

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 686 097**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.11.2014 PCT/CA2014/051091**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.05.2015 WO15070349**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.11.2014 E 14861448 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.06.2018 EP 3068786**

54 Título: **Compuestos pirazolopirimidina**

30 Prioridad:

15.11.2013 WO PCT/CA2013/000957

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

16.10.2018

73 Titular/es:

**UNIVERSITY HEALTH NETWORK (100.0%)
190 Elizabeth Street R. Fraser Elliott Building -
Room 1S-417
Toronto, Ontario M5G 2C4, CA**

72 Inventor/es:

**LAUFER, RADOSLAW;
NG, GRACE;
LI, SZE-WAN;
PAULS, HEINZ W.;
LIU, YONG y
PATEL, NARENDRA KUMAR B.**

74 Agente/Representante:

FORTEA LAGUNA, Juan José

ES 2 686 097 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos pirazolopirimidina

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0001] Las proteínas cinasas han sido objeto de un extenso estudio en la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos en diversas enfermedades, por ejemplo, en el cáncer. Las proteínas cinasas son conocidas por mediar en la transducción de señales intracelulares efectuando una transferencia de fosforilo desde un trifosfato de nucleósido a un receptor de proteína que está implicado en una vía de señalización. Hay un número de cinasas y rutas a través de las cuales los estímulos extracelulares y otros provocan una diversidad de respuestas celulares que se producen dentro de la célula.

[0002] La proteína cinasa TTK humana (TTK), también conocida como tirosina treonina cinasa, proteína cinasa de especificidad dual TTK, husillo monopolar 1 (Mps1) y treonina cinasa captada por fosfotirosina (PYT), es una cinasa multiespecífica conservada, que es capaz de fosforilar la serina, treonina y residuos de tirosina cuando se expresa en *E. coli* (Mills *et al.*, *J. Biol. Chem.* 22(5): 16000-16006 (1992)). El ARNm de TTK no se expresa en la mayoría de tejidos fisiológicamente normales de humanos (Id). El ARNm de TTK se expresa en algunos tejidos de proliferación rápida, tales como los testículos y timo, así como en algunos tumores (por ejemplo, ARNm de TTK no se expresó en el carcinoma de células renales, se expresó en el 50% de las muestras de cáncer de mama, se expresó en tumores testiculares y en las muestras de cáncer de ovario) (Id). TTK se expresa en algunas líneas celulares de cáncer y tumores en relación con homólogos normales (Id.; véase también el documento WO 02/068444 A1).

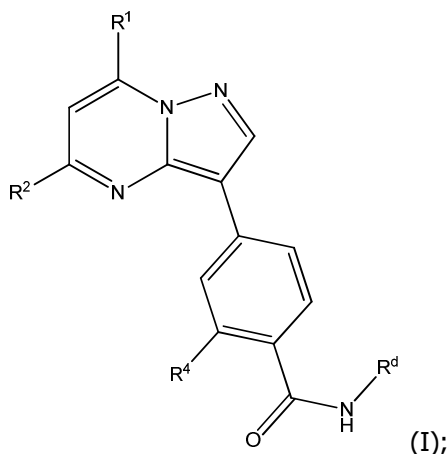
[0003] Por tanto, los agentes que inhiben una proteína cinasa, en particular, TTK, tienen el potencial de tratar el cáncer. Hay una necesidad de agentes adicionales que pueden actuar como inhibidores de proteína cinasa, en particular los inhibidores de TTK.

[0004] Además, la recurrencia del cáncer, resistencia a los medicamentos o metástasis es uno de los principales retos en las terapias contra el cáncer. Los pacientes con cáncer que responden favorablemente a la terapia inicial contra el cáncer, a menudo desarrollan resistencia a los medicamentos y tumores secundarios que conducen a la recaída de la enfermedad. Evidencias recientes de investigación sugieren que la capacidad de un tumor para crecer y propagarse depende de un pequeño subconjunto de células dentro del tumor. Estas células se denominan células iniciadoras de tumores (TIC) o células madre del cáncer. Se cree que las TIC son responsables de la resistencia a los medicamentos, la recaída del cáncer y la metástasis. Los compuestos que pueden inhibir el crecimiento y la supervivencia de estas células iniciadoras del tumor se pueden utilizar para tratar el cáncer, la metástasis o prevenir la recurrencia de cáncer. Por tanto, existe una necesidad de nuevos compuestos que pueden inhibir el crecimiento y la supervivencia de las células de imitación del tumor.

RESUMEN DE LA INVENCION

[0005] Los solicitantes han descubierto ahora que ciertos compuestos de pirazolopirimidina son potentes inhibidores de la cinasa, tales como la proteína cinasa TTK (véase el ejemplo B). Los solicitantes también han descubierto que estos compuestos tienen actividad anticancerosa potente contra el cáncer de mama, el cáncer de colon, y las células de cáncer de ovario, en el estudio de cultivo celular (véanse los ejemplos C-D). Basándose en estos descubrimientos, los compuestos de pirazolopirimidina, a composiciones farmacéuticas de los mismos, y métodos de tratamiento del cáncer con los compuestos de pirazolopirimidina, se divulgan en el presente documento.

[0006] Las presentes enseñanzas se dirigen, al menos en parte, a un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 es $-NH-CH_2-Cy$,

5 Cy es ciclopropilo o ciclobutilo, en donde el ciclopropilo o ciclobutilo está, opcionalmente, sustituido por uno o dos grupos seleccionados de alquilo e hidroxilo;

R^2 es $-O$ -piridinilo; $-NH$ -hidroxialquilo de (C_2-C_6) , opcionalmente sustituido por ciclopropilo o isopropilo; o $-NH$ -cicloalquilo de (C_3-C_6) , opcionalmente sustituido por hidroxilo o hidroxialquilo de (C_1-C_2) ;

10 R^4 se selecciona de hidrógeno, halógeno, y alquilo de (C_1-C_3) ; y

R^d es ciclopropilo. Preferiblemente, R^4 es cloro o metilo.

15 **[0007]** En un modo de realización, las presentes enseñanzas incluyen una composición farmacéutica que comprende un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y un compuesto representado por la fórmula estructural (I) descrita anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 **[0008]** En otro modo de realización, las presentes enseñanzas proporcionan un método de tratamiento de un sujeto que tiene cáncer, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula estructural (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 **[0009]** Otro modo de realización de las presentes enseñanzas proporciona un método de inhibición de la actividad de TTK en un sujeto en necesidad de la inhibición de la actividad de TTK, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto representado por la fórmula estructural (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

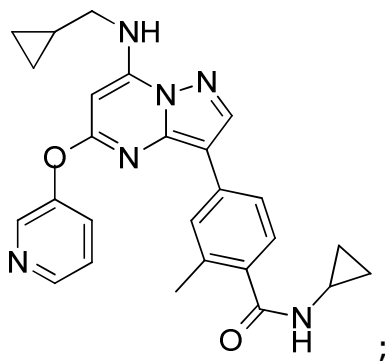
30 **[0010]** Otro modo de realización de las presentes enseñanzas incluye el uso en la terapia de un compuesto representado por la fórmula estructural (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunos modos de realización, la terapia se dirige al tratamiento de un sujeto con cáncer. Alternativamente, la terapia se dirige a inhibir la actividad de TTK en un sujeto en necesidad de inhibición de la actividad de TTK.

35 **[0011]** Otro modo de realización de las presentes enseñanzas incluye el uso de un compuesto representado por la fórmula estructural (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento destinado a tratar a un sujeto con cáncer.

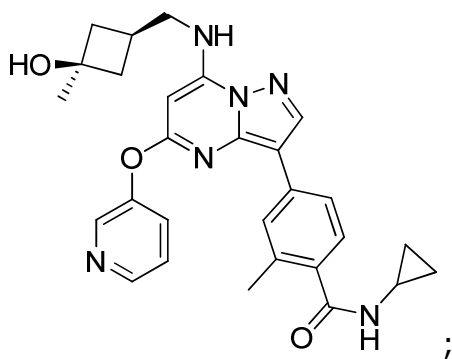
[0012] Otro modo de realización de las presentes enseñanzas incluye el uso de un compuesto representado por las fórmulas estructurales (I) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable para la fabricación de un medicamento destinado a inhibir la actividad de TTK en un sujeto en necesidad de inhibición de la actividad de TTK.

40 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

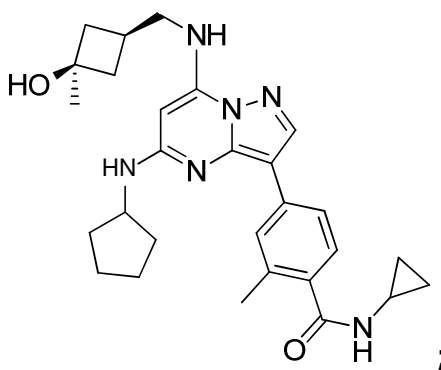
45 **[0013]** En un modo de realización, las presentes enseñanzas se dirigen a un compuesto representado por la fórmula estructural (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La invención también incluye los compuestos representados por la estructura y/o descritos por su nombre en la ejemplificación, e incluye las formas neutras, así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los tratamientos con y/o usos de estos compuestos (incluyendo formas neutras y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos), como se describe en este documento, también se incluyen en la invención. Los ejemplos específicos de compuestos de la invención se muestran a continuación:



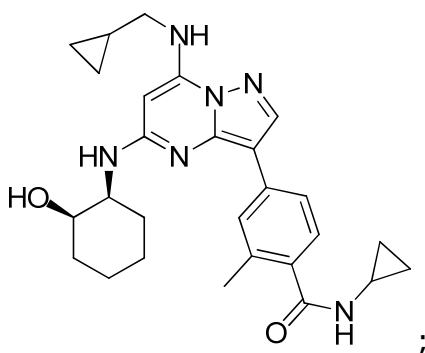
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0014] El término "alquilo", usado solo o como parte de un radical mayor, como "hidroxialquilo", y similares, significa radical saturado hidrocarburo monovalente ramificado o de cadena recta alifática. A menos que se especifique lo contrario, un grupo alquilo típicamente tiene 1-6 átomos de carbono, es decir, alquilo de (C₁-C₆). Como se usa aquí, un grupo alquilo de "(C₁-C₆)" significa un radical que tiene de 1 a 6 átomos de carbono en una disposición lineal o ramificada.

[0015] "Cicloalquilo" significa un radical hidrocarburo cíclico alifático saturado. Puede ser monocíclico, bicíclico (por ejemplo, un anillo bicíclico con puente), policíclico (por ejemplo, tricíclico), o fusionado. Por ejemplo, cicloalquilo de (C₃-C₇) monocíclico significa un radical que tiene de 3-7 átomos de carbono dispuestos en un anillo monocíclico. Un cicloalquilo de (C₃-C₇) incluye, pero no se limita a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

[0016] Algunos de los compuestos descritos en este documento pueden existir en diversas formas estereoisoméricas o tautoméricas. Los estereoisómeros son compuestos que difieren sólo en su disposición espacial. Cuando un compuesto descrito se nombra o se representa por la estructura sin indicar la estereoquímica, se entiende que el nombre o estructura abarca todos los posibles estereoisómeros, tautómeros, isómeros geométricos o una combinación de los mismos.

[0017] Cuando un isómero geométrico se representa por su nombre o estructura, ha de entenderse que la pureza isomérica geométrica del isómero geométrico llamado o representado es, al menos, del 60%, 70%, 80%, 90%, 99% o 99,9% de pureza en peso. La pureza isomérica geométrica se determina dividiendo el peso del isómero

geométrico, llamado o representado en la mezcla por el peso total de todos los isómeros geométricos en la mezcla.

[0018] La mezcla racémica significa un 50% de un enantiómero y un 50% de su correspondiente enantiómero. Las presentes enseñanzas abarcan todas las mezclas enantioméricamente puras, enantioméricamente enriquecidas, diastereoméricamente puras, diastereoméricamente enriquecidas, las mezclas racémicas y mezclas diastereoméricas de los compuestos descritos en el presente documento.

[0019] Las mezclas enantioméricas y diastereoméricas se pueden resolver en sus componentes enantiómeros o estereoisómeros por métodos bien conocidos, tales como cromatografía de gases en fase quiral, cromatografía líquida de alta resolución en fase quiral, cristalización del compuesto como un complejo de sal quiral o cristalización del compuesto en un quiral solvente. Los enantiómeros y diastereómeros se pueden obtener también a partir de intermedios diastereoméricamente o enantioméricamente puros, reactivos y catalizadores, mediante métodos sintéticos asimétricos bien conocidos.

[0020] Cuando un compuesto es designado por un nombre o estructura, que indica un único enantiómero, a menos que se indique lo contrario, el compuesto es, al menos, un 60%, 70%, 80%, 90%, 99% o 99,9% ópticamente puro (también referido como "enantioméricamente puro"). La pureza óptica es el peso del enantiómero nombrado o representado en la mezcla, dividido entre el peso total de ambos enantiómeros en la mezcla.

[0021] Cuando la estereoquímica de un compuesto descrito se nombra o se representa por la estructura y la estructura nombrada o representada abarca más de un estereoisómero (por ejemplo, como en un par diastereomérico), ha de entenderse que se incluyen uno de los estereoisómeros abarcados o cualquier mezcla de los estereoisómeros abarcados. Ha de entenderse, además, que la pureza estereoisomérica de los estereoisómeros nombrados o representados, es, al menos, de un 60%, 70%, 80%, 90%, 99% o 99,9% en peso. La pureza estereoisomérica en este caso se determina dividiendo el peso total en la mezcla de los estereoisómeros abarcados por el nombre o la estructura, por el peso total de la mezcla de todos los estereoisómeros.

[0022] En las presentes enseñanzas se incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en este documento. Los compuestos descritos tienen grupos amino básicos y, por tanto, pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con ácido(s) farmacéuticamente aceptable(s). Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos descritos en el presente documento, incluyen sales de ácidos inorgánicos (tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, nítrico, y sulfúrico) y de ácidos orgánicos (tales como, ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, metanosulfónico, y ácidos p-toluenosulfónico). Los compuestos de las presentes enseñanzas con grupos ácidos, tales como ácidos carboxílicos, pueden formar sales farmacéuticamente aceptables, con una o unas bases farmacéuticamente aceptables. Las sales básicas farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen sales de amonio, sales de metal alcalino (tales como sales de sodio y potasio) y sales de metal alcalinotérreo (tales como sales de magnesio y calcio). Los compuestos con un grupo amonio cuaternario también contienen un contraión, tal como cloruro, bromuro, yoduro, acetato, perclorato y similares. Otros ejemplos de tales sales incluyen hidroclozuros, hidrobromuros, sulfatos, metanosulfonatos, nitratos, benzoatos y sales con aminoácidos, tales como ácido glutámico.

[0023] Los compuestos descritos en este documento pueden inhibir diversas cinasas, incluyendo la TTK. Por tanto, en general, los compuestos descritos en este documento son útiles en el tratamiento de enfermedades o condiciones asociadas con tales cinasas. En algunos modos de realización, los compuestos descritos en este documento pueden inhibir la TTK.

[0024] En un modo de realización, los compuestos descritos en este documento son inhibidores de TTK y son útiles para el tratamiento de enfermedades, como el cáncer, asociados con dicha o dichas cinasas.

[0025] Otro aspecto de las presentes enseñanzas se refiere a un método de tratamiento de un sujeto con cáncer que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento. En un modo de realización, los compuestos descritos en el presente documento inhiben el crecimiento de un tumor. Por ejemplo, los compuestos descritos en el presente documento inhiben el crecimiento de un tumor que sobreexpresa TTK.

[0026] Los cánceres que pueden tratarse (incluyendo la reducción de la probabilidad de recurrencia) por los métodos de las presentes enseñanzas incluyen el cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer cerebral, neuroblastoma, cáncer de próstata, melanoma, glioblastoma multiforme, cáncer de ovario, linfoma, leucemia, melanoma, sarcoma, paraneoplásica, osteosarcoma, germinoma, glioma y mesotelioma. En un modo de realización, el cáncer se selecciona entre leucemia, leucemia mieloide aguda, leucemia mielógena crónica, cáncer de mama, cáncer de cerebro, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer de cabeza y cuello, carcinoma hepatocelular, adenocarcinoma de pulmón, melanoma metastásico, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de ovario y cáncer renal. En un modo de realización, el cáncer es cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer cerebral, neuroblastoma, cáncer de próstata, melanoma, glioblastoma multiforme o cáncer de ovario. En otro modo de realización, el cáncer es cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, melanoma, cáncer de mama, cáncer de colon, o cáncer de ovario. En aún otro modo de realización, el cáncer es cáncer de mama, cáncer

- de colon y cáncer de ovario. En aún otro modo de realización, el cáncer es un cáncer de mama. En aún otro modo de realización específico, el cáncer es un cáncer de mama subtipo basal o un cáncer de mama sub-tipo B luminal. En aún otro modo de realización específico, el cáncer es un cáncer de mama subtipo basal que expresa en exceso TTK. En un modo de realización aún, el cáncer de mama sub-tipo basal es ER (receptor de estrógeno), HER2 y
- 5 cáncer de mama negativo PR (receptor de progesterona). En aún otro modo de realización, el cáncer es un cáncer de tejidos blandos. Un "cáncer de tejidos blandos" es un término reconocido en el estado de la técnica que abarca los tumores derivados de cualquiera de los tejidos blandos del cuerpo. Tal tejido blando conecta, apoya o rodea diversas estructuras y órganos del cuerpo, incluyendo, pero no limitado a, músculo liso, músculo esquelético, tendones, tejidos fibrosos, tejido graso, vasos sanguíneos y linfáticos, tejido perivascular, los nervios, las células
- 10 mesenquimales y tejidos sinoviales. Por tanto, los cánceres de tejidos blandos pueden ser de tejido adiposo, tejido muscular, tejido nervioso, tejido de las articulaciones, vasos sanguíneos, vasos linfáticos y tejidos fibrosos. El cáncer de tejidos blandos puede ser benigno o maligno. En general, los cánceres de tejidos blandos malignos se conocen como sarcomas o sarcomas de tejidos blandos. Hay muchos tipos de tumores de tejidos blandos, incluyendo lipoma, lipoblastoma, hibernoma, liposarcoma, leiomioma, leiomiosarcoma, rabdomioma, rabdomiosarcoma, neurofibroma, schwannoma (neurilemoma), neuroma, schwannoma maligno, neurofibrosarcoma, sarcoma neurogénico, tenosinovitis nodular, sarcoma sinovial, hemangioma, tumor del glomus, hemangiopericitoma, hemangioendotelioma, angiosarcoma, sarcoma de Kaposi, linfangioma, fibroma, elastofibroma, fibromatosis superficial, histiocitoma fibroso, fibrosarcoma, fibromatosis, dermatofibrosarcoma protuberante (DFSP), histiocitoma fibroso maligno (HFM), mixoma, tumor de células granulares, mesenquimomas malignas, sarcoma de partes blandas alveolares, sarcoma epiteloide,
- 20 sarcoma de células claras y tumor desmoplásico de células pequeñas. En un modo de realización particular, el cáncer de tejidos blandos es un sarcoma seleccionado del grupo que consiste en un fibrosarcoma, un sarcoma gastrointestinal, un leiomiosarcoma, un liposarcoma dediferenciado, un liposarcoma pleomórfico, un histiocitoma fibroso maligno, un sarcoma de células redondas y un sarcoma sinovial.
- 25 **[0027]** En algunos modos de realización, las presentes enseñanzas proporcionan métodos para inhibir el crecimiento de células iniciadoras del tumor o la reducción de la probabilidad de recurrencia de un cáncer, en un sujeto que se somete a una terapia anti-cáncer. El método comprende los pasos de:
- a) evaluar el sujeto para determinar si el cáncer está en remisión; y
- 30 b) si el cáncer está en remisión; a continuación, administrar al sujeto una cantidad eficaz de un inhibidor de TTK (por ejemplo, un compuesto representado por la fórmula estructural (I). Si el cáncer no está en remisión, el método comprende, además, opcionalmente, el paso de continuar la terapia contra el cáncer hasta que el cáncer entre en remisión y luego el paso b) de administración de una cantidad eficaz de un inhibidor de TTK (por
- 35 ejemplo, un compuesto representado por la fórmula estructural (I).
- [0028]** Tal como se utiliza aquí, el término "células iniciadoras de tumores" o "TIC" se refieren a las células presentes dentro de algunos tumores que poseen la capacidad de auto-renovarse y proliferarse. Estas células son a veces llamadas células madre del cáncer (CSC) y se puede observar que comparten ciertas características con las
- 40 células madre normales, incluyendo un fenotipo tipo de células madre y función. En algunos modos de realización, las TIC se caracterizan por su capacidad para formar tumores después de xenotrasplantes en ratones inmunodeficientes.
- [0029]** En algunos modos de realización, las presentes enseñanzas proporcionan métodos para inhibir el
- 45 crecimiento de células iniciadoras del tumor o la reducción de la probabilidad de recurrencia de un cáncer en un sujeto cuyo cáncer está en remisión, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un inhibidor de TTK (por ejemplo, un compuesto representado por la fórmula estructural (I)).
- [0030]** En algunos modos de realización, por ejemplo, en las que el sujeto está siendo tratado para reducir la
- 50 probabilidad de recurrencia de un cáncer, el sujeto ya ha sido tratado con una terapia anti-cáncer. Por otra parte, el sujeto ya ha sido tratado con una terapia anti-cáncer y el sujeto está en remisión.
- [0031]** En algunos modos de realización, las presentes enseñanzas proporcionan métodos de tratamiento de un sujeto con un cáncer que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto representado por la
- 55 fórmula estructural (I) en combinación con una terapia eficaz contra el cáncer. En un modo de realización, el cáncer es un cáncer metastásico. Un "cáncer metastásico" es un cáncer que se ha propagado desde su sitio primario a otras partes del cuerpo.
- [0032]** En otro modo de realización, las presentes enseñanzas se dirigen a un método de tratamiento de un sujeto
- 60 con un cáncer resistente a los fármacos. Un "cáncer resistente a los fármacos" es un cáncer que no responde a uno, dos, tres, cuatro, cinco o más fármacos que se utilizan típicamente para el tratamiento del cáncer. En un modo de realización, el cáncer resistente a los fármacos está mediado por el crecimiento de las células iniciadoras del tumor.
- [0033]** Los métodos adecuados conocidos en el estado de la técnica pueden ser utilizados para la evaluación de
- 65 un sujeto para determinar si el cáncer está en remisión. Por ejemplo, se puede supervisar el tamaño de los tumores y/o marcadores tumorales, por lo general proteínas asociadas con tumores, para determinar el estado del cáncer. El

tamaño del tumor se puede controlar con dispositivos de imágenes, tales como rayos X, resonancia magnética, escaneo CAT, ultrasonido, mamografía, PET y similares, o mediante biopsia.

[0034] Para los métodos descritos en este documento, por ejemplo, los métodos de co-administración, la terapia anti-cáncer se selecciona del grupo que consiste en cirugía, radioterapia, inmunoterapia, terapia endocrina, terapia génica y administración de un agente anti-cáncer. Alternativamente, la terapia contra el cáncer es la radioterapia. En otra alternativa, la terapia contra el cáncer es la inmunoterapia. En otra alternativa, la terapia contra el cáncer es la administración de un agente anti-cáncer. En aún otra alternativa, la terapia contra el cáncer es la cirugía.

[0035] La radioterapia es el uso de radiación para matar, destruir o tratar los cánceres. La terapia de radiación por ejemplo incluye, pero no se limita a radiación gamma, radioterapia de haz de neutrones, radioterapia de haz de electrones, terapia de protones, braquiterapia y terapia de radioisótopos (es decir, terapia de isótopos radiactivos sistémicos).

[0036] Una terapia endocrina es un tratamiento que agrega, bloquea o elimina hormonas. Por ejemplo, se han utilizado para el tratamiento de cáncer de mama los agentes quimioterapéuticos que pueden bloquear la producción o la actividad del estrógeno. Además, la estimulación hormonal del sistema inmune se ha usado para tratar determinados tipos de cáncer, como el carcinoma de células renales y el melanoma. En un modo de realización, el tratamiento endocrino comprende la administración de hormonas naturales, hormonas sintéticas u otras moléculas sintéticas que pueden bloquear o aumentar la producción de hormonas naturales del cuerpo. En otro modo de realización, la terapia endocrina incluye la eliminación de una glándula que produce cierta hormona.

[0037] Como se utiliza en este documento, una terapia génica es la inserción de genes en células de un sujeto y tejidos biológicos, para el tratamiento de enfermedades como el cáncer. La terapia génica, a modo de ejemplo, incluye, pero no se limita, a una terapia génica de la línea germinal y una terapia génica somática.

[0038] La inmunoterapia (también llamada terapia modificadora de la respuesta biológica, terapia biológica, bioterapia, terapia inmune o terapia biológica) es un tratamiento que utiliza partes del sistema inmune para luchar contra la enfermedad. La inmunoterapia puede ayudar al sistema inmune a reconocer las células cancerosas o mejorar su respuesta contra las células cancerosas. Las inmunoterapias incluyen inmunoterapias activas y pasivas. Las inmunoterapias activas estimulan el sistema inmune del cuerpo, mientras que las inmunoterapias pasivas, generalmente, usan componentes del sistema inmune creados fuera del cuerpo.

[0039] Ejemplos de inmunoterapias activas incluyen, pero no se limitan, a las vacunas, incluyendo vacunas contra el cáncer, vacunas de células tumorales (autólogas o alogénicas), vacunas de células dendríticas, vacunas de antígenos, vacunas anti-idiotipo, vacunas de ADN, vacunas virales, vacuna de linfocito infiltrante del tumor (TIL) con interleucina-2 (IL-2) o terapia de células asesinas activadas por linfoquinas (LAK).

[0040] Ejemplos de inmunoterapias pasivas incluyen, pero no se limitan, a anticuerpos monoclonales y terapias dirigidas que contienen toxinas. Los anticuerpos monoclonales incluyen anticuerpos desnudos y los anticuerpos monoclonales conjugados (también llamados anticuerpos etiquetados, marcados o cargados). Los anticuerpos monoclonales desnudos no tienen un fármaco o material radiactivo unido, mientras que los anticuerpos monoclonales conjugados se unen a, por ejemplo, un fármaco de quimioterapia (químico etiquetado), una partícula radiactiva (radio etiquetado) o una toxina (inmunotoxina). Ejemplos de estos fármacos de anticuerpos monoclonales desnudos incluyen, pero no se limitan, a Rituximab (Rituxan), un anticuerpo contra el antígeno CD20 que se usa para tratar, por ejemplo, células B de linfoma no Hodgkin; Trastuzumab (Herceptin), un anticuerpo contra la proteína HER2 que se usa para tratar, por ejemplo, cáncer de mama avanzado; Alemtuzumab (Campath), un anticuerpo contra el antígeno CD52 que se usa para tratar, por ejemplo, leucemia linfocítica crónica de células B (LLC-B); Cetuximab (Erbix), un anticuerpo contra la proteína EGFR utilizado, por ejemplo, en combinación con irinotecano, para tratar, por ejemplo, cáncer avanzado colorrectal y cánceres de cabeza y cuello; y Bevacizumab (Avastin), que es una terapia antiangiogénesis que trabaja en contra de la proteína VEGF y se utiliza, por ejemplo, en combinación con quimioterapia, para tratar, por ejemplo, el cáncer colorrectal metastásico. Los ejemplos de los anticuerpos monoclonales conjugados incluyen, pero no se limitan, a anticuerpo radiomarcado ibritumomab tiuxetan (Zevalin), que entrega radiactividad directamente a los linfocitos B cancerosos y se utiliza para tratar, por ejemplo, células B linfoma no Hodgkin; anticuerpo radiomarcado tositumomab (Bexxar), que se utiliza para tratar, por ejemplo, ciertos tipos de linfoma no Hodgkin; e inmunotoxina gemtuzumab ozogamicina (Mylotarg), que contiene caliqueamicina y se utiliza para tratar, por ejemplo, leucemia mieloide aguda (AML). BL22 es un anticuerpo monoclonal conjugado, para el tratamiento de, por ejemplo, leucemia de células pilosas, inmunotoxinas para el tratamiento de, por ejemplo, leucemias, tumores de linfomas y del cerebro, y anticuerpos radiomarcados como OncoScint, por ejemplo, para cánceres colorrectal y ovárico y ProstaScint, por ejemplo, para cánceres de próstata.

[0041] Otros ejemplos de anticuerpos terapéuticos que pueden utilizarse incluyen, pero no están limitados, a HERCEPTIN® (Trastuzumab) (Genentech, CA), que es un anticuerpo monoclonal anti-HER2 humanizado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico; REOPRO® (abciximab) (Centocor), que es un receptor anti-glicoproteína IIb/IIIa en las plaquetas para la prevención de la formación de coágulos; Zenapax® (daclizumab) (Roche Pharmaceuticals, Suiza), que es un inmunosupresor, un anticuerpo monoclonal anti-CD25 humanizado para

la prevención de rechazo agudo de aloinjerto renal; PANOREX™, que es un anticuerpo murino IgG2a antígeno de superficie celular anti-17-IA (Glaxo Wellcome / Centocor); BEC2, que es un anticuerpo IgG anti-idiotipo murino (GD3 epítopo) (ImClone System); IMC-C22,5 que es un anticuerpo quimérico anti-EGFR IgG (ImClone System); VITAXIN™, que es un anticuerpo humanizado integrina anti- α V β 3 (Applied Molecular Evolution/MedImmune);

5 Campath 1H /LDP-03, que es un anticuerpo anti CD52 humanizado IgG1 (Leukosite); Smart M195, que es un anticuerpo anti-CD33 humanizado IgG (Protein Design Lab/ Kanebo); RITUXAN™, que es un anticuerpo quimérico anti-CD20 IgG1 (IDEC Pharm/Genentech, Roche/ Zetlyaku); LYMPHOCIDE™, que es un anticuerpo anti-CD22 humanizado IgG (Immunomedics); LYMPHOCIDE™ Y-90 (Immunomedics); Linfoscan (Tc-99m-marcado; radioimágenes; Immunomedics); Nuvion (contra CD3; Protein Design Labs); CM3, es un anticuerpo anti-ICAM3

10 humanizado (ICOS Pharm); IDEC-114, que es un anticuerpo anti-CD80 iniciado (IDEC Pharm / Mitsubishi); ZEVALIN™, que es un anticuerpo anti-CD20 murino radiomarcado (IDEC/Schering AG); IDEC-131, que es un anticuerpo humanizado anti-CD40L (IDEC/Eisai); IDEC-151, que es un anticuerpo anti-CD4 primatizado (IDEC); IDEC-152, que es un anticuerpo primatizado anti-CD23 (IDEC/Seikagaku); SMART anti-CD3, que es un anti-CD3 IgG humanizado (Protein Design Lab); 5G1.1, que es un anticuerpo de factor 5 humanizado anti-complemento (C5)

15 (Alexion Pharm); D2E7, que es un anticuerpo anti-TNF- α humanizado (CAT/BASF); CDP870, que es un fragmento Fab anti-TNF- α humanizado (Celltech); IDEC-151, que es un anticuerpo IgG1 anti-CD4 primatizado (IDEC Pharm/SmithKline Beecham); MDX-CD4, que es un anticuerpo IgG humano anti-CD4 (Medarex/Eisai/Genmab); CD20-esreptavidina (+biotina-itrio 90; NeoRx); CDP571, que es un anticuerpo IgG4 anti-TNF- α humanizado (Celltech); LDP-02, que es un anticuerpo anti- α 4 β 7 humanizado (LeukoSite/Genentech); OrthoClone OKT4A, que es

20 un anticuerpo IgG anti-CD4 humanizado (Ortho Biotech); ANTOVA™, que es un anticuerpo humanizado anti-CD40L IgG (Biogen); ANTEGREN™, que es un anticuerpo anti-VLA-4 humanizado IgG (Elan); y CAT-152, que es un anticuerpo anti-TGF- β 2 humano (Cambridge Ab Tech).

[0042] Las inmunoterapias que se pueden utilizar en las presentes enseñanzas incluyen inmunoterapias

25 adyuvantes. Los ejemplos incluyen las citoquinas, como el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), factor estimulante de colonias de granulocitos y (G-CSF), proteína inflamatoria de macrófagos (MIP)-1-alfa, interleucinas (incluyendo IL-1, IL- 2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-12, IL-15, IL-18, IL-21 e IL-27), factores de necrosis tumoral (incluyendo TNF-alfa) y los interferones (incluyendo IFN-alfa, IFN-beta, y IFN-gamma); hidróxido de aluminio (alum); Bacilo de Calmette-Guérin (BCG); hemocianina de lapa californiana (KLH); adyuvante

30 incompleto de Freund (IFA); QS-21; DETOX; levamisol; y dinitrofenilo (DNP) y combinaciones de los mismos, como, por ejemplo, las combinaciones de, interleucinas, por ejemplo, IL-2 con otras citoquinas, tales como IFN-alfa.

[0043] Alternativamente, la terapia contra el cáncer descrita en este documento incluye la administración de un agente anti-cáncer. Un "agente anti-cáncer" es un compuesto, que, cuando se administra en una cantidad eficaz a

35 un sujeto con cáncer, puede lograr, parcial o sustancialmente, uno o más de los siguientes: detener el crecimiento, la reducción de la extensión de un cáncer (por ejemplo, reduciendo el tamaño de un tumor), la inhibición de la tasa de crecimiento de un cáncer y el mejoramiento o mejora de un síntoma clínico o indicador asociado con un cáncer (tales como componentes de tejido o suero) o el aumento de la longevidad del sujeto.

40 **[0044]** El agente anti-cáncer adecuado para su uso en los métodos descritos en el presente documento incluye cualquier agente anti-cáncer que ha sido aprobado para el tratamiento del cáncer. En un modo de realización, el agente anti-cáncer incluye, pero no se limita, a un anticuerpo específico, un inhibidor de la angiogénesis, un agente alquilante, un antimetabolito, un alcaloide vinca, un taxano, una podofilotoxina, un inhibidor de topoisomerasa, un agente antineoplásico hormonal y otros agentes antineoplásicos.

45 **[0045]** Ejemplos de agentes alquilantes útiles en los métodos de las presentes enseñanzas incluyen, pero no están limitados, a mostazas de nitrógeno (por ejemplo, mecloroetamina, ciclofosfamida, clorambucilo, melfalán, etc.), etilenimina y metilmelaminas (por ejemplo, hexametilmelamina, tiotepa), sulfonatos de alquilo (por ejemplo, busulfán), nitrosoureas (por ejemplo, carmustina, lomustina, semustina, estreptozocina, etc.) o triazenos

50 (decarbazona, etc.). Ejemplos de antimetabolitos útiles en los métodos de las presentes enseñanzas incluyen, pero no se limitan, a análogos de ácido fólico (por ejemplo, metotrexato) o análogos de pirimidina (por ejemplo, fluorouracilo, floxouridina, citarabina), análogos de purina (por ejemplo, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina). Los ejemplos de alcaloides de planta y terpenoides o derivados de los mismos incluyen, pero no se limitan, a alcaloides vinca (por ejemplo, vincristina, vinblastina, vinorelbina, vindesina), podofilotoxina y taxanos (por ejemplo,

55 paclitaxel, docetaxel). Los ejemplos de un inhibidor de topoisomerasa incluyen, pero no están limitados, a irinotecan, topotecan, amsacrina, etopósido, fosfato de etopósido y tenipósido. Los ejemplos de agentes antineoplásicos incluyen, pero no se limitan, a actinomicina, antraciclinas (por ejemplo, doxorubicina, daunorubicina, valrubicina, idarrubicina, epirubicina), bleomicina, plicamicina y mitomicina.

60 **[0046]** En un modo de realización, los agentes anti-cáncer que se pueden utilizar en las presentes enseñanzas incluyen adriamicina, dactinomicina, bleomicina, vinblastina, cisplatino, acivicina; aclarubicina; clorhidrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleucina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; aminoglutetimida; amsacrina; anastrozol; antramicina; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodopa; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; bisnafida dimesilato; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar

65 sódico; bropirimina; busulfán; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetímoro; carboplatino; carmustina; clorhidrato de carubicina; carzelesina; cedefingol; clorambucil; cirolemicina; cladribina; mesilato de crisnatol;

ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; clorhidrato de daunorubicina; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diaziquona; doxorubicina; clorhidrato de doxorubicina; droloxifeno; droloxifeno citrato; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; clorhidrato de eflornitina; elsamitrucina; enloplatino; enpromato; epipropidina; clorhidrato de epirubicina; erbulozol; clorhidrato de esorubicina; estramustina; fosfato sódico de estramustina; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; clorhidrato de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; flucitabina; fosquidona; fostriecin de sodio; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; hidroxiurea; clorhidrato de idarubicina; ifosfamida; ilmofofina; interleucina II (incluyendo interleucina recombinante II, o rIL2), interferón alfa-2a; interferón alfa-2b; interferón alfa-n1; interferón alfa-n3; interferón beta-1 a; interferón gamma-lb; iroplatino; clorhidrato de irinotecán; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuprolida; clorhidrato de liarozol; lometrexol sódico; lomustina; clorhidrato de losoxantrona; masoprocol; maitansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalán; menogaril; mercaptopurina; metotrexato; de sodio metotrexato; metoprina; meturedapa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamina; ormaplatino; oxisuran; pegaspargasa; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomicina; porfiromicina; pipobromano; piposulfato; clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfímero sódico; porfiromicina; prednimustina; clorhidrato de procarbazona; puromicina; clorhidrato de puromicina; pirazofurina; riboprina; rogletimida; safingol; clorhidrato de safingol; semustina; simtraceno; esparfosato sódico; esparomicina; clorhidrato de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalán sódico; tegafur; clorhidrato de teloxantrona; temoporfina; tenipósido; teroxirona; testolcatona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; trimetrexato glucuronato; triptorelina; clorhidrato de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; vapreotida; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatino; zinostatina; clorhidrato de zorubicina.

25

[0047] Otros agentes/fármacos contra el cáncer aún, que se pueden usar en las presentes enseñanzas, incluyen, pero no se limitan, a: 20-epi-1,25 dihidroxivitamina D3; uracilo 5-etinilo; abiraterona; aclarubicina; acilfulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleucina; antagonistas de ALL-TK; altretamina; ambamustina; Amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrographolide; inhibidores de la angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; anti-dorsalizing proteína morfogenética-1; antiandrógeno, carcinoma prostático; antiestrógeno; antineoplaston; oligonucleótidos antisentido; afidicolina glicinato; moduladores de genes de apoptosis; reguladores de la apoptosis; ácido apurinic; ara-CDP-DL-PTBA; deaminasa de arginina; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetrón; azatoxina; azatrosina; derivados de bacatina III; balanol; batimastat; BCR / ABL antagonistas; benzoclorinas; benzoilestaurosoprina; derivados de lactama beta; beta-aletina; betaclamina B; ácido betulínico; bFGF inhibidor; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilesperrina; bisnafida; bistrateno A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitano; butionina sulfoximina; calcipotriol; calfofina C; derivados de camptotecina; canaripox IL-2; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado de cartílago; carzelesina; inhibidores de la caseína cinasa (ICOS); castanospermina; cecropina B; cetorelix; clorins; sulfonamida cloroquinolaxina; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; criptoficina A derivados; curacin A; ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicina; ocfosfato citarabina; factor de citolítica; citostatina; dacliximab; decitabina; deshiodididmna B; deslorelin; dexametasona; dexifosfamida; dextrazoxano; dextrapamilo; diaziquona; didemina B; didox; dietilnorespermina; dihidro-5-azacitidina; 9- dioxamicina; espiromustina de difenil; docosanol; dolasetrón; doxiluridina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebselena; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflornitina; elemene; emitefur; epirubicina; episterida; análogo de estramustina; agonistas de estrógenos; antagonistas de estrógenos; etanidazol; fosfato de etopósido; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; clorhidrato de fluorodaunorubicina; forfenimex; formestano; fostriecin; fotemustine; texafirina de gadolinio; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de glutatión; hepsulfam; heregulina; bisacetamida de hexametilenos; hipericina; ácido ibandrónico; idarubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofofina; ilomastat; imidazoacridonas; imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor del receptor del factor-1 de crecimiento tipo insulina; agonistas de interferón; interferones; interleucinas; iobenguano; yododoxorubicina; ipomeanol, 4-; iroplact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetrón; jasplakinolida; Kahalalide F; triacetato de lamellarina-N; lanreotida; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinan; leptostatina; letrozol; factor inhibidor de la leucemia; interferón alfa de leucocitos; leuprolide + estrógeno + progesterona; leuprorelina; levamisol; liarozol; análogo de poliamina lineal; péptido disacárido lipófilo; compuestos de platino lipófilo; lisoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; lovastatina; loxoribina; lurtotecano; texafirina luteo; lisofilina; péptidos líticos; maitansine; manostatina A; marimastat; masoprocol; maspina; matrilisina inhibidores; inhibidores de la metaloproteína de la matriz; menogaril; merbarona; meterelina; metioninasa; metoclopramida; inhibidor de MIF; mifepristona; miltefosina; milimostim; ARN de doble cadena coincidentes; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida; mitotoxina factor de crecimiento de fibroblastos-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; anticuerpo monoclonal, gonadotropina coriónica humana; monofosforil lípido A + sk de pared celular miobacteria; mopidamol; inhibidor gen de resistencia a múltiples fármacos; terapia basada en el supresor 1 de tumores múltiples; agente anticancerígeno de mostaza; micaperóxido B; extracto de pared celular de micobacterias; miriaporona; N-acetildinalina; Benzamidas N-sustituidos; nafarelina; nagrestip; naloxona +

pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstim; nedaplatino; nemorubicina; ácido neridrónico; endopeptidasa neutra; nilutamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico; antioxidante nítrido; nitrulina; O6-bencilguanina; octreotida; oquicenona; oligonucleótidos; onapriston; ondansetrón; ondansetrón; oracina; inductor de citoquinas por vía oral; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; palauamina; palmitoilrhizoxina; ácido pamidrónico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazeliptina; pegaspargasa; peldesina; polisulfato de sodio pentosano; pentostatina; pentozol; perflubron; perfosfamida; alcohol perílico; fenazinomicina; fenilacetato; inhibidores de la fosfatasa; picibanil; clorhidrato de pilocarpina; pirarrubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; plasminógeno inhibidor del activador; complejo de platino; compuestos de platino; complejo de platino-triamina; porfímero sódico; porfiromicina; prednisona; propil bis-acridona; prostaglandina J2; inhibidores del proteasoma; inmuno modulador basado en proteína A; inhibidor de la proteína cinasa C; inhibidores de la proteína cinasa C, microalgal; inhibidores de la tirosina proteína fosfatasa; inhibidores de la purina nucleósido fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; piridoxilada conjugado de hemoglobina de polioxietileno; antagonistas de raf; raltitrexed; ramosetron; ras inhibidores de farnesil proteína transferasa; inhibidores de ras; inhibidor de ras-GAP; reteliptina desmetilada; renio Re 186 etidronato; rizoxina; ribozimas; retinamida RII; rogletimida; rohituquina; romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxil; safangol; saintopina; SarCNU; Sarcofitol A; sargamostim; Sdi 1 miméticos; semustina; senescencia deriva inhibidor 1; oligonucleótidos sentido; inhibidores de la transducción de señales; moduladores de transducción de señales; proteína de cadena única de unión al antígeno; sizofiran; sobuzoxano; borocaptato de sodio; fenilacetato de sodio; solverol; proteína de unión a la somatomedina; sonermine; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; esponjastatina 1; escualamina; madre inhibidor de células; inhibidores de la división de células madre; estipiámina; estromelina inhibidores; sulfinosina; superactivo vasoactivo antagonista de péptido intestinal; suradista; suramina; swainsonina; glicosaminoglicanos sintéticos; talimustina; metyoduro tamoxifeno; taumomustina; tazarteno; tecogalan sodio; tegafur; telurapirilio; inhibidores de la telomerasa; temoporfina; temozolomida; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; mimético de trombopoyetina; timalfasina; timopoyetina agonista del receptor; timotrinano; hormona estimulante de la tiroides; etiopurpurina de etilo de estaño; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentina; toremifeno; factor de células madre totipotentes; inhibidores de la traducción; tretinoína; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetron; turosterida; inhibidores de la tirosina cinasa; tirfostinas; inhibidores de la UBC; ubenimex; factor inhibidor del crecimiento derivado del seno urogenital; antagonistas del receptor de urocinasa; vapreotida; variolina B; sistema vector, terapia génica de eritrocitos; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatino; zilascorb; y zinostatina estimalámero. Los fármacos contra el cáncer adicionales preferidos son 5-fluorouracilo y leucovorina.

[0048] En un modo de realización, los agentes anti-cáncer que se pueden utilizar en los métodos descritos en este documento se seleccionan del grupo que consiste en paclitaxel, docetaxel, 5-fluorouracilo, trastuzumab, lapatinib, bevacizumab, letrozol, goserelina, tamoxifeno, cetuximab, panitumumab, gemcitabina, capecitabina, irinotecán, oxaliplatino, carboplatino, cisplatino, doxorubicina, epirubicina, ciclofosfamida, metotrexato, vinblastina, vincristina, melfalán y una combinación de los mismos.

[0049] En un modo de realización, el agente anti-cáncer y el compuesto representado por la fórmula estructural (I) se administran simultáneamente. Cuando se administran simultáneamente, el agente anti-cáncer y el compuesto, se pueden administrar en la misma formulación o en diferentes formulaciones. Alternativamente, el compuesto y el agente anticancerígeno adicional se administran por separado. Alternativamente, el compuesto y el agente anticancerígeno adicional pueden administrarse de forma secuencial, como composiciones separadas, dentro de un marco de tiempo apropiado (por ejemplo, un tratamiento del cáncer sesión/intervalo (por ejemplo, aproximadamente 1,5 a aproximadamente 5 horas, a aproximadamente 10 horas, a aproximadamente 15 horas, a aproximadamente 20 horas; aproximadamente 1 día a aproximadamente 2 días, a aproximadamente 5 días, a aproximadamente 10 días, a aproximadamente 14 días), según lo determinado por el médico experto (por ejemplo, un tiempo suficiente para permitir una superposición de los efectos farmacéuticos de las terapias). El compuesto y el agente anticancerígeno adicional pueden administrarse en una sola dosis o en dosis múltiples, en un orden y en un horario adecuado, para lograr un efecto terapéutico deseado (por ejemplo, la inhibición del crecimiento del tumor).

[0050] En un modo de realización, el sujeto en los métodos descritos en el presente documento no ha sido tratado previamente con un inhibidor de TTK (por ejemplo, el compuesto representado por la fórmula estructural (I)).

[0051] El término "inhibir el crecimiento de células iniciadoras del tumor" se refiere a la disminución de la tasa de la proliferación y/o supervivencia de las células iniciadoras del tumor.

[0052] Tal como se utiliza aquí, el término "reducción de la probabilidad de recurrencia de un cáncer" significa la inhibición parcial o total, lo que retrasa el regreso de un cáncer en o cerca de un sitio primario y/o en un sitio secundario después de un periodo de remisión. También significa que el cáncer es menos probable que vuelva con el tratamiento descrito en este documento que en su ausencia.

[0053] Tal como se utiliza aquí, el término "remisión" se refiere a un estado de cáncer, en donde los síntomas clínicos o los indicadores asociados con un cáncer han desaparecido o no se pueden detectar, por lo general después que el sujeto se ha tratado con éxito con una terapia anti-cáncer.

[0054] Como se usa en el presente documento, "tratamiento" es un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados, incluyendo resultados clínicos. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados pueden incluir, pero no se limitan, a alivio o mejora de uno o más síntomas o condiciones, disminución del grado de la enfermedad, estado de la enfermedad estabilizado (es decir, no empeoramiento), reducción la probabilidad de la propagación de la enfermedad, retraso o ralentización de la progresión de la enfermedad, mejora o paliación del estado de enfermedad, ya sea detectable o indetectable. "Tratamiento" también puede significar prolongar la supervivencia, en comparación con la supervivencia esperada si no se recibe tratamiento. "Tratamiento" también incluye reducir la probabilidad de recurrencia de la enfermedad.

10 **[0055]** Como se usa en el presente documento, "tratamiento de un sujeto con un cáncer" incluye lograr, parcial o sustancialmente, uno o más de los siguientes: detener el crecimiento, reducir la extensión del cáncer (por ejemplo, reducir el tamaño de un tumor), inhibir la tasa de crecimiento de un cáncer, el alivio o mejora de un síntoma clínico o indicador asociado con el cáncer (tales como componentes de tejido o suero) o el aumento de la longevidad del sujeto y reducir la probabilidad de recurrencia del cáncer.

15 **[0056]** En general, una cantidad eficaz de un compuesto descrito aquí varía dependiendo de diversos factores, tales como el fármaco dado o compuesto, la formulación farmacéutica, la vía de administración, el tipo de enfermedad o trastorno, la identidad del sujeto u paciente que está siendo tratado, y similares, pero sin embargo puede ser determinada rutinariamente por un experto en la materia. Una cantidad eficaz de un compuesto de las
20 presentes enseñanzas puede ser determinada fácilmente por un experto habitual por métodos de rutina conocidos en el estado de la técnica.

[0057] El término una "cantidad efectiva" significa una cantidad que, cuando se administra al sujeto, se traduce en resultados beneficiosos o deseados, incluyendo resultados clínicos, por ejemplo, inhibe, suprime o reduce el cáncer
25 (por ejemplo, tal como se determina por los síntomas clínicos o la cantidad de las células de cáncer) en un sujeto en comparación con un control.

[0058] En un modo de realización, una cantidad eficaz de un compuesto enseñado en el presente documento varía de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal, de forma alternativa, de
30 aproximadamente 1 a aproximadamente 500 mg/kg de peso corporal y, en otra alternativa, de aproximadamente 20 a aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal. En otro modo de realización, una cantidad eficaz de un compuesto enseñado en el presente documento varía de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5000 mg/m², de forma alternativa, de sobre 5 a alrededor de 2500 mg/m² y, en otra alternativa, de aproximadamente 50 a
35 aproximadamente 1000 mg/m². El experto en la materia apreciará que ciertos factores pueden influir en la dosis requerida para tratar efectivamente un sujeto que padece cáncer o reducir la probabilidad de recurrencia de un cáncer. Estos factores incluyen, pero no se limitan, a la gravedad de la enfermedad o trastorno, tratamientos previos, la salud general y/o edad del sujeto y otras enfermedades presentes.

[0059] Por otra parte, para los métodos descritos en el presente documento (incluyendo el tratamiento de un sujeto
40 con un cáncer o la reducción de la probabilidad de recurrencia de un cáncer), un "tratamiento" o régimen de dosificación de un sujeto con una cantidad eficaz del compuesto de las presentes enseñanzas pueden consistir en una administración única, o, alternativamente, comprender una serie de aplicaciones. Por ejemplo, el compuesto de las presentes enseñanzas se puede administrar, al menos, una vez a la semana. Sin embargo, en otro modo de realización, el compuesto se puede administrar al sujeto de, aproximadamente, una vez por semana, a una vez al
45 día, para un tratamiento dado. La longitud del período de tratamiento depende de una variedad de factores, tales como la gravedad de la enfermedad, la edad del paciente, la concentración y la actividad de los compuestos de las presentes enseñanzas o una combinación de los mismos. También se apreciará que la dosis eficaz del compuesto usado para el tratamiento, puede aumentar o disminuir en el transcurso de un régimen de tratamiento particular. Los cambios en la dosis pueden resultar y ser evidentes por ensayos de diagnóstico convencionales conocidos en el
50 estado de la técnica. En algunos casos, puede ser necesaria la administración crónica.

[0060] Un "sujeto" es un mamífero, preferiblemente un ser humano, pero también puede ser un animal en necesidad de tratamiento veterinario, por ejemplo, animales de compañía (por ejemplo, perros, gatos y similares),
55 animales de granja (por ejemplo, vacas, ovejas, cerdos, caballos y similares) y animales de laboratorio (por ejemplo, ratas, ratones, conejillos de Indias y similares).

[0061] Los compuestos enseñados aquí se pueden administrar a un paciente en una variedad de formas, dependiendo de la vía de administración seleccionada, como será entendido por los expertos en la materia. Los compuestos de las presentes enseñanzas y las composiciones farmacéuticas formuladas en consecuencia, se
60 pueden administrar, por ejemplo, por vía oral, parenteral, bucal, sublingual, nasal, rectal, parches, bomba o transdérmica. La administración parenteral incluye la administración intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, transepitelial, nasal, intrapulmonar, intratecal, rectal y los modos tópicos de administración. La administración parenteral puede ser por infusión continua durante un período de tiempo seleccionado.

65 **[0062]** Los compuestos enseñados aquí se pueden formular adecuadamente en composiciones farmacéuticas para su administración a un sujeto. Las composiciones farmacéuticas de las presentes enseñanzas incluyen,

opcionalmente, uno o más portadores farmacéuticamente aceptables y/o diluyentes para los mismos, tales como lactosa, almidón, celulosa y dextrosa. También se pueden incluir otros excipientes tales como agentes saborizantes; edulcorantes; y conservadores, tales como metil, etil, propil y butil parabenos. Listados más completos de excipientes adecuados se pueden encontrar en el Handbook of Pharmaceutical Excipients (5ª Ed., Pharmaceutical Press (2005)). El experto en la materia sabría cómo preparar formulaciones adecuadas para varios tipos de vías de administración. Los procedimientos convencionales e ingredientes para la selección y preparación de formulaciones adecuadas se describen, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences (2003 - 20a edición) y en la Farmacopea de los Estados Unidos: The National Formulary (USP 24 NF19) publicada en 1999. Los vehículos, diluentes y/o excipientes son "aceptables", en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la composición farmacéutica e inoctrinos para el receptor de los mismos.

[0063] Típicamente, para la administración terapéutica oral, un compuesto de las enseñanzas presentes se puede incorporar con un excipiente y usarse en forma de tabletas ingeribles, tabletas bucales, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas y similares.

[0064] Típicamente, para la administración parenteral se pueden preparar soluciones de un compuesto de las presentes enseñanzas, generalmente en agua mezclada convenientemente con un agente tensoactivo, tal como hidroxipropilcelulosa. También se pueden preparar dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos, DMSO y mezclas de los mismos con o sin alcohol y en aceites. Bajo condiciones comunes de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservador para impedir el crecimiento de microorganismos.

[0065] Típicamente, para uso inyectable, son apropiadas soluciones acuosas estériles o dispersión de, y polvos estériles de, un compuesto descrito en el presente documento para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles.

[0066] Para la administración nasal, los compuestos de las presentes enseñanzas se pueden formular como aerosoles, gotas, geles y polvos. Las formulaciones en aerosol comprenden típicamente una solución o suspensión fina de la sustancia activa en un disolvente fisiológicamente aceptable, acuoso o no acuoso y son presentados, generalmente, en cantidades únicas o multidosis, en forma estéril, en un contenedor sellado que puede tener forma de un cartucho o repuesto para uso con un dispositivo atomizador. Alternativamente el contenedor sellado puede ser un dispositivo de surtido unitario, tal como un inhalador nasal de dosis única o un surtidor de aerosol equipado con una válvula dosificadora, destinado a desecharse después de usarse. Cuando la forma farmacéutica comprende un surtidor de aerosol, contendrá un propulsor que puede ser un gas comprimido, tal como aire, o un propulsor orgánico, tal como un fluoroclorohidrocarburo. Las formas de dosificación de aerosol también pueden tener forma de un atomizador de bomba.

[0067] Para la administración bucal o sublingual, los compuestos de las presentes enseñanzas se pueden formular con un vehículo como azúcar, acacia, tragacanto o gelatina y glicerina, como tabletas o pastillas.

[0068] Para la administración rectal, los compuestos descritos aquí se pueden formular en forma de supositorios que contienen una base de supositorio convencional, tal como manteca de cacao.

[0069] Los compuestos de invención se pueden preparar por métodos conocidos por los expertos en la materia, como se ilustra en los esquemas y procedimientos siguientes generales y por los ejemplos preparativos que siguen. Todos los materiales de partida, o bien están disponibles en el mercado o preparados por métodos conocidos por los expertos en la materia y los procedimientos descritos a continuación.

[0070] De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, los compuestos de la invención se pueden preparar por procedimientos análogos a los establecidos en el estado de la técnica. Los métodos generales para sintetizar los compuestos reivindicados se explican a continuación en el ejemplo A.

EJEMPLOS

Ejemplo A: Síntesis

Métodos Generales

[0071] Los materiales de partida reactivos y solventes comercialmente disponibles, se usaron como se recibieron. En general, las reacciones anhidras se llevaron a cabo bajo una atmósfera inerte, tal como nitrógeno o argón. PoraPak® Rxn CX se refiere a una resina de intercambio catiónico comercial disponible de Waters.

[0072] Las reacciones de microondas se realizaron con un reactor de microondas Biotage Initiator. El progreso de la reacción se controló generalmente por TLC, usando placas de gel de sílice Merck con visualización por UV a 254 nm, por HPLC analítica o por LCMS (Bruker Exquire 4000 o el sistema Waters Acquity UPLC). La purificación cromatográfica por columna instantánea de productos intermedios o productos finales, se realizó utilizando gel de sílice 60 malla 230-400 de Merck Chemicals o Silicycle, o se purificó utilizando una Isolera Biotage con cartuchos de

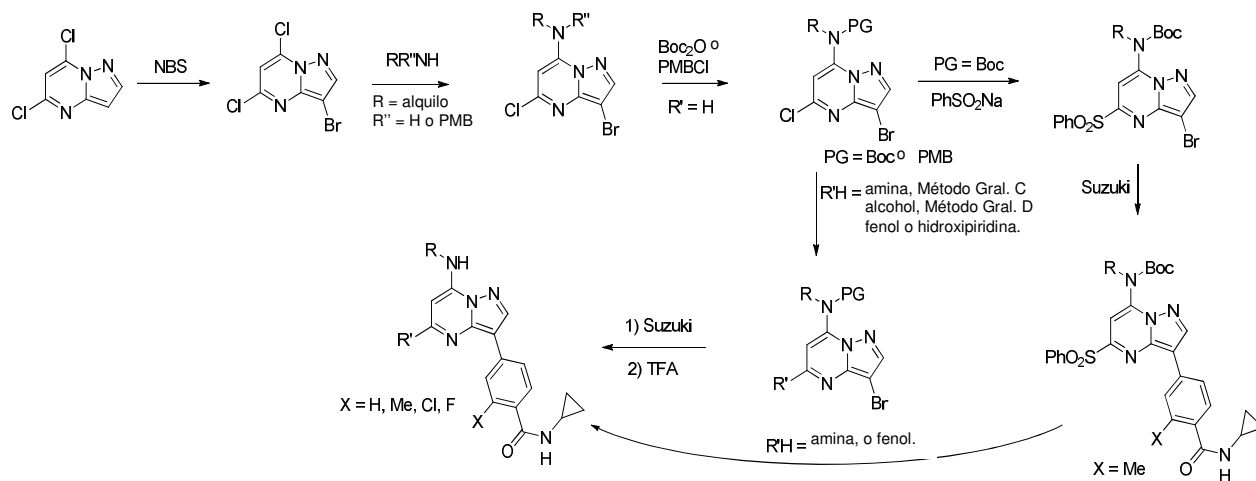
sílice KP-SIL o HP-SIL, o sílice modificada básica KP-NH y muestras correspondientes. La purificación por HPLC de fase inversa se realizó en un modelo Varian PrepStar SD-1 sistema de HPLC con una columna de fase inversa C-18 10 μ Varian Monochrom, usando aproximadamente 5 a 30% de MeCN o MeOH / 0,05% de TFA-H₂O a 70-90% MeCN o MeOH / 0,05% de TFA en H₂O, durante un periodo de 20 a 40 min, a un caudal de 30-80 ml/min. La purificación en fase inversa también se realizó con un Isolera Biotage equipado con una columna KP-C18-H, usando entre 10-95% de MeOH o CH₃CN/0,1% de TFA en H₂O. Las RMN de protones se registraron en un espectrómetro Bruker 400 MHz, y se obtuvieron los espectros de masas usando un espectrómetro Bruker Esquire 4000 o el sistema Waters Acquity UPLC.

- 10 **[0073]** Los nombres de compuestos se generaron usando el software incorporado en la versión ultra ChemBioDraw de CambridgeSoft-PerkinElmer 11.0 o 12.0.

Abreviaturas:

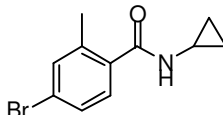
15 **[0074]**

ac.	acuoso
Ar	argón
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
a	ancho
calc.	calculado
d	doblete
DCM	diclorometano
DIPEA	diisopropiletilamina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
h	horas
HPLC	Cromatografía Líquida de Alto Desempeño
LC-EM	Cromatografía líquida acoplada a un espectrómetro de masas
min	minuto
m	múltiple
EM ESI	espectros de masas, ionización por electro-rocado
RMN	resonancia magnética nuclear
O/N	durante la noche
PE	éter de petróleo
PMB	para-metoxibencilo
prep	preparativa
ta	temperatura ambiente
s	singlete
t	triplete
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano



Intermedios:4-bromo-N-ciclopropil-2-metilbenzamida

5 [0075]



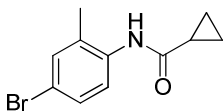
10

[0076] A una suspensión de ácido 4-bromo-2-metilbenzoico (43,0 g, 200 mmol) y dicloruro de oxalilo (30,5 g, 240 mmol) en DCM (300 ml) se añadió DMF (0,1 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se convirtió en una solución de color amarillo claro lentamente durante 16 horas. El solvente se eliminó con vacío y el producto bruto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. El producto bruto se disolvió nuevamente en DCM (300 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió una mezcla de TEA (42 ml, 300 mmol) y ciclopropilamina (12,6 g, 220 mmol) en DCM (100 ml) lentamente durante 15 min, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se diluyó con DCM (200 ml) y se añadió agua. La mezcla resultante se extrajo con DCM y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para dar el producto deseado como un sólido rosa pálido (50,1 g, 99%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,37 (s, 1H), 7,31 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,93 (s a, 1H), 2,90-2,85 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 0,90-0,85 (m, 2H), 0,62-0,58 (m, 2H); EM ESI [M + H]⁺ 253,9, calculado para [C₁₁H₁₂BrNO + H]⁺ 254,0.

N-(4-bromo-2-metilfenil)ciclopropanocarboxamida

25

[0077]



30

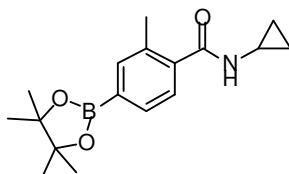
[0078] En un RBF de 100 ml, 4-bromo-2-metilaniлина (3,7 g, 20 mmol) y DIPEA (6,95 ml, 40 mmol) se combinaron con DMF (40 ml). La reacción se enfrió a 0 °C en un baño de hielo y se añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo (2,1 g, 20 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. El agua y EtOAc se añadieron para separar las fases y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido blanco (4,76 g, 94%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,85-7,72 (m, 1H), 7,38-7,28 (m, 2H), 7,15-7,02 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,57-1,48 (m, 1H), 1,10 (quint, J = 3,9 Hz, 2 H), 0,92-0,79 (m, 2H); EM ESI [M + H]⁺ 253,9, calculado para [C₁₁H₁₂BrNO + H]⁺ 254,0.

40

N-ciclopropil-2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida

[0079]

45



50

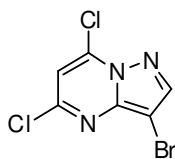
[0080] A una mezcla de 4-bromo-N-ciclopropil-2-metilbenzamida (3,73 g, 14 mmol), Bis(pinacolato)diboro (5,59 g, 22 mmol), y KOAc (4,29 g, 43 mmol) en DMF (37 ml) se purgó con Ar durante 10 min a temperatura ambiente. Entonces PdCl₂(dppf)·DCM (0,59 g, 5 mol%) se añadió y la reacción se calentó a 100 °C en un baño de aceite durante 4 horas. Después de terminar la reacción, la masa se diluyó con EtOAc (200 ml) y H₂O (100 ml). La capa combinada filtrada a través de una almohadilla de celite y se lavó con poco EtOAc. La capa ac. adicional se extrae con EtOAc (50 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el residuo oleoso crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (gradiente: EtOAc/hex 0-100%) para dar el compuesto del título como un sólido cremoso (4,15 g, 94%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,66 (s, 1H), 7,63-7,61 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,32-7,30 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,85 (s, 1 H), 2,93-2,87 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,35 (s, 12H), 0,90-0,86 (m, 2H), 0,63-0,59 (m, 2H); EM ESI [M + H]⁺ 302,2, calculado para [C₁₇H₂₄BNO₃ + H]⁺ 302,2.

60

65 3-bromo-5,7-dicloropirazolo[1,5-a]pirimidina

[0081]

5



[0082] A una solución agitada de etóxido sódico en EtOH, que se preparó a partir de sodio (281,3 g, 12,0 mol) y EtOH (10 l) por el método convencional, se añadieron malonato de dietilo (963,7 g, 6,02 mol) a temperatura ambiente y entonces el compuesto 1H-pirazol-3-amina (500 g, 6,02 mol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 12 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, los precipitados se recogieron por filtración y se disolvieron en agua. La solución acuosa se acidificó con 2 M HCl (pH = 2). Los precipitados resultantes se recogieron por filtración y se secaron a presión reducida para proporcionar pirazolo[1,5-a]pirimidin-5,7 (4H,6H)-diona (649 g, 71%) como un sólido amarillo, que se utilizó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

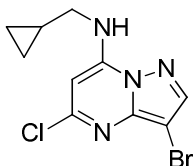
[0083] Una suspensión agitada de pirazolo[1,5-a]pirimidina-5,7 (4H,6H)-diona (265 g, 1,75 mol) y N,N-dimetilanilina (335,6 ml) en POCl₃ (2,00 kg, 13,2 mol), se calentó a reflujo durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo, y se agitó durante 30 min, se neutralizó con carbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente: EtOAc/PE 1:10) para dar 5,7-dicloropirazolo[1,5-a]pirimidina (287 g, 87%) como un sólido amarillo.

[0084] A una solución 5,7-dicloropirazolo[1,5-a]pirimidina (246,6 g, 1,31 mol) en CH₃CN (1,8 L) se añadió NBS (245 g, 1,38 mol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la remoción de la solución, la mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente: EtOAc/PE 1:5) para dar el compuesto del título (313,5 g, 89%) como un sólido amarillo claro. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,04 (s, 1H), 8,21 (s, 1H); EM ESI [M + H]⁺ 265,9, calculado para [C₆H₂BrCl₂N₃ + H]⁺ 265,9.

30 3-bromo-5-cloro-N-(ciclopropilmetil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina

[0085]

35

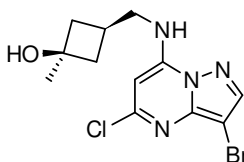


[0086] A una solución de 3-bromo-5,7-dicloropirazolo[1,5-a]pirimidina (5,0 g, 19 mmol) en DCM (50 ml) se añadió ciclopropilmetanamina (1,48 g, 21 mmol), y DIPEA (6,6 ml, 38 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Agua y DCM se añadieron para separar las fases y la fase acuosa se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre NaSO₄, filtraron y concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (gradiente: EtOAc/hex 0-50%) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (5,25 g, 92%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,97 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 3,25 (dd, J = 7,3, 5,5 Hz, 2H), 1,26-1,13 (m, 1H), 0,74-0,65 (m, 2H), 0,37 (c, J = 5,0 Hz, 2H); EM ESI [M + H]⁺ 301,0, calculado para [C₁₀H₁₀BrClN₄ + H]⁺ 301,0.

50 (1s,3s)-3-(((3-bromo-5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)amino)metil)-1-metilciclobutanol

[0087]

55

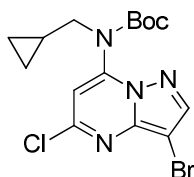


[0088] A una solución de 3-bromo-5,7-dicloropirazolo[1,5-a]pirimidina (14,6 g, 55,3 mmol) en DCM (200 ml) se añadió cis-hidroxi-3-metilciclobutano-1-metilamina (7,0 g, 60,9 mmol), y DIPEA (19,2 ml, 110,6 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Agua y DCM se añadieron para separar las fases y la fase acuosa se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (18,1 g, 95%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,96 (s, 1H), 6,60-6,49 (m, 1H), 5,99 (s, 1H), 3,47 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,38-2,27 (m, 3H), 1,96-1,85 (m, 2H), 1,43 (s, 3H); EM ESI [M + H]⁺ 345,1, calculado para [C₁₂H₁₄BrClN₄O + H]⁺ 345,0.

65 (3-bromo-5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)(ciclopropilmetil)carbamato de terc-butilo

[0089]

5

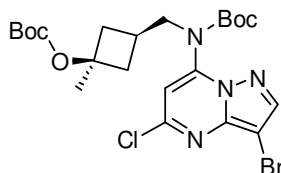


[0090] A una solución de 3-bromo-5-cloro-*N*-(ciclopropilmetil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (5,25 g, 17,5 mmol) en DCM (150 ml) se añadió Boc_2O (5,70 g, 26,2 mmol), DMAP (0,21 g, 1,75 mmol), y TEA (7,3 ml, 52,5 mmol). La
 10 reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Agua y DCM se añadieron para separar las fases y la fase acuosa se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , filtraron y concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (gradiente: EtOAc/hex 0-40 %), para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (6,24 g, 89%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,12 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 3,72 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,05-0,94 (m, 1H), 0,46-0,37 (m, 2H), 0,13-0,03 (m, 2H); EM ESI $[\text{M} - \text{C}_4\text{H}_8]^+$ 345,0, calculado para $[\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{BrClN}_4\text{O}_2 - \text{C}_4\text{H}_8]^+$ 345,0.

(3-bromo-5-cloropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il) (((1*s*,3*s*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)oxi)-3-metilciclobutil)metil)carbamato de *tert*-butilo

20 [0091]

25



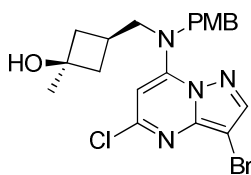
[0092] A una solución de (1*s*,3*s*)-3-(((3-bromo-5-cloropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)amino)metil)-1-metilciclobutanol (18,1 g, 52,6 mmol), Boc_2O (34,3 g, 158 mmol), y TEA (22 ml, 157,8 mmol) en DCM (200 ml) se añadió DMAP (1,28 g, 10,5 mmol). La reacción se agitó a 40 °C durante 16 horas. El solvente se eliminó con vacío y agua y DCM se
 30 añadieron para separar las fases y la fase acuosa se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre NaSO_4 , filtraron y concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía instantánea (3 columnas Biotage de 100 g de SiO_2 en paralelo, gradiente: EtOAc/hex 0-30%), para dar el compuesto del título como un sólido color beige (12,7 g, 44%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,11 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 3,88 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,99-1,88 (m, 2H), 1,47 (s, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,35 (s, 9H); EM ESI $[\text{M} + \text{H}]^+$ 545,1, calculado para $[\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{BrClN}_4\text{O}_5 + \text{H}]^+$ 545,1.

(1*s*,3*s*)-3-(((3-bromo-5-cloropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)(4-metoxibencil)amino)metil)-1-metilciclobutanol

[0093]

40

45

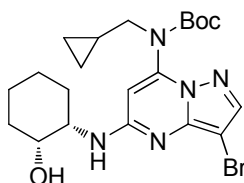


[0094] A una solución de (1*s*,3*s*)-3-(((3-bromo-5-cloropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)amino)metil)-1-metilciclobutanol (12,0 g, 34,7 mmol) y cloruro de 4-metoxibencilo (5,2 ml, 38,2 mmol) en DMF (50 ml) se añadió K_2CO_3 (9,6 g, 69,4 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 3 horas. Agua y EtOAc se añadieron para separar las fases y la fase
 50 acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (gradiente: EtOAc/hex 10-100%) usando tres columnas en paralelo. Las fracciones impuras se recogieron y se purificaron por cromatografía instantánea usando las condiciones anteriores. Las fracciones puras se combinaron y se concentraron para dar el producto deseado como un sólido amarillo pálido (13,1 g, 81%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,01 (s, 1H), 7,17 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,67 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,02 (s, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,83 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,25-2,16 (m, 3H), 1,76-1,72 (m, 2H), 1,36 (s, 3H); EM ESI $[\text{M} + \text{H}]^+$ 467,1, calculado para $[\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{BrClN}_4\text{O}_2 + \text{H}]^+$ 467,1.

(3-bromo-5-(((1*S*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)amino)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)(ciclopropilmetil)carbamato de *tert*-butilo

60 [0095]

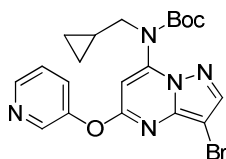
65



[0096] A una solución de (3-bromo-5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)(ciclopropilmetil)carbamato de terc-butilo (9,0 g, 22,5 mmol) en NMP (90 ml) se añadió (1R,2S)-2-aminociclohexanol·HCl (4,08 g, 27,0 mmol), y DIPEA (3,47 g, 25,1 mmol). La reacción se dividió y se selló en seis viales de microondas. Cada vial se sometió a microondas durante 3 horas a 130°C. El agua y EtOAc se añadieron para separar las fases y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (gradiente: EtOAc/hex 0-50%) usando tres columnas en paralelo, para dar el compuesto del título como un sólido color beige (8,51 g, 79%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,80 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,33-5,19 (m, 1H), 4,26-4,14 (m, 1H), 4,13-4,06 (m, 1H), 3,61 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 2,51 (s a, 1H), 1,89-1,62 (m, 8H), 1,55-1,45 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,06-0,95 (m, 1H), 0,47-0,38 (m, 2H), 0,17-0,07 (m, 2H); EM ESI [M + H]⁺ 408,3, calculado para [C₂₁H₃₀BrN₅O₃ + H]⁺ 480,2.

(3-bromo-5-(piridin-3-iloxi)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)(ciclopropilmetil)carbamato de terc-butilo

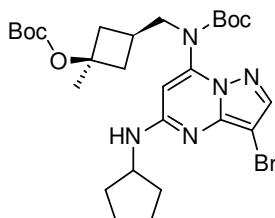
[0097]



[0098] Una mezcla de (3-bromo-5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)(ciclopropilmetil)carbamato de terc-butilo (400 mg, 1,0 mmol), 3-hidroxipiridina (475 mg, 5,0 mmol), DBU (0,75 ml, 5,0 mmol) en DME (5 ml) se combinó y selló en un vial de microondas. La mezcla se calentó en microondas durante 1 hora a 85°C. El agua y EtOAc se añadieron para separar las fases y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (gradiente: EtOAc/hex 0-50%), para dar el compuesto del título como un sólido marrón (367 mg, 80%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,64 (d, J = 2,5 Hz, 1H) 8,54 (dd, J = 4,5, 1,5 Hz, 1H) 7,97 (s, 1H), 7,78-7,72 (m, 1H), 7,44-7,38 (m, 1H) 6,61 (s, 1H) 3,71 (d, J = 7,3 Hz, 2H) 1,39 (s, 9 H), 1,06-1,01 (m, 1H) 0,45 (s, 2H), 0,13-0,09 (m, 2H); EM ESI [M + H]⁺ 460,0, calculado para [C₂₀H₂₂BrN₅O₃ + H]⁺ 460,1.

(3-bromo-5-(ciclopentilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)((1s,3s)-3-((terc-butoxicarbonil)oxi)-3-metilciclobutil)metil)carbamato de terc-butilo

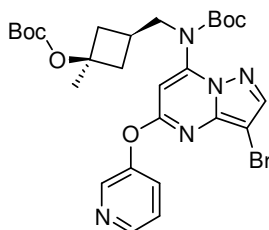
[0099]



[0100] A una solución de (3-bromo-5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)((1s,3s)-3-((terc-butoxicarbonil)oxi)-3-metilciclobutil)metil)carbamato de terc-butilo (0,45 g, 0,83 mmol) en NMP (4 ml) se añadió ciclopentilamina (0,085 g, 1,0 mmol), y DIPEA (0,21 g, 1,66 mmol). La reacción se calentó en microondas durante 3 hora a 130°C. El agua y EtOAc se añadieron para separar las fases y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (gradiente: EtOAc/hex 0-60%), para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,40 g, 67%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,79 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,08 (s a, 1H), 4,23 (s a, 1H), 3,85-3,72 (m, 2H), 2,28-2,06 (m, 5H), 2,02-1,89 (m, 2H), 1,81-1,61 (m, 5H), 1,48 (s, 4H), 1,44 (s, 9H), 1,36 (s, 9H); EM ESI [M + H]⁺ 594,3, calculado para [C₂₇H₄₀BrN₅O₅ + H]⁺ 594,2.

(3-bromo-5-(piridin-3-iloxi)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)((1s,3s)-3-((terc-butoxicarbonil)oxi)-3-metilciclobutil)metil)carbamato de terc-butilo

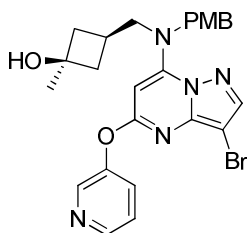
[0101]



[0102] Una mezcla de (3-bromo-5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)((1s,3s)-3-((terc-butoxicarbonil)oxi)-3-metilciclobutil)metil)carbamato de terc-butilo (12,7 g, 23,3 mmol), 3-hidroxipiridina (4,43 g, 46,6 mmol), y K₂CO₃ (9,65 g, 69,9 mmol) se combinó en DMF (100 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró con vacío. El producto bruto se trituró con Et₂O y se filtró para dar el compuesto del título como un sólido beige (8,43 g, 14,0 mmol). El licor madre se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía instantánea (gradiente: EtOAc/Hex 0-40%) para dar el compuesto del título como un sólido naranja claro (4,07 g, 6,74 mmol). Los sólidos obtenidos mediante trituración y cromatografía instantánea se combinaron, para dar el compuesto del título como un sólido naranja claro (12,50 g, 89%) ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,65 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,55 (dd, J = 4,6, 1,4 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,78-7,73 (m, 1H), 7,46-7,40 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 3,89 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,30-2,15 (m, 3H), 2,02-1,93 (m, 2H), 1,50 (s, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,38 (s, 9H); EM ESI [M + H]⁺ 604,3, calculado para [C₂₇H₃₄BrN₅O₆ + H]⁺ 604,2.

(1s,3s)-3-(((3-bromo-5-(piridin-3-iloxi)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)(4-metoxibencil)amino)metil)-1-metilciclobutanol

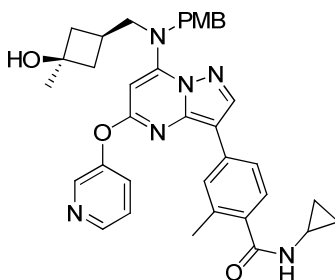
[0103]



[0104] A una solución de (1s,3s)-3-(((3-bromo-5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)(4-metoxibencil)amino)metil)-1-metilciclobutanol (13,1 g, 28,2 mmol) y 3-hidroxipiridina (4,0 g, 42,3 mmol) en DMF (70 ml) se añadió K₂CO₃ (7,8 g, 56,3 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 22 horas. Una mezcla de 60% NaH (0,6 g, 15 mmol) y 3-hidroxipiridina (1,4 g, 14,7 mmol) en DMF se agitó a temperatura ambiente durante 30 min antes de añadir a la mezcla de reacción. La solución resultante se agitó a 100 °C durante 20 horas. Agua y EtOAc se añadieron para separar las fases y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (gradiente: EtOAc/hexanos 10-100%) usando tres columnas en paralelo. Las fracciones impuras se recogieron y se purificaron por cromatografía instantánea (gradiente: EtOAc/hexanos 50-100%). Las fracciones puras se combinaron y se concentraron, para dar el producto deseado como un sólido amarillo pálido (9,5 g, 64%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,56 (d, J = 4 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,69-7,65 (m, 1H), 7,36 (dd, J = 4,8, 0,4 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,71 (s, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,87 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,30-2,15 (m, 3H), 1,77 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 1,37 (s, 3H); EM ESI [M + H]⁺ 524,2, calculado para [C₂₅H₂₆BrN₅O₃ + H]⁺ 524,1.

N-ciclopropil-4-(7-(((1s,3s)-3-hidroxi-3-metilciclobutyl)metil)(4-metoxibencil)amino)-5-(piridin-3-iloxi)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-metilbenzamida

[0105]



[0106] Una mezcla de (1s,3s)-3-(((3-bromo-5-(piridin-3-iloxi)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)(4-metoxibencil)amino)metil)-1-metilciclobutanol (9,5 g, 18,1 mmol), N-ciclopropil-2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (7,6 g, 25,4 mmol), 2M K₃PO₄ (23 ml, 45,3 mmol) en THF (100 ml) se purgó con Ar durante 10 min antes de la adición de PdCl₂dppf DCM (1,5 g, 1,8 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo en un baño de aceite a 84°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y NaHCO₃ saturado. La fase acuosa se extrajo con DCM y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (gradiente: EtOAc/hex 50-100%) usando tres columnas en paralelo. Las fracciones impuras se recogieron y se purificaron por cromatografía instantánea usando las condiciones anteriores. Las fracciones puras se combinaron y se concentraron, para dar el producto deseado como un sólido naranja (9,6 g, 85%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,90-8,84 (m, 1H), 8,55 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,88-7,83 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,58-7,53 (m, 2H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,23 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,89 (d, J =

8,6 Hz, 2H), 6,19 (s a, 1H), 5,82 (s, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,90 (d, $J = 10,0$ Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,93-2,90 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,36-2,28 (m, 1H), 2,22-2,20 (m, 2H), 1,89-1,88 (m, 1H), 1,80 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 1,38 (s, 3H), 0,88-0,85 (m, 2H), 0,68-0,64 (m, 2H); EM ESI 619,3 $[M + H]^+$, calculado para $[C_{36}H_{38}N_6O_4 + H]^+$ 619,3.

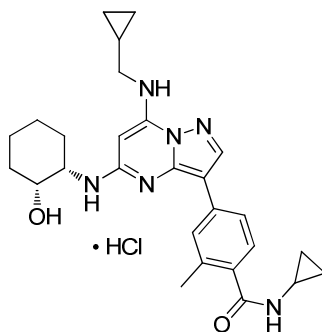
5 Preparación de los compuestos ejemplares de la invención

A1: clorhidrato de N-ciclopropil-4-(7-((ciclopropilmetil)amino)-5-(((1S,2R)-2-hidrox ciclohexil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-metilbenzamida

10 [0107]

15

20



[0108] Una mezcla de (3-bromo-5-(((1S,2R)-2-hidrox ciclohexil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)(ciclopropilmetil)carbamato de terc-butilo (8,48 g, 17,7 mmol), N-ciclopropil-2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (6,92 g, 23,0 mmol), $PdCl_2dppf$ DCM (1,44 g, 1,76 mmol), y 2M K_3PO_4 (26,6 ml, 106,2 mmol) en THF (60 ml) se disolvió y selló en cuatro viales de microondas. Cada vial se cargó con Ar y se calentó en el microondas a 125°C durante 3 horas. El agua y EtOAc se añadieron para separar las fases y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (gradiente: EtOAc/hex 20-100%) utilizando dos columnas en paralelo, para dar un sólido amarillo.

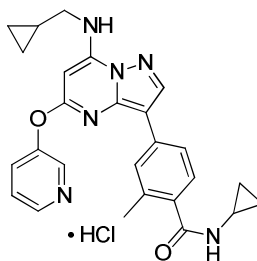
[0109] El compuesto anterior se disolvió en DCM (20 ml) y se trató con TFA (20 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de completarse la reacción, el solvente se eliminó a vacío y el producto bruto se disolvió en DCM (20 ml), se neutralizó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , filtraron y concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (gradiente: 50-100% EtOAc/hex entonces MeOH/DCM 0-10%) y se trituró con Et_2O para dar el compuesto del título como una base libre (sólido blanco). La base libre se disolvió en una mezcla de DCM (25 ml) y MeOH (50 ml), HCl (1 M en Et_2O , 2 equiv) se añadió entonces lentamente. El solvente se eliminó en vacío, para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido en la sal de HCl (2,09 g, 25% en 2 pasos). 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,21 (s, 1H), 7,51-7,37 (m, 3H), 5,67 (s a, 1H), 4,04-3,82 (m, 2H), 3,46-3,37 (m, 2H), 2,93-2,82 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,89-1,64 (m, 6H), 1,61-1,42 (m, 2H), 1,31-1,21 (m, 1H), 0,88-0,78 (m, 2H), 0,70-0,58 (m, 4H), 0,46-0,36 (m, 2H); EM ESI $[M + H]^+$ 475,3, calculado para $[C_{27}H_{34}N_6O_2 + H]^+$ 475,3. Pureza por HPLC: 98% en 254 nm.

A2: clorhidrato de N-ciclopropil-4-(7-((ciclopropilmetil)amino)-5-(piridin-3-iloxi)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-metilbenzamida

[0110]

50

55

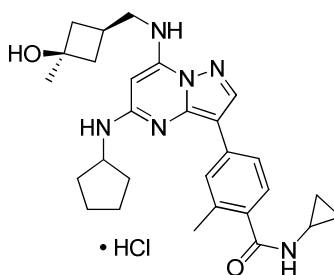


[0111] Una mezcla de (3-bromo-5-(piridin-3-iloxi)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)(ciclopropilmetil)carbamato de terc-butilo (367 mg, 0,80 mmol), N-ciclopropil-2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (289 mg, 0,96 mmol), $PdCl_2dppf$ DCM (65 mg, 0,080 mmol), y 2M K_3PO_4 (1,4 ml, 2,8 mmol) en THF (4 ml) se selló en un vial de microondas. Cada vial se cargó con Ar y se calentó en el microondas a 125°C durante 4 horas. Agua y EtOAc se añadieron para separar las fases y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (gradiente: EtOAc/hex 20-100%), para dar un aceite amarillo.

[0112] El compuesto anterior se disolvió en DCM (6 ml) y se trató con TFA (2 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de completarse la reacción, el solvente se retiró al vacío y el producto bruto se volvió a disolver en MeOH (4 ml), se filtró y se purificó por HPLC prep. Las fracciones se pasaron a través de una columna Porapak y se trituraron con Et₂O para dar el compuesto del título como una base libre (sólido blanco, 119 mg). Una porción de la base libre (67 mg, 0,15 mmol) se disolvió entonces en MeOH (10 ml) y HCl (1 M en Et₂O, 2 equiv) y luego se añadió lentamente. La mezcla se concentró y se trituró con Et₂O, para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo en la sal de HCl (55 mg, 25% de rendimiento en 2 pasos). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,10 (s, 1H), 8,82 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,73-8,66 (m, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,24-8,15 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,07 (s, 1H), 3,39 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,89-2,78 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,37-1,23 (m, 1H), 0,86-0,75 (m, 2H), 0,70-0,56 (m, 4H), 0,45-0,38 (m, 2H); EM ESI [M + H]⁺ 455,2, calculado para [C₂₆H₂₆N₆O₂ + H]⁺ 455,2. Pureza por HPLC: 95,9% en 254 nm.

A3: clorhidrato de 4-(5-(ciclopentilamino)-7-(((1*s*,3*s*)-3-hidroxi-3-metilciclobutilmetil)amino)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-N-ciclopropil-2-metilbenzamida

[0113]

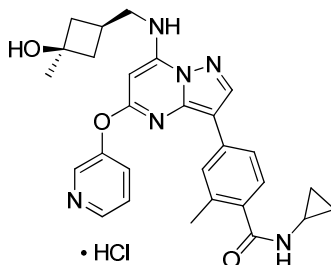


[0114] Una mezcla de (3-bromo-5-(ciclopentilamino)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il) (((1*s*,3*s*)-3-((terc-butoxicarbonil)oxi)-3-metilciclobutil)metil)carbamato de terc-butilo (0,40 g, 0,67 mmol), N-ciclopropil-2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (0,26 g, 0,88 mmol), PdCl₂dppf DCM (0,055 g, 0,067 mmol), y 2M K₃PO₄ (1 ml, 2,01 mmol) en THF (4 ml) se cargó con Ar y se calentó en el microondas a 130°C durante 3 horas. Agua y EtOAc se añadieron para separar las fases y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (gradiente: EtOAc/hex 20-100%), para dar un aceite amarillo.

[0115] El compuesto anterior se disolvió en DCM (10 ml) y se trató con TFA (3 ml) a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de completarse la reacción, el solvente se eliminó con vacío y el producto bruto se disolvió en MeOH (5 ml). La mezcla se filtró y se purificó por HPLC prep. El compuesto se hizo pasar a través de un cartucho Porapak y se trituró con Et₂O para dar el compuesto del título como una base libre (sólido blanco). La base libre se disolvió en MeOH (5 ml) y HCl (1M Et₂O, 2 equiv) y luego se añadió lentamente. El solvente se eliminó en vacío, para dar el compuesto del título como un sólido de color naranja claro en la sal de HCl (75 mg, 21% en 2 pasos). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,18 (s, 1H), 7,42 (s, 3H), 5,52 (s, 1H), 4,23-4,11 (m, 1H), 3,68-3,54 (m, 2H), 2,93-2,81 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,38-2,27 (m, 1H), 2,26-2,07 (m, 4H), 1,99-1,89 (m, 2H), 1,88-1,59 (m, 6H), 1,35 (s, 3H), 0,86-0,79 (m, 2H), 0,66-0,58 (m, 2H); EM ESI [M + H]⁺ 489,4, calculado para [C₂₈H₃₆N₆O₂ + H]⁺ 489,3. Pureza por HPLC: 99% en 254 nm.

A4: clorhidrato de N-ciclopropil-4-(7-(((1*s*,3*s*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)metil)amino)-5-(piridin-3-iloxi)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2-metilbenzamida y su base libre

[0116]

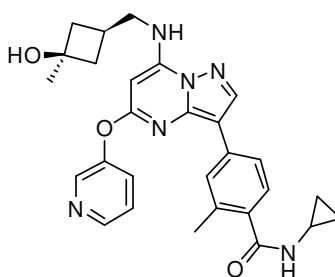


[0117] A). A través de desprotección Boc: Una mezcla de (3-bromo-5-(piridin-3-iloxi)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il) (((1*s*,3*s*)-3-((terc-butoxicarbonil)oxi)-3-metilciclobutil)metil)carbamato de terc-butilo (0,23 g, 0,38 mmol), N-ciclopropil-2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (0,15 g, 0,49 mmol), PdCl₂dppf DCM (0,15 g, 0,49 mmol), y 2M K₃PO₄ (0,57 ml, 1,14 mmol) en THF (4 ml) se cargó con Ar y se calentó en el microondas a 130°C durante 3 horas. Agua y EtOAc se añadieron para separar las fases y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, filtraron y concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (gradiente: EtOAc/hex 20-60%), para dar un aceite amarillo.

[0118] El compuesto intermedio anterior se disolvió en DCM (10 ml) y se trató con TFA (3 ml) a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de completarse la reacción, el solvente se eliminó con vacío y el producto bruto se disolvió en MeOH (5 ml). La mezcla se filtró y se purificó por HPLC prep. El compuesto se hizo pasar a través de un cartucho Porapak y se trituro con Et₂O para dar el compuesto del título como una base libre (sólido blanco). La base libre se disolvió en MeOH (5 ml) y HCl (1M Et₂O, 2 equiv) luego se añadió lentamente. El solvente se eliminó en vacío, para dar el compuesto del título como un sólido de color beige en la sal de HCl (96 mg, 47% en 2 pasos). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,14 (s, 1H), 8,89-8,82 (m, 1H), 8,79-8,71 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,31-8,21 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,59 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,06 (s, 1H), 3,56 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,88-2,79 (m, 1H), 2,40-2,31 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,26-2,18 (m, 2H), 1,99-1,89 (m, 2H), 1,37 (s, 3H), 0,85-0,76 (m, 2H), 0,63-0,53 (m, 2H); EM ESI [M + H]⁺ 499,3, calculado para [C₂₈H₃₀N₆O₃ + H]⁺ 499,2. Pureza por HPLC: 99,5% en 254 nm.

15

20

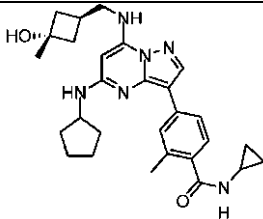


[0119] B). A través de desprotección PMB: Una mezcla de N-ciclopropil-4-(7-(((1s,3s)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)metil)(4-metoxibencil)amino)-5-(piridin-3-iloxi)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-metilbenzamida (9,6 g, 15,5 mmol), TFA (50 ml) en DCE (70 ml), se calentó en un baño de aceite a 50°C durante 4 horas. Después de completarse la reacción, el solvente se eliminó a vacío y el producto bruto se disolvió en una mezcla de MeOH/DCM (100 ml / 25 ml). Después, se añadió Na₂CO₃ 2M (150 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se trituro y se sonicó en una mezcla de DCM/Et₂O (10 ml / 70 ml), para dar el compuesto del título como un sólido blancuzco en base libre (5,9 g, 77%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,58-8,53 (m, 1H), 8,50-8,46 (m, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,86-7,80 (m, 1H), 7,76-7,72 (m, 1H), 7,61-7,55 (m, 2H), 7,18 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,92 (s, 1H), 3,52 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,86-2,77 (m, 1H), 2,38-2,28 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,24-2,18 (m, 2H), 1,99-1,88 (m, 2H), 1,37 (s, 3H), 0,84-0,75 (m, 2H), 0,64-0,54 (m, 2H); EM ESI [M + H]⁺ 499,2, calculado para [C₂₈H₃₀N₆O₃ + H]⁺ 499,2. Pureza por HPLC: 96,1% en 235 nm.

[0120] Los siguientes compuestos finales se sintetizaron de manera similar para la síntesis de A1-4.

40

Estructura	Número de ejemplo EM calculado; EM ESI [M+H] ⁺ Forma de sal; Pureza por HPLC	¹ H RMN
	A5 [C ₂₈ H ₃₀ N ₆ O ₃ +H] ⁺ 499,2; 499,3; base libre; 98,9% en 254 nM	(400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,55 (dd, <i>J</i> = 2,8, 0,4 Hz, 1H), 8,47 (dd, <i>J</i> = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,33 (s, 1 H), 7,83-7,80 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,58-7,55 (m, 2H), 7,18 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 3,49 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 2,87-2,78 (m, 2H), 2,28-2,23 (m, 5H), 1,97-1,92 (m, 2H), 1,36 (s, 3H), 0,82-0,77 (m, 2H), 0,62-0,58 (m, 2H).
	A6 [C ₂₇ H ₂₈ N ₆ O ₃ +H] ⁺ 485,2; 485,3; Sal HCl; 98,8% en 254 nm	(400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,13 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 8,86 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 8,77-8,69 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,26 (dd, <i>J</i> = 8,8, 5,8 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,59 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,24 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 6,07 (s, 1H), 4,53-4,39 (m, 1H), 3,57 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 2,89-2,79 (m, 1H), 2,76-2,61 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,29-2,21 (m, 2H), 2,21-2,08 (m, 2H), 0,85-0,78 (m, 2H), 0,65-0,58 (m, 2H).

Estructura	Número de ejemplo EM calculado; EM ESI [M+H] ⁺ Forma de sal; Pureza por HPLC	¹ H RMN
	A8 [C ₂₇ H ₃₄ N ₆ O ₂ +H] ⁺ 475,3; 475,4; Sal HCl; 99,3% en 254 nm	(400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,22 (s, 1H), 7,51-7,36 (m, 3H), 5,68 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,37-3,33 (m, 2H), 2,93-2,84 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,07-1,95 (m, 4H), 1,93-1,72 (m, 4H), 1,34-1,19 (m, 1H), 0,88-0,78 (m, 2H), 0,69-0,59 (m, 4H), 0,45-0,37 (m, 2H).
	A11 [C ₂₇ H ₂₈ N ₆ O ₃ + H] ⁺ 485,2 485,2; Sal HCl; 98,6% en 254 nm	(400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,14 (s, 1H), 8,85 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,79-8,72 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,30-8,21 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,59 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,17-4,06 (m, 1H), 3,54 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,88-2,78 (m, 1H), 2,53-2,43 (m, 2H), 2,29 (s, 4H), 1,81-1,68 (m, 2H), 0,84-0,77 (m, 2H), 0,62-0,56 (m, 2H).
	A12 [C ₂₇ H ₃₄ N ₆ O ₂ +H] ⁺ 475,3; 475,4; Sal HCl; 97,5% en 254 nm	(400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,18 (s, 1H), 7,55-7,29 (m, 3H), 5,54 (br, s, 1H), 4,50-4,37 (m, 1H), 4,26-4,07 (m, 1H), 3,62 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,92-2,83 (m, 1H), 2,75-2,61 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,31-2,02 (m, 6H), 1,92-1,56 (m, 6H), 0,91-0,75 (m, 2H), 0,71-0,52 (m, 2H).
	A13 [C ₂₈ H ₃₆ N ₆ O ₂ +H] ⁺ 489,3; 489,4 Sal TFA; 98,2% en 254 nm	(400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,18 (s, 1H), 7,48-7,36 (m, 3H), 5,52 (s, 1H), 4,23-4,10 (m, 1H), 3,65-3,57 (m, 2H), 2,93-2,75 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,31-2,21 (m, 2H), 2,20-2,11 (m, 3H), 2,06-1,89 (m, 2H), 1,89-1,50 (m, 6H), 1,37 (s, 3H), 0,87-0,79 (m, 2H), 0,68-0,56 (m, 2H).

Ejemplo B: Ensayo de inhibición de TTK

[0121] Se adquirió de Invitrogen TTK activa, como un amino terminal de la fusión GST de TTK humana de longitud completa. Amino terminal 6 histidina, TTK humana etiquetada sumo (residuos 1-275) se expresó en E. coli, y se purificó hasta > 95% de homogeneidad por Ni²⁺ agarosa, filtración en gel, y cromatografía de intercambio de iones.

[0122] La actividad de TTK se midió usando un sistema de detección indirecta ELISA. GST-TTK (0,68 nM), se incubó en presencia de cualquiera de 16 μM ATP (Sigma cat # A7699) o 100 μM ATP, 50 mM Hepes pH 7,2, 1 mM EGTA, 10 mM MgCl₂, y 0,1% Pluronic en una placa de microtitulación de 96 pozos pre-recubiertas con amino terminal 6 histidina, TTK etiquetada sumo (residuos de aminoácidos 1 a 275).

[0123] La reacción se dejó proceder durante 30 minutos, seguido de 5 lavados de la placa con regulador de pH de lavado (solución salina amortiguada con fosfato suplementada con 0,2% Tween 20), y la incubación durante 30 minutos con una dilución 1:3000 de anticuerpo primario (señalización celular cat# 9381). La placa se lavó 5 veces con regulador de pH de lavado, se incubaron durante 30 minutos en presencia de anticuerpo secundario acoplado a peroxidasa de rábano picante (BioRad cat # 1721019, concentración 1:3000), se lavó 5 veces más con regulador de pH de lavado, y se incubó en presencia de sustrato TMB (Sigma cat # T0440). Se dejó que la reacción colorimétrica continúe durante 5 minutos, seguido de la adición de solución de interrupción (0,5 N ácido sulfúrico), y se cuantifica por detección a 450 nm, ya sea con un lector monocromático o de placa a base del filtro (Molecular Devices M5 o Beckman DTX880, respectivamente).

[0124] La inhibición del compuesto se determina en cualquiera de una concentración fija (10 μM) o en una concentración de inhibidor variable (típicamente 0,5 μM a 0,001 μM en una titulación de respuesta a la dosis de 10 puntos). Los compuestos se pre-incubaron en presencia de la enzima durante 5 minutos antes de la adición de ATP y la actividad remanente cuantificada utilizando el ensayo de actividad descrito anteriormente. El % de inhibición de

un compuesto se determinó usando la siguiente fórmula; % de inhibición = $100 \times (1 - (\text{valor experimental} - \text{valor de fondo}) / (\text{control de alta actividad} - \text{valor de fondo}))$. El valor de IC_{50} se determinó usando el ajuste de curva logística de 4 puntos no lineal (XLfit4, IDBS) con la fórmula; $(A + (B / (1 + ((x/C)^D))))$, donde A = valor de fondo, B = intervalo, C = punto de inflexión, D = parámetro de ajuste de la curva.

5 **[0125]** En la Tabla 1 a continuación, los intervalos de los valores IC_{50} para los compuestos ejemplares se dan con 100 μM de ATP. Los intervalos de IC_{50} se indican como "A", "B" y "C", para los valores de menos de o igual a 0,1 μM ; aquellos mayores de 0,1 μM y menores o iguales a 0,5 μM ; y aquellos mayores de 0,5 μM , respectivamente. Los intervalos de IC_{50} marcados con un asterisco indicaron que 16 ATP μM (Sigma cat # A7699) se utilizaron en el
10 ensayo.

Ejemplo C: Datos de la línea de células de cáncer en compuestos a modo de ejemplo de la invención

[0126] Las células de cáncer de mama (MDA-MB-468), células de cáncer de colon (HCT116) y células de cáncer de ovario se sembraron (OVCAR-3) (1000 a 4000 en 80 μl por pozo, dependiendo de la tasa de crecimiento de las células) en placas de 96 pozos 24 horas antes de la superposición del compuesto. Los compuestos se prepararon como soluciones madre 10 mM en DMSO al 100% que se diluyeron con DMEM (Medio de Eagle Modificado de Dulbecco) crecimiento celular medio (Invitrogen, Burlington, ON, Canadá), que contiene 10% de FBS (suero fetal bovino) a concentraciones que varían de 50 nM a 250 μM . Alícuotas (20 μl) de cada concentración se superponen a
20 80 μl de las células pre-sembradas en las placas de 96 pozos, para hacer concentraciones finales de 10 nM a 50 μM . Las células se cultivaron durante 5 días antes del ensayo Sulforodamina B (SRB) se realizó para determinar la actividad de inhibición del crecimiento celular del compuesto.

[0127] Sulforodamina B (adquirida de Sigma, Oakville, ON, Canadá) es un colorante soluble en agua que se une a
25 los aminoácidos básicos de las proteínas celulares. Por lo tanto, la medición colorimétrica del colorante unido, proporciona una estimación de la masa de proteína total que se relaciona con el número de células. Las células se fijan in situ aspirando suavemente los medios de cultivo y la adición de 50 μl de hielo frío 10% de ácido tricloroacético (TCA) por pozo y se incubaba a 4°C durante 30 a 60 min. Las placas se lavan con H_2O cinco veces y se permite que se seque al aire durante 5 minutos. La adición de 50 μl 0,4% (w/v) solución de SRB en 1% (v/v) de ácido
30 acético a cada pozo y se incubó durante 30 min a TA completa la reacción de tinción. Después de la tinción, las placas se lavaron cuatro veces con ácido acético al 1% para eliminar el tinte no unido y después dejar secar al aire durante 5 min. La mancha se solubiliza con 100 μl de 10 mM Tris pH 10,5 por pozo. La absorbancia se leyó a 570 nm.

[0128] El porcentaje (%) de inhibición del crecimiento relativo se calculó comparando con células tratadas con DMSO (100%). GI_{50} se determinaron para los compuestos con actividad citotóxica. El GI_{50} se calculó usando un software GraphPad PRISM (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA, USA). GI_{50} (inhibición del crecimiento) es la concentración del compuesto que causa el 50% de inhibición del crecimiento celular.

[0129] En la Tabla 1 a continuación, los intervalos del valor de GI_{50} para los ejemplos de compuestos contra líneas celulares de cáncer de mama (MDA-MB-468), líneas celulares de cáncer de colon (HCT116) y líneas celulares de cáncer de ovario se dan (OVCAR-3). Los compuestos de ejemplo demostraron variación de la inhibición del crecimiento/actividad de eliminación celular contra las células de cáncer de mama, cáncer de colon, y cáncer de ovario. Los intervalos de GI_{50} se indican como "A", "B" y "C", para los valores menores o iguales a 0,1 μM ; aquellos
45 mayores de 0,1 μM y menores o iguales a 0,5 μM ; y aquellos mayores de 0,5 μM , respectivamente.

Ejemplo D: Datos de células de inicio del tumor de cáncer de colon y de ovario de compuestos a modo de ejemplo

[0130] Materiales y métodos: Un matraz T-75 tratado con no tejido o tejido cultivado y placas de 96 pozos se adquirieron de VWR. Suplemento de vitamina B-27, MEM NEAA (aminoácidos no esenciales de medio mínimo esencial), piruvato de sodio, L-glutamina, suplemento N2, penicilina-estreptomicina y fungizona/anfotericina B, se obtuvieron de Invitrogen. La mezcla de lípidos, heparina y EGF, se adquirieron de Sigma; bFGF de BD Biosciences. Las células de inicio tumorales (TIC) de colon se mantienen de forma rutinaria usando matraces T-75 tratados con no tejido cultivado en DMEM: F12 medio que contiene 0,2XB-27 suplemento, 4 $\mu g/ml$ de heparina, 1X MEM AANE, 1X piruvato de sodio, glutamina 1 mM, 10 $pg/\mu l$ bFGF, 20 $pg/\mu l$ EGF, suplemento 1X N2, mezcla de lípidos, penicilina-estreptomicina y fungizona/anfotericina B. TIC de ovario, se mantuvieron rutinariamente utilizando matraces T-75 tratados con tejido cultivado en DMEM: medio F12 que contiene 1XB-27 suplemento, 4 $\mu g/ml$ de heparina, 20 $pg/\mu l$ bFGF, 20 $pg/\mu l$ EGF y penicilina-estreptomicina.

[0131] Protocolo de ensayo: Los compuestos descritos en este documento se disolvieron en DMSO y se diluyeron, adicionalmente, en un medio de cultivo celular para la determinación de GI_{50} . TIC de colon, se trataron con tripsina y se sembraron en placas de 96 pozos tratados cultivados no tejido con 4,000 células/pozo. Después de 24 horas, se añadió compuesto en el cultivo de células, a diferentes concentraciones, y la concentración final de DMSO se ajustó
65 a 0,1%. Las células fueron cultivadas a 37°C durante 9 días. TIC de ovarios se trataron con tripsina y se sembraron en las placas de 96 pozos tratadas de tejido cultivado con 1,000 células/pozo. Después de 24 horas, se añadió

compuesto en el cultivo de células, a diferentes concentraciones, y la concentración final de DMSO se ajustó a 0,1%. Las células fueron cultivadas a 37°C durante 6 días. La viabilidad celular se evaluó mediante el ensayo Alamar Blue: Se añadieron 10 µl de Alamar Blue a cada pozo. Después de 4 horas se incubaron a 37°C, la fluorescencia se registró en 544 de excitación y emisión 590. GI₅₀ (inhibición del crecimiento), se calculó utilizando el software 5 GraphPad Prism 4.0. Los datos de inhibición del crecimiento celular para los compuestos descritos en este documento se tabulan a continuación.

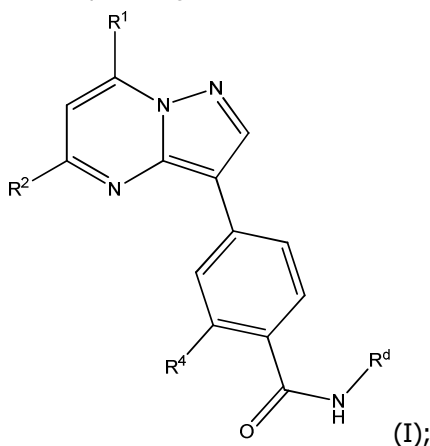
[0132] En la Tabla 1 a continuación, se dan los intervalos del valor de GI₅₀ para los ejemplos de compuestos 10 contra TIC (colon 12 y ovario 2393A). Los intervalos de GI₅₀ se indican como "A", "B" y "C", para los valores menores o iguales a 0,1 µM; aquellos mayores de 0,1 µM y menores o iguales a 0,5 µM; y aquellos mayores de 0,5 µM, respectivamente.

Tabla 1: Actividad *in vitro* de los ejemplos de compuestos

15	Ejemplo #	TTK IC₅₀ Intervalo	Intervalo de línea celular cancerosa GI₅₀			Intervalo de células de inicio de tumor GI₅₀	
			MDA-MB-468	HCT116	OVCAR-3	Ovario 2393A	Colon 12
20	A1	A	A	A	A	A	A
	A2	A	A	A	A	ND	ND
	A3	A	A	A	A	ND	ND
	A4	A	A	A	A	A	ND
25	A5	A	A	A	B	ND	ND
	A6	A	A	A	A	A	A
	A8	A	B	B	C	ND	ND
	A11	A	A	A	A	ND	ND
30	A12	A	A	A	A	ND	ND
	A13	A	B	A	B	ND	ND
ND - no determinado							

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ es -NH-CH₂-Cy,

Cy es ciclopropilo o ciclobutilo, en donde el ciclopropilo o ciclobutilo está, opcionalmente, sustituido por uno o dos grupos seleccionados de alquilo e hidroxilo;

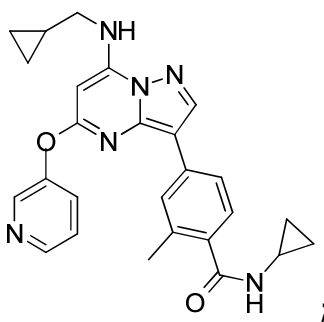
R² es -O-piridinilo; -NH-hidroخالquilo de (C₂-C₆), opcionalmente sustituido por ciclopropilo o isopropilo; o -NH-cicloالquilo de (C₃-C₆), opcionalmente sustituido por hidroxilo o hidroخالquilo de (C₁-C₂);

R⁴ se selecciona de hidrógeno, halógeno, y alquilo de (C₁-C₃); y

R^d es ciclopropilo.

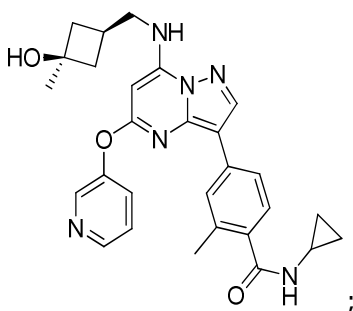
2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R⁴ es cloro o metilo.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto se representa por medio de la siguiente fórmula estructural:



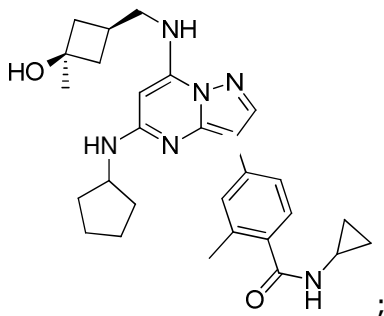
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto se representa por medio de la siguiente fórmula estructural:



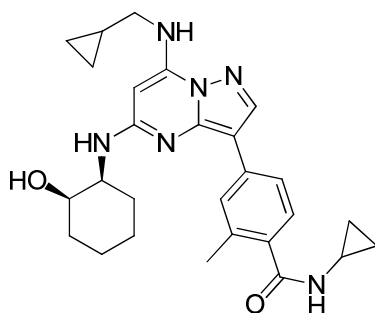
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto se representa por medio de la siguiente fórmula estructural:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto se representa por medio de la siguiente fórmula estructural:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o la composición farmacéutica de la reivindicación 7, para su uso en el tratamiento de cáncer en un sujeto.

9. El compuesto o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el cáncer es cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, melanoma, cáncer de mama, cáncer de colon, o cáncer de ovario.