

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 738 493**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.03.2014 PCT/US2014/026595**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.09.2014 WO14151871**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.03.2014 E 14721083 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2019 EP 2970205**

54 Título: **Inhibidores de JAK2 y ALK2 y métodos para su uso**

30 Prioridad:

14.03.2013 US 201361785460 P

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

23.01.2020

73 Titular/es:

**TOLERO PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
3900 N Traverse Mountain Blvd. Suite 100
Lehi, UT 84043, US**

72 Inventor/es:

**MOLLARD, ALEXIS;
WARNER, STEVEN L.;
FLYNN, GARY A.;
VANKAYALAPATI, HARIPRASAD y
BEARSS, DAVID J.**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 738 493 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de JAK2 y ALK2 y métodos para su uso

- 5 La presente invención se refiere generalmente a nuevos compuestos que tienen actividad como inhibidores de las quinasas ALK2 y/o JAK2 y al uso de los mismos para el tratamiento de diversos cánceres.

Las Janus quinasas (JAK) son una familia de quinasas de las cuales hay cuatro en mamíferos (JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2) que son parte integral de la señalización de las citocinas extracelulares, incluidas las interleucinas, interferones y numerosas hormonas (Aringer, M., et al., *Life Sci*, 1999. 64(24): pág. 2173-86; Briscoe, J., et al., *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 1996. 351(1336): pág. 167-71; Ihle, J. N., *Semin Immunol*, 1995. 7(4): pág. 247-54; Ihle, J. N., *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 1996. 351(1336): pág. 159-66; Firmsbach-Kraft, I., et al., *Oncogene*, 1990. 5(9): pág. 1329-36; Harpur, A. G., et al., *Oncogene*, 1992. 7(7): pág. 1347-53; Rane, S. G. y E. P. Reddy, *Oncogene*, 1994. 9(8): pág. 2415-23; Wilks, A. F., *Methods Enzymol*, 1991. 200: pág. 533-46). Estas tirosina quinasas no receptoras se asocian con varios receptores de citocinas y actúan transduciendo las señales de la unión del ligando-receptor extracelular al citoplasma, mediante la fosforilación de STAT (transductor de señales y activador de la transcripción), que a continuación ingresan al núcleo y transcriben de forma directa genes diana implicados en el crecimiento y la proliferación (Briscoe, J., et al.; Ihle, JN (1995); Ihle, JN (1996); Rawlings, J. S., K. M. Rosier y D. A. Harrison, *J Cell Sci*, 2004. 117(Pt 8): p.1281-3.). Las cuatro isoformas de JAK transducen señales diferentes al estar asociadas específicamente con ciertos receptores de citocinas y activando un subconjunto de genes aguas abajo. Por ejemplo, JAK2 se asocia con receptores de citocinas específicos para interleucina-3 (Silvennoinen, O., et al., *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1993. 90(18): pág. 8429-33), eritropoyetina (Witthuhn, B. A., et al., *Cell*, 1993. 74(2): pág. 227-36), factor estimulante de colonias de granulocitos (Nicholson, S. E., et al., *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1994. 91(8): pág. 2985-8), y hormona del crecimiento (Argetsinger, L. S., et al., *Cell*, 1993. 74(2): pág. 237-44).

La familia de enzimas JAK se ha convertido en un conjunto de dianas para diversos trastornos hematológicos e inmunológicos. JAK2 se encuentra actualmente en estudio como una diana viable para la enfermedad neoplásica, especialmente leucemias y linfomas (Benekli, M., et al., *Blood*, 2003. 101(8): pág. 2940-54; Peeters, P., et al., *Blood*, 1997. 90(7): pág. 2535-40; Reiter, A., et al., *Cancer Res*, 2005. 65(7): pág. 2662-7; Takemoto, S., et al., *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1997. 94(25): pág. 13897-902) así como tumores sólidos (Walz, C., et al., *J Biol Chem*, 2006. 281(26): pág. 18177-83), y otros trastornos mieloproliferativos tales como la policitemia vera (Baxter, E. J., et al., *Lancet*, 2005. 365(9464): pág. 1054-61; James, C., et al., *Nature*, 2005. 434(7037): pág. 1144-8; Levine, R. L., et al., *Cancer Cell*, 2005. 7(4): pág. 387-97; Shannon, K. y R. A. Van Etten, *Cancer Cell*, 2005. 7(4): pág. 291-3), debido a su activación de los genes efectores aguas abajo implicados en la proliferación. Debido a su asociación con, y su desregulación en, los trastornos neoplásicos y mieloproliferativos, los inhibidores de JAK2 de moléculas pequeñas para el tratamiento de tumores malignos humanos son de gran interés.

Las proteínas morfogenéticas óseas (BMP, por sus siglas en inglés) son factores de crecimiento pleiotrópicos que desempeñan un papel esencial en la coordinación de la arquitectura tisular a través de diversos órganos del cuerpo. Los ligandos de BMP interactúan con los receptores de proteína morfogenética ósea (BMPR), que pertenecen a la superfamilia de receptores de serina/treonina quinasa del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) (Ikushima, H. y K. Miyazono, *Biology of Transforming Growth Factor-beta Signaling*. *Curr Pharm Biotechnol*, 2011). Los ligandos se unen a los receptores de tipo II, que a continuación reclutan receptores de tipo I que forman un complejo heteromérico. Como complejo, el receptor de tipo II fosforila el receptor de tipo I, lo que permite que el receptor de tipo I se vuelva activo y fosforile las moléculas de señalización aguas abajo. Los efectos aguas abajo de la activación de estos receptores son llevados a cabo principalmente por la familia de proteínas SMAD. Las SMAD se fosforilan y transducen la señal de la membrana celular al núcleo, donde funcionan como factores de transcripción para la expresión de genes regulados (Massague, J., J. Seoane y D. Wotton, *Smad*, factores de transcripción. *Genes Dev*, 2005. 19(23): pág. 2783-810).

En individuos con enfermedades crónicas, tales como el cáncer y la inflamación, la señalización de BMP se activa de forma constitutiva y conduce a anemia. Esta afección se conoce comúnmente como anemia por enfermedades crónicas (AEC) y es un síntoma debilitante asociado con los pacientes con cáncer (Cullis, J.O., *Diagnosis and management of anaemia of chronic disease: current status*. *Br J Haematol*, 2011. 154(3): pág. 289-300). La anemia crónica en pacientes con cáncer conduce a una extrema debilidad y fatiga, lo que conduce a una mala calidad de vida para estas personas. En estos pacientes, la señalización de BMP a través de dos receptores de BMP tipo I, ALK2 (también conocido como ACVR1) y ALK3 induce la expresión hepática de la hormona peptídica, llamada hepcidina (Steinbicker, A. U., et al., *Perturbation of hepcidin expression by BMP type I receptor deletion induces iron overload in mice*. *Blood*, 2011. 118(15): pág. 4224-30). La hepcidina reduce los niveles de hierro sérico al promover la degradación del ferroportina, el exportador de hierro, lo que da como resultado el aumento del hierro almacenado en los macrófagos y otros tipos de células y hace que el hierro no esté disponible para la función de la hemoglobina y los glóbulos rojos (RBC). La complementación de la ingesta de hierro de un paciente no revierte la AEC debido a que el hierro ingerido simplemente se almacena debido a la vía de BMP activada y los altos niveles de hepcidina sérica. Actualmente, la AEC en el cáncer se gestiona limitando la actividad física de los pacientes y las transfusiones

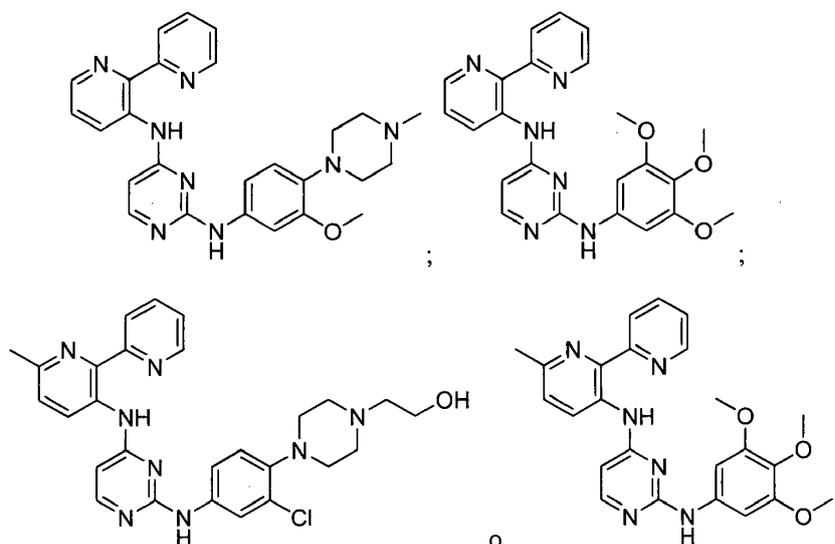
de sangre se utilizan en los casos más graves. La inhibición de la señalización de BMP en estos pacientes tiene el potencial de proporcionar una diferencia real en su calidad de vida y, en última instancia, puede tener un impacto positivo en cómo responden a la terapia, la radiación o la cirugía (Steinbicker, A.U., et al., Inhibition of bone morphogenetic protein signaling attenuates anemia associated with inflammation. *Blood*, 2011. 117(18): pág. 4915-23; Coyne, D.W., Hecpudin: clinical utility as a diagnostic tool and therapeutic target. *Kidney Int*, 2011. 80(3): pág. 240-4; Theurl, I., et al., Pharmacologic inhibition of hepcidin expression reverses anemia of chronic disease in rats. *Blood*, 2011).

Además de su función en la AEC, la señalización de BMP desempeña funciones fundamentales en el crecimiento y la metástasis de las células cancerosas, en particular en los cánceres de mama, próstata y otros cánceres que con frecuencia metastatizan el hueso (Ye, L., M.D. Mason y W.G. Jiang, Bone morphogenetic protein and bone metastasis, implication and therapeutic potential. *Front Biosci*, 2011. 16: pág. 865-97). Las BMP y las BMPR se expresan más en las células de cáncer de mama metastásicas en comparación con las menos metastásicas y también en las células de cáncer de próstata que generan metástasis óseas osteoscleróticas (Bobinac, D., et al., Expression of bone morphogenetic proteins in human metastatic prostate and breast cancer. *Croat Med J*, 2005. 46(3): pág. 389-96). Además de afectar la invasión y la metástasis de las células cancerosas, también se ha demostrado que la vía de BMP influye en el microentorno óseo. La comunicación cruzada entre las células cancerosas y el microambiente óseo a través de la vía de señalización de BMP promueve la metástasis de las células cancerosas al hueso. Los estudios han demostrado que la inhibición de la señalización de BMP reduce significativamente la carga de tumores óseos y la enfermedad osteolítica en un modelo preclínico de metástasis óseas de cáncer de próstata. Estos resultados sugieren que un inhibidor de BMP puede tener aplicación en la prevención de metástasis óseas además de su actividad contra la anemia inducida por una enfermedad crónica.

Además, un inhibidor de BMP tiene el potencial de tratar múltiples indicaciones de enfermedad aparte del cáncer. La AEC es una afección devastadora que afecta a personas que sufren otras enfermedades, tales como artritis reumatoide, lupus sistémico, enfermedad renal crónica y muchas otras enfermedades inflamatorias. Además, se ha demostrado que una enfermedad genética infantil rara, llamada fibrodysplasia osificante progresiva (FOP) es causada por la activación de mutaciones en el gen *alk2* (Kaplan, F.S., et al., Investigations of activated ACVR1/ALK2, a bone morphogenetic protein type I receptor, that causes fibrodysplasia ossificans progressiva. *Methods Enzymol*, 2010. 484: pág. 357-73). La mutación en ALK2 en esta enfermedad hace que el tejido fibroso (músculo, tendón, ligamento, etc.) se osifique cuando se daña. En otras palabras, cuando los pacientes con esta afección experimentan lesiones en los músculos o tejidos de las articulaciones, el tejido reparado se convierte en hueso, lo que hace que las articulaciones se congelen permanentemente en el lugar. En la adolescencia, estos niños han perdido la mayor parte de la función de sus articulaciones. Los estudios realizados en modelos animales de FOP sugieren que la inhibición de ALK2 disminuye los "brotos" asociados con la FOP y evita la osificación del tejido reparado en el modelo. Los beneficios médicos y comerciales de un inhibidor de BMP (es decir, ALK2) son bastante amplios y se extienden a múltiples indicaciones aparte del cáncer.

Si bien se ha avanzado en este campo, existe la necesidad de diseñar inhibidores específicos y selectivos para el tratamiento del cáncer y otras afecciones que estén mediadas y/o asociadas con proteína quinasas ALK2 y/o JAK2 (incluida JAK2 V617F). La presente invención satisface estas necesidades y ofrece otras ventajas relacionadas.

La presente invención se refiere a un compuesto que tiene una de las siguientes estructuras:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

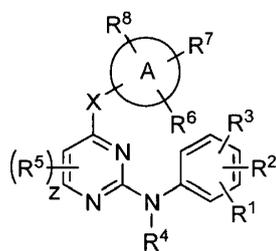
En otra realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende el compuesto reivindicado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptables.

En otra realización, la presente invención se refiere a la composición farmacéutica reivindicada para su uso en:

- A) el tratamiento de la anemia por enfermedad crónica, anemia por inflamación crónica, anemia por cáncer o fibrodisplasia osificante progresiva;
- B) el tratamiento del cáncer en un mamífero que lo necesite;
- C) el tratamiento del cáncer en un mamífero que lo necesite, en donde el cáncer se selecciona entre un trastorno mieloproliferativo, un linfoma o un tumor sólido, preferiblemente en donde el trastorno mieloproliferativo es mielofibrosis, policitemia vera o trombocitosis esencial; o
- D) la provisión de atención de apoyo a un paciente con cáncer que lo necesite.

Las realizaciones preferidas se exponen en las reivindicaciones secundarias.

La presente memoria descriptiva describe compuestos que tienen la siguiente estructura (I):



(I)

o un estereoisómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un tautómero o un profármaco del mismo, en donde X, A, z, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ se definen en la presente memoria.

La presente memoria descriptiva describe adicionalmente una composición farmacéutica que comprende un compuesto que tiene la estructura (I), o un estereoisómero, sal, tautómero o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptables, y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptables. La memoria descriptiva describe adicionalmente el uso de la composición farmacéutica para inhibir las quinasas ALK2 y/o JAK2 en un mamífero.

La presente memoria descriptiva describe adicionalmente un método para inhibir la quinasa ALK2 y/o JAK2 en un mamífero que lo necesite, comprendiendo el método administrar al mamífero una cantidad eficaz de un compuesto que tiene la estructura (I), o un estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, tautómero o profármaco del mismo. En algunas realizaciones, el método es para el tratamiento del cáncer. En otras realizaciones, el método es para el tratamiento de la anemia y/o afecciones relacionadas con la anemia.

La presente memoria descriptiva describe adicionalmente el uso de un compuesto de estructura (I) para el tratamiento de afecciones relacionadas con la quinasa ALK2 y/o JAK2, tales como el cáncer. En otras realizaciones, el uso es para el tratamiento de la anemia y/o afecciones relacionadas con la anemia.

Estos y otros aspectos de la invención y la especificación serán evidentes con referencia a la siguiente descripción detallada.

En las figuras, números de referencia idénticos identifican elementos similares. Los tamaños y las posiciones relativas de los elementos en las figuras no están necesariamente dibujadas a escala y algunos de estos elementos se agrandan arbitrariamente y se posicionan para mejorar la legibilidad de la figura. Además, no se pretende que las formas particulares de los elementos tal como se dibujan transmitan ninguna información con respecto a la forma real de los elementos particulares, y se han seleccionado únicamente para facilitar el reconocimiento en las figuras.

La Figura 1 presenta los datos de expresión de hepcidina.

La Figura 2 es un gráfico de barras de la expresión de hepcidina en función de la concentración del Compuesto Núm. 4 (barras de la izquierda) y del Compuesto Núm. 12 (barras de la derecha).

La Figura 3 muestra los datos de expresión de hepcidina en presencia y ausencia de BMP-2.

La Figura 4 es un gráfico de barras que muestra la expresión de hepcidina en ratones para compuestos representativos y un compuesto comparativo.

La Figura 5 muestra la expresión de hepcidina in vivo en el modelo de ratón inducido por LPS.

La Figura 6 presenta datos de respuesta a la dosis para compuestos representativos.

5 Las Figuras 7A y 7B muestran niveles de IL-5 in vivo a diferentes dosis de compuesto comparativo y compuestos representativos, respectivamente.

La Figura 8 presenta datos farmacocinéticos.

La Figura 9 es un gráfico que muestra los niveles de concentración en plasma de un compuesto ilustrativo en función del tiempo.

10 En la siguiente descripción, se exponen ciertos detalles específicos con el fin de proporcionar una comprensión completa de varias realizaciones de la invención. Sin embargo, un experto en la técnica entenderá que la invención puede ponerse en práctica sin estos detalles.

15 A menos que el contexto requiera lo contrario, a lo largo de la presente memoria descriptiva y las reivindicaciones, la palabra "comprenden" y sus variaciones, tales como, "comprende" y "que comprende" se debe considerar en un sentido abierto e inclusivo, esto es como "que incluye, pero no se limita a".

20 La referencia en esta memoria descriptiva a "una realización" o "una realización" significa que un rasgo, estructura o característica particular descrita con respecto a la realización se incluye en al menos una realización de la presente invención. Por lo tanto, las apariciones de las frases "en una realización" o "en una realización" en varios lugares a lo largo de esta memoria descriptiva no se refieren necesariamente a la misma realización. Además, los rasgos, estructuras o características particulares se pueden combinar de cualquier manera adecuada en una o más realizaciones.

25 **I. Definiciones**

"Amino" se refiere al radical -NH₂.

30 "Ciano" o "nitrilo" se refiere al radical -CN.

"Hidroxi" o "hidroxilo" se refiere al radical -OH.

35 "Imino" se refiere al sustituyente =NH.

"Nitro" se refiere al radical -NO₂.

40 "Oxo" se refiere al sustituyente =O.

"Tioxo" se refiere al sustituyente =S.

45 "Alquilo" se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que es saturada o insaturada (es decir, contiene uno o más enlaces dobles (alqueno) y/o triples (alquino)), que tienen de uno a doce átomos de carbono (alquilo C₁-C₁₂), preferiblemente de uno a ocho átomos de carbono (alquilo C₁-C₈) o de uno a seis átomos de carbono (alquilo C₁-C₆), y que está anclado al resto de la molécula por un enlace sencillo, p. ej., metilo, etilo, *n*-propilo, 1-metiletilo (*iso*-propilo), *n*-butilo, *n*-pentilo, 1,1-dimetiletilo (*t*-butilo), 3-metilhexilo, 2-metilhexilo, etenilo, prop-1-enilo, but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo. Un alquilo que comprende uno o más enlaces dobles carbono-carbono es un alqueno. Un alquilo que comprende uno o más enlaces triples carbono-carbono es un alquino. A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido.

55 "Alquileo" o "cadena de alquileo" se refiere a una cadena hidrocarbonada divalente lineal o ramificada que une el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, que es saturada o insaturada (es decir, contiene uno o más enlaces dobles y/o triples), y tiene de uno a doce átomos de carbono, p. ej., metileno, etileno, propileno, *n*-butileno, etenileno, propenileno, *n*-butenileno, propinileno, y *n*-butinileno. La cadena de alquileo está anclada al resto de la molécula a través de un enlace sencillo o doble y al grupo radical a través de un enlace sencillo o doble. Los puntos de anclaje de la cadena de alquileo al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser a través de un carbono o cualquiera de los dos carbonos dentro de la cadena. A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, una cadena de alquileo puede estar opcionalmente sustituida.

60 "Alcoxi" se refiere a un radical de la fórmula -OR_a donde R_a es un radical alquilo como se ha definido anteriormente que contiene de uno a doce átomos de carbono. A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria

descriptiva, un grupo alcoxi puede estar opcionalmente sustituido.

5 "Alcoxialquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_bOR_a$ donde R_a es un radical alquilo como se ha definido anteriormente que contiene de uno a doce átomos de carbono y R_b es un radical alquileo como se ha definido anteriormente. A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo alcoxialquilo puede estar opcionalmente sustituido.

10 "Alquilamino" se refiere a un radical de la fórmula $-NHR_a$ o $-NR_aR_a$ donde cada R_a es, independientemente, un radical alquilo como se ha definido anteriormente que contiene de uno a doce átomos de carbono. A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo alquilamino puede estar opcionalmente sustituido.

15 "Alquilaminoalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_bNHR_a$ o $-NR_aR_a$ donde cada R_a es, independientemente, un radical alquilo como se ha definido anteriormente que contiene de uno a doce átomos de carbono y R_b es un radical alquileo como se ha definido anteriormente. A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo alquilaminoalquilo puede estar opcionalmente sustituido.

20 "Alquilsulfona" se refiere a un radical de la fórmula $-S(O)_2R_a$ donde R_a es un radical alquilo como se ha definido anteriormente que contiene de uno a doce átomos de carbono y R_b es un radical alquileo como se ha definido anteriormente. A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo alquilsulfona puede estar opcionalmente sustituido.

25 "Hidroxilalquilo" se refiere a un radical alquilo como se ha definido anteriormente que contiene de uno a doce átomos de carbono que ha sido sustituido con uno o más grupos hidroxilo. A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo hidroxilalquilo puede estar opcionalmente sustituido.

30 "Tioalquilo" se refiere a un radical de fórmula $-SR_a$ donde R_a es un radical alquilo como se ha definido anteriormente que contiene de uno a doce átomos de carbono. A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo tioalquilo puede estar opcionalmente sustituido.

35 "Ariolo" se refiere a un radical del sistema anular hidrocarbonado que comprende hidrógeno, de 6 a 18 átomos de carbono y al menos un anillo aromático. Para los fines de esta invención, el radical arilo puede ser un sistema anular monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas anulares fusionados o con puentes. Los radicales arilo incluyen radicales arilo derivados de aceantrileno, acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, fluoranteno, fluoreno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, fenaleno, fenantreno, pleiadeno, pireno y trifenileno. A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, se pretende que el término "arilo" o el prefijo "ar-" (como en "aralquilo") incluya radicales arilo que están opcionalmente sustituidos.

40 "Aralquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_b-R_c$ donde R_b es una cadena de alquileo como se ha definido anteriormente y R_c es uno o más radicales arilo como se han definido anteriormente, por ejemplo, bencilo y difenilmetilo. A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo aralquilo puede estar opcionalmente sustituido.

45 "Cicloalquilo" o "anillo carbocíclico" se refiere a un radical hidrocarbonado monocíclico o policíclico no aromático estable que consta únicamente de átomos de carbono e hidrógeno, que puede incluir sistemas anulares fusionados o con puentes, que tienen de tres a quince átomos de carbono, preferiblemente de tres a diez átomos de carbono, y que está saturado o insaturado y está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo. Los radicales monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los radicales policíclicos incluyen, por ejemplo, adamantilo, norbornilo, decalinilo y 7,7-dimetil-biciclo[2,2,1]heptanilo. A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido.

55 "Cicloalquilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_bR_d$ donde R_b es una cadena de alquileo como se ha definido anteriormente y R_d es un radical cicloalquilo como se ha definido anteriormente. A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo cicloalquilalquilo puede estar opcionalmente sustituido.

60 "Cicloalcoxi" se refiere a un radical de la fórmula $-OR_a$ donde R_a es un radical cicloalquilo como se ha definido anteriormente. A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo cicloalcoxi puede estar opcionalmente sustituido.

"Cicloalcoxialquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_bOR_a$ donde R_a es un radical cicloalquilo como se ha definido anteriormente y R_b es un radical alquilo como se ha definido anteriormente que contiene de uno a doce

átomos de carbono. A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo cicloalcoxialquilo puede estar opcionalmente sustituido.

"Fusionado" se refiere a cualquier estructura anular descrita en la presente memoria que se fusiona a una estructura anular existente en los compuestos de la invención. Cuando el anillo fusionado es un anillo de heterociclilo o un anillo de heteroarilo, cualquier átomo de carbono en la estructura anular existente que se convierte en parte del anillo de heterociclilo fusionado o el anillo de heteroarilo fusionado puede reemplazarse por un átomo de nitrógeno.

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

"Haloalquilo" se refiere a un radical alquilo, como se ha definido anteriormente, que está sustituido con uno o más radicales halo, como se ha definido anteriormente, p. ej., trifluorometilo, difluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo y 1,2-dibromoetilo. A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo haloalquilo puede estar opcionalmente sustituido.

"Heterociclilo" o "anillo de heterocíclico" se refieren a un radical anular no aromático estable de 3 a 18 miembros que consta de dos a doce átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, el radical heterociclilo puede ser un sistema anular monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas anulares fusionado o con puentes; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heterociclilo pueden estar oxidados opcionalmente; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical heterociclilo puede estar parcial o totalmente saturado. Los ejemplos de tales radicales heterociclilo incluyen dioxolanilo, tienil[1,3]ditanilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tritanilo, tetrahidropirranilo, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo, y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido.

"N-heterociclilo" se refiere a un radical heterociclilo como se ha definido anteriormente que contiene al menos un nitrógeno y donde el punto de anclaje del radical heterociclilo al resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el radical heterociclilo. A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo N-heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido.

"Heterociclilalquilo" se refiere a un radical de fórmula $-R_bR_e$ donde R_b es una cadena de alquileo como se ha definido anteriormente y R_e es un radical heterociclilo como se ha definido anteriormente, y si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo se puede anclar al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo heterociclilalquilo puede estar opcionalmente sustituido.

"Heteroarilo" se refiere a un radical de sistema anular de 5 a 14 miembros que comprende átomos de hidrógeno, de uno a trece átomos de carbono, de uno a seis heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y al menos un anillo aromático. Para los fines de esta invención, el radical heteroarilo puede ser un sistema anular monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas anulares fusionados o con puentes; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heteroarilo pueden estar oxidados opcionalmente; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Los ejemplos incluyen azepinilo, acridinilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzindolilo, benzodioxolilo, benzofuranilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[b][1,4]dioxepinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopirranilo, benzopirranonilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, carbazolilo, cinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furanonilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizino, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, 1-oxidopiridinilo, 1-oxidopirimidinilo, 1-oxidopirazinilo, 1-oxidopiridazinilo, 1-fenil-1H-pirrolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, quinuclidinilo, isoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo, y tiofenilo (i.e. tienilo). A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido.

"N-heteroarilo" se refiere a un radical heteroarilo como se ha definido anteriormente que contiene al menos un nitrógeno y donde el punto de anclaje del radical heteroarilo al resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el radical heteroarilo. A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo N-heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido.

"Heteroarilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_bR_f$ donde R_b es una cadena de alquileo como se ha definido anteriormente y R_f es un radical heteroarilo como se ha definido anteriormente. A menos que se indique lo

contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo heteroarilalquilo puede estar opcionalmente sustituido.

5 "Nitrilalquilo" es un alquilo como se ha definido anteriormente que comprende una o más sustituciones -CN. A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo nitrilalquilo puede estar opcionalmente sustituido.

10 "Nitrilcicloalquilo" es un cicloalquilo como se ha definido anteriormente que comprende una o más sustituciones -CN. A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo nitrilcicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido.

15 "Nitrilcicloalquilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_bR_d$ donde R_b es una cadena de alquileo como se ha definido anteriormente y R_d es un radical nitrilcicloalquilo como se ha definido anteriormente. A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo nitrilcicloalquilalquilo puede estar opcionalmente sustituido.

20 "Éster de aminoácido" se refiere a un aminoácido que tiene un grupo éster en lugar del grupo ácido. A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo éster de aminoácido puede estar opcionalmente sustituido.

25 El término "sustituido" utilizado en la presente memoria significa cualquiera de los grupos anteriores (es decir, alquilo, alquileo, alcoxi, alcoxilalquilo, alquilamino, alquilaminoalquilo, alquilsulfona, hidroxilalquilo, tioalquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalcoxi, cicloalcoxilalquilo, haloalquilo, heterociclo, *N*-heterociclilo, heterociclolalquilo, heteroarilo, *N*-heteroarilo, heteroarilalquilo, nitrilalquilo, nitrilcicloalquilo, nitrilcicloalquilalquilo y/o éster de aminoácido) en donde al menos un átomo de hidrógeno se reemplaza por un enlace a un átomo que no es hidrógeno, tal como: un átomo de halógeno tal como F, Cl, Br y I; un átomo de oxígeno en grupos tales como grupos hidroxilo, grupos alcoxi y grupos éster; un átomo de azufre en grupos tales como grupos tiol, grupos tioalquilo, grupos sulfona, grupos sulfonilo y grupos sulfóxido; un átomo de nitrógeno en grupos tales como aminas, amidas, alquilaminas, dialquilaminas, arilaminas, alquilarilaminas, diarilaminas, *N*-óxidos, imidas y enaminas; un átomo de silicio en grupos tales como grupos trialkilsililo, grupos dialquilarilsililo, grupos alquildiarilsililo y grupos triarilsililo; y otros heteroátomos en otros grupos. "Sustituido" también significa cualquiera de los grupos anteriores en el que uno o más átomos de hidrógeno son reemplazados por un enlace de orden superior (p. ej., un enlace doble o triple) a un heteroátomo tal como oxígeno en oxo, carbonilo, carboxilo y grupos éster; y nitrógeno en grupos tales como iminas, oximas, hidrazonas y nitrilos. Por ejemplo, "sustituido" incluye cualquiera de los grupos anteriores en el que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por $-NR_gR_h$, $-NR_gC(=O)R_h$, $-NR_gC(=O)NR_gR_h$, $-NR_gC(=O)O_h$, $-NR_gSO_2R_h$, $-OC(=O)NR_gR_h$, $-O_g$, $-SR_g$, $-SOR_g$, $-SO_2R_g$, $-OSO_2R_g$, $-SO_2O_g$, $=NSO_2R_g$, y $-SO_2NR_gR_h$. "Sustituido" también significa cualquiera de los grupos anteriores en el que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados con $-C(=O)R_g$, $-C(=O)O_g$, $-C(=O)NR_gR_h$, $-CH_2SO_2R_g$, $-CH_2SO_2NR_gR_h$. En lo anterior, R_g y R_h son iguales o diferentes e independientemente hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquilamino, tioalquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, heterociclilo, *n*-heterociclilo, heterociclolalquilo, heteroarilo, *n*-heteroarilo y/o heteroarilalquilo. "Sustituido" significa además cualquiera de los grupos anteriores en el que uno o más átomos de hidrógeno son reemplazados por un enlace a un grupo amino, alquilamino, ciano, hidroxilo, imino, nitro, oxo, tioxo, halo, alquilo, alcoxi, alquilamino, tioalquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, heterociclilo, *N*-heterociclilo, heterociclolalquilo, heteroarilo, *N*-heteroarilo y/o heteroarilalquilo. Además, cada uno de los sustituyentes anteriores también puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de los sustituyentes anteriores.

30 Se pretende que "profármaco" indique un compuesto que puede convertirse en condiciones fisiológicas o mediante solvólisis en un compuesto biológicamente activo de la invención. Por lo tanto, el término "profármaco" se refiere a un precursor metabólico de un compuesto de la invención que es farmacéuticamente aceptable. Un profármaco puede estar inactivo cuando se administra a un sujeto que lo necesite, pero se convierte *in vivo* en un compuesto activo de la invención. Los profármacos se transforman típicamente rápidamente *in vivo* para producir el compuesto parental de la invención, por ejemplo, mediante hidrólisis en la sangre. El compuesto profármaco a menudo ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad tisular o liberación retardada en un organismo mamífero (véase, Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pág. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam)). Una discusión de profármacos es proporcionada por Higuchi, T., et al., en A.C.S. Symposium Series, Vol. 14, y en Boreversible Carriers in Drug Design, Ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987.

35 También se pretende que el término "profármaco" incluya cualquier portador unido covalentemente, que libere el compuesto activo de la invención *in vivo* cuando tal profármaco se administra a un sujeto mamífero. Los profármacos de un compuesto de la invención se pueden preparar modificando los grupos funcionales presentes en el compuesto de la invención de tal manera que las modificaciones se escindan, ya sea en la manipulación rutinaria o *in vivo*, hasta el compuesto parental de la invención. Los profármacos incluyen compuestos de la invención en los que un grupo hidroxilo, amino o mercapto está unido a cualquier grupo que, cuando el profármaco del compuesto de la invención se administra a un sujeto mamífero, se escinde para formar un grupo hidroxilo libre, amino libre o mercapto

libre, respectivamente. Los ejemplos de profármacos incluyen derivados acetato, formiato y benzoato de derivados de alcohol o de amida de grupos funcionales amina en los compuestos de la invención.

También se pretende que la memoria descriptiva descrita en la presente memoria abarque todos los compuestos farmacéuticamente aceptables de estructura (I) que están marcados isotópicamente con uno o más átomos reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a los compuestos descritos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro y yodo, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I y ^{125}I , respectivamente. Estos compuestos radiomarcados podrían ser útiles para ayudar a determinar o medir la eficacia de los compuestos, caracterizando, por ejemplo, el sitio o modo de acción, o la afinidad de unión al sitio de acción farmacológicamente importante. Ciertos compuestos de la estructura (I) marcados con isótopos, por ejemplo, aquellos que incorporan un isótopo radioactivo, son útiles en estudios de distribución en tejidos de fármacos y/o sustratos. Los isótopos radiactivos de tritio, es decir ^3H , y carbono-14, es decir ^{14}C , son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y medios de detección disponibles.

La sustitución por isótopos más pesados tales como el deuterio, es decir ^2H , puede ofrecer ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento de la semivida *in vivo* o disminución de los requisitos de dosificación, y por lo tanto se puede preferir en algunas circunstancias.

La sustitución por isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de Tomografía por Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor de sustrato. Los compuestos de la estructura (I) marcados isotópicamente se pueden preparar generalmente mediante mecanismos convencionales conocidos por los expertos en la técnica o mediante procedimientos análogos a los descritos en las Preparaciones y los Ejemplos que se exponen a continuación, utilizando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

También se pretende que la memoria descriptiva descrita en la presente memoria abarque los productos metabólicos *in vivo* de los compuestos descritos. Tales productos pueden resultar de, por ejemplo, la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación y esterificación del compuesto administrado, principalmente debido a procesos enzimáticos. Por consiguiente, la memoria descriptiva describe compuestos producidos por un proceso que comprende administrar un compuesto de esta invención a un mamífero durante un período de tiempo suficiente para producir un producto metabólico del mismo. Tales productos se identifican típicamente administrando un compuesto radiomarcado de la invención a una dosis detectable a un animal, tal como una rata, un ratón, una cobaya, un mono o un ser humano, dejando suficiente tiempo para que se produzca el metabolismo y aislando sus productos de conversión de la orina, la sangre u otras muestras biológicas.

Se pretende que "compuesto estable" y "estructura estable" indiquen un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza de una mezcla de reacción, y la formulación en un agente terapéutico eficaz.

"Mamífero" incluye seres humanos y animales domésticos, tales como animales de laboratorio y mascotas domésticas (p. ej., gatos, perros, cerdos, vacas, ovejas, cabras, caballos, conejos), y animales no domésticos tales como fauna silvestre.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el acontecimiento descrito con posterioridad puede ocurrir o no, y que la descripción incluye casos en los que dicho evento o circunstancia ocurre y casos en los que no. Por ejemplo, "arilo opcionalmente sustituido" significa que el radical arilo puede estar sustituido o no y que la descripción incluye tanto los radicales arilo sustituidos como los radicales arilo que no tienen sustitución.

"Portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptables" incluyen, sin limitación, cualquier adyuvante, portador, excipiente, agente deslizante, agente edulcorante, diluyente, conservante, tinte/colorante, potenciador del sabor, tensioactivo, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, estabilizador, agente isotónico, disolvente o emulsionante que haya sido aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos como aceptable para su uso en humanos o animales domésticos.

"Sal farmacéuticamente aceptable" incluye tanto sales de adición de ácido como de base.

"Sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres, que no son biológicamente o de otra manera indeseables, y que se forman con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, y ácido fosfórico, y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido benzenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido canfórico, ácido canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico,

ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido glicerofosfórico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido isobutírico, láctico ácido, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido mucico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido propiónico, ácido piroglutámico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido sebáico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido tiocianico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético y ácido undecilénico.

"Sal de adición de base farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de los ácidos libres, que no son biológicamente o de otra manera indeseables. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso y aluminio. Las sales inorgánicas preferidas son las sales de amonio, sodio, potasio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas alcalinas de intercambio iónico, tales como amoniaco, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, dietanolamina, etanolamina, deanol, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaina, benetamina, benzatina, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, trietanolamina, trometamina, purina, piperazina, piperidina, *N*-etilpiperidina, y resinas de poliamina. Las bases orgánicas particularmente preferidas son isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, dicitclohexilamina, colina y cafeína.

Con frecuencia, las cristalizaciones producen un solvato del compuesto de la invención. Como se emplea en la presente memoria, el término "solvato" se refiere a un agregado que comprende una o más moléculas de un compuesto de la invención con una o más moléculas de disolvente. El disolvente puede ser agua, en cuyo caso el solvato puede ser un hidrato. Alternativamente, el disolvente puede ser un disolvente orgánico. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden existir en forma de un hidrato, que incluye un monohidrato, dihidrato, hemihidrato, sesquihidrato, trihidrato y tetrahidrato, así como de las formas solvatadas correspondientes. El compuesto de la invención puede ser un solvato verdadero, mientras que en otros casos, el compuesto de la invención puede simplemente retener agua adventicia o ser una mezcla de agua más algún solvente adventicio.

Una "composición farmacéutica" se refiere a una formulación de un compuesto de la invención y un medio generalmente aceptado en la técnica para el suministro del compuesto biológicamente activo a mamíferos, p. ej., seres humanos. Tal medio incluye todos los portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables para el mismo.

"Cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto de la invención que, cuando se administra a un mamífero, preferiblemente un ser humano, es suficiente para efectuar el tratamiento, como se define a continuación, del cáncer en el mamífero, preferiblemente un ser humano. La cantidad de un compuesto de la invención que constituye una "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, la afección y su gravedad, la forma de administración y la edad del mamífero que se vaya a tratar, pero puede ser determinada de forma rutinaria por un experto en la técnica teniendo en cuenta su propio conocimiento y esta descripción.

"Tratar" o "tratamiento" como se emplea en la presente memoria cubre el tratamiento de la enfermedad o afección de interés en un mamífero, preferiblemente un ser humano, que tiene la enfermedad o afección de interés, e incluye:

- (i) evitar que la enfermedad o afección ocurra en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero está predispuesto a la afección pero aún no se ha diagnosticado que la tenga;
- (ii) inhibir la enfermedad o afección, es decir, detener su desarrollo;
- (iii) aliviar la enfermedad o afección, es decir, causar la regresión de la enfermedad o afección; o
- (iv) aliviar los síntomas resultantes de la enfermedad o afección, es decir, aliviar el dolor sin abordar la enfermedad o afección subyacente. Tal como se emplea en la presente memoria, los términos "enfermedad" y "afección" se pueden utilizar indistintamente o pueden ser diferentes ya que la enfermedad o afección particular puede no tener un agente causal conocido (por lo que la etiología aún no se ha resuelto) y, por lo tanto, aún no se ha reconocido como una enfermedad, sino solo como una afección o síndrome indeseable, en donde los médicos han identificado un conjunto más o menos específico de síntomas.

Los compuestos de la invención, o sus sales o tautómeros farmacéuticamente aceptables pueden contener uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisómeras que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (*R*)- o (*S*)- o, como (*D*)- o (*L*)- para los aminoácidos. Se pretende que la presente invención incluya todos los isómeros posibles, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Se pueden preparar isómeros ópticamente activos (+) y (-), (*R*)- y (*S*), o (*D*) y

(L) utilizando sintones quirales o reactivos quirales, o resolver utilizando técnicas convencionales, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada. Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen la síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) utilizando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión quiral (HPLC). Cuando los compuestos descritos en la presente memoria contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan isómeros geométricos tanto E como Z. Asimismo, también se pretende que estén incluidas todas las formas tautoméricas.

Un "estereoisómero" se refiere a un compuesto formado por los mismos átomos unidos por los mismos enlaces pero que tienen diferentes estructuras tridimensionales, que no son intercambiables. La presente invención contempla varios estereoisómeros y mezclas de los mismos e incluye "enantiómeros", que se refiere a dos estereoisómeros cuyas moléculas son imágenes especulares no superponibles entre sí.

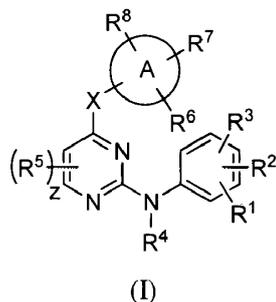
Un "tautómero" se refiere a un desplazamiento de protones de un átomo de una molécula a otro átomo de la misma molécula, por ejemplo, la conversión de una cetona en un enol a través de un desplazamiento de protones. La presente invención incluye tautómeros de cualquiera de dichos compuestos.

Un "agente quimioterapéutico" es un compuesto químico que erradica, detiene o retarda el crecimiento de las células cancerosas.

II. Compuestos

Como se indicó anteriormente, la presente invención se refiere a los compuestos de la reivindicación 1.

La presente memoria descriptiva describe adicionalmente compuestos que tienen actividad como inhibidores de quinasas ALK2 y/o JAK2, teniendo los compuestos la siguiente estructura (I):



o un estereoisómero, sal, tautómero o profármaco farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

A representa un anillo aromático de 6 miembros o un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros;

X es -NH-, -O-, -S(O)_m-, -CH₂-, -CHOH- o -C(=O)-;

R¹ es H, halo, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, -S(O)_m-alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, -OCH₂CH₂R⁹, -(CH₂)_nNR^aR^b, o -CONR^aR^b;

R² es halo, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, -S(O)_m-alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, -OCH₂CH₂R⁹, -(CH₂)_nNR^aR^b, o -CONR^aR^b;

R³ es halo, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, -S(O)_m-alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, -OCH₂CH₂R⁹, -(CH₂)_nNR^aR^b, -CONR^aR^b o -NHCHR^aR^b;

R⁴ es H o alquilo C₁-C₆

R⁵ es, en cada caso, independientemente H, halo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalcoxi C₃-C₆, -CN, nitrilalquilo C₁-C₆ o nitrilcicloalquilo C₃-C₆;

R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente H, halo, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalcoxi C₃-C₆, nitrilalquilo C₁-C₆, nitrilcicloalquilo C₃-C₆, nitrilcicloalquilo C₃-C₆ o -(CH₂)_nNR^aR^b;

R⁸ es H, halo, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalcoxi C₃-C₆, nitrilalquilo C₁-C₆, nitrilcicloalquilo C₃-C₆, nitrilcicloalquilo C₃-C₆, -(CH₂)_nNR^aR^b, arilo o heteroarilo;

R⁹ es -H, -F, -Cl, alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₃, alquino C₂-C₃, cicloalquilo C₃-C₄, -CH₂OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -S(O)_mCH₃, -CH₂CN, -CH₂OCH₃, -CH₂S(O)_mCH₃, -CN, -CHCH₃CN, -C(CH₃)₂CN o



R^a y R^b son cada uno independientemente -H, alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, o R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno o carbono al que están unidos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido;

m es 0, 1 o 2; y

n es 0, 1, 2 o 3.

En ciertas realizaciones del compuesto (I), R⁵ no es H o ninguno de R⁶ o R⁷ es -CH₂CN cuando X es NH y uno de R¹, R² o R³ es 4-metilpiperazin-1-ilo y otro de R¹, R² o R³ es F.

En otras realizaciones del compuesto (I):

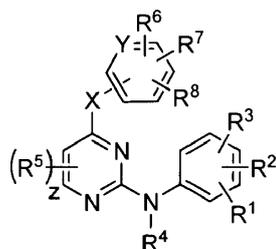
o bien R⁵ no es H o ninguno de R⁶, R⁷ o R⁸ son -CH₂CN cuando X es NH, A es un anillo aromático de 6 miembros y uno de R¹, R² o R³ es 4-metilpiperazin-1-ilo y otro de R¹, R² o R³ es F o CF₃; y alcoxi C₁-C₆ no está sustituido con heterociclilo.

En aún más realizaciones, z es 1 y R⁵ es H, halo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalcoxi C₃-C₆ o -CN.

A este respecto, se entiende que las realizaciones que incluyen una o más de las condiciones anteriores no incluyen los compuestos específicos descritos en la Pub. PCT Núm. WO 2008/106635.

En otras realizaciones del compuesto (I), R⁸ es un heteroarilo seleccionado de piridilo, pirrolilo y tiazolilo.

La presente memoria descriptiva describe adicionalmente un compuesto que tiene la siguiente estructura (II):



(II)

en donde:

X es -NH-;

Y es N o CH;

R¹ es H o alcoxi C₁-C₆

R² es halo o alcoxi C₁-C₆

R³ es alcoxi C₁-C₆ o -NHCHR^aR^b;

R⁴ es H;

R⁵ es, en cada caso, independientemente H, halo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, -CN o nitrilalquilo C₁-C₆;

R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente H, halo, alquilo C₁-C₆, nitrilalquilo C₁-C₆, nitrilcicloalquilo C₃-C₆;

R⁸ es H o heteroarilo; y

z es 0, 1 o 2.

En algunas realizaciones del compuesto de estructura (II) R⁶ es H, alquilo C₁-C₆, nitrilalquilo C₁-C₆, nitrilcicloalquilo C₃-C₆ y R⁷ es H, halo, alquilo C₁-C₆, nitrilalquilo C₁-C₆ o nitrilcicloalquilo C₃-C₆.

En algunas otras realizaciones del compuesto de estructura (II), R⁵ es H, halo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o -CN. En algunas de estas realizaciones, z es 0.

En ciertas realizaciones R⁸ es un heteroarilo seleccionado de piridinilo, pirrolilo y tiazolilo.

En otras realizaciones de lo anterior, X es -NH-. En más realizaciones, Y es CH. En algunas realizaciones más, Y es N.

En otras realizaciones más de los compuestos de estructura (I) o (II) anteriores, R¹ es H. En algunas realizaciones diferentes R¹ es alcoxi C₁-C₆. En otras realizaciones, R¹ es metoxi.

En algunas otras realizaciones, R¹ y R² son cada alcoxi C₁-C₆. Por ejemplo, en algunas realizaciones R¹ y R² son cada uno metoxi.

En algunas otras realizaciones, R¹, R² y R³ son cada alcoxi C₁-C₆. Por ejemplo, en algunas realizaciones R¹, R² y R³ son cada uno metoxi.

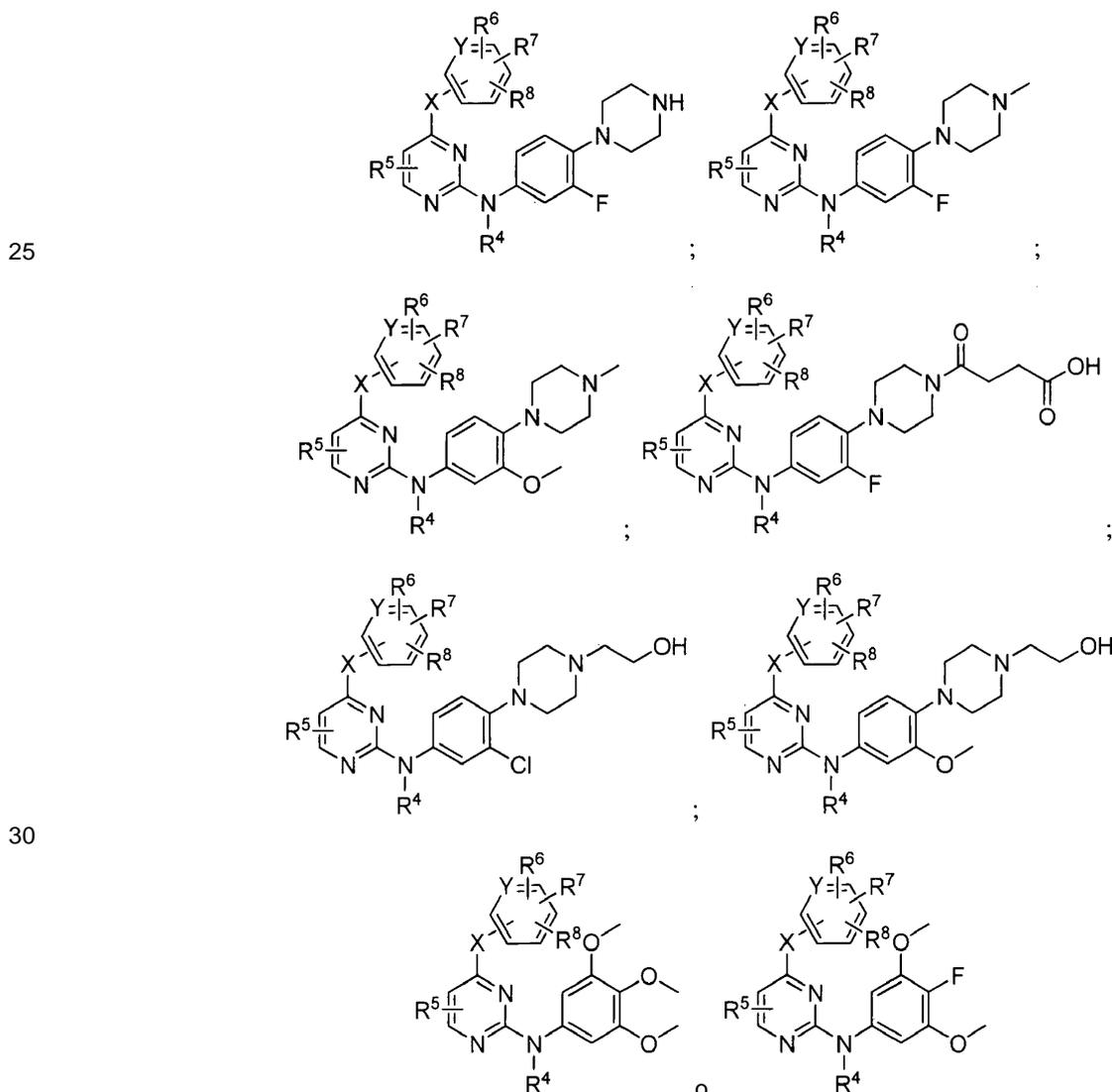
5 En otras realizaciones más de cualquiera de los compuestos anteriores de estructura (I) o (II), R² es halo. Por ejemplo, en algunas realizaciones R² es F o Cl. En otras realizaciones, R² es alcoxi C₁-C₆. Por ejemplo, en algunas realizaciones R² es metoxi.

10 En más realizaciones de los compuestos anteriores de estructura (I) o (II), R³ es -NHCHR^aR^b y R^a y R^b se unen para formar un anillo heterocíclico. En algunas realizaciones, el anillo heterocíclico es un anillo de piperazinilo sustituido o no sustituido. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el anillo de piperizinilo sustituido es un anillo de piperizinilo N-sustituido, y el sustituyente se selecciona entre alquilo C₁-C₆, carboxialqui(C₁-C₆)carbonilo y hidroxialquilo C₁-C₆. En ciertas realizaciones, se excluyen los compuestos en donde R³ es piperazina-1-ilo no sustituido.

15 En más realizaciones R³ es -NHCHR^aR^b y R^a y R^b se unen para formar un anillo heterocíclico y uno o más de R¹ y R² son alcoxi C₁-C₆. Por ejemplo, en algunas realizaciones, R³ es piperazinilo y R¹ es alcoxi C₁-C₆, por ejemplo metoxi. En ciertas realizaciones, el piperazinilo es N-metilpiperazinilo. En realizaciones adicionales de lo anterior, R² es H.

20 En otras realizaciones más de cualquiera de los compuestos anteriores de estructura (I) o (II), R³ es alcoxi C₁-C₆. Por ejemplo, en algunas realizaciones R³ es metoxi.

En otras realizaciones de cualquiera de los compuestos anteriores, el compuesto tiene una de las siguientes estructuras:



En algunas de las realizaciones anteriores, R⁵ es H. En otras realizaciones R⁵ es metilo. En más realizaciones, R⁵ es cloro o flúor. Aún más realizaciones, R⁵ es nitrilo. En otros aspectos, R⁵ es metoxi.

5 En otras realizaciones adicionales de los compuestos de estructura (I) o (II) anteriores, al menos uno de R⁶ y R⁷ es H.

En más realizaciones de cualquiera de los compuestos anteriores de estructura (I) o (II), al menos uno de R⁶ o R⁷ es flúor o cloro.

10 En otras realizaciones de cualquiera de los compuestos anteriores de estructura (I) o (II), al menos uno de R⁶ o R⁷ es alquilo C₁-C₆. Por ejemplo, en algunas realizaciones el alquilo C₁-C₆ es metilo.

15 En algunas otras realizaciones más de los compuestos de estructura (I) o (II) anteriores, uno de R⁶ o R⁷ es nitrilalquilo C₁-C₆. Por ejemplo, en algunas realizaciones el nitrilalquilo C₁-C₆ es -CH₂CN. En algunas de estas realizaciones, R³ es piperazinilo. En otras realizaciones, R² es halo, como cloro o flúor, y R¹ es H. En otra más de estas realizaciones, R³ es piperazinilo, R² es alcoxi C₁-C₆, tal como metoxi, y R¹ es H.

20 En otras realizaciones más de los compuestos de estructura (I) o (II) anteriores, R⁶ o R⁷ es nitrilcicloalquilo C₃-C₆. Por ejemplo, en ciertas realizaciones el nitrilcicloalquilo C₃-C₆ es



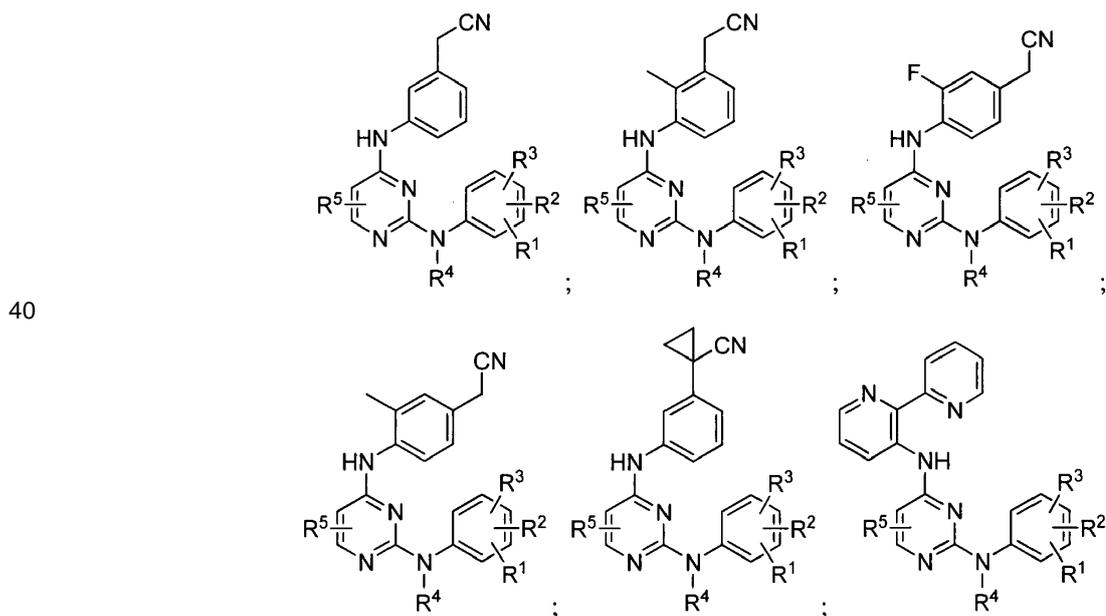
25 En algunas otras realizaciones, A es fenilo, R⁶ es nitrilcicloalquilo C₃-C₆ y R² es alcoxi C₁-C₆. En realizaciones adicionales de lo anterior, R³ es piperazinilo y R¹ es H.

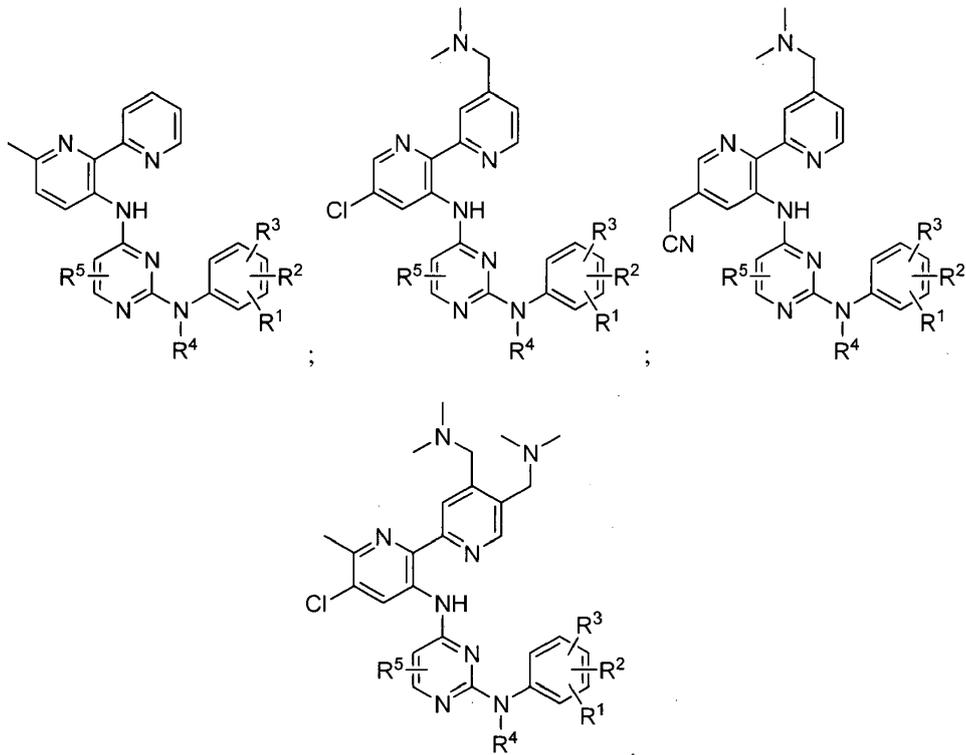
En algunas otras realizaciones, A es fenilo, R⁶ es nitrilcicloalquilo C₃-C₆ y R² es halo, tal como flúor o cloro. En realizaciones adicionales de lo anterior, R³ es piperazinilo y R¹ es H.

30 En algunas otras realizaciones, A es fenilo, R⁶ es nitrilcicloalquilo C₃-C₆ y R² es alcoxi C₁-C₆, tal como metoxi. En realizaciones adicionales de lo anterior, R³ y R¹ son cada alcoxi C₁-C₆, tal como metoxi.

35 En algunas realizaciones, R⁸ es H. En otras realizaciones, R⁸ es heteroarilo. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el heteroarilo es piridinilo sustituido o no sustituido. En algunas de estas realizaciones, A es heteroarilo, tal como piridinilo. En otras realizaciones más, A es piridinilo, R⁸ es piridinilo y uno o más, por ejemplo cada uno, de R¹, R² o R³ es alcoxi C₁-C₆, tal como metoxi.

En varias realizaciones de lo anterior, el compuesto tiene una de las siguientes estructuras:



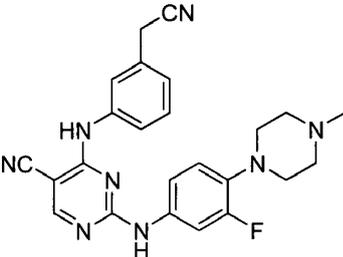
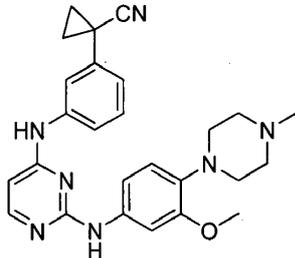
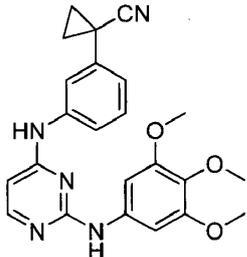
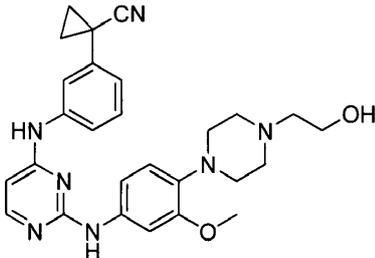
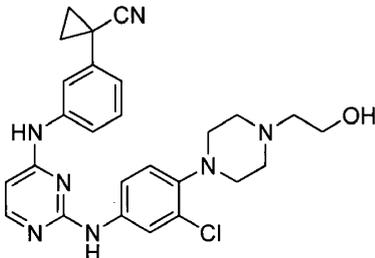


o

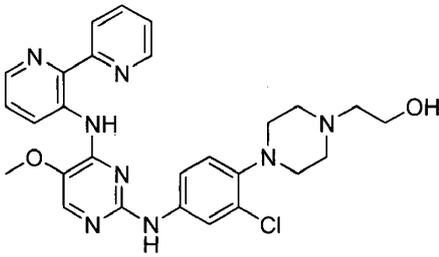
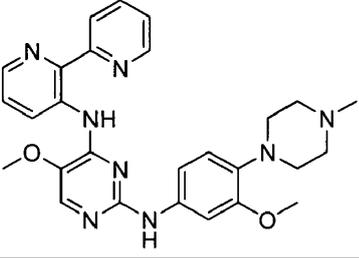
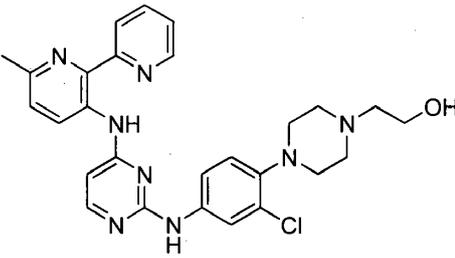
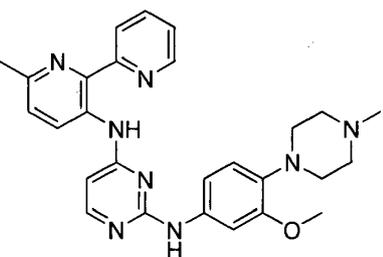
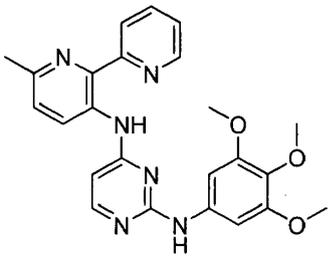
5 En otras ciertas realizaciones, el compuesto se selecciona entre un compuesto en la Tabla 1. Los compuestos 11, 12, 15 y 17 en la Tabla 1 caen bajo la presente invención. Las estructuras restantes son ejemplos de referencia.

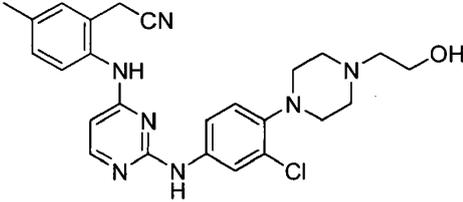
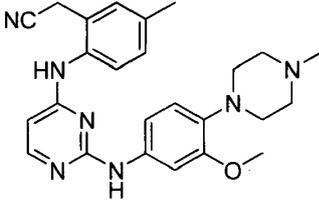
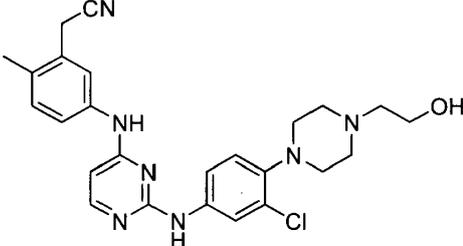
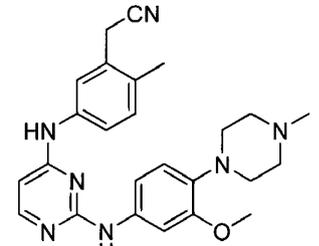
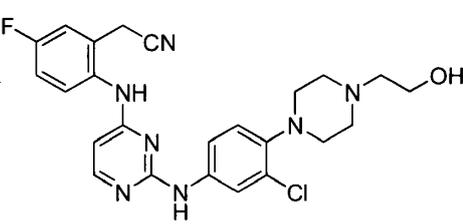
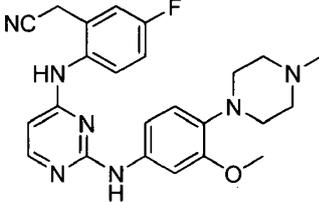
Tabla 1

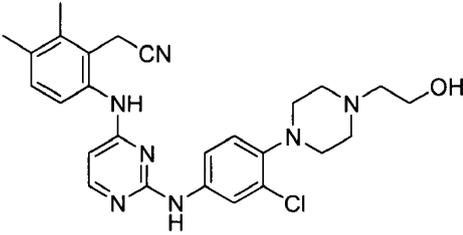
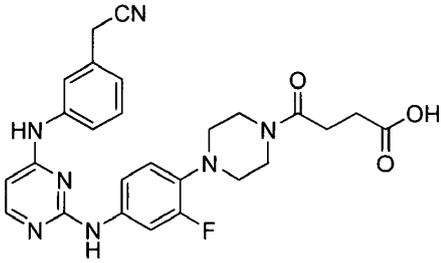
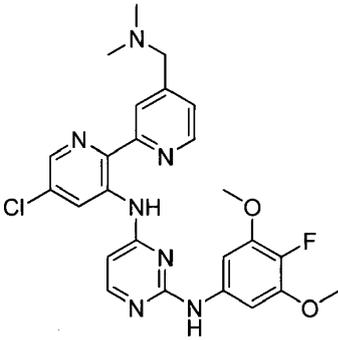
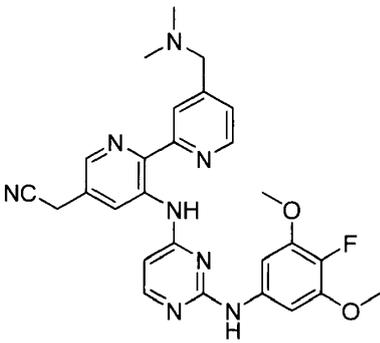
Compuestos Ilustrativos			
Núm.	Estructura	Actividad*	
		JAK2	ALK2
1		+	+
2		+	+

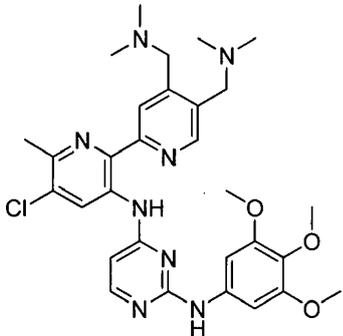
Compuestos Ilustrativos			
Núm.	Estructura	Actividad*	
		JAK2	ALK2
3		+	+
4		+++	++
5		+++	+
6		N/D	N/D
7		+++	++

Compuestos Ilustrativos			
Núm.	Estructura	Actividad*	
		JAK2	ALK2
8		+++	++
9		++	+
10		++	++
11		+	+++
12		+	+++

Compuestos Ilustrativos			
Núm.	Estructura	Actividad*	
		JAK2	ALK2
13		+	+
14		++	+
15		+	++
16		+	++
17		+	++

Compuestos Ilustrativos			
Núm.	Estructura	Actividad*	
		JAK2	ALK2
18		++	++
19		++	++
20		+++	++
21		+++	++
22		++	++
23		N/D	N/D

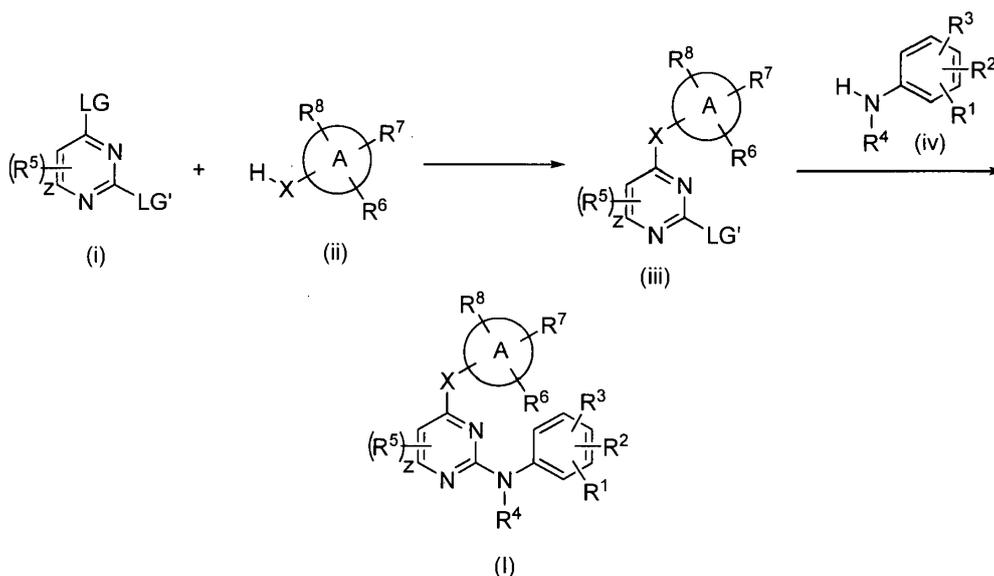
Compuestos Ilustrativos			
Núm.	Estructura	Actividad*	
		JAK2	ALK2
24		N/D	N/D
25		N/D	N/D
26		N/D	N/D
27		N/D	N/D

Compuestos Ilustrativos			
Núm.	Estructura	Actividad*	
		JAK2	ALK2
28		N/D	N/D
* Cl ₅₀ en nM, en donde: + es mayor que 1.000 nM; ++ es de 1.000 nM a 10 nM; y +++ es menos de 10 nM			

Se entiende que cualquier realización de los compuestos de estructura (I), como se expuso anteriormente, y cualquiera de los sustituyentes específicos expuestos en la presente memoria (p. ej., R¹-R⁹) en los compuestos de las estructuras (I) y (II), como se establece anteriormente, se pueden combinar independientemente con otras realizaciones y/o sustituyentes de los compuestos de las estructuras (I) y (II) para formar realizaciones de la memoria descriptiva no establecidas específicamente más arriba. Además, en caso de que se enumere una lista de sustituyentes para cualquier grupo R concreto en una realización y/o reivindicación concretas, se entiende que cada sustituyente individual se puede eliminar de la realización y/o reivindicación concretas y que el resto de la lista de los sustituyentes se considerarán dentro del alcance de la memoria descriptiva. Se entiende que en la presente descripción, las combinaciones de sustituyentes y/o variables de las fórmulas representadas son admisibles solo si dichas contribuciones dan como resultado compuestos estables.

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con cualquier número de métodos conocidos en la técnica, incluyendo aquellos métodos descritos específicamente en los siguientes ejemplos. El siguiente Esquema de Reacción General I ilustra un método para fabricar compuestos de esta invención como se define en la reivindicación 1, es decir, compuestos abrazados por la estructura (I), en donde R¹-R⁹, A y X se definen como antes y LG y LG' son grupos eliminables independientemente.

Esquema de Reacción General I



Con referencia al Esquema de reacción general I, los compuestos de las estructuras (i), (ii) y (iv) se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos en la técnica (p. ej., como se ilustra en los Ejemplos) o adquirir de fuentes comerciales. La reacción de (i) con (ii) en condiciones apropiadas (p. ej., en presencia de una base) da como

resultado compuestos de estructura (iii). La reacción adicional de (iii) con (iv) en condiciones apropiadas (por ejemplo, en presencia de una base) produce compuestos de estructura (I).

Se entiende que un experto en la técnica puede fabricar estos compuestos mediante métodos similares o combinando otros métodos conocidos por un experto en la técnica. También se entiende que un experto en la técnica podría preparar, de una manera similar a la descrita a continuación, otros compuestos de estructura (I) no ilustrados específicamente a continuación utilizando los componentes de partida apropiados y modificando los parámetros de la síntesis según sea necesario. En general, los componentes de partida se pueden obtener de fuentes tales como Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI y Fluorochem USA, etc., o se pueden sintetizar de acuerdo con fuentes conocidas por los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5ª edición (Wiley, diciembre de 2000)) o preparar como se describe en esta invención.

Los expertos en la técnica apreciarán que el orden de las etapas ilustradas en el Esquema de Reacción General I (así como otras modificaciones) se puede realizar para llegar a los compuestos de estructura (I). Los expertos en la técnica también apreciarán que en el procedimiento descrito en la presente memoria, los grupos funcionales de compuestos intermedios pueden necesitar protección con grupos protectores adecuados. Tales grupos funcionales incluyen hidroxilo, amino, mercapto y ácido carboxílico. Los grupos protectores adecuados para hidroxilo incluyen *tert*-butildimetilsililo o *di*-arilalquilsililo (por ejemplo, *t*-butildimetilsililo, *t*-butildifenilsililo o trimetilsililo), tetrahidropiranilo y bencilo. Los grupos protectores adecuados para amino, amidino y guanidino incluyen *t*-butoxicarbonilo y benciloxicarbonilo. Los grupos protectores adecuados para mercapto incluyen -C(O)-R" (donde R" es alquilo, arilo o arilalquilo), *p*-metoxibencilo, y tritilo. Los grupos protectores adecuados para ácido carboxílico incluyen ésteres de alquilo, arilo o arilalquilo. Los grupos protectores se pueden añadir o eliminar de acuerdo con mecanismos convencionales, que son conocidos por los expertos en la técnica y como se describe en la presente memoria. El uso de grupos protectores es descrito en detalle por Green, T.W. y P.G.M. Wutz, *Protective Groups in Organic Synthesis* (1999), 3ª ed., Wiley. Como apreciará un experto en la técnica, el grupo protector también puede ser una resina polimérica tal como una resina de Wang, una resina de Rink o una resina de cloruro de 2-clorotritilo.

Los expertos en la técnica también lo apreciarán, aunque tales derivados protegidos de los compuestos de esta invención pueden no poseer actividad farmacológica como tales, estos pueden ser administrados a un mamífero y, posteriormente, metabolizado en el organismo para formar compuestos de la invención que son farmacológicamente activos. Tales derivados pueden por lo tanto describirse como "profármacos".

Además, todos los compuestos de la invención que existen en forma de base o ácido libre se pueden convertir en sus sales farmacéuticamente aceptables mediante el tratamiento con la base o ácido inorgánico u orgánico apropiado mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica. Las sales de los compuestos de la invención se pueden convertir en su base libre o forma ácida mediante técnicas convencionales.

III. Composiciones y Administración

La presente memoria descriptiva describe una composición farmacéutica que comprende un compuesto de estructura (I) o (II), o un estereoisómero, sal, tautómero o profármaco farmacéuticamente aceptables del mismo, y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptables.

Para los fines de administración, los compuestos de la presente invención se pueden administrar como un producto químico bruto o se pueden formular como composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden un compuesto de estructura (I) como se define en las reivindicaciones y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptables. El compuesto de estructura (I) está presente en la composición en una cantidad que es eficaz para tratar una enfermedad o afección de interés particular, es decir, en una cantidad suficiente para tratar diversos cánceres, y preferiblemente con una toxicidad aceptable para el paciente. La actividad frente a la quinasa JAK2 y/o ALK2 de los compuestos de estructura (I) puede ser determinada por un experto en la técnica, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos a continuación. Las concentraciones y dosis apropiadas pueden ser determinadas fácilmente por un experto en la técnica.

La administración de los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en forma pura o en una composición farmacéutica apropiada, se puede llevar a cabo a través de cualquiera de los modos aceptados de administración de agentes para servir a utilidades similares. Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar combinando un compuesto de la invención con un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptables, y se pueden formular en preparaciones en forma sólida, semisólida, líquida o gaseosa, tales como comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, pomadas, soluciones, supositorios, inyectables, inhalantes, geles, microesferas y aerosoles. Las rutas típicas de administración de tales composiciones farmacéuticas incluyen, sin limitación, oral, tópica, transdérmica, inhalación, parenteral, sublingual, bucal, rectal, vaginal e intranasal. El término parenteral como se emplea en la presente memoria incluye inyecciones subcutáneas, inyección intravenosa, intramuscular, intraesternal o técnicas de infusión. Las composiciones

farmacéuticas de la invención se formulan para permitir que los ingredientes activos contenidos en ellas estén biodisponibles tras la administración de la composición a un paciente. Las composiciones que se administrarán a un sujeto o paciente adoptan la forma de una o más unidades de dosificación, donde, por ejemplo, un comprimido puede ser una sola unidad de dosificación, y un recipiente de un compuesto de la invención en forma de aerosol puede contener una pluralidad de unidades de dosificación. Los métodos reales para preparar tales formas de dosificación son conocidos, o serán evidentes, para los expertos en esta técnica; por ejemplo, véase Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª edición (Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000). La composición que se debe administrar contendrá, en cualquier caso, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de una enfermedad o afección de interés de acuerdo con las enseñanzas de esta invención.

Una composición farmacéutica de la invención puede estar en forma de un sólido o líquido. En un aspecto, el portador o los portadores son particulados, de modo que las composiciones están, por ejemplo, en forma de comprimido o polvo. El vehículo o los vehículos pueden ser líquidos, siendo las composiciones, por ejemplo, un jarabe oral, un líquido inyectable o un aerosol, que es útil en, por ejemplo, la administración mediante inhalación.

Cuando se destina a la administración oral, la composición farmacéutica está preferiblemente en forma sólida o líquida, donde las formas semisólida, semilíquida, en suspensión y en gel se incluyen dentro de las formas consideradas aquí como sólidas o líquidas.

Como composición sólida para administración oral, la composición farmacéutica se puede formular en forma de polvo, gránulo, comprimido, píldora, cápsula, goma de mascar, oblea o similar. Tal composición sólida contendrá típicamente uno o más diluyentes inertes o portadores comestibles. Además, uno o más de los siguientes pueden estar presentes: aglutinantes tales como carboximetilcelulosa, etilcelulosa, celulosa microcristalina, goma de tragacanto o gelatina; excipientes tales como almidón, lactosa o dextrinas, agentes disgregantes tales como ácido alginico, alginato de sodio, primogel y almidón de maíz; lubricantes tales como estearato de magnesio o Sterotex; deslizantes tales como dióxido de silicio coloidal; agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina; un agente saborizante tal como menta, salicilato de metilo o saborizante de naranja; y un agente colorante.

Cuando la composición farmacéutica está en forma de una cápsula, por ejemplo, una cápsula de gelatina, esta puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un portador líquido tal como polietilenglicol o aceite.

La composición farmacéutica puede estar en forma de un líquido, por ejemplo, un elixir, jarabe, solución, emulsión o suspensión. El líquido puede ser para administración oral o para administración mediante inyección, como dos ejemplos. Cuando se destina a la administración oral, la composición preferida contiene, además de los presentes compuestos, uno o más de un agente edulcorante, conservantes, tinte/colorante y potenciador del sabor. En una composición destinada a ser administrada mediante inyección, se pueden incluir uno o más de un tensioactivo, conservante, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, tampón, estabilizador y agente isotónico.

Las composiciones farmacéuticas líquidas de la invención, ya sean soluciones, suspensiones u otras formas similares, pueden incluir uno o más de los siguientes coadyuvantes: diluyentes estériles tales como agua para inyectables, solución salina, preferiblemente solución salina fisiológica, solución de Ringer, cloruro de sodio isotónico, aceites fijados tales como mono- o diglicéridos sintéticos que pueden servir como disolvente o medio de suspensión, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metilparabeno; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes quelantes tales como ácido etilendiaminotetraacético; tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro de sodio o dextrosa. La preparación parenteral se puede incluir en ampollas, jeringas desechables o viales de dosis múltiples de vidrio o plástico. La solución salina fisiológica es un coadyuvante preferido. Una composición farmacéutica inyectable es preferiblemente estéril.

Una composición farmacéutica líquida de la invención destinada para administración parenteral u oral debe contener una cantidad de un compuesto de la invención de tal manera que se obtenga una dosis adecuada.

La composición farmacéutica de la invención puede estar destinada a la administración tópica, en cuyo caso el portador puede comprender adecuadamente una solución, emulsión, pomada o base de gel. La base, por ejemplo, puede comprender uno o más de los siguientes: vaselina, lanolina, polietilenglicoles, cera de abeja, aceite mineral, diluyentes tales como agua y alcohol, y emulsionantes y estabilizantes. Los agentes espesantes pueden estar presentes en una composición farmacéutica para administración tópica. Si se destina a la administración transdérmica, la composición puede incluir un parche transdérmico o un dispositivo de iontoforesis.

La composición farmacéutica de la invención puede estar destinada a la administración rectal, en forma, por ejemplo, de un supositorio, que se fundirá en el recto y liberará el fármaco. La composición para administración rectal puede contener una base oleaginosa como un excipiente no irritante adecuado. Tales bases incluyen, sin

limitación, lanolina, manteca de cacao y polietilenglicol.

La composición farmacéutica de la invención puede incluir diversos materiales, que modifican la forma física de una unidad de dosificación sólida o líquida. Por ejemplo, la composición puede incluir materiales que forman una cubierta de recubrimiento alrededor de los ingredientes activos. Los materiales que forman la cubierta de recubrimiento son típicamente inertes, y se pueden seleccionar entre, por ejemplo, azúcar, goma laca y otros agentes de recubrimiento entérico. Alternativamente, los ingredientes activos pueden estar encerrados en una cápsula de gelatina.

La composición farmacéutica de la invención en forma sólida o líquida puede incluir un agente que se une al compuesto de la invención y, por lo tanto, ayuda a la administración del compuesto. Los agentes adecuados que pueden actuar en esta capacidad incluyen un anticuerpo monoclonal o policlonal, una proteína o un liposoma.

La composición farmacéutica de la invención puede consistir en unidades de dosificación que pueden administrarse en forma de aerosol. El término aerosol se utiliza para denotar una variedad de sistemas que varían de los de naturaleza coloidal a los sistemas que consisten en paquetes presurizados. El suministro puede ser por medio de un gas licuado o comprimido o por un sistema de bombeo adecuado que dispense los ingredientes activos. Los aerosoles de los compuestos de la invención se pueden administrar en sistemas monofásicos, bifásicos o trifásicos para administrar el ingrediente o los ingredientes activos. El suministro de aerosoles incluye el contenedor, los activadores, las válvulas y los subcontenedores necesarios, que juntos pueden formar un kit. Un experto en la técnica, sin excesiva experimentación, puede determinar los aerosoles preferidos.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar por medio de una metodología bien conocida en la técnica farmacéutica. Por ejemplo, una composición farmacéutica que se pretende administrar mediante inyección se puede preparar combinando un compuesto de la invención con agua destilada estéril para formar una solución. Se puede añadir un tensioactivo para facilitar la formación de una solución o suspensión homogénea. Los tensioactivos son compuestos que interaccionan de manera no covalente con el compuesto de la invención para facilitar la disolución o suspensión homogénea del compuesto en el sistema de suministro acuoso.

Los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, se administran en una cantidad terapéuticamente eficaz, que variará dependiendo de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado; la estabilidad metabólica y la duración de la acción del compuesto; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; el modo y tiempo de administración; la tasa de excreción; la combinación de fármacos; la gravedad del trastorno o afección concretos; y el sujeto sometido a terapia.

Los compuestos de la invención, o sus derivados farmacéuticamente aceptables, también se pueden administrar simultáneamente a, antes de, o después de la administración de uno o más de otros agentes terapéuticos. Tal terapia combinada incluye la administración de una sola formulación de dosificación farmacéutica que contiene un compuesto de la invención y uno o más agentes activos adicionales, así como la administración del compuesto de la invención y cada agente activo en su propia formulación farmacéutica separada. Por ejemplo, un compuesto de la invención y el otro agente activo se pueden administrar al paciente juntos en una única composición de dosificación oral tal como un comprimido o cápsula, o se puede administrar cada agente en formulaciones de dosificación oral separadas. Cuando se utilizan formulaciones de dosificación separadas, los compuestos de la invención y uno o más agentes activos adicionales pueden administrarse esencialmente al mismo tiempo, es decir, al mismo tiempo, o en tiempos escalonados por separado, es decir, secuencialmente; se entiende que la terapia combinada incluye todos estos regímenes.

Para cualquier compuesto utilizado en los métodos de la invención, la cantidad o dosis terapéuticamente eficaz se puede estimar inicialmente a partir de ensayos de cultivo celular. A continuación, la dosis se puede formular para su uso en modelos animales con el fin de lograr un intervalo de concentración circulante que incluya la CI50 determinada en el cultivo celular (es decir, la concentración del compuesto de prueba que logra una inhibición a la mitad de la actividad de la proteína quinasa). Tal información se puede utilizar para determinar con mayor precisión las dosis útiles en los seres humanos.

La toxicidad y la eficacia terapéutica de los compuestos descritos en la presente memoria se pueden determinar mediante procedimientos farmacéuticos convencionales en cultivos celulares o animales experimentales, p. ej., determinando la CI50 y la DL50 (ambas las cuales se comentan en otra parte en la presente memoria) para un compuesto sujeto. Los datos obtenidos de estos ensayos de cultivos celulares y estudios en animales se pueden utilizar para formular un intervalo de dosis para su uso en seres humanos. La dosificación puede variar dependiendo de la forma de dosificación empleada y de la vía de administración utilizada. La formulación exacta, la vía de administración y la dosificación pueden ser elegidas por el médico individual en vista del estado del paciente. (Véase, p. ej., GOODMAN Y GILMAN'S THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS, Cap. 3, 9ª ed., Ed. por Hardman, J., y Limbard, L., McGraw-Hill, Ciudad de Nueva York, 1996, pág. 46).

La cantidad de dosificación y el intervalo se pueden ajustar individualmente para proporcionar niveles en plasma de

las especies activas que son suficientes para mantener los efectos moduladores de la quinasa. Estos niveles plasmáticos se conocen como concentraciones eficaces mínimas (CEM). La CEM variará para cada compuesto, pero se puede estimar a partir de datos in vitro, por ejemplo, la concentración necesaria para lograr una inhibición de 50-90% de una quinasa se puede determinar utilizando los ensayos descritos en la presente memoria. Las dosis necesarias para lograr la CEM dependerán de las características individuales y de la vía de administración. Se pueden utilizar ensayos de HPLC o bioensayos para determinar las concentraciones plasmáticas.

Los intervalos de dosificación también se pueden determinar utilizando el valor CEM. Los compuestos se deben administrar utilizando un régimen que mantenga los niveles plasmáticos por encima de la CEM durante 10-90% del tiempo, preferiblemente entre 30-90% y lo más preferiblemente entre 50-90%.

En la actualidad, las cantidades terapéuticamente eficaces de los compuestos de la presente invención pueden oscilar entre aproximadamente 2,5 mg/m² y 1500 mg/m² por día. Las cantidades ilustrativas adicionales varían de 0,2-1000 mg/qid, 2-500 mg/qid y 20-250 mg/qid.

En casos de administración local o captación selectiva, la concentración local eficaz del fármaco puede no estar relacionada con la concentración plasmática, y se pueden emplear otros procedimientos conocidos en la técnica para determinar la cantidad de dosis correcta y el intervalo.

La cantidad de una composición administrada dependerá, por supuesto, del sujeto que se vaya a tratar, la gravedad de la afección, la forma de administración, el criterio del médico que prescribe, etc.

Las composiciones pueden, si se desea, presentarse en un paquete o dispositivo dispensador, como un kit aprobado por la FDA, que puede contener una o más formas de dosificación unitaria que contienen el ingrediente activo. El paquete puede comprender, por ejemplo, una lámina metálica o plástica, tal como un envase blíster. El paquete o dispositivo dispensador puede ir acompañado de instrucciones para la administración. El paquete o dispensador también puede ir acompañado de un aviso asociado con el contenedor en una forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos, cuyo aviso refleja la aprobación por parte de la agencia de la forma de las composiciones o de la administración a seres humanos o veterinaria. Tal notificación, por ejemplo, puede ser del etiquetado aprobado por la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos para medicamentos recetados o de un prospecto de producto aprobado. Las composiciones que comprenden un compuesto de la invención formulado en un portador farmacéutico compatible también se pueden preparar, colocar en un recipiente apropiado y marcar para el tratamiento de una afección indicada. Las afecciones adecuadas indicadas en la etiqueta pueden incluir el tratamiento de un tumor, la inhibición de la angiogénesis, el tratamiento de la fibrosis y la diabetes.

IV. Métodos de tratamiento

La presente memoria descriptiva describe un método para inhibir la quinasa ALK2 o la quinasa JAK2, o combinaciones de las mismas, en un mamífero que lo necesite, el método que comprende administrar al mamífero una cantidad eficaz de cualquiera de los compuestos anteriores (es decir, compuestos de estructura (I) o (II)) o una composición farmacéutica de la reivindicación que comprende el compuesto.

En ciertas realizaciones, el método es para inhibir la quinasa ALK2. En otras realizaciones, el método es para inhibir la quinasa JAK2.

En aún más realizaciones, la inhibición es para el tratamiento del cáncer. En más realizaciones, la inhibición es para el tratamiento de la anemia de enfermedades crónicas, la anemia por inflamación crónica, la anemia por cáncer o la fibrodisplasia osificante progresiva.

En otra realización, la presente descripción se refiere a un método para tratar el cáncer en un mamífero que lo necesite, comprendiendo el método administrar al mamífero una cantidad eficaz de cualquiera de los compuestos anteriores (es decir, compuestos de estructura (I) o (II)) o una composición farmacéutica de la reivindicación que comprende el compuesto.

En ciertas realizaciones del método anterior, el cáncer es un trastorno mieloproliferativo, un linfoma o un tumor sólido. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el trastorno mieloproliferativo es mielofibrosis, policitemia vera o trombocitosis esencial.

En otras realizaciones, el tumor sólido es un tumor de mama, próstata o pancreático.

En aún más realizaciones, el cáncer es cáncer de próstata, ovario o cabeza y cuello.

La invención también proporciona el tratamiento de varios otros cánceres mediante la administración de los

compuestos de estructura (I) o (II) como se describe a continuación.

Ventajosamente, los presentes compuestos encuentran utilidad en los métodos para tratar y aliviar los síntomas del cáncer. Por consiguiente, en algunas realizaciones, un método para proporcionar atención de apoyo a un paciente con cáncer (es decir, un sujeto, tal como un sujeto humano, al que se le ha diagnosticado cáncer) que lo necesite, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad eficaz de cualquiera de los compuestos anteriores (es decir, compuestos de estructura (I) o (II)) o una composición farmacéutica de la reivindicación que comprende el compuesto. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el método es para tratar la anemia y la fatiga asociada con el cáncer.

Como se mencionó anteriormente, los compuestos y composiciones de la invención encontrarán utilidad en una amplia gama de enfermedades y afecciones mediadas por las proteínas quinasas ALK2 y/o JAK2. Tales pueden incluir, a modo de ejemplo y sin limitación, cánceres tales como cánceres hematológicos (p. ej., leucemia mielógena aguda (LMA) y leucemia mielógena crónica (LMC)) cáncer de pulmón, CPCNP (cáncer de pulmón de células no pequeñas), cáncer de células en avena, cáncer de hueso, cáncer de páncreas, cáncer de piel, dermatofibrosarcoma protuberans, cáncer de cabeza y cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer de colon, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, tumores ginecológicos (p. ej., sarcomas uterinos, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina o carcinoma de la vulva), enfermedad de Hodgkin, cáncer hepatocelular, cáncer de esófago, cáncer de intestino delgado, cáncer del sistema endocrino (p. ej., cáncer de tiroides, páncreas, paratiroides o glándulas suprarrenales), sarcomas de tejidos blandos, cáncer de la uretra, cáncer de pene, cáncer testicular, cáncer de próstata (particularmente refractario a hormonas), leucemia crónica o aguda, tumores sólidos de la infancia, hipereosinofilia, linfomas linfocíticos, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o uréter (p. ej., carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal), tumores malignos pediátricos, neoplasias del sistema nervioso central (p. ej., linfoma primario del SNC, tumores del eje espinal, meduloblastoma, gliomas del tronco encefálico o adenomas hipofisarios), esófago de Barrett (síndrome premaligno), enfermedad cutánea neoplásica, psoriasis, micosis fungoide e hipertrofia prostática benigna, enfermedades relacionadas con la diabetes tales como la retinopatía diabética, isquemia retiniana y neovascularización retiniana, cirrosis hepática, angiogénesis, enfermedades cardiovasculares tales como la aterosclerosis, enfermedades inmunológicas tales como enfermedades autoinmunitarias y enfermedades renales.

En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones de la invención se pueden utilizar en métodos para tratar cánceres tales como tumores malignos hematológicos. Por ejemplo, en algunas realizaciones, los compuestos y composiciones de la invención se pueden utilizar en métodos para tratar la leucemia mieloide aguda (LMA). Otros métodos incluyen el tratamiento del cáncer de vejiga o el tratamiento del cáncer de próstata.

Los compuestos de la invención (es decir, compuestos de estructura (I) que están abarcados por la reivindicación 1) se pueden utilizar combinados con uno o más agentes quimioterapéuticos. La dosificación de los compuestos de la invención se puede ajustar para cualquier reacción fármaco-fármaco. En una realización, el agente quimioterapéutico se selecciona del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de topoisomerasa tales como CAMPTOSAR (irinotecan), modificadores de la respuesta biológica, antihormonas, agentes antiangiogénicos tales como inhibidores de MMP-2, MMP-9 y COX-2, anti-andrógenos, complejos de coordinación de platino (cisplatino, etc.), ureas sustituidas tales como hidroxiiurea; derivados de metilhidrazina, p. ej., procarbazona; supresores adrenocorticales, p. ej., mitotano, aminoglutetimida, hormonas y antagonistas hormonales tales como adrenocorticosteroides (p. ej., prednisona), progestinas (p. ej., caproato de hidroxiprogesterona), estrógenos (p. ej., dietilestilbesterol, antiestrógenos tales como tamoxifeno, andrógenos, p. ej. propionato de testosterona, e inhibidores de la aromatas, tales como anastrozol y AROMASIN (exemestano).

Los ejemplos de agentes alquilantes con los que se puede llevar a cabo el método anterior combinado incluyen, sin limitación, fluorouracilo (5-FU) solo o combinado adicionalmente con leucovorina; otros análogos de pirimidina tales como UFT, capecitabina, gemcitabina y citarabina, los alquilsulfonatos, p. ej., busulfán (utilizado en el tratamiento de la leucemia granulocítica crónica), improsulfán y piposulfán; aziridinas, por ejemplo, benzodepa, carbocouona, meturedpa y uredepa; etileniminas y metilmelaminas, por ejemplo, altretamina, trietilenemelamina, trietilenfosforamida, trietilenfosforamida y trimetilolmelamina; y las mostazas nitrogenadas, p. ej., clorambucilo (utilizado en el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica, macroglobulinemia primaria y linfoma no Hodgkin), ciclofosfamida (utilizada en el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple, neuroblastoma, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, tumor de Wilm y rhabdomiosarcoma), estramustina, ifosfamida, novembriquina, prednimustina y mostaza de uracilo (utilizadas en el tratamiento de la trombocitosis primaria, linfoma no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin y cáncer de ovario); y triazinas, p. ej., dacarbazina (utilizada en el tratamiento del sarcoma de tejidos blandos).

Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos antimetabólicos con los que se puede realizar el método anterior combinados incluyen, sin limitación, análogos de ácido fólico, p. ej., metotrexato (utilizado en el tratamiento de la

leucemia linfocítica aguda, coriocarcinoma, micosis fungoides, cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello) y sarcoma osteogénico) y pteropterina; y los análogos de la purina, tales como mercaptopurina y tioguanina, que se utilizan en el tratamiento de las leucemias granulocíticas agudas, linfocíticas agudas y granulocíticas crónicas.

5 Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos basados en productos naturales con los que se puede realizar el método anterior combinados incluyen, entre otros, los alcaloides de la vinca, p. ej., vinblastina (utilizada en el tratamiento del cáncer de mama y testicular), vincristina y vindesina; las epipodofilotoxinas, p. ej., etopósido y tenipósido, ambos útiles en el tratamiento del cáncer testicular y el sarcoma de Kaposi; los agentes quimioterapéuticos antibióticos, p. ej., daunorrubicina, doxorubicina, epirubicina, mitomicina (utilizadas para tratar el
10 cáncer de estómago, cuello uterino, colon, mama, vejiga y pancreático), dactinomicina, temozolomida, plicamicina, bleomicina (utilizadas en el tratamiento del cáncer de piel, de esófago y del tracto genitourinario); y los agentes quimioterapéuticos enzimáticos tales como la L-asparaginasa.

Los ejemplos de inhibidores de COX-II útiles incluyen Vioxx, CELEBREX (celecoxib), valdecoxib, paracoxib,
15 rofecoxib y Cox 189.

Los ejemplos de inhibidores de la metaloproteinasas de matriz útiles se describen en el documento WO 96/33172 (publicado el 24 de octubre de 1996), el documento WO 96/27583 (publicado el 7 de marzo de 1996), la Solicitud de Patente Europea Núm. 97304971.1 (presentada el 8 de julio de 1997), la Solicitud de Patente Europea Núm. 99308617.2 (presentada el 29 de octubre de 1999), el documento WO 98/07697 (publicado el 26 de febrero de 1998), el documento WO 98/03516 (publicado el 29 de enero de 1998), el documento WO 98/34918 (publicado el 13 de agosto de 1998), el documento WO 98/34915 (publicado el 13 de agosto de 1998), el documento WO 98/33768 (publicado el 6 de agosto de 1998), el documento WO 98/30566 (publicado el 16 de julio de 1998), la Publicación de Patente Europea 606.046 (publicada el 13 de julio de 1994), la Publicación de Patente Europea 931.788 (publicada el 28 de julio de 1999), el documento WO 90/05719 (publicado el 31 de mayo de 1990), el documento WO 99/52910 (publicado el 21 de octubre de 1999), el documento WO 99/52889 (publicado el 21 de octubre de 1999), el documento WO 99/29667 (publicado el 17 de junio de 1999), la Solicitud Internacional PCT Núm. PCT/IB98/01113 (presentada el 21 de julio de 1998), la Solicitud de Patente Europea Núm. 99302232.1 (presentada el 25 de marzo de 1999), la Solicitud de Patente de Gran Bretaña Núm. 9912961.1 (presentada el 3 de junio de 1999), La Patente de Estados Unidos Núm. 5.863.949 (expedida el 26 de enero de 1999), la Patente de Estados Unidos Núm. 5.861.510 (expedida el 19 de enero de 1999), y la Publicación de Patente Europea 780.386 (publicada el Jun. 25, 1997). Los inhibidores de MMP-2 y MMP-9 preferidos son aquellos que tienen poca o ninguna actividad inhibidora de MMP-1. Más preferidos son aquellos que inhiben selectivamente MMP-2 y/o MMP-9 con respecto a las otras metaloproteinasas de matriz (es decir, MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12 y MMP-13).

Algunos ejemplos específicos de inhibidores de MMP útiles en la presente invención son AG-3340, RO 32-3555, RS 13-0830, y compuestos seleccionados entre: ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(1-hidroxicarbamoil-ciclopentil)-amino]-propiónico; hidroxiamiduro de ácido 3-exo-3-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-8-oxa-biciclo[3,2,1]octano-3-carboxílico; hidroxiamiduro de ácido (2R,3R)-1-[4-(2-cloro-4-fluoro-benciloxi)-bencenosulfonil]-3-hidroxi-3-metil-piperidin-2-carboxílico; hidroxiamiduro de ácido 4-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-tetrahidro-piran-4-carboxílico; ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(1-hidroxicarbamoil-ciclobutil)-amino]-propiónico; hidroxiamiduro de ácido 4-[4-(4-cloro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-tetrahidro-piran-4-carboxílico; hidroxiamiduro de ácido (R)-3-[4-(4-cloro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-tetrahidro-piran-3-carboxílico; hidroxiamiduro de ácido (2R,3R)-1-[4-(4-fluoro-2-metilbenciloxi)-bencenosulfonil]-3-hidroxi-3-metil-piperidin-2-carboxílico; ácido 3-[[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(1-hidroxicarbamoil-1-metil-etil)-amino]-propiónico; ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(4-hidroxicarbamoil-tetrahidropiran-4-il)-amino]-propiónico; hidroxiamiduro de ácido 3-exo-3-[4-(4-cloro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-8-oxa-biciclo[3,2,1]octano-3-carboxílico; hidroxiamiduro de ácido 3-endo-3-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-8-oxa-biciclo[3,2,1]octano-3-carboxílico; e hidroxiamiduro de ácido (R)-3-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-tetrahidro-furan-3-carboxílico; y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de estos compuestos.

También se pueden utilizar en la presente invención otros agentes anti-angiogénesis, otros inhibidores de COX-II y otros inhibidores de MMP.
55

Un compuesto de la invención también se puede utilizar con inhibidores de la transducción de señales, tales como agentes que pueden inhibir las respuestas de EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico), tales como anticuerpos contra EGFR, anticuerpos contra EGF y moléculas que son inhibidores de EGFR; Inhibidores de VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular); e inhibidores del receptor erbB2, tales como moléculas orgánicas o anticuerpos que se unen al receptor erbB2, tal como HERCEPTIN (Genentech, Inc., South San Francisco, CA). Los inhibidores de EGFR se describen, por ejemplo, en el documento WO 95/19970 (publicado el 27 de julio de 1995), el documento WO 98/14451 (publicado el 9 de abril de 1998), el documento WO 98/02434 (publicado el 22 de enero de 1998), y la Patente de Estados Unidos Núm. 5.747.498 (expedida el 5 de mayo de 1998), y tales sustancias se pueden utilizar en la presente invención como se describe en la presente memoria.
60

Los agentes inhibidores de EGFR incluyen los anticuerpos monoclonales C₂₅ y anti-EGFR 22Mab (ImClone Systems, Inc., New York, NY), los compuestos ZD-1839 (AstraZeneca), BIBX-1382 (Boehringer Ingelheim), MDX-447 (Medarex Inc.), Annandale, NJ) y OLX-103 (Merck & Co., Whitehouse Station, NJ), y la toxina de fusión contra EGF (Seragen Inc., Hopkinton, MA).

Estos y otros agentes inhibidores de EGFR se pueden utilizar en la presente invención. Los inhibidores de VEGF, por ejemplo SU-5416 y SU-6668 (Sugen Inc., South San Francisco, CA), también se pueden combinar con un compuesto de la invención. Los inhibidores de VEGF se describen, por ejemplo, en el documento WO 01/60814 A3 (publicado el 23 de agosto de 2001), el documento WO 99/24440 (publicado el 20 de mayo de 1999), la Solicitud Internacional PCT PCT/IB99/00797 (presentada el 3 de mayo de 1999), el documento WO 95/21613 (publicado el 17 de agosto de 1995), el documento WO 99/61422 (publicado el 2 de diciembre de 1999), la Patente de Estados Unidos Núm. 5.834.504 (expedida el 10 de noviembre de 1998), el documento WO 01/60814, el documento WO 98/50356 (publicado el 12 de noviembre de 1998), la Patente de Estados Unidos Núm. 5.883.113 (expedida el 16 de marzo de 1999), la Patente de Estados Unidos Núm. 5.886.020 (expedida el 23 de marzo de 1999), la Patente de Estados Unidos Núm. 5.792.783 (expedida el 11 de agosto de 1998), el documento WO 99/10349 (publicado el 4 de marzo de 1999), el documento WO 97/32856 (publicado el 12 de septiembre de 1997), el documento WO 97/22596 (publicado el 26 de junio de 1997), el documento WO 98/54093 (publicado el 3 de diciembre de 1998), el documento WO 98/02438 (publicado el 22 de enero de 1998), el documento WO 99/16755 (publicado el 8 de abril de 1999), y el documento WO 98/02437 (publicado el 22 de enero de 1998). Otros ejemplos de algunos inhibidores específicos de VEGF útiles en la presente invención son IM862 (Cytran Inc., Kirkland, WA); anticuerpo monoclonal anti-VEGF de Genentech, Inc.; y angiozyme, una ribozima sintética de Ribozyme (Boulder, CO) y Chiron (Emeryville, CA). Estos y otros inhibidores de VEGF se pueden utilizar en la presente invención como se describe en la presente memoria. Los inhibidores del receptor pErbB2, tales como GW-282974 (Glaxo Wellcome plc), y los anticuerpos monoclonales AR-209 (Aronex Pharmaceuticals Inc., The Woodlands, TX) y 2B-1 (Chiron), se pueden combinar además con un compuesto de la invención. por ejemplo, los indicados en el documento WO 98/02434 (publicado el 22 de enero de 1998), el documento WO 99/35146 (publicado el 15 de julio de 1999), el documento WO 99/35132 (publicado el 15 de julio de 1999), el documento WO 98/02437 (publicado el 22 de enero de 1998), el documento WO 97/13760 (publicado el 17 de abril de 1997), el documento WO 95/19970 (publicado el 27 de julio de 1995), la Patente de Estados Unidos Núm. 5.587.458 (expedida el 24 de diciembre de 1996), y la Patente de Estados Unidos Núm. 5.877.305 (expedida el 2 de marzo de 1999). Los inhibidores del receptor ErbB2 útiles en la presente invención también se describen en la Patente de Estados Unidos Núm. 6.284.764 (expedida el 4 de septiembre de 2001). Los compuestos inhibidores del receptor erbB2 y la sustancia descrita en las solicitudes PCT mencionadas anteriormente, las patentes de EE. UU. y las solicitudes provisionales de EE.UU., así como otros compuestos y sustancias que inhiben el receptor erbB2, se pueden utilizar con un compuesto de la invención, de acuerdo con la presente invención.

Un compuesto de la invención también se puede utilizar con otros agentes útiles en el tratamiento del cáncer, incluidos los agentes capaces de mejorar las respuestas inmunitarias antitumorales, tales como los anticuerpos contra CTLA4 (antígeno citotóxico de linfocitos 4), y otros agentes capaces de bloquear CTLA4; y agentes antiproliferativos tales como otros inhibidores de la farnesil proteína transferasa, por ejemplo, los inhibidores de la farnesil proteína transferasa descritos en las referencias citadas en la sección "Antecedentes", de la Patente de Estados Unidos Núm. 6.258.824 B1.

El método anterior también se puede llevar a cabo combinado con radioterapia, en donde la cantidad de un compuesto de la invención combinado con la radioterapia es eficaz para tratar las enfermedades anteriores.

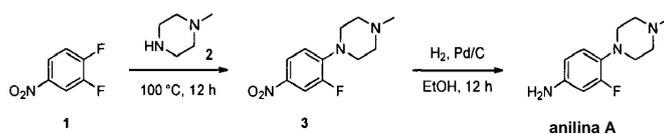
Los mecanismos para administrar radioterapia son conocidas en la técnica, y estos mecanismos se pueden utilizar en la terapia combinada descrita en la presente memoria. La administración del compuesto de la invención en esta terapia combinada se puede determinar como se describe en la presente memoria.

Los siguientes ejemplos se proporcionan con fines ilustrativos, no limitantes. Los ejemplos son de acuerdo con la invención en la medida en que se relacionan con los compuestos 11, 12, 15 y 17. Todos los demás ejemplos son ejemplos de referencia.

Ejemplo 1

Síntesis de compuestos

Preparación de 2-(4-(4-amino-2-metoxifenil)piperazin-1-il)etanol (*anilina A*)

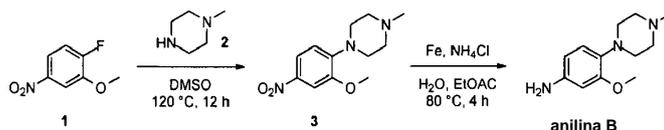


Esquema 1

Una mezcla del compuesto **1** del esquema 1 (5,0 g, 31,4 mmoles) y el compuesto **2** del esquema 1 (70 mL, 628,0 mmoles) se calentó a 100°C durante 12 h en un tubo sellado. Después de que la TLC mostró que el material de partida se había consumido completamente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (5 x 100 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto **3** del esquema 1 (3,0 g, 62% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo que se utilizó sin purificación adicional. **RMN H¹** (400 MHz, CDCl₃): δ 8,09 - 7,71 (m, 2H), 6,90 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,31 (dd, *J* = 5,9, 3,9 Hz, 4H), 2,73 - 2,52 (m, 4H), 2,35 (s, 3H). **EM** [ESI, MH⁺] = 240,15.

Se añadió Pd/C(10%, 200 mg) al compuesto **3** del esquema 1 (1,0 g, 4,18 mmoles) en etanol (10 mL) y la mezcla resultante se agitó bajo atmósfera de H₂ (presión de balón) durante 12 h. Después de que la TLC mostró que el material de partida se había consumido completamente, la mezcla de reacción se pasó a través de una capa de celite y los sólidos se lavaron con EtOAc (30 mL). El producto filtrado se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar la **anilina A** (600 mg, 69% de rendimiento) en forma de un semisólido de color pardo. **RMN H¹** (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 6,75 (dd, *J* = 10,0, 8,3 Hz, 1H), 6,50 - 6,21 (m, 2H), 4,97 (s, 2H), 2,81 (t, *J* = 4,9 Hz, 4H), 2,41 (s, 4H), 2,19 (s, 3H). **EM** [ESI, MH⁺] = 210,13.

20 Preparación de 3-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il) anilina (**anilina B**):



Esquema 2

Una mezcla del compuesto **1** del esquema 2 (2,00 g, 11,68 mmoles) y el compuesto **2** del esquema 2 (1,17 g, 11,68 mmoles) en DMSO seco (5 mL) se calentó a 120°C durante 12 h. Después de que la TLC mostró que el material de partida se había consumido completamente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (5 x 50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto **3** del esquema 2 (2,00 g, 69% de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo que se utilizó sin purificación adicional. **RMN H¹** (400 MHz, CDCl₃): δ 7,87 (dd, *J* = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,26 (d, *J* = 4,9 Hz, 4H), 2,61 (t, *J* = 4,9 Hz, 4H), 2,37 (s, 3H). **EM** [ESI, MH⁺] = 252,13.

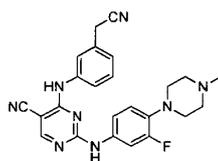
Una mezcla del compuesto **3** del esquema 2 bruto (1,00 g, 3,98 mmoles), Fe (0,89 g, 15,93 mmoles) y NH₄Cl (2,70 g, 39,80 mmoles) en EtOAc/H₂O (20 mL, 1/1) se calentó a 80°C durante 4 h. Después de que la TLC mostró que el material de partida se había consumido completamente, la mezcla de reacción se pasó a través de una capa de celite y los sólidos se lavaron con EtOAc (50 mL). El producto filtrado se evaporó a presión reducida para proporcionar un residuo que se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida sobre alúmina neutra (eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH 99/1 aumentando gradualmente a 80/20) para proporcionar la **anilina B** (0,70 g, 79% de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. **RMN H¹** (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 6,60 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 6,21 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,06 (m, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,67 (d, *J* = 2,0 Hz, 3H), 2,78 (s, 4H), 2,46 - 2,33 (m, 4H), 2,19 (d, *J* = 2,1 Hz, 3H). **EM** [ESI, MH⁺] = 222,16.

45 Preparación de 2-(4-(4-amino-2-metoxifenil)piperazin-1-il)etanol (**anilina C**):



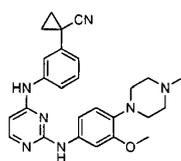
El compuesto del título se sintetizó de manera similar a la **anilina B** utilizando 2-(piperazin-1-il)etanol en la primera etapa. La **anilina c** se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (5,0 g, 34% de rendimiento en 2 etapas). **RMN H¹** (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 6,60 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,22 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,07 (dd, *J* = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 4,73 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,53 (d, *J* = 27,0 Hz, 2H), 2,84 (s, 4H), 2,54 (s, 6H). **EM** [ESI, MH⁺] = 252,17.

Preparación de 2-(4-(4-amino-2-metoxifenil)piperazin-1-il)etanol (**anilina D**):

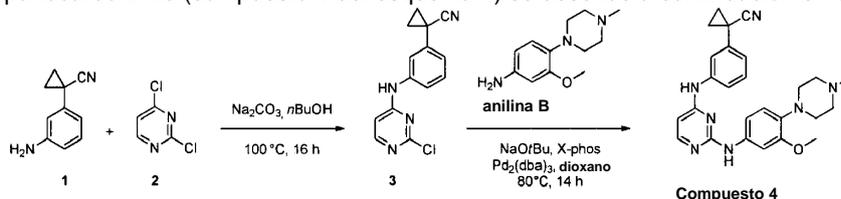


El compuesto del título se sintetizó de manera similar al **Compuesto 1** utilizando 2,4-dicloropirimidin-5-carbonitrilo en la primera etapa de acoplamiento y reduciendo la temperatura de esta etapa a RT. El **Compuesto 3** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (47 mg, 39% de rendimiento en 2 etapas). **EM** [ESI, (M-CH₃+H)⁺] = 429,21.

Preparación de 1-(3-(2-(3-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)ciclopropanocarbonitrilo (Compuesto 4**)**



El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en el esquema 4. La preparación de 1-(3-aminofenil)ciclopropanocarbonitrilo (compuesto 1 del esquema 4) se describe a continuación en el esquema 5.

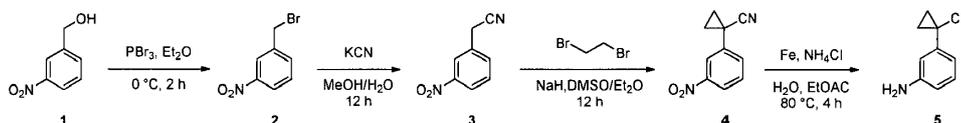


Esquema 4

Una mezcla del compuesto 1 del esquema 4 (400 mg, 2,53 mmoles), el compuesto 2 del esquema 4 (450 mg, 3,03 mmoles) y Na₂CO₃ (536 mg, 5,06 mmoles) en nBuOH (5 mL) se calentó a 100°C durante 16 h en un tubo sellado. Después de que la TLC mostró que el material de partida se había consumido completamente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar un residuo que se trituro con una combinación de EtO y *n*-pentano (20 mL, 1/4) para proporcionar el compuesto 3 del esquema 4 (300 mg, 44% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. **RMN H¹** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,15 (s, 1H), 8,19 (m, 1H), 7,78 - 7,47 (m, 2H), 7,49 - 7,23 (m, 1H), 7,14 - 6,92 (m, 1H), 6,77 (m, 1H), 1,79 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 1,51 (t, *J* = 3,9 Hz, 2H). **EM** [ESI, MH⁺] = 271,05.

El compuesto 3 del esquema 4 (150 mg, 0,55 mmoles) y la **anilina B** (200 mg, 0,83 mmoles) se disolvieron en dioxano anhidro (10 mL). A esta mezcla se le añadieron *t*-BuONa (160 mg, 1,66 mmoles), X-PHOS (64 mg, 0,11 mmoles) y Pd₂(dba)₃ (50 mg, 0,05 mmoles, 5% en moles) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 14 h. Después de que la TLC mostró que el material de partida se había consumido completamente, la mezcla se sofocó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, a continuación se filtró, se concentró para proporcionar un residuo que se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar el **Compuesto 4** (70 mg, 28% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. **RMN H¹** (400 MHz, CDCl₃): δ 8,07 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,40 - 7,27 (m, 2H), 7,16 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,94 - 6,86 (m, 2H), 6,58 (s, 1H), 6,13 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,07 (s, 4H), 2,63 (s, 4H), 2,36 (s, 3H), 1,72 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 1,38 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H). **EM** [ESI, MH⁺] = 456,20.

1-(3-Aminofenil)ciclopropanocarbonitrilo (compuesto 1 del esquema 4) se sintetizó como se muestra en el esquema 5.



Esquema 5

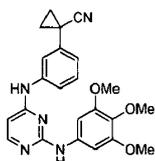
Se añadió gota a gota PBr_3 (38,9 g, 270,7 mmoles) a una solución fría (0°C) del compuesto **1** del esquema **5** (55,0 g, 359,4 mmoles) en Et_2O (500 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 0°C. Después de que la TLC mostró que el material de partida se había consumido completamente, la mezcla se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con Et_2O (2 x 200 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto **2** del esquema **5** (55,0 g, rendimiento del 71%) en forma de un sólido de color blanquecino que se utilizó sin purificación adicional. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ 8,27 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,17 (dd, $J = 8,6, 2,0$ Hz, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,55 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,54 (s, 2H). **EM** [ESI, MH^+] = 215,96.

A una solución del compuesto **2** del esquema **5** (55,0 g, 254,6 mmoles) en MeOH/agua (250 mL, 4/1) se le añadió KCN (21,5 g, 331,0 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Después de que la TLC mostró que el material de partida se había consumido completamente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (200 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar un residuo que se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo/EtOAc 100/0 aumentando gradualmente a 40/60) para proporcionar el compuesto **3** del esquema **5** (38,0 g, 91% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ 8,31 - 8,12 (m, 2H), 7,78 - 7,69 (m, 1H), 7,68 - 7,51 (m, 1H), 3,91 (s, 2H). **EM** [ESI, MH^+] = 163,05.

Se añadió gota a gota una mezcla del compuesto **3** del esquema **5** (20,00 g, 123,0 mmoles) y 1,2-dibromoetano (23,08 g, 123,0 mmoles) en DMSO/ Et_2O (60 mL, 1/2) a una solución de NaH (5,41 g, 271,4 mmoles) en DMSO (20 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de que la TLC mostró que el material de partida se había consumido completamente, la mezcla de reacción se sofocó con $i\text{PrOH}$ (20 mL) seguido de agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar un residuo que se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo/EtOAc 100/0 aumentando gradualmente a 80/20) para proporcionar el compuesto **4** del esquema **5** (13,0 g, 56% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ 8,22 - 8,13 (m, 1H), 8,05 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,57 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 1,88 (d, $J = 2,7$ Hz, 2H), 1,54 - 1,50 (m, 2H). **EM** [ESI, MH^+] = 189,04.

Una mezcla del compuesto **4** del esquema **5** (10,0 g, 52,6 mmoles), polvo de Zn (13,7 g, 210,5 mmoles) y NH_4Cl (28,1 g, 526,3 mmoles) en EtOAc/ H_2O (60 mL, 1/1) se calentó a 80°C durante 4 h. Después de que la TLC mostró que el material de partida se había consumido completamente, la mezcla de reacción se pasó a través de una capa de celite y los sólidos se lavaron con EtOAc (200 mL). El producto filtrado se evaporó para proporcionar un residuo que se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida en alúmina neutra (eluyendo con éter de petróleo/EtOAc 100/0 aumentando gradualmente hasta 70/30) para proporcionar el compuesto **5** del esquema **5** (6,0 g, rendimiento del 71%) en forma de un líquido de color pardo. **RMN ^1H** (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 6,99 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,57 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,47 (dd, $J = 8,0, 2,1$ Hz, 1H), 6,39 - 6,34 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,36 (q, $J = 4,7$ Hz, 2H). **EM** [ESI, MH^+] = 159,09

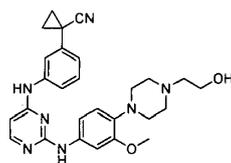
Preparación de 1-(3-(2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)ciclopropanocarbonitrilo (**Compuesto 5**)



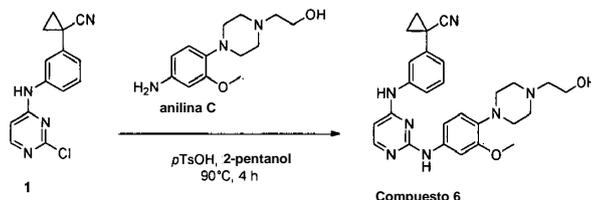
El compuesto del título se sintetizó de manera similar al **Compuesto 4** utilizando 3,4,5-trimetoxianilina en la etapa de acoplamiento final.

El compuesto **3** del esquema **4** (120 mg, 0,440 mmoles) y 3,4,5-trimetoxianilina (122 mg, 0,660 mmoles) se disolvieron en dioxano anhidro (10 mL). A esta mezcla se le añadieron $t\text{-BuONa}$ (126 mg, 1,320 mmoles), X-PHOS (50 mg, 0,088 mmoles) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (40 mg, 0,044 mmoles, 10% en moles) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 14 h. Después de que la TLC mostró que el material de partida se había consumido completamente, la mezcla se sofocó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, a continuación se filtró y se concentró para proporcionar un residuo que se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar el **Compuesto 5** (120 mg, 66% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ 8,09 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,44 - 7,28 (m, 2H), 7,03 - 6,88 (m, 2H), 6,85 (s, 2H), 6,56 (s, 1H), 6,15 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 3,82 (d, $J = 7,9$ Hz, 9H), 1,74 (d, $J = 5,1$ Hz, 2H), 1,39 (d, $J = 5,0$ Hz, 2H). **EM** [ESI, MH^+] = 418,15.

Preparación de 1-(3-(2-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-3-metoxifenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)ciclopropanocarbonitrilo (**Compuesto 6**)



El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en el esquema 6.



5

Esquema 6

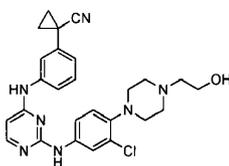
Una mezcla del compuesto **1** del esquema **6** (2,0 g, 7,38 mmoles), la **anilina C** (2,2 g, 8,56 mmoles) y *p*TsOH (1,2 g, 7,38 mmoles) se calentó en 2-pentanol (40 mL) a 90°C durante 4 h. Después de que la TLC mostró que el material de partida se había consumido completamente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL), se neutralizó con NaHCO₃ acuoso (pH 8) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar un residuo que se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida en alúmina neutra (eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH 100/0 aumentando gradualmente a 90/10) para proporcionar el **Compuesto 6** (1,3 g, 36% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. **RMN H¹** (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,94 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,40 (t, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,32 - 7,19 (m, 3H), 6,91 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,18 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,40 (s, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 2,91 (s, 4H), 2,46 (s, 4H), 1,70 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 1,42 (d, *J* = 4,7 Hz, 2H). **EM** [ESI, MH⁺] = 486,25.

10

15

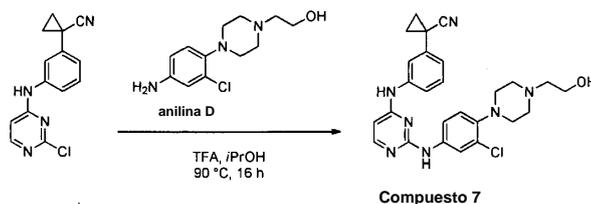
Preparación de 1-(3-((2-((3-cloro-4-(4-(2-hidroxiethyl)amino)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)cyclopropanocarbonitrilo (Compuesto 7)

20



El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en el esquema 7.

25



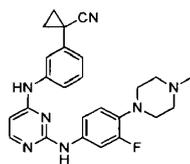
Esquema 7

Una mezcla del compuesto **1** del esquema **7** (50,0 mg, 0,185 mmoles), la **anilina D** (47,3 mg, 0,185 mmoles) y TFA (0,5 mL) en *i*PrOH (10 mL) se calentó a 90°C durante 16 h. Después de que la TLC mostró que el material de partida se había consumido completamente, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el **Compuesto 7** (7,6 mg, 22% de rendimiento). **RMN H¹** (400 MHz, CD₃OD): δ 8,31 (s, 2H), 7,95 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,46 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,24 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,92 (t, 2H), 3,45 (s, 4H), 3,28 (m, 6H), 1,67 - 1,64 (m, 2H), 1,42 - 1,38 (m, 2H). **MS**[ESI, MH⁺] = 490,2.

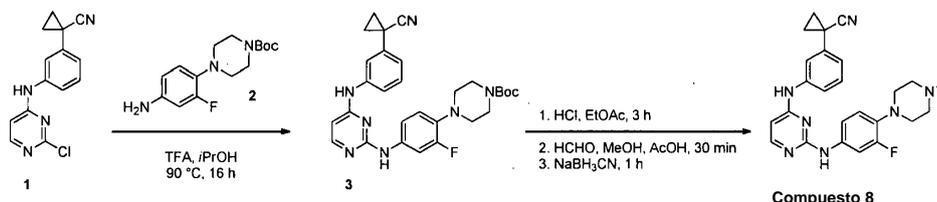
30

35

Preparación de 1-(3-((2-((3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil)ciclopropanocarbonitrilo (Compuesto 8)



El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en el esquema 8.



5

Esquema 8

Una mezcla del compuesto **1** del esquema **8** (50,0 mg, 0,185 mmoles), el compuesto **2** del esquema **8** (54,6 mg, 0,185 mmoles) y TFA (0,5 mL) en *i*PrOH (10 mL) se calentó a 90°C durante 16 h. Después de que la LCEM mostró que la reacción se había completado, el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el compuesto **3** del esquema **8** bruto (100 mg) que se utilizó sin purificación adicional. **EM** [ESI, MH^+] = 530,0.

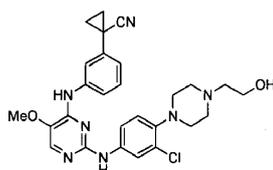
10

A una solución del compuesto **3** del esquema **8** (100,0 mg, 0,19 mmoles) en EtOAc (5 mL) se le añadió HCl en EtOAc (10%, 5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de que LCEM mostró que se había completado la reacción, el disolvente se evaporó, el residuo se disolvió en MeOH (5 mL) y se añadieron HCHO (5,7 mg, 0,19 mmoles) y AcOH (0,05 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después de lo cual se añadió $NaBH_3CN$ (15,7 mg, 0,25 mmoles) y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 1 h. Después de que la LCEM mostró que la reacción se había completado, el disolvente se evaporó para proporcionar un residuo que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el **Compuesto 8** (7,9 mg, 18% de rendimiento). **RMN H^1** (400 MHz, CD_3OD): δ ppm: 8,30 (s, 2H), 7,95 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,63 - 7,57 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,24 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,05 - 6,98 (m, 2H), 6,23 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,30 (m, 8H), 2,87 (s, 3H), 1,68 - 1,64 (m, 2H), 1,43 - 1,39 (m, 2H). **EM** [ESI, MH^+] = 444,2

20

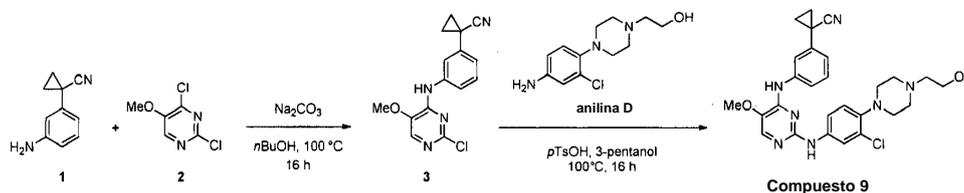
Preparación de 1-(3-(2-(3-cloro-4-(4-(2-hidroxiethyl)piperazin-1-il)fenilamino)-5-metoxipirimidin-4-ilamino)fenil)ciclopropanocarbonitrilo (**Compuesto 9**)

25



El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en el esquema 9.

30



Esquema 9

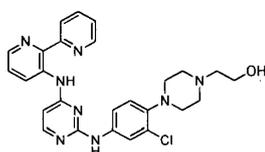
Una mezcla del compuesto **1** del esquema **9** (400 mg, 2,53 mmoles), el compuesto **2** del esquema **9** (678 mg, 3,79 mmoles) y Na_2CO_3 (804 mg, 7,59 mmoles) en *n*BuOH (10 mL) se calentó a 100°C durante 16 h en un tubo sellado. Después de que la TLC mostró que el material de partida se había consumido completamente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar un residuo que se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida en alúmina neutra (eluyendo con éter de petróleo/EtOAc 100/0 aumentando gradualmente a 60/40) para proporcionar el compuesto **3** del esquema **9** (180 mg, 27% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. **RMN H^1**

40

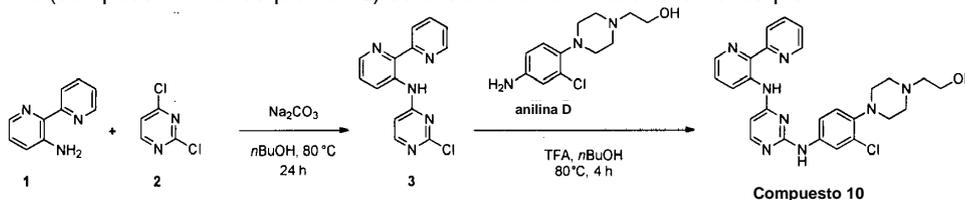
(400 MHz, CD₃OD): δ 8,96 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,72 - 8,63 (m, 1H), 8,51 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,28 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,95 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,28 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,15 (s, 4H), 2,93 (s, 4H), 2,56 (d, J = 8,0 Hz, 6H). **EM** [ESI, MH⁺] = 301,05.

5 Una mezcla del compuesto **3** del esquema **9** (180 mg, 0,59 mmoles), la **anilina D** (183 mg, 0,72 mmoles) y *p*TsOH (100 mg, 0,59 mmoles) se calentó en 3-pentanol (10 mL) a 100°C durante 16 h. Después de que la TLC mostró que el material de partida se había consumido completamente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL), se neutralizó con NaHCO₃ acuoso (pH 8) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar un residuo que se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida en alúmina neutra (eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH 100/0 aumentando gradualmente a 90/10) para proporcionar el **Compuesto 9** (100 mg, 32% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. **RMN H¹** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,96 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 7,54 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,34 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,05 - 6,97 (m, 2H), 4,41 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,52 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,89 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 2,56 (s, 4H), 2,44 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 1,72 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 1,58 - 1,30 (m, 2H). **EM** [ESI, MH⁺] = 520,12.

Preparación de 2-(4-(4-(2,2'-bipiridin-3-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-clorofenil)piperazin-1-il)etanol
(Compuesto 10)



20 El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en el esquema **10**. La preparación de 2,2'-bipiridin-3-amina (compuesto **1** del esquema **10**) se describe a continuación en el esquema **11**.

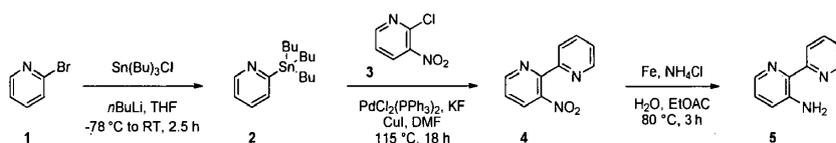


Esquema 10

25 Una mezcla del compuesto **1** del esquema **10** (400 mg, 2,33 mmoles), el compuesto **2** del esquema **10** (410 mg, 2,80 mmoles) y Na₂CO₃ (500 mg, 4,68 mmoles) se calentó en *n*BuOH (5 mL) a 80°C durante 24 h en un tubo sellado. Después de que la TLC mostró que el material de partida se había consumido completamente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar un residuo que se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida en alúmina neutra (eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH 100/0 aumentando gradualmente a 80/20) para proporcionar el compuesto **3** del esquema **10** (320 mg, 48% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. **RMN H¹** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,16 (s, 1H), 8,86 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 8,82 - 8,76 (m, 1H), 8,53 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,48 - 8,40 (m, 1H), 8,29 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,65 - 7,49 (m, 2H), 7,13 (d, J = 5,9 Hz, 1H). **EM** [ESI, MH⁺] = 284,07.

30 Una mezcla del compuesto **3** del esquema **10** (150 mg, 0,53 mmoles), la **anilina D** (148 mg, 0,58 mmoles) y TFA (2 mL) en *n*BuOH (5 mL) se calentó a 80°C durante 4 h. Después de que la TLC mostró que el material de partida se había consumido completamente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL), se neutralizó con NaHCO₃ acuoso (pH 8) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar un residuo que se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida en alúmina neutra (eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH = 100/0 aumentando gradualmente a 90/10) para proporcionar el **Compuesto 10** (50 mg, 19% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. **RMN H¹** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,88 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,88 - 8,73 (m, 1H), 8,58 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,37 (dd, J = 4,4, 1,5 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,09 - 8,00 (m, 1H), 7,95 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,61 - 7,38 (m, 3H), 7,11 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,43 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 3,53 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 2,93 (s, 4H), 2,58 (s, 4H), 2,47 (d, J = 9,4 Hz, 2H). **EM** [ESI, MH⁺] = 503,10.

50 **La 2,2'-bipiridin-3-amina (compuesto 1 del esquema 10) se sintetizó como se muestra en el esquema 11.**



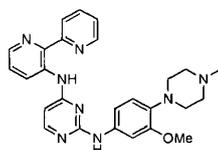
Esquema 11

Se añadió *n*BuLi (1,6 M en hexano, 7,9 mL, 12,7 mmoles) a una solución fría (-78°C) del compuesto **1** del esquema **11** (2,00 g, 12,7 mmoles) en THF seco (20 mL). Después de 30 minutos de agitación, se añadió gota a gota cloruro de tributilestaño (4,14 g, 12,7 mmoles) y la solución resultante se agitó durante 1 h a -78°C, tiempo después de lo cual se dejó que se templara a TA y se agitó durante 1 h adicional. Después de que la TLC mostró que el material de partida se había consumido completamente, la mezcla de reacción se sofocó con NH₄Cl acuoso (20 mL) y se extrajo con Et₂O (50 mL) a continuación se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar un residuo que se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida en alúmina neutra (eluyendo con éter de petróleo/EtOAc 100/0 aumentando gradualmente hasta 80/20) para proporcionar el compuesto **2** del esquema **11** (3,20 g, 68% de rendimiento) en forma de un líquido de color pardo. **RMN H¹** (400 MHz, CDCl₃): δ 8,73 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,40 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,16 - 7,04 (m, 1H), 1,56 (t, *J* = 7,7 Hz, 6H), 1,33 (d, *J* = 7,3 Hz, 6H), 1,18 - 1,08 (m, 6H), 0,88 (t, *J* = 7,3 Hz, 9H). **EM** [ESI, MH⁺] = 370,12.

Se añadió PdCl₂(PPh₃)₃ (27 mg, 0,04 mmoles) a una solución agitada desgasificada del compuesto **2** del esquema **11** (1,56 g, 4,23 mmoles), el compuesto **3** del esquema **11** (600 mg, 3,84 mmoles) y Cul (7,3 mg, 0,038 mmoles) en DMF seco (20 mL) y la mezcla resultante se calentó a 115°C durante 18 h en un tubo sellado. Después de que la TLC mostró que el material de partida se había consumido completamente, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se sofocó con KF acuoso 1 N (6 mL) y se agitó durante 30 minutos. Los sólidos se eliminaron mediante filtración sobre una capa de Celite y se lavaron con Et₂O (20 mL). El producto filtrado se concentró para proporcionar un residuo que se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida en alúmina neutra (eluyendo con éter de petróleo/EtOAc 100/0 aumentando gradualmente hasta 50/50) para proporcionar el compuesto **4** del esquema **11** (400 mg, 52% de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. **RMN H¹** (400 MHz, CDCl₃): δ 8,84 (m, 1H), 8,70 - 8,52 (m, 1H), 8,08 (m, 2H), 7,89 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,37 (m, 1H). **EM** [ESI, MH⁺] = 202,06.

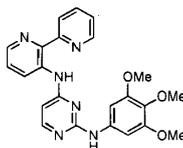
El compuesto **4** del esquema **11** (400 mg, 1,99 mmoles), Fe (445 mg, 7,96 mmoles) y NH₄Cl (1,06 g, 19,90 mmoles) se disolvieron en EtOAc/agua (20 mL, 1/1) y se agitó a 80°C durante 3 h. Después de que la TLC mostró que el material de partida se había consumido completamente, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una capa de celite. Los sólidos se lavaron con EtOAc (20 mL) y el producto filtrado se concentró para proporcionar un residuo que se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida en alúmina neutra (eluyendo con éter de petróleo/EtOAc 100/0 aumentando gradualmente a 0/100) para proporcionar el compuesto **5** del esquema **11** (260 mg, 77% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. **RMN H¹** (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,65 - 8,58 (m, 1H), 8,44 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 3,9 Hz, 2H), 7,40 - 7,28 (m, 1H), 7,23 (s, 2H), 7,15 (m, 2H). **EM** [ESI, MH⁺] = 172,08.

Preparación de N⁴-(2,2'-bipiridin-3-il)-N²-(3-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina (Compuesto 11)



El compuesto del título se sintetizó de manera similar al **Compuesto 10** utilizando 3-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en la etapa de acoplamiento final.

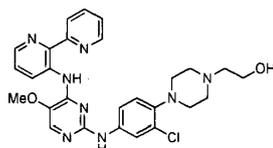
Una mezcla del compuesto **3** del esquema **10** (150 mg, 0,543 mmoles), la **anilina B** (160 mg, 0,630 mmoles) y TFA (1,5 mL) en *n*BuOH (5 mL) se calentó a 80°C durante 12 h. Después de que la TLC mostró que el material de partida se había consumido completamente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL), se neutralizó con NaHCO₃ acuoso (pH 8) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar un residuo que se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida en alúmina neutra (eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH 100/0 aumentando gradualmente a 90/10) para proporcionar el **Compuesto 11** (60 mg, 24% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. **RMN H¹** (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,87 (s, 1H), 9,24 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,79 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 8,58 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,36 (dd, *J* = 4,4, 1,6 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,04 - 8,08 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,40 - 7,30 (m, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,98 (m, 4H), 2,67 - 2,55 (m, 4H), 2,36 (s, 3H). **EM** [ESI, MH⁺] = 470,25.

Preparación de N⁴-(2,2'-bipiridin-3-il)-N²-(3,4,5-trimetoxifenil)pirimidin-2,4-diamina (Compuesto 12)

- 5 El compuesto del título se sintetizó de manera similar a **Compuesto 10** utilizando 3,4,5-trimetoxianilina en la etapa de acoplamiento final.

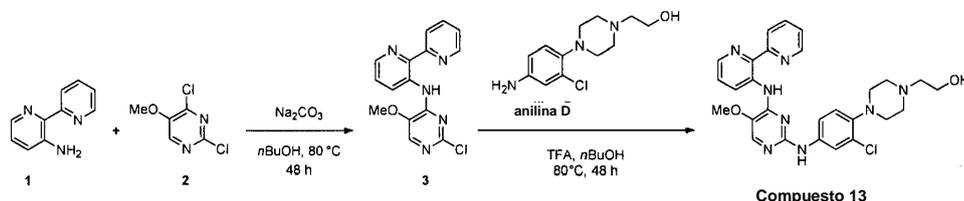
Una mezcla del compuesto **3** del esquema **10** (150 mg, 0,53 mmoles), 3,4,5-trimetoxianilina (116 mg, 0,630 mmoles) y TFA (1 mL) en *n*BuOH (5 mL) se calentó a 80°C durante 4 h. Después de que la TLC mostró que el material de partida se había consumido completamente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL), se neutralizó con NaHCO₃ acuoso (pH 8) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar un residuo que se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida en alúmina neutra (eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH 100/0 aumentando gradualmente a 90/10) para proporcionar el **Compuesto 12** (50 mg, 22% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. **RMN H¹** (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,91 (s, 1H), 9,25 (d, *J* = 12,3 Hz, 2H), 8,79 (dd, *J* = 4,9, 1,8 Hz, 1H), 8,58 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,36 (dd, *J* = 4,4, 1,6 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,40 (dd, *J* = 8,6, 4,4 Hz, 1H), 7,13 (s, 2H), 6,49 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 3,72 (s, 6H), 3,63 (s, 3H). **EM** [ESI, MH⁺] = 430,18.

20 **Preparación de 2-(4-(4-(4-(2,2'-bipiridin-3-ilamino)-5-metoxipirimidin-2-ilamino)-2-clorofenil)piperazin-1-il)etanol (Compuesto 13)**



El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en el esquema **12**.

25

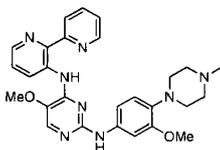


Scheme 12

Una mezcla del compuesto **1** del esquema **12** (400 mg, 2,33 mmoles), el compuesto **2** del esquema **12** (502 mg, 2,80 mmoles) y Na₂CO₃ (493 mg, 4,66 mmoles) en *n*BuOH (5 mL) se calentó a 80°C durante 48 h en un tubo sellado. Después de que la TLC mostró que el material de partida se había consumido completamente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar un residuo que se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida en alúmina neutra (eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH 100/0 aumentando gradualmente a 80/20) para proporcionar el compuesto **3** del esquema **12** (200 mg, 27% de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. **RMN H¹** (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,95 (s, 1H), 9,20 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,79 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 8,60 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,43 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 7,57 (dd, *J* = 8,0, 4,6 Hz, 2H), 4,10 (s, 3H). **EM** [ESI, MH⁺] = 314,08.

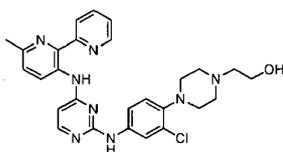
Una mezcla del compuesto **3** del esquema **12** (200 mg, 0,63 mmoles), la **anilina D** (178 mg, 0,70 mmoles) y TFA (2 mL) en *n*BuOH (5 mL) se calentó a 80°C durante 48 h. Después de que la TLC mostró que el material de partida se había consumido completamente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL), se neutralizó con NaHCO₃ acuoso (pH 8) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar un residuo que se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida en alúmina neutra (eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH 100/0 aumentando gradualmente a 90/10) para proporcionar el **Compuesto 13** (100 mg, 30% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. **RMN H¹** (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,48 (s, 1H), 9,48 (m, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,95 - 8,65 (m, 1H), 8,70 - 8,48 (m, 1H), 8,38 (m, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,99 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,10 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,43 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,53 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,92 (t, *J* = 4,5 Hz, 4H), 2,56 (d, *J* = 15,6 Hz, 4H), 2,45 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H). **EM** [ESI, MH⁺] = 533,21.

45

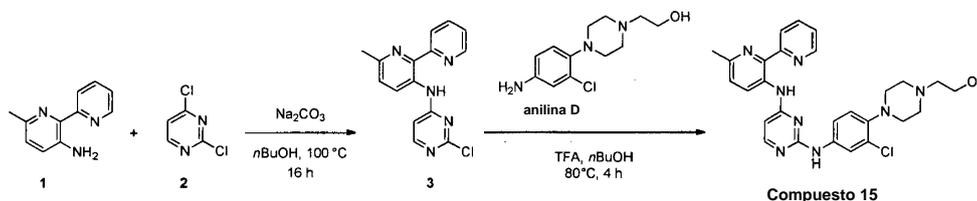
Preparación de N⁴-([2,2'-bipiridin]-3-il)-5-metoxi-N²-(3-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina (Compuesto 14)

5 El compuesto del título se sintetizó de manera similar al **Compuesto 13** utilizando la **anilina B** en la etapa de acoplamiento final.

10 Una mezcla del compuesto **3** del esquema **12** (130 mg, 0,41 mmoles), la **anilina B** (125 mg, 0,49 mmoles) y TFA (1,5 mL) en *n*BuOH (5 mL) se calentó a 80°C durante 12 h. Después de que la TLC mostró que el material de partida se había consumido completamente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL), se neutralizó con NaHCO₃ acuoso (pH 8) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar un residuo que se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida en alúmina neutra (eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH = 100/0 aumentando gradualmente a 90/10) para proporcionar el **Compuesto 14** (40 mg, 20% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. **RMN H¹** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,45 (s, 1H), 9,61 - 9,47 (m, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,82 - 8,71 (m, 1H), 8,60 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,37 (m, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,34 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 6,81 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 2,92 (s, 4H), 2,46 (s, 4H), 2,22 (s, 3H). **EM** [ESI, MH⁺] = 499,13.

Preparación de 2-(4-(2-cloro-4-(4-(6-metil-2,2'-bipiridin-3-ilamino)pirimidin-2-ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanol (Compuesto 15)

25 El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en el esquema **13**. La preparación de 6-metil-2,2'-bipiridin-3-amina (compuesto **1** del esquema **13**) se describe a continuación.

**Esquema 13**

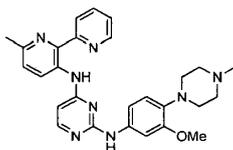
30 Una mezcla del compuesto **1** del esquema **13** (400 mg, 2,18 mmoles), el compuesto **2** del esquema **13** (488 mg, 3,27 mmoles) y Na₂CO₃ (462 mg, 4,36 mmoles) en *n* BuOH (10 mL) se calentó a 100°C durante 16 h en un tubo sellado. Después de que la TLC mostró que el material de partida se había consumido completamente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar un residuo que se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida en alúmina neutra (eluyendo con éter de petróleo/EtOAc 100/0 aumentando gradualmente a 60/40) para proporcionar el compuesto **3** del esquema **13** (230 mg, 35% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. **RMN H¹** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,88 (s, 1H), 8,75 (m, 1H), 8,69 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,49 (m, 1H), 8,24 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 2,54 (s, 3H). **EM** [ESI, MH⁺] = 298,08.

40 Una mezcla del compuesto **3** del esquema **13** (200 mg, 0,67 mmoles), la **anilina D** (188 mg, 0,74 mmoles) y TFA (2 mL) en *n*BuOH (5 mL) se calentó a 80°C durante 4 h. Después de que la TLC mostró que el material de partida se había consumido completamente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL), se neutralizó con NaHCO₃ acuoso (pH 8) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar un residuo que se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida en alúmina neutra (eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH 100/0 aumentando gradualmente a 90/10) para proporcionar el **Compuesto 15** (50 mg, 15% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. **RMN H¹** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,62 (s, 1H), 9,35 (s,

1H), 8,97 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,77 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 8,55 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 8,04 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,32 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,45 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 4,44 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 3,54 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,93 (s, 4H), 2,56 (d, $J = 16,1$ Hz, 7H), 2,46 (t, $J = 9,0$ Hz, 2H). **EM** [ESI, MH^+] = 517,08.

La 6-metil-2,2'-bipiridin-3-amina (compuesto **1** del esquema **13**) se sintetizó de manera similar al compuesto **5** del esquema **11** utilizando 2-cloro-6-metil-3-nitropiridina en la segunda etapa y se aisló en forma de un sólido de color pardo (700 mg, 32% de rendimiento en 2 etapas a partir del compuesto **2** del esquema **11**). **RMN H^1** (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,76 - 8,66 (m, 1H), 8,65 - 8,55 (m, 1H), 8,44 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,40 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,99 - 7,92 (m, 1H), 7,92 - 7,86 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,35 - 7,27 (m, 1H), 7,11 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,05 (s, 2H), 7,01 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 2,38 (s, 3H). **EM** [ESI, MH^+] = 186,09.

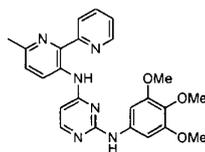
Preparación de N^2 -(3-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)- N^4 -(6-metil-2,2'-bipiridin-3-il)pirimidin-2,4-diamina (Compuesto 16)



El compuesto del título se sintetizó de manera similar al **Compuesto 15** utilizando la **anilina B** en la etapa de acoplamiento final.

Una mezcla del compuesto **3** del esquema **13** (90 mg, 0,30 mmoles), la **anilina B** (114 mg, 0,45 mmoles) y TFA (1 mL) en *n*BuOH (5 mL) se calentó a 80°C durante 12 h. Después de que la TLC mostró que el material de partida se había consumido completamente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL), se neutralizó con $NaHCO_3$ acuoso (pH 8) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar un residuo que se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida en alúmina neutra (eluyendo con $CH_2Cl_2/MeOH$ 100/0 aumentando gradualmente a 90/10) para proporcionar el **Compuesto 16** (35 mg, 24% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. **RMN H^1** (400 MHz, CD_3OD): δ 8,96 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 8,72 - 8,63 (m, 1H), 8,51 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,28 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,95 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,28 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,15 (s, 4H), 2,93 (s, 4H), 2,56 (d, $J = 8,0$ Hz, 6H). **EM** [ESI, MH^+] = 482,01.

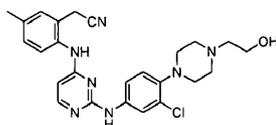
Preparación de N^4 -(6-metil-2,2'-bipiridin-3-il)- N^2 -(3,4,5-trimetoxifenil)pirimidin-2,4-diamina (Compuesto 17)



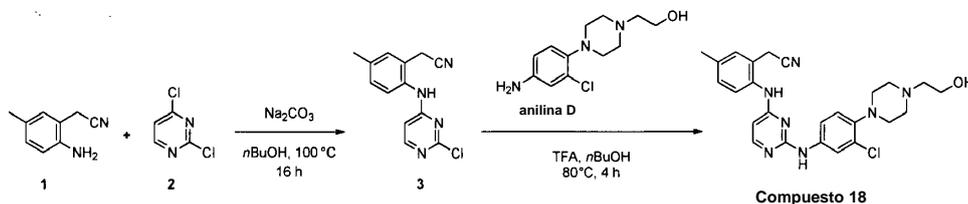
El compuesto del título se sintetizó de manera similar a **Compuesto 15** utilizando 3,4,5-trimetoxianilina en la etapa de acoplamiento final.

Una mezcla del compuesto **3** del esquema **13** (90 mg, 0,30 mmoles), 3,4,5-trimetoxianilina (55 mg, 0,30 mmoles) y TFA (1 mL) en *n*BuOH (5 mL) se calentó a 80°C durante 6 h. Después de que la TLC mostró que el material de partida se había consumido completamente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL), se neutralizó con $NaHCO_3$ acuoso (pH 8) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar un residuo que se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida en alúmina neutra (eluyendo con $CH_2Cl_2/MeOH$ 100/0 aumentando gradualmente a 90/10) para proporcionar el **Compuesto 17** (24 mg, 19% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. **RMN H^1** (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,67 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 9,07 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,81 - 8,68 (m, 1H), 8,56 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 8,07 - 7,98 (m, 1H), 7,58 - 7,44 (m, 1H), 7,26 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,12 (s, 2H), 6,44 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 3,71 (s, 6H), 3,63 (s, 3H), 2,54 (s, 3H). **EM** [ESI, MH^+] = 445,12.

Preparación de 2-(2-(2-(3-cloro-4-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)-5-metilfenil)acetónitrilo (Compuesto 18)



El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en el esquema 14. La preparación de 2-(2-amino-5-metilfenil)acetonitrilo (compuesto 1 del esquema 14) se describe en el esquema 15 a continuación.

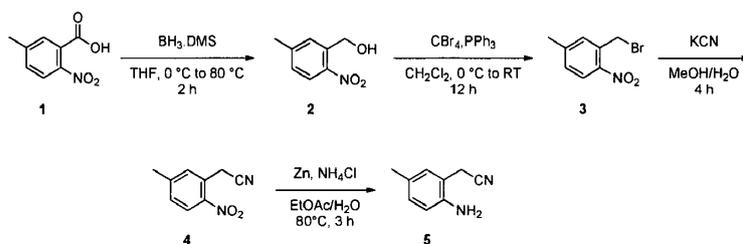


Esquema 14

Una mezcla del compuesto 1 del esquema 14 (420 mg, 2,87 mmoles), el compuesto 2 del esquema 14 (640 mg, 4,31 mmoles) y Na_2CO_3 (608 mg, 5,74 mmoles) en BuOH (10 mL) se calentó a 100°C durante 48 h en un tubo sellado. Después de que la TLC mostró que el material de partida se había consumido completamente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar un residuo que se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida en alúmina neutra (eluyendo con éter de petróleo/EtOAc 100/0 aumentando gradualmente a 60/40) para proporcionar el compuesto 3 del esquema 14 (200 mg, 27% de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. **RMN ^1H** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,62 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,47 - 7,00 (m, 3H), 6,53 (s, 1H), 3,90 (s, 2H), 2,34 (s, 3H). **EM** [ESI, MH^+] = 259,07

Una mezcla del compuesto 3 del esquema 14 (180 mg, 0,69 mmoles), la anilina D (195 mg, 0,76 mmoles) y TFA (2 mL) en nBuOH (8 mL) se calentó a 80°C durante 6 h. Después de que la TLC mostró que el material de partida se había consumido completamente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL), se neutralizó con NaHCO_3 acuoso (pH 8) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar un residuo que se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar el **Compuesto 18** (50 mg, 15% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. **RMN ^1H** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,07 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,50 - 7,36 (m, 1H), 7,30 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,20 (m, 1H), 6,94 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,10 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,52 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,50 (d, $J = 1,7$ Hz, 6H), 2,35 (s, 3H). **EM** [ESI, MH^+] = 478,10.

El 2-(2-amino-5-metilfenil)acetonitrilo (compuesto 1 del esquema 14) se sintetizó como se muestra en el esquema 15.



Esquema 15

A una solución agitada en frío (0°C) del compuesto 1 del esquema 15 (5,0 g, 27,6 mmoles) en THF seco (20 mL) se le añadió BH_3DMS (1 M en THF, 110 mL, 110,0 mmoles) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 2 h. Después de que la TLC mostró que el material de partida se había consumido completamente, la mezcla de reacción se diluyó con agua con hielo (30 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar un residuo que se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo/EtOAc 100/0 aumentando gradualmente hasta 30/70) para proporcionar el compuesto 2 del esquema 15 (3,5 g, 76% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. **RMN ^1H** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,97 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,37 - 7,14 (m, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,81 (s, 2H), 2,43 (s, 3H). **EM** [ESI, MH^+] = 168,06.

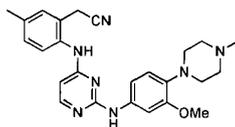
A una solución agitada en frío (0°C) del compuesto 2 del esquema 15 (1,0 g, 5,98 mmoles) en CH_2Cl_2 seco (10 mL) se le añadieron PPh_3 (2,5 g, 9,76 mmoles) y CBr_4 (3,2 g, 9,76 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Después de que la TLC mostró que el material de partida se había consumido completamente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo que se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo/EtOAc 100/0 aumentando gradualmente hasta 60/40) para proporcionar el compuesto 3 del esquema 16 (900 mg, 69% de rendimiento) en

forma de un líquido de color pardo. **RMN H¹** (400 MHz, CDCl₃): δ 7,99 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 2,45 (s, 3H). **EM** [ESI, MH⁺] = 229,98,.

5 A una solución del compuesto **3** del esquema. **15** (900 mg, 3,9 mmoles) en MeOH/agua (8 mL, 3/1) se le añadió KCN (330 mg, 5,1 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después de que la TLC mostró que el material de partida se había consumido completamente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar un residuo que se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo/EtOAc 100/0 aumentando gradualmente a 40/60) para proporcionar el compuesto **4** del esquema **15** (350 mg, 51% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. **RMN H¹** (400 MHz, CDCl₃): δ 8,13 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,62 - 7,46 (m, 1H), 7,41 - 7,30 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 2,50 (s, 3H). **EM** [ESI, MH⁺] = 177,06.

15 Una mezcla del compuesto **4** del esquema **15** (350 mg, 1,98 mmoles), polvo de Zn (297 mg, 4,54 mmoles) y NH₄Cl (607 g, 11.36 mmoles) en EtOAc/H₂O (10 mL, 1/1) se calentó a 80°C durante 3 h. Después de que la TLC mostró que el material de partida se había consumido completamente, la mezcla de reacción se pasó a través de una capa de celite y los sólidos se lavaron con EtOAc. El producto filtrado se evaporó a presión reducida para proporcionar un residuo que se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo/EtOAc 100/0 aumentando gradualmente a 60/40) para proporcionar el compuesto **5** del esquema **15** (220 mg, 76% de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. **RMN H¹** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 6,91 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,84 (dd, *J* = 8,1, 2,1 Hz, 1H), 6,59 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,93 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 2,15 (s, 3H). **EM** [ESI, MH⁺] = 147,09.

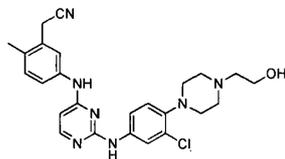
25 **Preparación de 2-(2-(2-(3-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)-5-metilfenil)acetónitrilo (Compuesto 19)**



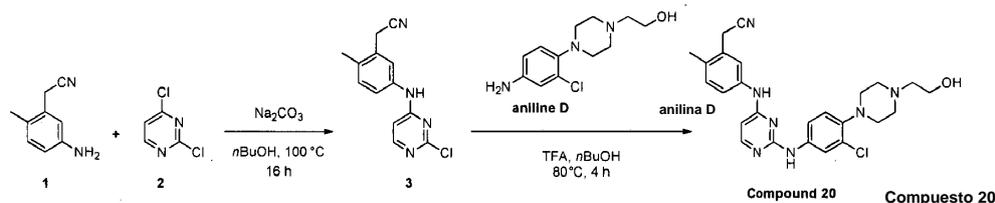
El compuesto del título se sintetizó de manera similar al **Compuesto 18** utilizando la **anilina B** en la etapa de acoplamiento final.

30 Una mezcla del compuesto **3** del esquema **14** (170 mg, 0,65 mmoles), la **anilina B** (125 mg, 0,78 mmoles) y TFA (1 mL) en nBuOH (5 mL) se calentó a 80°C durante 3 h. Después de que la TLC mostró que el material de partida se había consumido completamente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL), se neutralizó con NaHCO₃ acuoso (pH 8) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar un residuo que se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida en alúmina neutra (eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH 100/0 aumentando gradualmente a 90/10) para proporcionar el **Compuesto 19** (25 mg, 9% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. **RMN H¹** (400 MHz, CDCl₃): δ 8,00 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,19 (dd, *J* = 8,2, 1,8 Hz, 3H), 6,98 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,92 - 6,79 (m, 2H), 6,28 (s, 1H), 5,80 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 3,11 (s, 4H), 2,72 (s, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,41 (s, 3H). **EM** [ESI, MH⁺] = 444,12.

40 **Preparación de 2-(2-(2-(3-cloro-4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)-5-metilfenil)acetónitrilo (Compuesto 20)**



45 El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en el esquema **16**. La preparación de 2-(5-amino-2-metilfenil)acetónitrilo (compuesto **1** del esquema **16**) se describe a continuación.



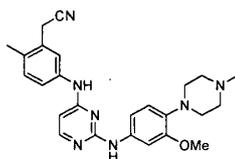
Esquema 16

Una mezcla del compuesto **1** del esquema **16** (700 mg, 4,79 mmoles), el compuesto **2** del esquema **16** (851 mg, 5,75 mmoles) y Na_2CO_3 (952 mg, 8,98 mmoles) en *n*BuOH (5 mL) se calentó a 80°C durante 48 h en un tubo sellado. Después de que la TLC mostró que el material de partida se había consumido completamente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar un residuo que se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida en alúmina neutra (eluyendo con éter de petróleo/EtOAc 100/0 aumentando gradualmente a 70/30) para proporcionar el compuesto **3** del esquema **16** (350 mg, 47% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. **RMN ^1H** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,06 (s, 1H), 8,15 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,52 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 4,01 (s, 2H), 2,25 (s, 3H). **EM** [ESI, MH^+] = 259,07.

Una mezcla del compuesto **3** del esquema **16** (200 mg, 0,77 mmoles), la **anilina D** (237 mg, 0,93 mmoles) y TFA (2 mL) en *n*BuOH (10 mL) se calentó a 80°C durante 4 h. Después de que la TLC mostró que el material de partida se había consumido completamente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL), se neutralizó con NaHCO_3 acuoso (pH 8) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar un residuo que se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida en alúmina neutra (eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100/0 aumentando gradualmente a 90/10) para proporcionar el **Compuesto 20** (66 mg, 18% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. **RMN ^1H** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,42 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,59 - 7,51 (m, 2H), 7,18 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,21 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,43 (t, $J = 5,3$ Hz, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,53 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,95 - 2,87 (m, 4H), 2,57 (s, 4H), 2,45 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,26 (s, 3H). **EM** [ESI, MH^+] = 478,12.

El 2-(5-amino-2-metilfenil)acetoniitrilo (compuesto **1** del esquema **16**) se sintetizó de manera similar al compuesto **5** del esquema **15** utilizando ácido 2-metil-5-nitrobenzoico en la primera etapa y se aisló en forma de un sólido de color pardo (700 mg, 25% de rendimiento en cuatro etapas). **RMN ^1H** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 6,91 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,59 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,93 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 2,25 (s, 3H). **EM** [ESI, MH^+] = 147,05.

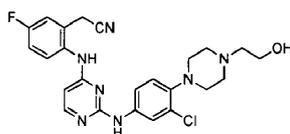
30 Preparación de 2-(5-(2-(3-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)-2-metilfenil)acetoniitrilo (Compuesto 21)



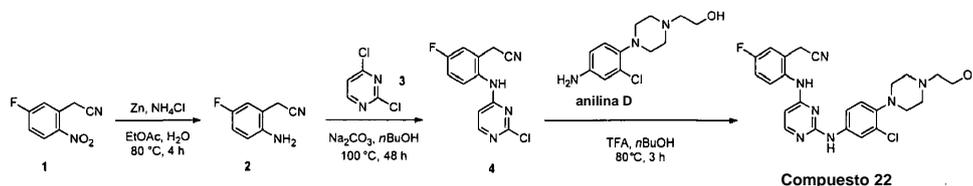
El compuesto del título se sintetizó de manera similar a **Compuesto 20** utilizando la **anilina B** en la etapa de acoplamiento final.

Una mezcla de esquema **15** compuesto **3** (150 mg, 0,58 mmoles), **anilina B** (160 mg, 0,63 mmoles) y TFA (1 mL) en *n*BuOH (5 mL) se calentaron a 80°C durante 4 h. Después de que la TLC mostró que el material de partida se había consumido completamente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL), se neutralizó con NaHCO_3 acuoso (pH 8) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar un residuo que se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida en alúmina neutra (eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100/0 aumentando gradualmente a 90/10) para proporcionar el **Compuesto 21** (20 mg, 8% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ 8,05 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,21 - 7,15 (m, 2H), 7,08 (dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,10 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 3,09 (s, 4H), 2,66 (s, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,32 (s, 3H). **EM** [ESI, MH^+] = 444,12.

50 Preparación de 2-(2-(2-(3-cloro-4-(4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)-5-fluorofenil)acetoniitrilo (Compuesto 22)



El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en el esquema 17



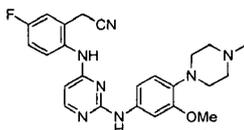
Esquema 17

Una mezcla del compuesto 1 del esquema 17 (0,80 g, 4,45 mmoles), polvo de Zn (1,12 g, 17,77 mmoles) y NH₄Cl (2,40 g, 44,5 mmoles) en EtOAc/H₂O (20 mL, 1/1) se calentó a 80°C durante 4 h. Después de que la TLC mostró que el material de partida se había consumido completamente, la mezcla de reacción se pasó a través de una capa de celite y los sólidos se lavaron con EtOAc. El producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo que se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo/EtOAc 100/0 aumentando gradualmente hasta 60/40) para proporcionar el compuesto 2 del esquema 17 (0,50 g, 72% de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. **RMN H¹** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,00 - 6,86 (m, 2H), 6,68 (m Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,79 (s, 2H). **EM** [ESI, MH⁺] = 151,02.

Una mezcla del compuesto 2 del esquema 17 (500 mg, 3,34 mmoles), el compuesto 3 del esquema 17 (740 mg, 5,00 mmoles) y Na₂CO₃ (708 mg, 6,68 mmoles) en nBuOH (5 mL) se calentó a 100°C durante 48 h en un tubo sellado. Después de que la TLC mostró que el material de partida se había consumido completamente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar un residuo que se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo/EtOAc 100/0 aumentando gradualmente a 50/50) para proporcionar el compuesto 4 del esquema 17 (280 mg, 32% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. **RMN H¹** (400 MHz, CDCl₃): δ 8,16 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,20 - 7,12 (m, 1H), 6,81 - 6,72 (m, 1H), 6,20 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 3,71 (s, 2H). **EM** [ESI, MH⁺] = 263,04.

Una mezcla del compuesto 4 del esquema 17 (200 mg, 0,76 mmoles), la **anilina D** (213 mg, 0,85 mmoles) y TFA (2 mL) en nBuOH (5 mL) se calentó a 80°C durante 3 h. Después de que la TLC mostró que el material de partida se había consumido completamente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL), se neutralizó con NaHCO₃ acuoso (pH 8) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar un residuo que se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida en alúmina neutra (eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH 100/0 aumentando gradualmente a 90/10) para proporcionar el **Compuesto 22** (45 mg, 12% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. **RMN H¹** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,11 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,00 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,43 - 7,29 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 6,95 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,13 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,52 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,86 (s, 4H), 2,56 (s, 4H), 2,44 (d, J = 5,9 Hz, 2H). **EM** [ESI, MH⁺] = 482,03.

Preparación de 2-(5-fluoro-2-(2-(3-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)acetónitrilo (Compuesto 23)



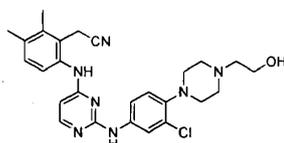
El compuesto del título se sintetizó de manera similar al **Compuesto 22** utilizando la **anilina B** en la etapa de acoplamiento final.

Una mezcla del compuesto 4 del esquema 17 (200 mg, 0,76 mmoles), la **anilina B** (229 mg, 0,91 mmoles) y TFA (2 mL) en nBuOH (5 mL) se calentó a 80°C durante 3 h. Después de que la TLC mostró que el material de partida se había consumido completamente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL), se neutralizó con NaHCO₃ acuoso (pH 8) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar un residuo que se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida en alúmina neutra (eluyendo

con CH₂Cl₂/MeOH 100/0 aumentando gradualmente a 90/10) para proporcionar el **Compuesto 23** (60 mg, 17% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. **RMN H¹** (400 MHz, CDCl₃): δ 8,03 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,34 - 7,28 (m, 2H), 7,12 (d, *J* = 2,9 Hz, 2H), 6,98 (dd, *J* = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 6,90 - 6,81 (m, 2H), 6,21 (s, 1H), 5,81 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,71 (s, 2H), 3,09 (s, 4H), 2,69 (s, 4H), 2,40 (s, 3H). **EM** [ESI, MH⁺] = 448,02.

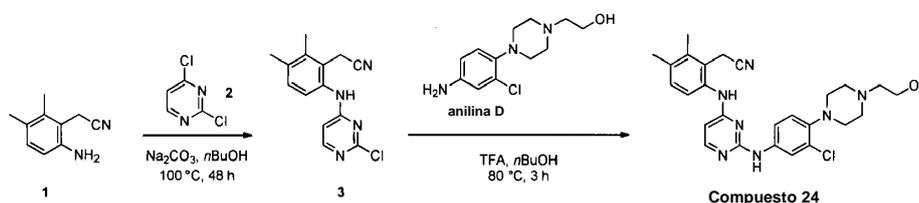
5

Preparación de 2-(6-(2-(3-cloro-4-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)-2,3-dimetilfenil)acetonitrilo (Compuesto 24**)**



10

El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en el esquema 18. La preparación de 2-(6-amino-2,3-dimetilfenil)acetonitrilo (compuesto 1 del esquema 18) se describe a continuación en el esquema 19.



15

Esquema 18

Una mezcla de compuesto 1 del esquema 18 (500 mg, 3,12 mmoles), el compuesto 2 del esquema 18 (925 mg, 6,25 mmoles) y Na₂CO₃ (662 mg, 6,25 mmoles) en nBuOH (10 mL) se calentó a 100°C durante 16 h en un tubo sellado. Después de que la TLC mostró que el material de partida se había consumido completamente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar un residuo que se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida en alúmina neutra (eluyendo con éter de petróleo/EtOAc 100/0 aumentando gradualmente hasta 50/50) para proporcionar el compuesto 3 del esquema 18 (200 mg, 24% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. **RMN H¹** (400 MHz, CDCl₃): δ 8.07 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.16 (s, 2H), 6.48 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.76 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.32 (s, 3H). **EM** [ESI, MH⁺] = 273,01.

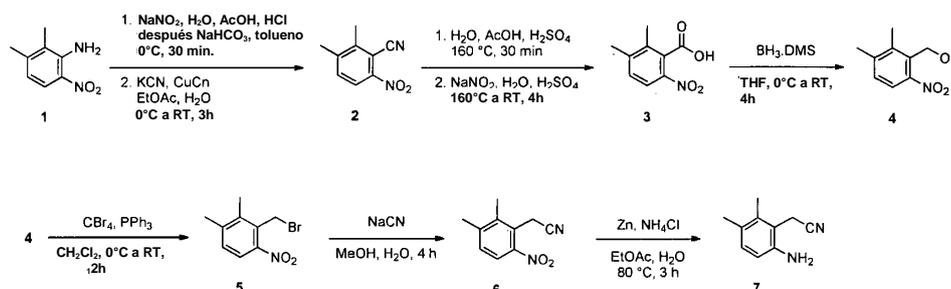
25

El compuesto 3 del esquema 18 (150 mg, 0,55 mmoles), la **anilina D** (168 mg, 0,66 mmoles) y TFA (1 mL) en nBuOH (5 mL) se calentó a 80°C durante 3 h. Después de que la TLC mostró que el material de partida se había consumido completamente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL), se neutralizó con NaHCO₃ acuoso (pH 8) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar un residuo que se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida en alúmina neutra (eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH 100/0 aumentando gradualmente a 90/10) para proporcionar el **Compuesto 24** (25 mg, 9% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. **RMN H¹** (400 MHz, CDCl₃): δ 7,99 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,26 - 7,24 (m, 1H), 7,18 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,96 (d, *J* = 8,80 Hz, 1 H), 6,76 (s, 1H), 6,05 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,66 (t, *J* = 5,3 Hz, 2H), 3,03 (m, 4H), 2,71 (m, 4H), 2,64 (t, *J* = 5,3 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,32 (s, 3H). **EM** [ESI, MH⁺] = 492,10.

35

El 2-(6-amino-2,3-dimetilfenil)acetonitrilo (compuesto 1 del esquema 18) se sintetizó como se muestra en el esquema 19.

40



Esquema 19

Se añadió gota a gota NaNO₂ (4,98 g, 72,28 mmoles) en agua (30 mL) a una solución del compuesto **1** del esquema **19** (10,00 g, 60,24 mmoles) en AcOH (25 mL) y HCl 6N (30 mL) seguido de NaHCO₃ (30,00 g, 35,71 mmoles) y tolueno (25 mL) y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30 min. Esta solución se añadió a continuación a una mezcla agitada de KCN (31,30 g, 481,90 mmoles) y CuCN (11,79 g, 132,50 mmoles) en EtOAc (50 mL) y agua (70 mL) a 0°C y la mezcla de reacción se calentó lentamente. RT a lo largo de 3 h. Después de que la TLC mostró que el material de partida se había consumido completamente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (60 mL). La capa orgánica se separó y se secó sobre Na₂SO₄ a continuación se filtró y se concentró para proporcionar un residuo que se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo/EtOAc 100/0 aumentando gradualmente a 60/40) para proporcionar el compuesto **2** del esquema **19** (6,60 g, 62% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. **RMN H¹** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,15 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,43 (s, 3H). **EM** [ESI, MH⁺] = 177,06.

Una solución del compuesto **2** del esquema **19** (6,60 g, 37,5 mmoles) en agua (60 mL), AcOH (60 mL) y H₂SO₄ (60 mL) se agitó a 160°C durante 6 h. Después de que la TLC mostró que el material de partida se había consumido completamente, la mezcla de reacción se diluyó con agua con hielo (30 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó (Na₂SO₄) y se concentró para proporcionar un residuo que se disolvió en H₂SO₄ acuoso al 25% y se calentó a 160°C. Se añadió gota a gota NaNO₂ (3,98 g, 56,7 mmoles) en agua (30 mL) a esta solución, que se dejó enfriar a temperatura ambiente durante 4 h. Después de que la TLC mostró que el material de partida se había consumido completamente, la mezcla de reacción se diluyó con agua con hielo (30 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó (Na₂SO₄) y se concentró para proporcionar un residuo que se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH 100/0 aumentando gradualmente a 90/10) para proporcionar el compuesto **3** del esquema **19** (3,00 g, rendimiento del 55%) en forma de un sólido de color blanquecino. **RMN H¹** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,67 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,24 (s, 3H). **EM** [ESI, (M-H)⁻] = 194,07.

A una solución agitada en frío (0°C) del compuesto **3** del esquema **19** (3,0 g, 15,38 mmoles) en THF seco (30 mL) se le añadió BH₃DMS (2M en THF, 30,7 mL, 61,53 mmoles) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 2 h. Después de que la TLC mostró que el material de partida se había consumido completamente, la mezcla de reacción se diluyó con agua con hielo (30 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL) y a continuación se secó (Na₂SO₄) y se concentró para proporcionar un residuo que se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo/EtOAc 100/0 aumentando gradualmente hasta 30/70) para proporcionar un compuesto **4** del esquema **19** (2,5 g, 89% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. **RMN H¹** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,52 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,18 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,61 (d, *J* = 3,3 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,31 (s, 3H). **EM** [ESI, MH⁺] = 182,05.

A una solución agitada en frío (0°C) del compuesto **4** del esquema **19** (2,5 g, 13,81 mmoles) en CH₂Cl₂ seco (25 mL) se le añadieron PPh₃ (7,2 g, 27,62 mmoles) y CBr₄ (9,2 g, 27,62 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Después de que la TLC mostró que el material de partida se había consumido completamente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo que se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo/EtOAc 100/0 aumentando gradualmente hasta 60/40) para proporcionar el compuesto **5** del esquema **19** (2,3 g, 67% de rendimiento) en forma de un líquido de color pardo. **RMN H¹** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,72 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,35 (s, 3H). **EM** [ESI, MH⁺] = 243,96.

A una solución del compuesto **5** del esquema **19** (2,30 g, 9,23 mmoles) en MeOH (20 mL) y agua (6 mL) se le añadió NaCN (0,59 g, 12,00 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después de que la TLC mostró que el material de partida se había consumido completamente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar un residuo que se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo/EtOAc 100/0 aumentando gradualmente a 40/60) para proporcionar el compuesto **6** del esquema **19** (1,10 g, 64% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. **RMN H¹** (400 MHz, CDCl₃): δ 7,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,96 (s, 2H), 2,43 (d, *J* = 1,9 Hz, 6H). **EM** [ESI, MH⁺] = 191,08.

Una mezcla del compuesto **6** del esquema **19** (1,10 g, 5,78 mmoles), polvo de Zn (1,51 g, 23,15 mmoles) y NH₄Cl (3,09 g, 57,8 mmoles) en EtOAc/H₂O (20 mL, 1/1) se calentó a 80°C durante 3 h. Después de que la TLC mostró que el material de partida se había consumido completamente, la mezcla de reacción se pasó a través de una capa de celite y los sólidos se lavaron con EtOAc. El producto filtrado se evaporó a presión reducida para proporcionar un residuo que se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo/EtOAc 100/0 aumentando gradualmente a 60/40) para proporcionar el compuesto **7** del esquema **19** (0,60 mg, 65% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. **RMN H¹** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 6,82 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,47 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,10 (s, 3H). **EM** [ESI, MH⁺] = 161,10.

Otros compuestos de estructura (I) (o estructura (II)) se preparan de manera análoga a la descrita anteriormente.

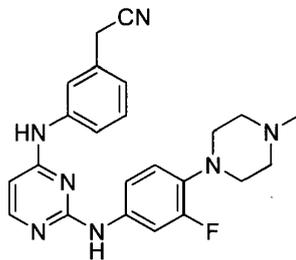
Ejemplo 2

5 Pruebas de los compuestos

Los ensayos bioquímicos para medir los efectos inhibidores de los compuestos fueron realizados por The Drug Discovery and Development Services at Life Technologies (Madison, WI). Los ensayos de la quinasa JAK2 se realizaron utilizando la tecnología Z'-LYTE®, mientras que la inhibición de ALK2 se probó utilizando un ensayo de unión LanthaScreen®. Los resultados se muestran en la Tabla 1 anterior.

Se analizó la expresión de hepcidina de células HEPG2 tratadas con compuestos ilustrativos de la invención. Los resultados se presentan en las Figuras 1-3. Referencia: En PNAS vol 103no27 10289-10293 se muestra que en las células HepG2, BMP2 induce hepcidina más alta que IL-6, BMP4 y BMP9 a 100 ng/μL. BMP2 y BMP4 se unen a ALK2, ALK3 y ALK6. Para observar la capacidad de los compuestos para efectuar la expresión basal de hepcidina, las células HEPG2 (carcinoma hepatocelular) se trataron con compuesto durante 6 horas y a continuación se analizó la expresión de hepcidina mediante RT-PCR en tiempo real (normalizada a los niveles de β-actina). La expresión de hepcidina se redujo de manera dependiente de la dosis. La expresión de hepcidina se inhibió en 90% a una concentración 3 μM del Compuesto 12. Un segundo enfoque evaluó la capacidad de los compuestos para inhibir la expresión de hepcidina inducida por BMP2. BMP2 induce la expresión de hepcidina uniéndose y activando ALK2. Las células HEPG2 se trataron con compuesto y a continuación con BMP2 a 100 ng/μL. La adición de BMP2 hizo que la hepcidina aumentara en >20 veces. En contraste, las células tratadas con el Compuesto 7 produjeron una disminución de 50% de la inducción cuando se trataron a 0,3 μM. Como se muestra en la Figura 3, la capacidad de bloquear la señalización BMP2 depende de la dosis.

La expresión de hepcidina en los ratones tratados con los compuestos 4 y 12 se comparó con la expresión de hepcidina en ratones tratados con el compuesto A. En este experimento, los ratones se trataron por vía oral con una dosis única del compuesto de prueba. Después de seis horas, se retiraron los hígados de los animales sacrificados y se extrajo el ARN. Los niveles de ARNm de hepcidina se determinaron mediante RT-PCR en tiempo real como se describió anteriormente. Como se observa la Figura 4, los compuestos 4 y 12 inhiben la expresión de hepcidina en mayor medida que el compuesto A a la dosis probada (250 mg/kg).



Compuesto A

Al igual que en el estudio anterior, los compuestos 4 y 12 se evaluaron en un modelo de ratón inducido por LPS. El LPS se utiliza comúnmente en estudios en animales para provocar una respuesta inmunológica impulsada por citocinas con anemia asociada. En este experimento, el compuesto 4 o 12 se administró por vía oral como una dosis única de 250 mg/kg, seguido de la administración intraperitoneal de 1 mg/kg de LPS. Después de seis horas, la expresión de la hepcidina se analizó mediante RT-PCR como se ha descrito anteriormente. Los resultados se presentan en la Figura 5.

Para determinar la actividad *in vivo* de los compuestos 4 y 12 a niveles de dosis inferiores a 250 mg/kg, los ratones se trataron con una dosis única de compuesto de ensayo a 75, 150 o 300 mg/kg. Nuevamente, los niveles de hepcidina hepática se midieron como se describió anteriormente. La Figura 6 muestra los resultados de los estudios de respuesta a la dosis en un modelo de ratón para los compuestos 4 y 12.

Además de reducir los niveles de hepcidina, estos compuestos también han demostrado una actividad prometedora para modular los niveles de citocinas *in vivo*. El LPS se utilizó nuevamente para inducir una respuesta de citocinas y los compuestos de prueba se evaluaron para determinar si las respuestas de citocinas inducidas podrían revertirse o prevenirse mediante el tratamiento con el compuesto 4 o 12. Se incluyeron varias citocinas en este estudio y la Figura 7 compara la modulación de la citocina IL-5 (como ejemplo) por los compuestos 4 y 12 y el compuesto A. También se realizó un perfil farmacocinético para el compuesto núm. 4, utilizando la administración IV y PO. Los resultados se tabulan en la Tabla 2. Los datos demuestran que la biodisponibilidad se puede aumentar utilizando formas de sal del compuesto no. 4. Las propiedades farmacocinéticas del compuesto 4 se determinaron en ratas

hembra. La Figura 8 muestra los niveles plasmáticos en los puntos de tiempo proporcionados para las ratas que recibieron administración por vía I.V. y oral (el gráfico muestra un promedio de 3) y los parámetros farmacocinéticos del compuesto administrado por vía oral. Los datos muestran que los niveles de concentración en plasma del Compuesto 4 permanecen altos incluso después de 24 horas.

5

Tabla 2. Perfil farmacocinético del compuesto. Núm. 4

Parámetro	t1 /2	Tmax	Cmax	AUC 0-inf	F
Unidad	(h)	(h)	(ng/mL)	(ng/mL * h)	(% IV)
IV	9,2	0,0	996,2	1377,2	100,0
Base libre	6,5	2,0	118,4	852,5	15,4
HCl	7,7	1,0	66,7	422,8	10,0
H2SO4	9,2	1,0	53,8	538,3	17,8
Tartárico	10,4	0,3	18,5	370,9	26,1
Mesilato	9,7	< 0,1	64,0	481,8	13,8
Acetato	5,8	0,5	176,8	1200,1	24,7
Maleato	8,5	8,0	34,2	484,8	12,1
Oxalato	7,3	0,5	81,9	721,2	17,3
Citrato	6,8	0,5	93,4	801,5	22,4

Las propiedades farmacocinéticas del compuesto 12 se cuantificaron en ratas hembra. La Figura 9 muestra los niveles plasmáticos en los puntos de tiempo proporcionados tanto para las ratas que reciben la dosis IV como para la oral (el gráfico muestra un promedio de 3) y los parámetros farmacocinéticos del compuesto administrado por vía oral. Los niveles de compuesto del Compuesto 12 se mantuvieron altos en el plasma incluso a las 24 horas a las dosis orales. La biodisponibilidad oral del Compuesto 12 es excepcionalmente buena al 95%.

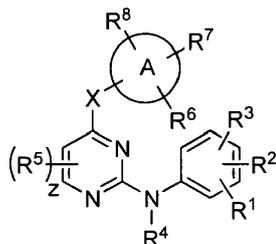
10

Las diversas realizaciones descritas anteriormente se pueden combinar para proporcionar realizaciones adicionales.

15

La presente memoria descriptiva describe adicionalmente las siguientes 49 realizaciones:

1. Un compuesto que tiene la siguiente estructura (I):



(I)

20

o un estereoisómero, sal, tautómero o profármaco farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

25

A representa un anillo aromático de 6 miembros o un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros;

X es -NH-, -O-, -S(O)_m-, -CH₂-, -CHOH- o -C(=O)-;

R¹ es H, halo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, -S(O)_m-alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, -OCH₂CH₂R⁹, -(CH₂)_nNR^aR^b, o -CONR^aR^b;

30

R² es halo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, -S(O)_m-alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, -OCH₂CH₂R⁹, -(CH₂)_nNR^aR^b, o -CONR^aR^b;

R³ es halo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, -S(O)_m-alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, -OCH₂CH₂R⁹, -(CH₂)_nNR^aR^b, -CONR^aR^b o -NHCHR^aR^b;

R⁴ es H o alquilo C₁-C₆

35

R⁵ es, en cada caso, independientemente H, halo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalcoxi C₃-C₆, -CN, nitrilalquilo C₁-C₆ o nitrililcicloalquilo C₃-C₆;

R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente H, halo, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalcoxi C₃-C₆, nitrililalquilo C₁-C₆, nitrilicicloalquilo C₃-C₆, nitrilicicloalquilalquilo C₃-C₆ o -(CH₂)_nNR^aR^b;
 R⁸ es H, halo, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalcoxi C₃-C₆, nitrililalquilo C₁-C₆, nitrilicicloalquilo C₃-C₆, nitrilicicloalquilalquilo C₃-C₆, -(CH₂)_nNR^aR^b, arilo o heteroarilo;
 R⁹ es -H, -F, -Cl, alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₃, alquinilo C₂-C₃, cicloalquilo C₃-C₄, -CH₂OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -S(O)_mCH₃, -CH₂CN, -CH₂OCH₃, -CH₂S(O)_mCH₃, -CN, -CHCH₃CN, -C(CH₃)₂CN o



R^a y R^b son cada uno independientemente -H, alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, o R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno o carbono al que están unidos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido;

m es 0, 1 o 2;

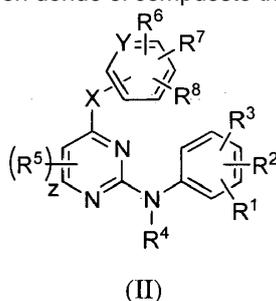
n es 0, 1, 2 o 3; y

z es 0, 1 o 2

siempre que:

o bien R⁵ no es H o ninguno de R⁶, R⁷ o R⁸ es -CH₂CN cuando X es NH, A es un anillo aromático de 6 miembros y uno de R¹, R² o R³ es 4-metilpiperazin-1-ilo y otro de R¹, R² o R³ es F o CF₃; y alcoxi C₁-C₆ no está sustituido con heterociclilo.

2. El compuesto de la realización 1, en donde el compuesto tiene la siguiente estructura (II):



en donde:

X es -NH-;

Y es N o CH;

R¹ es H o alcoxi C₁-C₆

R² es halo o alcoxi C₁-C₆

R³ es alcoxi C₁-C₆ o -NHCHR^aR^b;

R⁴ es H;

R⁵ es, en cada caso, independientemente H, halo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, -CN o nitrililalquilo C₁-C₆;

R⁶ es H, alquilo C₁-C₆, nitrililalquilo C₁-C₆ o nitrilicicloalquilo C₃-C₆;

R⁷ es H, halo, alquilo C₁-C₆, nitrililalquilo C₁-C₆ o nitrilicicloalquilo C₃-C₆;

R⁸ es H o heteroarilo; y

z es 0, 1 o 2.

3. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1 o 2, en donde X es -NH-.

4. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-3, en donde Y es CH.

5. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-3, en donde Y es N.

6. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-5, en donde R¹ es H.

7. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-5, en donde R¹ es alcoxi C₁-C₆.

8. El compuesto de la realización 7, en donde R¹ es metoxi.

9. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-8, en donde R² es halo.

10. El compuesto de la realización 9, en donde R^2 es F o Cl.

11. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-8, en donde R^2 es alcoxi C₁-C₆.

5 12. El compuesto de la realización 11, en donde R^2 es metoxi.

13. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-12, en donde R^3 es -NHCHR^aR^b y R^a y R^b unirse para formar un anillo heterocíclico.

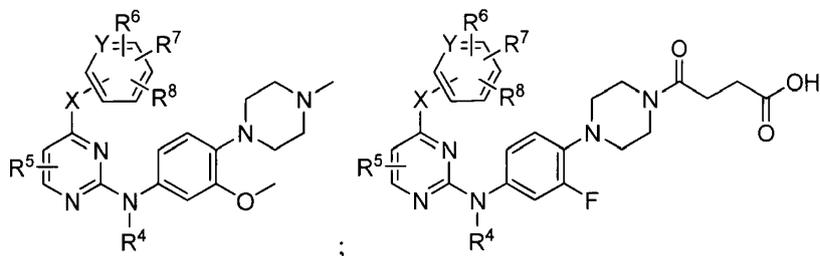
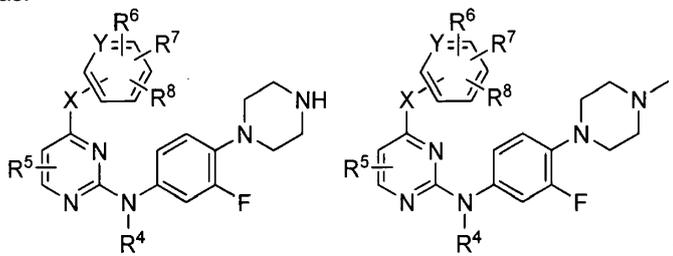
10 14. El compuesto de la realización 13, en donde el anillo heterocíclico es un anillo de piperazinilo sustituido o no sustituido.

15 15. El compuesto de la realización 14, en donde el anillo de piperazinilo sustituido es un anillo de piperizinilo N-sustituido, y el sustituido se selecciona entre alquilo C₁-C₆, carboxialqui(C₁-C₆)carbonilo y hidroxialquilo C₁-C₆.

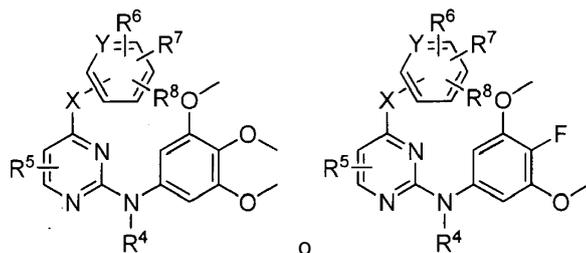
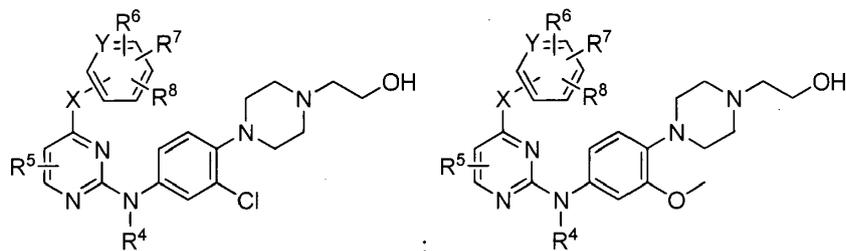
16. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-12, en donde R^3 es alcoxi C₁-C₆.

20 17. El compuesto de la realización 16, en donde R^3 es metoxi.

18. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1 o 2, en donde el compuesto tiene una de las siguientes estructuras:



25



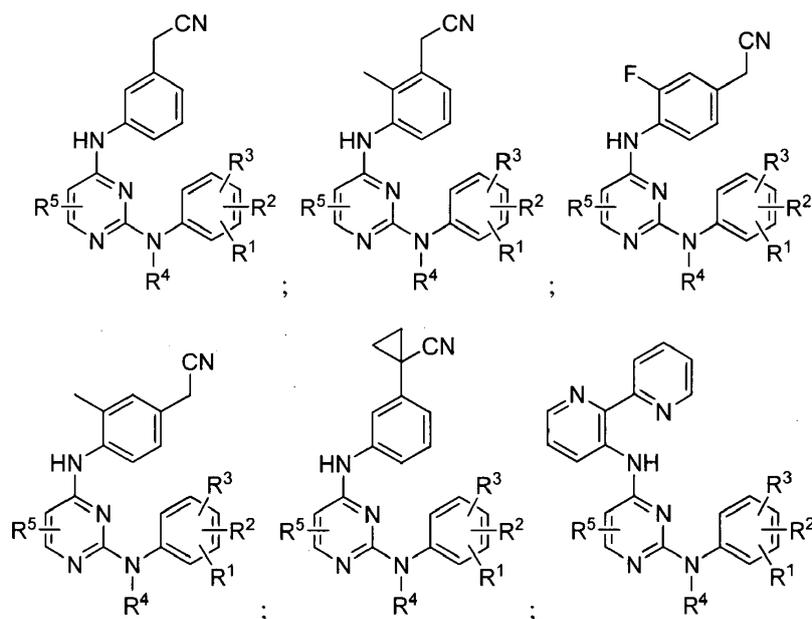
30

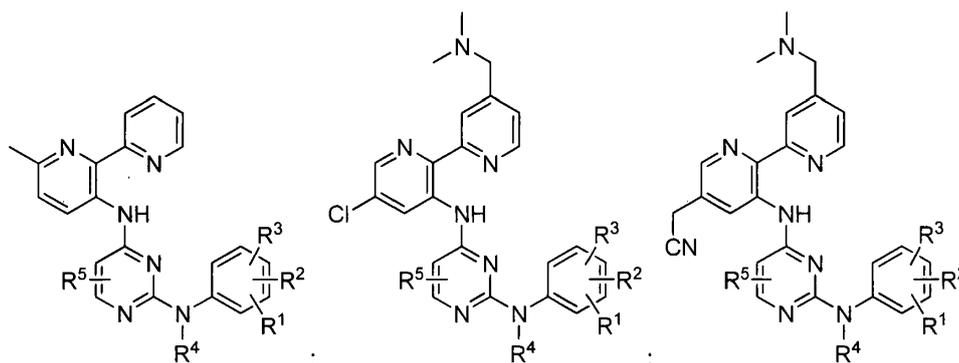
19. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-18, en donde R^5 es H.

20. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-18, en donde R⁵ es metilo.
21. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-18, en donde R⁵ es cloro o flúor.
- 5 22. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-18, en donde R⁵ es nitrililo.
23. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-18, en donde R⁵ es metoxi.
- 10 24. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-23, en donde al menos uno de R⁶ y R⁷ es H.
25. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-23, en donde al menos uno de R⁶ y R⁷ es flúor o cloro.
- 15 26. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-23, en donde al menos uno de R⁶ y R⁷ es alquilo C₁-C₆.
27. El compuesto de la realización 26, en donde el alquilo C₁-C₆ es metilo.
28. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-27, en donde uno de R⁶ o R⁷ es nitrililalquilo C₁-C₆.
29. El compuesto de la realización 28, en donde el nitrililalquilo C₁-C₆ es -CH₂CN.
30. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-27, en donde una de R⁶ o R⁷ es nitrililcicloalquilo C₃-C₆.
31. El compuesto de la realización 30, en donde el nitrililcicloalquilo C₃-C₆ es

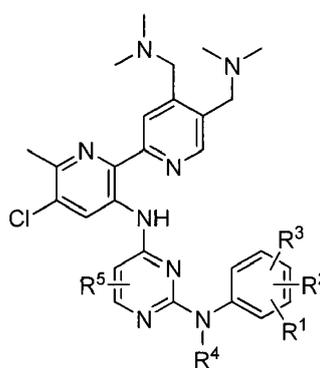


32. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-31, en donde R⁸ es H.
33. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-31, en donde R⁸ es heteroarilo.
- 35 34. El compuesto de la realización 33, en donde el heteroarilo es piridinilo sustituido o no sustituido.
35. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-17 o 19-23, en donde el compuesto tiene una de las siguientes estructuras:





o



5

36. El compuesto de la realización 1, en donde el compuesto se selecciona entre un compuesto en la Tabla 1.

37. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1 a 36, o un estereoisómero, sal o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptables, y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptables.

38. Un método para inhibir la quinasa ALK2 o la quinasa JAK2, o combinaciones de las mismas, en un mamífero que lo necesite, comprendiendo el método administrar al mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-36 o una composición de la realización 37.

39. El método de la realización 38, en donde el método es para inhibir la quinasa ALK2.

40. El método de la realización 38, en donde el método es para inhibir la quinasa JAK2.

41. El método de una cualquiera de las realizaciones 38-40, en donde la inhibición es para el tratamiento del cáncer.

42. El método de una cualquiera de las realizaciones 38-40, en donde la inhibición es para el tratamiento de anemia por enfermedades crónicas, anemia por inflamación crónica, anemia por cáncer o fibrodisplasia osificante progresiva.

43. Un método para tratar el cáncer en un mamífero que lo necesite, el método que comprende administrar al mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-36 o una composición de la realización 37.

44. El método de la realización 41 o 43, en donde el cáncer es un trastorno mieloproliferativo, un linfoma o un tumor sólido.

45. El método de la realización 42, en donde el trastorno mieloproliferativo es mielofibrosis, policitemia vera o trombocitosis esencial.

46. El método de la realización 42, en donde el tumor sólido es un tumor de mama, próstata o pancreático.

47. El método de la realización 41 o 43, en donde el cáncer es cáncer de próstata, ovario o cabeza y cuello.

48. Un método para proporcionar el atención de apoyo a un paciente con cáncer que lo necesite, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-36 o una composición de la realización 37.

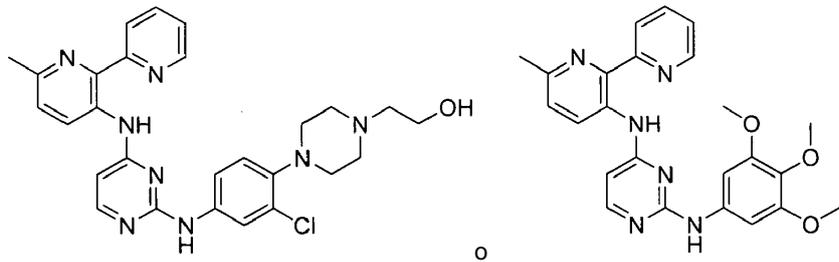
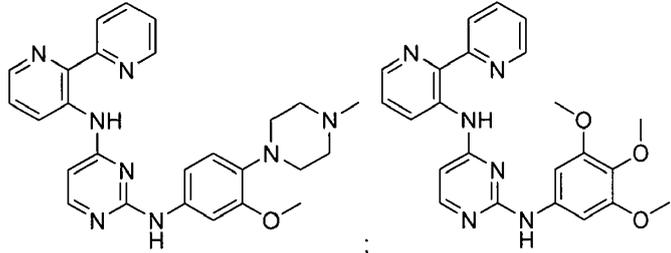
5

49. El método de la realización 48, en donde el método es para tratar la anemia o la fatiga asociada con el cáncer.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene una de las siguientes estructuras:

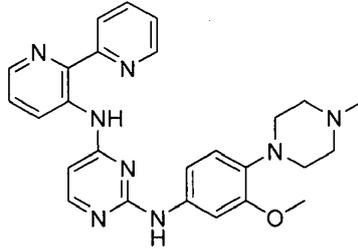
5



10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

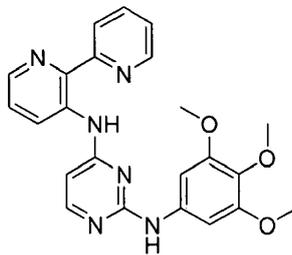
2. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la siguiente estructura:



15

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

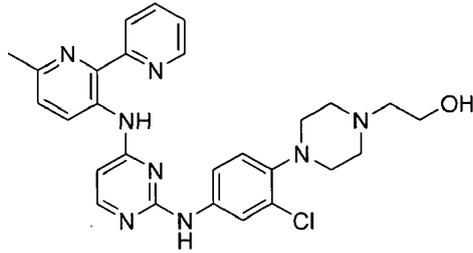
3. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la siguiente estructura:



20

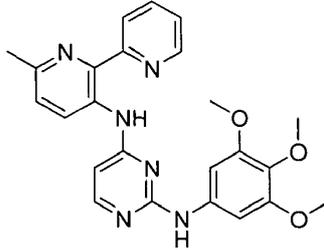
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la siguiente estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

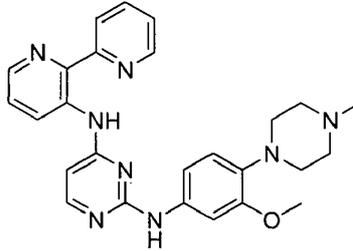
- 5 5. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la siguiente estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

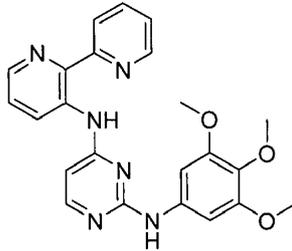
- 10 6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptables.

- 15 7. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, en donde el compuesto tiene la siguiente estructura:



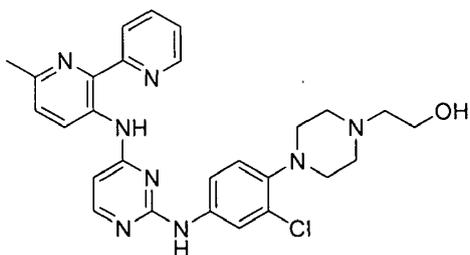
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 20 8. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, en donde el compuesto tiene la siguiente estructura:



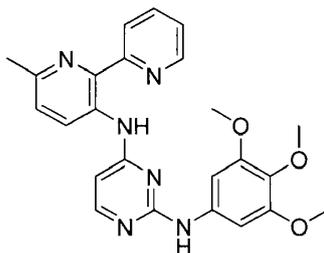
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 25 9. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, en donde el compuesto tiene la siguiente estructura:



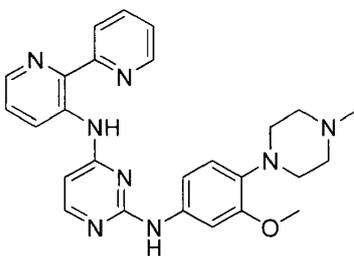
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 10. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, en donde el compuesto tiene la siguiente estructura:



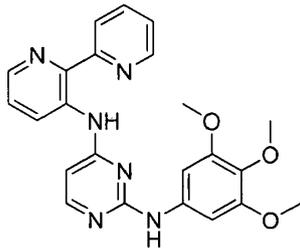
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 11. Una composición farmacéutica según la reivindicación 6, para uso en:
- 15 A) el tratamiento de la anemia por enfermedad crónica, anemia por inflamación crónica, anemia por cáncer o fibrodisplasia osificante progresiva;
 - B) el tratamiento del cáncer en un mamífero que lo necesite;
 - C) el tratamiento del cáncer en un mamífero que lo necesite, en donde el cáncer se selecciona entre un trastorno mieloproliferativo, un linfoma o un tumor sólido, preferiblemente en donde el trastorno mieloproliferativo es mielofibrosis, policitemia vera o trombocitosis esencial; o
 - 20 D) la provisión de atención de apoyo a un paciente con cáncer que lo necesite.
12. Una composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 11, en donde el cáncer es un glioma del tronco encefálico, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de riñón, cáncer hepatocelular o carcinoma del endometrio.
- 25 13. Una composición farmacéutica para uso según la reivindicación 11 o 12, en donde el compuesto tiene la siguiente estructura:



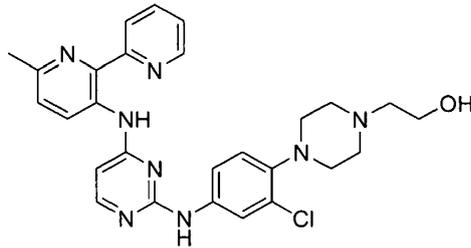
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 30 14. Composición farmacéutica para uso según la reivindicación 11 o 12, en donde el compuesto tiene la siguiente estructura:



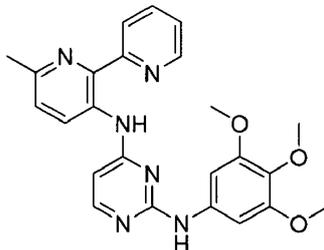
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 15. Una composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 11 o 12, en donde el compuesto tiene la siguiente estructura:



- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. Una composición farmacéutica para uso según la reivindicación 11 o 12, en donde el compuesto tiene la siguiente estructura:



- 15

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

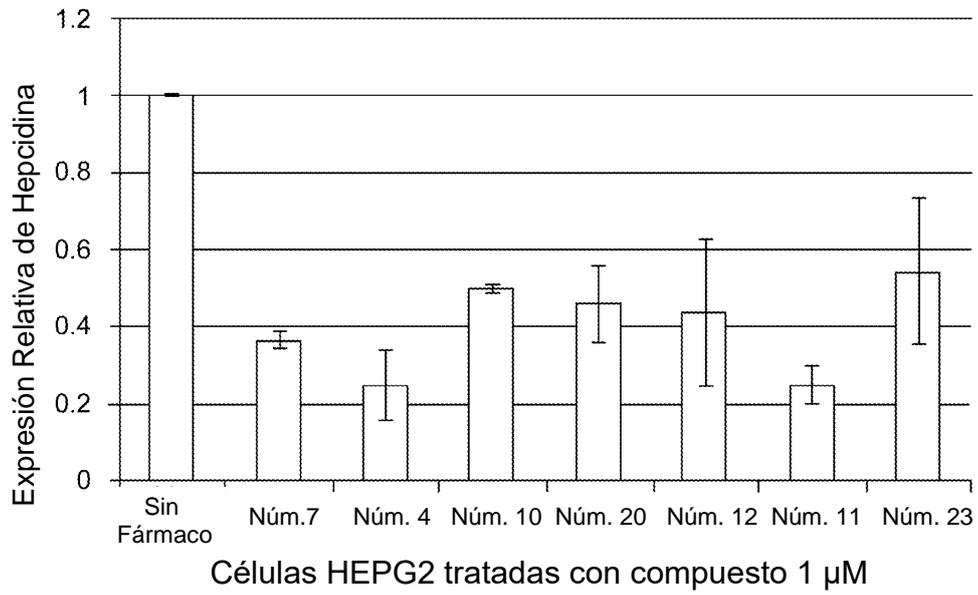


FIG. 1

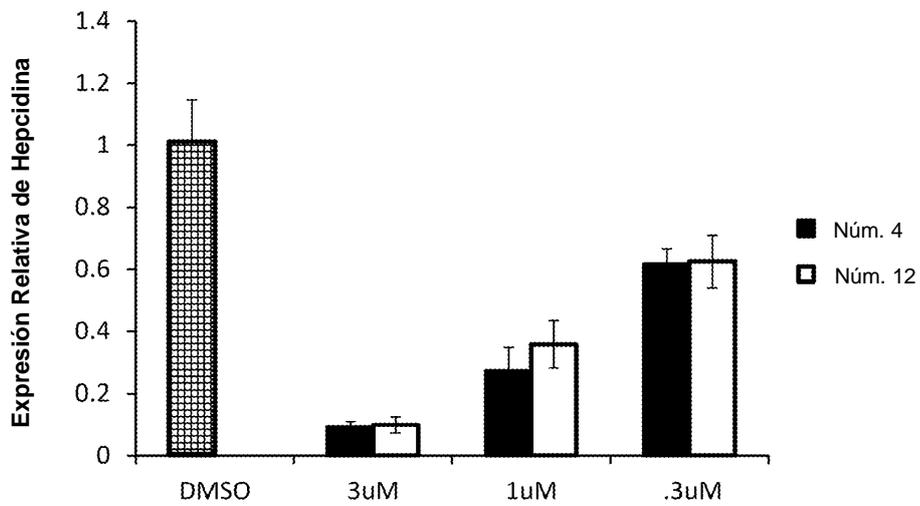


FIG. 2

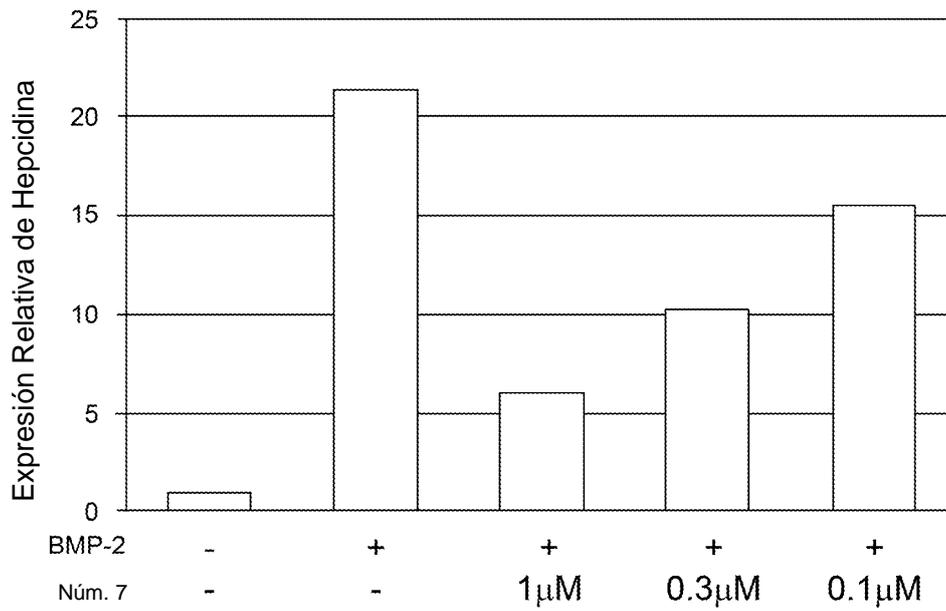


FIG. 3

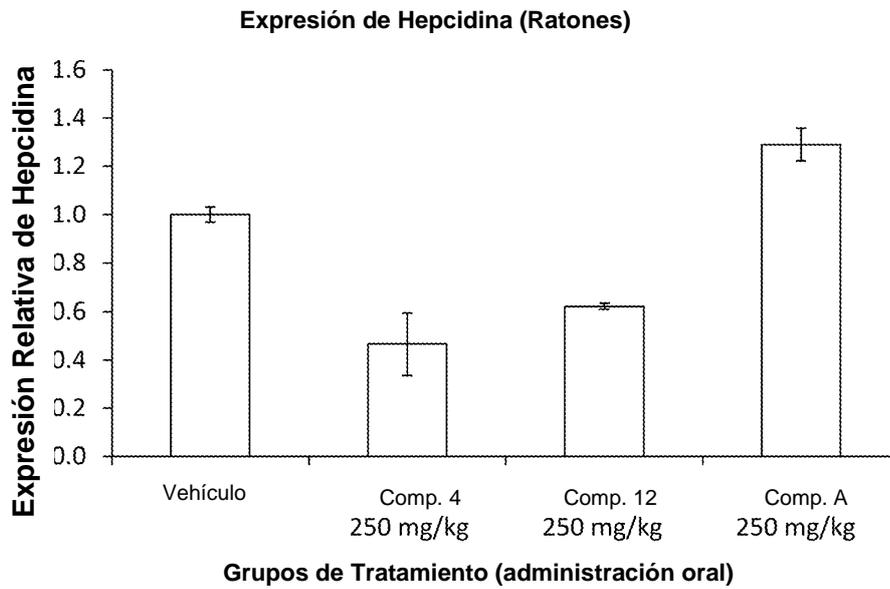


FIG. 4

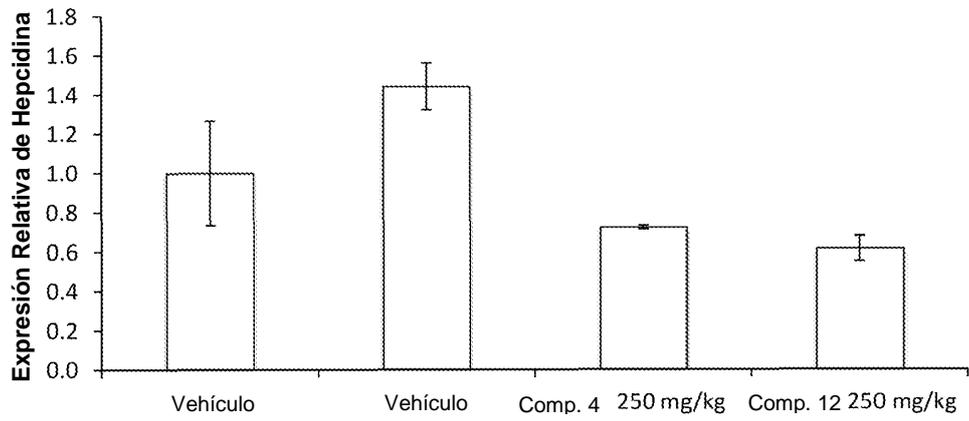


FIG. 5

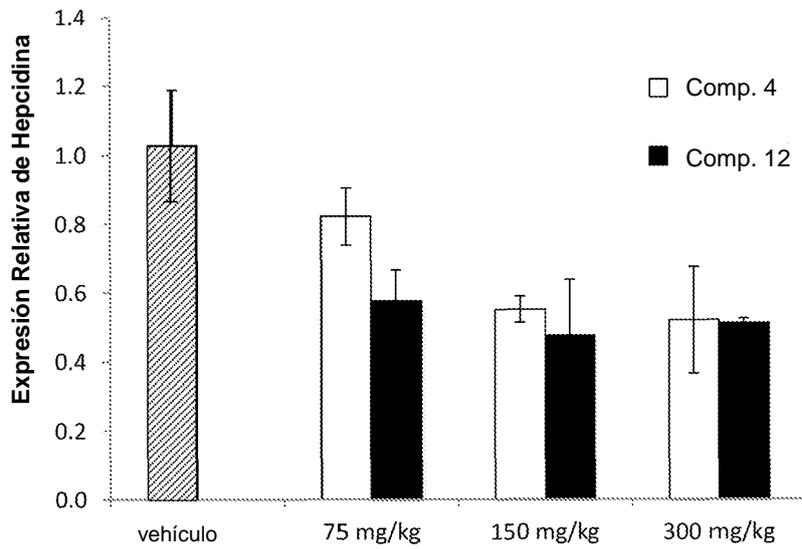


FIG. 6

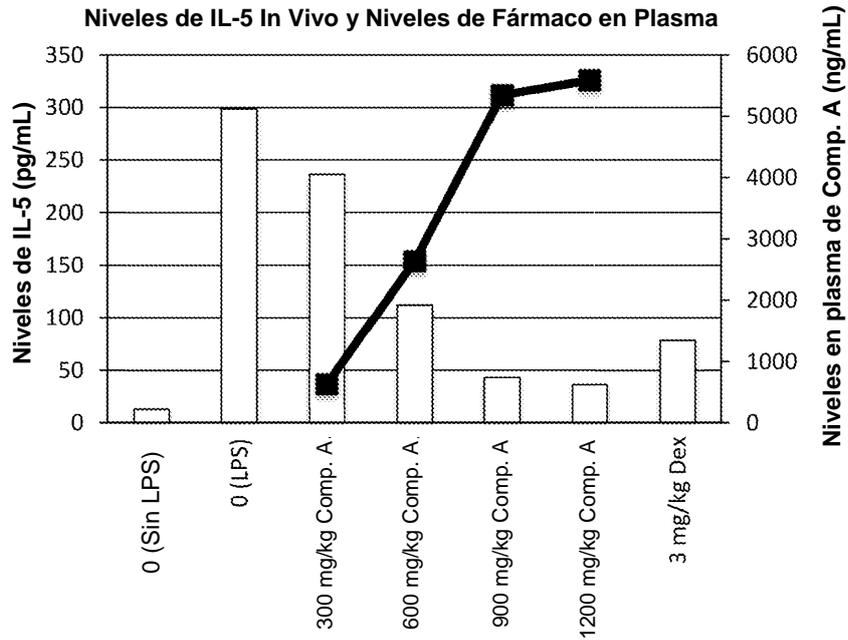


FIG. 7A

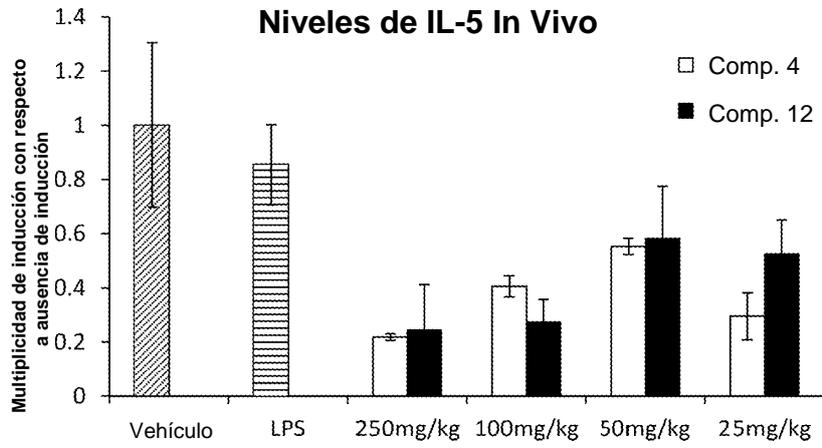


FIG. 7B

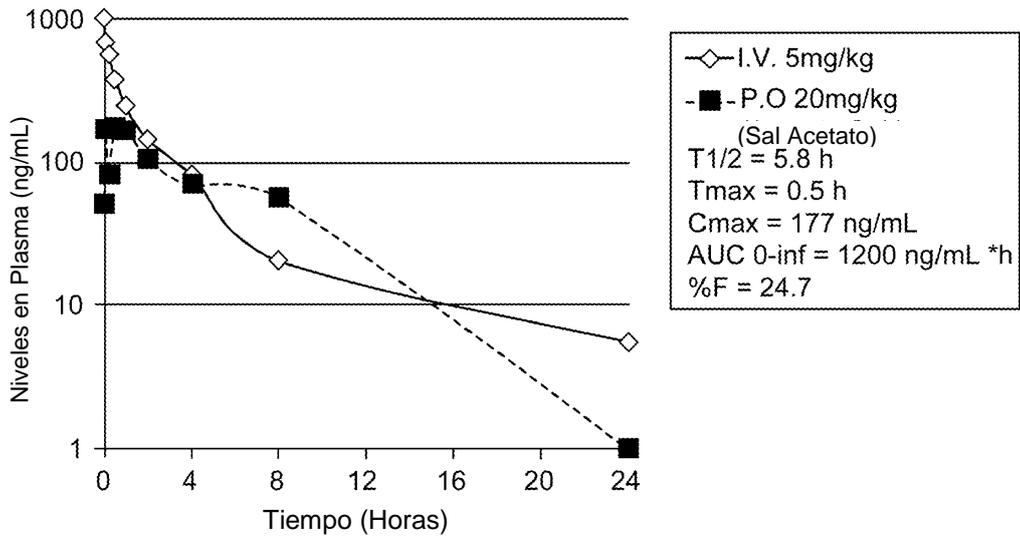


FIG. 8

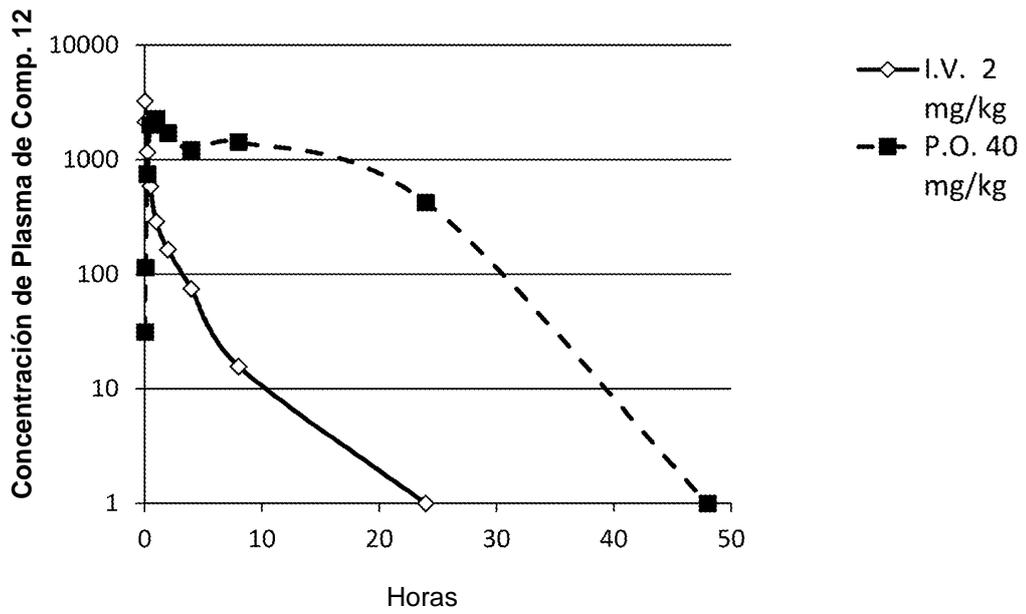


FIG. 9