre-B)	0,65 ± 0,20	0,62 ± 0,11

Fig. 7

Potenciación de la actividad anticancerosa de CPT-11 (SN-38) en células de cáncer pancreático PANC-1

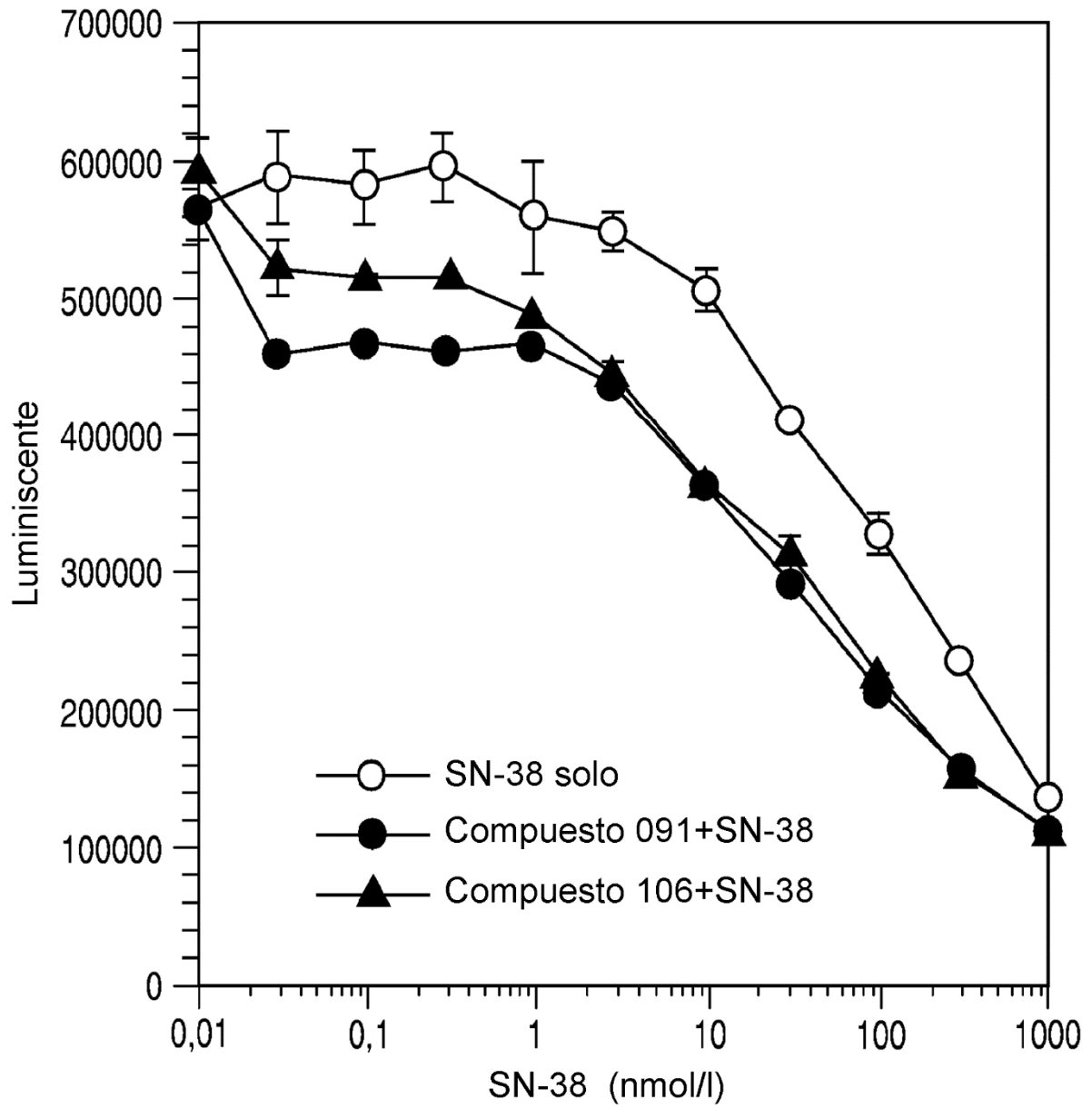


Fig. 8

Penetración de la barrera hematoencefálica

La penetración del compuesto 091 en el tejido cerebral, según se mide mediante la relación de AUC_{0-t} cerebro/plasma, es como sigue:

Especie	Compuesto	Dosis	Relación de penetración del cerebro (AUC_{0-t} cerebro/ AUC_{0-t} plasma)
Ratón (n=10)	091	20 mg/kg, i.v.	3,170 $\pm$ 1,289

Fig. 9

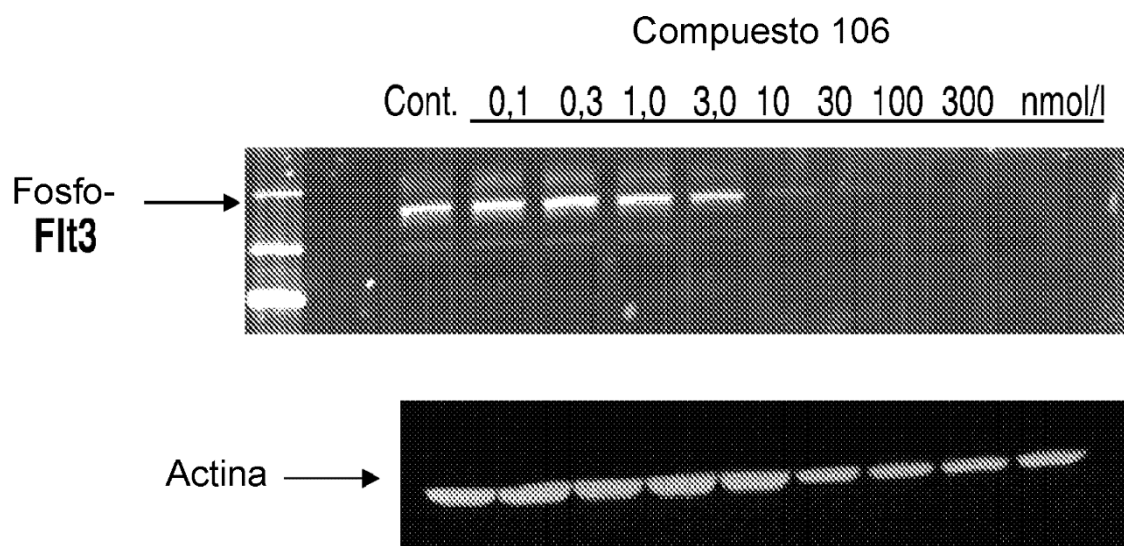


Fig. 10

Inhibición de la proliferación de células MV-4-11 por el compuesto 106

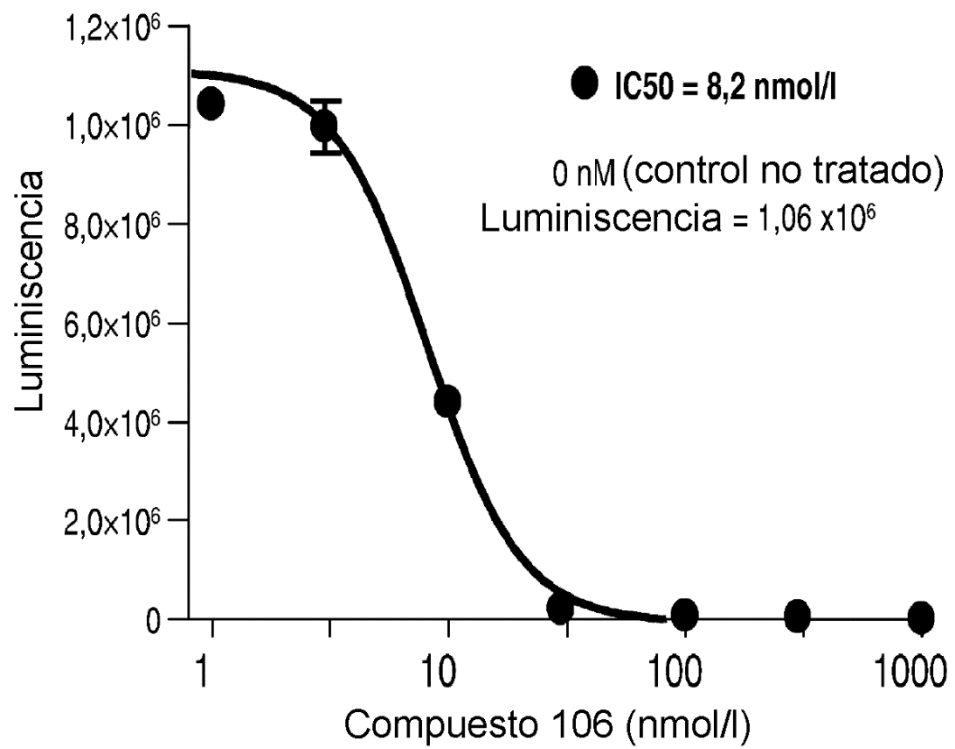


Fig. 11