

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 755 509**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/437** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.12.2016 PCT/GB2016/054003**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.06.2017 WO17109476**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2016 E 16822718 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.09.2019 EP 3394055**

54 Título: **Derivados de pirrolo[3,2-c]piridin-6-amino**

30 Prioridad:

**21.12.2015 GB 201522532**

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

**22.04.2020**

73 Titular/es:

**CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LIMITED  
(100.0%)**

**Angel Building 407 St John Street  
London EC1V 4AD, GB**

72 Inventor/es:

**NAUD, SEBASTIEN GASTON ANDRE y  
BLAGG, JULIAN**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

ES 2 755 509 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

Derivados de pirrolo[3,2-c]piridin-6-amino

## Introducción

5 La presente invención se refiere a ciertos derivados de pirrolo[3,2-c]piridin-6-amino novedosos que funcionan como inhibidores de la actividad de quinasa del huso monopolar 1 (Mps1 - también conocido como TTK). En particular, la presente invención se refiere a los nuevos derivados de pirrolo[3,2-c]piridin-6-amino per se, su uso en el tratamiento y/o prevención de enfermedades proliferativas (tales como, por ejemplo, cáncer), procesos para la preparación de estos derivados, y las composiciones farmacéuticas que los comprenden.

## Antecedentes de la invención

10 El cáncer es causado por una proliferación celular no controlada y no regulada. Precisamente, lo que hace que una célula se vuelva maligna y prolifere de manera descontrolada y no regulada ha sido el foco de una intensa investigación en las últimas décadas. Esta investigación ha llevado a la focalización de los mecanismos de vigilancia, como los responsables de regular el ciclo celular, con agentes anticancerígenos.

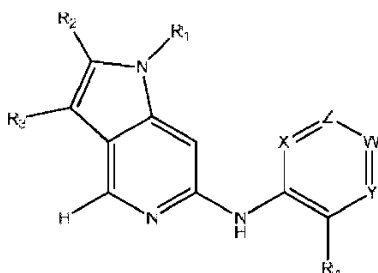
15 El papel principal del ciclo celular es permitir la replicación de ADN sin errores, la segregación cromosómica y la citoquinesis. Los mecanismos de vigilancia, las llamadas vías de control, monitorizan el paso a través de la mitosis en varias etapas. Uno de los mejores caracterizados es el punto de control del ensamblaje del huso que evita el inicio de la anafase hasta que se logre la tensión y el acoplamiento apropiados a través de los cinetocoros (HARDWICK KG, 1998, "The spindle checkpoint", Trends Genet 14, 1-4). La mayoría de las proteínas involucradas en el punto de control ejercen sus funciones a través de interacciones de unión a proteínas con la participación de solo un pequeño número de quinetas (MUSACCHIO A et al, 2007, "The spindle-assembly checkpoint in space and time", Nature Reviews, Molecular and Cell Biology, 8, 379-393). Un complejo de punto de control mitótico (MCC) que contiene tres proteínas de punto de control (Mad2, BubR1/Mad3, Bub3) y el cofactor APC/C, CDC20, se concentra en los cinetocoros y actúa como un efector del punto de control del huso. Otras proteínas centrales necesarias para amplificar la señal del punto de control incluyen Mad1 y las quinetas Bub1, Mps1 (también conocida como TTK) y Aurora-B (MUSACCHIO, 20 mentionado anteriormente).

25 Uno de los primeros componentes de la señal de punto de control del ensamblaje del huso, identificado por una criba genética en levadura en germinación, se denominó Mps1 (huso monopolar 1) para los husos monopolares producidos por células mutantes Mps1 (WEISS E, 1996, "The Saccharomyces cerevisiae spindle pole body duplication gene MPS1 is part of a mitotic checkpoint", J Cell Biol 132, 111-123), sin embargo, sigue siendo uno de los componentes de punto de control menos estudiados en eucariotas superiores. Posteriormente, se demostró que el gen Mps1 codifica una quinasa esencial de doble especificidad (LAUZE et al, 1995, "Yeast spindle pole body duplication gene MPS1 encodes an essential dual specificity protein kinase", EMBO J 14, 1655-1663 y también POCH et al, 1994, "RPK1, an essential yeast protein kinase involved in the regulation of the onset of mitosis, shows homology to mammalian dual-specificity kinases", Mol Gen Genet 243, 641-653) conservado a partir de levadura para humanos (MILLS et al. , 1992, "Expression of TTK, a novel human protein kinase, is associated with cell proliferation", J Biol Chem 267, 16000-16006). La actividad de Mps1 alcanza su punto máximo en la transición G<sub>2</sub>/M y se mejora con la activación del punto de control del huso con nocodazol (STUCKE et al, 2002, "Human Mps1 kinase is required for the spindle assembly checkpoint but not for centrosome duplication", EMBO J 21, 1723 -1732 y también LIU et al, 2003, "Human MPS1 kinase is required for mitotic arrest induced by the loss of CENP-E from kinetochores", Mol Biol Cell 14, 1638-1651). La autofosforilación de Mps1 en Thr676 en el bucle de activación se ha identificado y es esencial para la función Mps1 (MATTISON et al, 2007 "Mps1 activation loop autophosphorylation enhances kinase activity", J Biol Chem 282, 30553-30561).

35 Dada la importancia de Mps1 en la activación del punto de control del huso, el desarrollo de inhibidores de Mps1 sería un activo, no solo como una herramienta para investigar más a fondo sus funciones relacionadas con el ciclo celular, sino también como una forma de tratamiento contra el cáncer. Se han descrito los inhibidores de primera generación de Mps1. Cincreasin, causó la segregación errónea de cromosomas y la muerte en células de levadura (DORER et al, 2005, "A small-molecule inhibitor of Mps1 blocks the spindle-checkpoint response to a lack of tension on mitotic chromosomes", Curr Biol 15, 1070-1076) y SP600125, un inhibidor de JNK (c-Jun amino-terminal quinasa), también interrumpe la función del punto de control del huso de manera independiente de JNK mediante la inhibición de Mps1 (SCHMIDT et al, 2005, "Ablation of the spindle assembly checkpoint by a compound targeting Mps1", EMBO Rep 6, 866-872). Recientemente, se identificaron tres inhibidores de molécula pequeña de Mps1 (KWIATOWSKI et al, 2010, "Small-molecule kinase inhibitors provide insight into Mps1 cell cycle function", Nat Chem Biol 6, 359-368; HEWITT et al, 2010, "Sustained Mps1 activity is required in mitosis to recruit O-Mad2 to the Mad1-C-Mad2 core complex", J Cell Biol 190, 25-34; and SANTAGUIDA et al, 2010, "Dissecting the role of MPS1 in chromosome biorientation and the spindle checkpoint through the small molecule inhibitor reversine", J Cell Biol 190, 73-87). La inhibición química de Mps1 indujo la salida mitótica prematura, aneuploidía grave y muerte a las líneas celulares de cáncer humano (KWIATOWSKI arriba). Inhibidores de Mps1 AZ3146 y reversión, reclutamiento gravemente afectado de Mad1, Mad2 y CENP-E a cinetocoros (HEWITT and SANTAGUIDA más arriba).

La desregulación del punto de control mitótico se reconoce como una característica del proceso de transformación maligna. La disfunción del punto de control mitótico en tumores proporciona una oportunidad para desarrollar una estrategia terapéutica utilizando moléculas pequeñas. Esto se basa en la propuesta de que la interrupción farmacológica de un punto de control mitótico ya comprometido puede sensibilizar selectivamente los tumores. Esta observación ha llevado a la hipótesis de que la inhibición de Mps1 puede ser de beneficio terapéutico.

El documento WO 2012/123745 (Cancer Research Technology Limited) describe una serie de compuestos que funcionan como inhibidores de la actividad de Mps1. Todos los compuestos descritos en el documento WO2012/123745 tienen la fórmula estructural general que se muestra a continuación:



Los grupos R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, w, x, y y z están definidos en el documento WO2012/123745.

Los compuestos descritos en el documento WO2012/123745 son potentes inhibidores de Mps1. Sin embargo, sigue existiendo la necesidad de compuestos adicionales que sean inhibidores potentes de Mps1 y que también posean una o más propiedades farmacéuticas ventajosas adicionales. En particular, existe la necesidad de compuestos que sean inhibidores potentes de la actividad de Mps1, pero que también posean baja toxicidad; buena estabilidad a los microsomas hepáticos humanos y un buen perfil de PK (en particular, bajos niveles de aclaramiento).

Los compuestos de la presente invención se diseñaron teniendo en cuenta lo anterior.

Resumen de la invención

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado de:

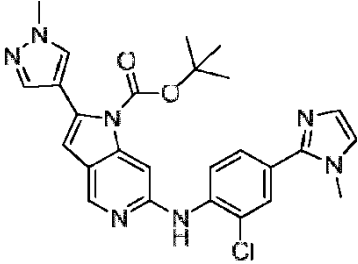
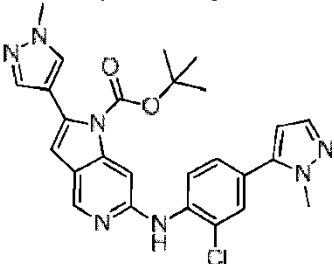
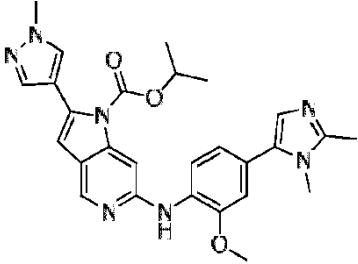
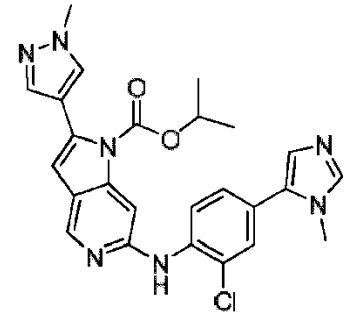
6-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de isopropilo; o

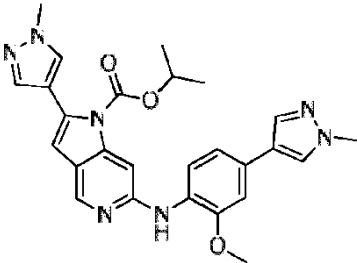
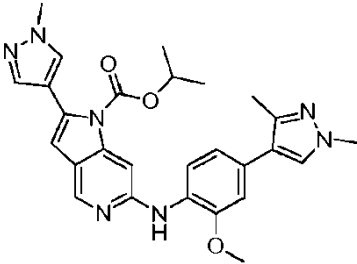
6-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de isopropilo;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

El documento WO 2012/123745 describe los compuestos particulares mostrados en la Tabla 1 a continuación:

Ejemplo No. en WO2012/123745	Nombre/Estructura
18	<p>6-(2-cloro-4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo</p>

Ejemplo No. en WO2012/123745	Nombre/Estructura
22	<p>6-(2-cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo</p> 
44	<p>6-(2-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo</p> 
68	<p>6-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de isopropilo</p> 
79	<p>6-(2-cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de isopropilo</p> 

Ejemplo No. en WO2012/123745	Nombre/Estructura
102	<p>6-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de isopropilo</p> 
103	<p>6-(4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-metoxifenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de isopropilo</p> 

En comparación con los compuestos identificados anteriormente descritos en el documento WO2012/123745, los compuestos de la presente invención son potentes inhibidores de Mps1 que sorprendentemente poseen una serie de propiedades ventajosas adicionales, que incluyen:

- 5 (i) valores de  $GI_{50}$  de 0.15 micromolar o menos en el ensayo de toxicidad MTT HCT116 descrito en el Ejemplo 3 del presente documento;
- (ii) buena estabilidad microsómica (como se evidencia por un valor de degradación de menos del 30% del compuesto después de 30 minutos de incubación en el ensayo de microsoma hepático humano descrito en el Ejemplo 3 de este documento); y
- 10 (iii) perfiles farmacocinéticos mejorados (en particular, niveles bajos de aclaramiento, como se evidencia por un valor de aclaramiento de menos de 3.5 ml/min/kg en el estudio PK en ratón descrito en el Ejemplo 3 aquí).
- Los datos se exponen en el Ejemplo 3 del presente documento para demostrar estas propiedades ventajosas para los compuestos de la presente invención. También se proporcionan datos comparativos para los compuestos identificados anteriormente del documento WO2012/123745.
- 15 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define aquí, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable).
- En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define aquí, o una composición farmacéutica como se define aquí, para usar en el tratamiento de
- 20 una afección proliferativa.
- En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define aquí, o una composición farmacéutica como se define aquí, para uso en el tratamiento del cáncer. En una realización particular, el cáncer es un cáncer humano.
- 25 También se describe un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en el presente documento, o una composición farmacéutica como se define en el presente documento, para su uso en la producción de un efecto inhibidor de la MP1 quinasa.

También se describe el uso de un compuesto como se define aquí, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento de una afección proliferativa.

5 También se describe el uso de un compuesto como se define en el presente documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento del cáncer. Adecuadamente, el medicamento es para uso en el tratamiento de cánceres humanos.

También se describe el uso de un compuesto como se define aquí, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para usar en la producción de un efecto inhibidor de la Mps1 quinasa.

10 También se describe un método para inhibir la Mps1 quinasa in vitro o in vivo, comprendiendo dicho método poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de un compuesto como se define aquí, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se describe un método para inhibir la proliferación celular in vitro o in vivo, comprendiendo dicho método poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de un compuesto como se define en el presente documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 También se describe un método para tratar un trastorno proliferativo en un paciente que necesita dicho tratamiento, comprendiendo dicho método administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define aquí.

También se describe un método para tratar el cáncer en un paciente que necesita dicho tratamiento, comprendiendo dicho método administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define aquí.

20 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define aquí, para uso en terapia.

La presente invención proporciona además un método para sintetizar un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en el presente documento.

25 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, obtenible por, u obtenido por, u obtenido directamente por un método de síntesis como se define en el presente documento.

En otro aspecto, la presente invención proporciona nuevos intermedios como se definen en el presente documento que son adecuados para su uso en cualquiera de los métodos sintéticos establecidos en el presente documento.

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

Descripción detallada de la invención

Definiciones

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

35 Debe apreciarse que las referencias a "tratar" o "tratamiento" incluyen la profilaxis así como el alivio de los síntomas establecidos de una afección. Por lo tanto, "tratar" o "tratamiento" de un estado, trastorno o afección incluye: (1) prevenir o retrasar la aparición de síntomas clínicos del estado, trastorno o afección que se desarrolla en un ser humano que puede estar afectado o predispuesto al estado, trastorno o afección, pero aún no experimenta o muestra  
40 síntomas clínicos o subclínicos del estado, trastorno o afección, (2) inhibir el estado, trastorno o afección, es decir, detener, reducir o retrasar el desarrollo de la enfermedad o una recaída de la misma (en caso de tratamiento de mantenimiento) o al menos un síntoma clínico o subclínico del mismo, o (3) aliviar o atenuar la enfermedad, es decir, causar una regresión del estado, trastorno o afección o al menos uno de sus síntomas clínicos o subclínicos.

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

La expresión "compuesto de la invención" significa aquellos compuestos que se describen en el presente documento, tanto genérica como específicamente.

Los compuestos de la invención.

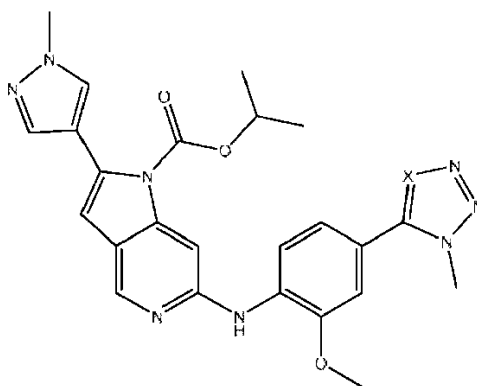
50 En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado entre uno de los siguientes:

6-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de isopropilo; o

6-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de isopropilo;

5 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de la invención pueden estar representados por la siguiente fórmula estructural I:



en donde x es N o CH;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 En una realización, x es CH, es decir, el compuesto es 6-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de isopropilo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 En otra realización, x es N, es decir, el compuesto es 6-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de isopropilo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

20 La presente invención también abarca compuestos de la invención como se definen en el presente documento, que comprenden una o más sustituciones isotópicas. Por ejemplo, H puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo <sup>1</sup>H, <sup>2</sup>H(D) y <sup>3</sup>H(T); C puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo <sup>12</sup>C, <sup>13</sup>C y <sup>14</sup>C; y O puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo <sup>16</sup>O y <sup>18</sup>O; y similares.

25 También debe entenderse que ciertos compuestos de la invención pueden existir en formas solvatadas o no solvatadas tales como, por ejemplo, formas hidratadas. Debe entenderse que la invención abarca todas esas formas solvatadas que poseen actividad inhibidora de la MPs1 quinasa.

También debe entenderse que ciertos compuestos de la invención pueden exhibir polimorfismo, y que la invención abarca todas esas formas que poseen actividad inhibidora de la MPs1 quinasa.

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

40 Se puede usar un profármaco para alterar las propiedades físicas y/o las propiedades farmacocinéticas de un compuesto de la invención. Se puede formar un profármaco cuando el compuesto de la invención contiene un grupo o sustituyente adecuado al que se puede unir un grupo modificador de propiedades.

5 Por consiguiente, la presente invención incluye aquellos compuestos de la fórmula I como se define aquí anteriormente cuando se ponen a disposición por síntesis orgánica y cuando se ponen a disposición dentro del cuerpo humano o animal a través de la escisión de un profármaco del mismo. Por consiguiente, la presente invención incluye aquellos compuestos de la fórmula I que se producen por medios sintéticos orgánicos y también los compuestos que se producen en el cuerpo humano o animal mediante el metabolismo de un compuesto precursor, esto es, un compuesto de la fórmula I puede ser un compuesto producido sintéticamente o un compuesto producido metabólicamente.

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

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

a) *Methods in Enzymology*, Vol. 42, p. 309-396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985);

b) *Design of Pro-drugs*, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);

c) *A Textbook of Drug Design and Development*, edited by Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Pro-drugs", by H. Bundgaard p. 113-191 (1991);

15 d) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 8, 1-38 (1992);

e) H. Bundgaard, et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77, 285 (1988);

f) N. Kakeya, et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 32, 692 (1984);

g) T. Higuchi and V. Stella, "Pro-Drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, Volume 14; and

h) E. Roche (editor), "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987.

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

25 También se apreciará que los compuestos de fórmula I también pueden estar unidos covalentemente (en cualquier posición adecuada) a otros grupos tales como, por ejemplo, unidades estructurales solubilizantes (por ejemplo, polímeros PEG), unidades estructurales que les permitan unirse a un soporte sólido (como, por ejemplo, unidades estructurales que contengan biotina) y a ligandos dirigidos (como anticuerpos o fragmentos de anticuerpos).

#### Síntesis

30 En la descripción de los métodos sintéticos descritos a continuación y en los métodos sintéticos referenciados que se usan para preparar los materiales de partida, debe entenderse que todas las condiciones de reacción propuestas, incluida la elección del disolvente, la atmósfera de reacción, la temperatura de reacción, la duración de los experimentos y procedimientos de trabajo, pueden ser seleccionadas por un experto en la materia.

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

35 Los materiales de partida necesarios se pueden obtener mediante procedimientos estándar de química orgánica. La preparación de tales materiales de partida se describe junto con las siguientes variantes de proceso representativas y dentro de los Ejemplos adjuntos. Alternativamente, los materiales de partida necesarios se pueden obtener mediante procedimientos análogos a los ilustrados que están dentro de la habilidad ordinaria de un químico orgánico.

40 Se apreciará que, durante la síntesis de los compuestos de la invención en los procesos definidos a continuación, o durante la síntesis de ciertos materiales de partida, puede ser deseable proteger ciertos grupos sustituyentes para evitar su reacción no deseada. El químico experto apreciará cuándo se requiere dicha protección, y cómo se pueden establecer dichos grupos protectores, y luego eliminarlos.

45 Para ejemplos de grupos protectores, véase uno de los muchos textos generales sobre el tema, por ejemplo, 'Protective Groups in Organic Synthesis' por Theodora Green (editor: John Wiley & Sons). Los grupos protectores pueden eliminarse mediante cualquier método conveniente descrito en la literatura o conocido por el químico experto según sea apropiado para la eliminación del grupo protector en cuestión, eligiéndose dichos métodos para efectuar la eliminación del grupo protector con la mínima perturbación de los grupos en otra parte de la molécula.

Por lo tanto, si los reactivos incluyen, por ejemplo, grupos tales como amino, carboxi o hidroxilo, puede ser deseable proteger el grupo en algunas de las reacciones mencionadas en este documento.



5 A modo de ejemplo, un grupo protector adecuado para un grupo amino o alquilamino es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanilo tal como acetilo, un grupo alcoxycarbonilo, por ejemplo un grupo metoxycarbonilo, etoxycarbonilo o t-butoxycarbonilo, un grupo arilmetoxycarbonilo, por ejemplo benciloxycarbonilo, o un grupo aroilo, por ejemplo benzilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores anteriores varían necesariamente con la elección del grupo protector. Así, por ejemplo, un grupo acilo tal como un grupo alcanilo o alcoxycarbonilo o un grupo aroilo puede eliminarse, por ejemplo, por hidrólisis con una base adecuada tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo, hidróxido de litio o sodio. Alternativamente, un grupo acilo tal como un grupo tert-butoxycarbonilo puede eliminarse, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido adecuado como ácido clorhídrico, sulfúrico o fosfórico o ácido trifluoroacético y un grupo arilmetoxycarbonilo tal como un grupo benciloxycarbonilo puede eliminarse, por ejemplo, por hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbono, o por tratamiento con un ácido de Lewis, por ejemplo,  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ . Un grupo protector alternativo adecuado para un grupo amino primario es, por ejemplo, un grupo ftaloilo que puede eliminarse mediante tratamiento con una alquilamina, por ejemplo, dimetilaminopropilamina, o con hidrazina.

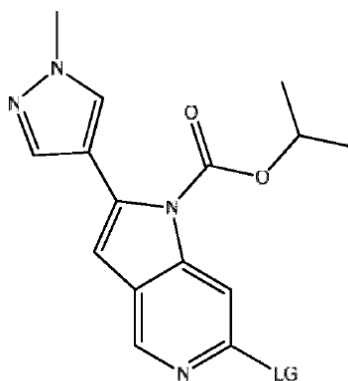
15 Un grupo protector adecuado para un grupo hidroxilo es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo, un grupo alcanilo tal como acetilo, un grupo aroilo, por ejemplo, benzilo, o un grupo arilmetilo, por ejemplo bencilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores anteriores variarán necesariamente con la elección del grupo protector. Así, por ejemplo, un grupo acilo tal como un grupo alcanilo o un grupo aroilo puede eliminarse, por ejemplo, por hidrólisis con una base adecuada tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo, litio, hidróxido de sodio o amoníaco. Alternativamente, un grupo arilmetilo tal como un grupo bencilo puede eliminarse, por ejemplo, por hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbono.

25 Un grupo protector adecuado para un grupo carboxi es, por ejemplo, un grupo esterificante, por ejemplo un grupo metilo o un grupo etilo que puede eliminarse, por ejemplo, por hidrólisis con una base tal como hidróxido de sodio, o por ejemplo un grupo t-butilo que puede eliminarse, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido, por ejemplo, un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético, o por ejemplo un grupo bencilo que puede eliminarse, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio -en carbono.

Las resinas también pueden usarse como un grupo protector.

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

a) hacer reaccionar un intermedio de fórmula A:

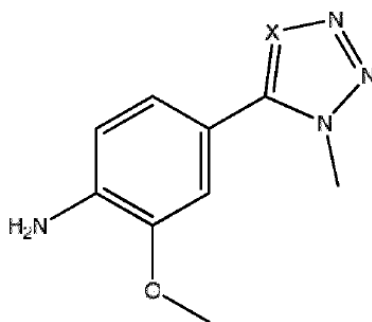


Fórmula A

30

en donde LG es un grupo saliente adecuado;

con un intermedio de fórmula B:



Fórmula B

en donde x es N o CH; y

b) opcionalmente después, y si es necesario, formar una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 LG puede ser cualquier grupo saliente adecuado. En una realización, LG es un halógeno o cualquier otro grupo saliente adecuado (por ejemplo, trifluorometilsulfonato). En una realización adicional, LG es cloro o bromo.

Se puede usar cualquier disolvente o mezcla de disolventes adecuados para esta reacción. Una persona experta en la materia sabrá cómo seleccionar disolventes o mezclas de disolventes adecuados para usar en estas reacciones. Un ejemplo de un solvente adecuado es dioxano o DMA.

10 Una persona experta en la técnica podrá seleccionar las condiciones de reacción apropiadas para usar con el fin de facilitar esta reacción. Adecuadamente, la reacción se lleva a cabo en condiciones anhidras y en presencia de una atmósfera inerte, como argón o nitrógeno. La reacción también se puede llevar a cabo a una temperatura elevada, como, por ejemplo, dentro del intervalo de 40 a 120°C o, más adecuadamente, de 60 a 100°C, durante un período de tiempo adecuado de, por ejemplo, 2 horas a 7 días, o más adecuadamente de 2 a 10 horas.

15 Adecuadamente, la reacción tiene lugar en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo, un catalizador derivado de paladio (por ejemplo, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>).

Adecuadamente, la reacción de acoplamiento tiene lugar en presencia de un compuesto organofosforado, adecuadamente un compuesto organofosforado que sirve como ligando adecuado para el catalizador. El compuesto organofosforado puede ser adecuadamente un derivado de fosfina, tal como Xantphos.

20 Adecuadamente, la reacción de acoplamiento tiene lugar en presencia de una base, por ejemplo, un carbonato metálico, tal como carbonato de cesio.

El compuesto resultante de fórmula I puede aislarse y purificarse usando técnicas bien conocidas en el arte.

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

El compuesto de Fórmula A puede prepararse mediante procesos conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante los procesos definidos en la Publicación de Patente Internacional WO2012/123745.

30 El intermedio de Fórmula B puede prepararse mediante procesos conocidos en la técnica, adecuadamente mediante procesos descritos en este documento con referencia a los ejemplos.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I obtenible por un proceso como se define en el presente documento.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I obtenido por el proceso como se define en el presente documento.

35 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I directamente obtenido por el proceso como se define aquí.

Composiciones Farmacéuticas

Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención como se define aquí anteriormente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

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

Las composiciones de la invención pueden obtenerse mediante procedimientos convencionales usando excipientes farmacéuticos convencionales, bien conocidos en la técnica. Por lo tanto, las composiciones destinadas para uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, edulcorantes, saborizantes y/o conservantes.

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

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

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

30 En el uso de un compuesto de la invención con fines terapéuticos o profilácticos, generalmente se administrará de modo que se reciba una dosis diaria en el intervalo, por ejemplo, de 0.1 mg/kg a 75 mg/kg de peso corporal, administrada si es necesario en dosis divididas. En general, se administrarán dosis más bajas cuando se emplee una ruta parenteral. Así, por ejemplo, para administración intravenosa o intraperitoneal, generalmente se usará una dosis en el intervalo, por ejemplo, de 0.1 mg/kg a 30 mg/kg de peso corporal. De manera similar, para la administración por inhalación, se usará una dosis en el intervalo, por ejemplo, de 0.05 mg/kg a 25 mg/kg de peso corporal. La administración oral también puede ser adecuada, particularmente en forma de tabletas. Típicamente, las formas de dosificación unitarias contendrán aproximadamente 0.5 mg a 0.5 g de un compuesto de esta invención.

### 35 Usos y aplicaciones terapéuticos

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

40 Los compuestos de la invención son capaces de inhibir la actividad de la Mps1 quinasa. Por lo tanto, también se describe un método para inhibir la actividad de la Mps1 quinasa en una célula, el método comprende administrar a dicha célula un compuesto de la invención como se define en el presente documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se describe un método para inhibir la Mps1 quinasa in vitro o in vivo, comprendiendo dicho método poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en el presente documento.

45 También se describe un método para inhibir la actividad de la Mps1 quinasa en un sujeto humano o animal que necesita dicha inhibición, el método comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la invención como se define en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos.

50 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la invención como se define en el presente documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en el tratamiento de una enfermedad o afección asociada con la actividad de la Mps1 quinasa.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la invención como se define en el presente documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento de una enfermedad o afección asociada con Mps1 actividad quinasa.

También se describe un método para tratar un trastorno proliferativo en un sujeto humano o animal, el método comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de la invención como se define aquí, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 En otro aspecto más, la presente invención proporciona un compuesto de la invención como se define en el presente documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento de un trastorno proliferativo.

También se describe el uso de un compuesto de la invención como se define aquí, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento de un trastorno proliferativo.

10 El término "trastorno proliferativo" se usa en el presente documento para referirse a una proliferación celular no deseada o no controlada de células excesivas o anormales que no es deseada, tal como crecimiento neoplásico o hiperplásico, ya sea in vitro o in vivo. Los ejemplos de afecciones proliferativas incluyen, pero no se limitan a, proliferación celular premaligna y maligna, que incluye, entre otros, neoplasias y tumores malignos, cánceres, leucemias, psoriasis, enfermedades óseas, trastornos fibroproliferativos (por ejemplo, de tejidos conectivos), y  
15 aterosclerosis. Se puede tratar cualquier tipo de célula, incluidas, entre otros, de pulmón, colon, mama, ovario, próstata, hígado, páncreas, cerebro y piel.

Los efectos antiproliferativos de los compuestos de la presente invención tienen una aplicación particular en el tratamiento de cánceres humanos en virtud de sus propiedades inhibitorias de la MP<sub>s</sub>1 quinasa.

20 El efecto anticancerígeno puede surgir a través de uno o más mecanismos, que incluyen, entre otros, la regulación de la proliferación celular, la inhibición de la angiogénesis (la formación de nuevos vasos sanguíneos), la inhibición de la metástasis (la propagación de una tumor desde su origen), la inhibición de la invasión (la propagación de las células tumorales a las estructuras normales vecinas) o la promoción de la apoptosis (muerte celular programada).

25 Por lo tanto, en otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define en el presente documento, para usar en el tratamiento del cáncer.

También se describe el uso de un compuesto de la invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define aquí en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento del cáncer.

30 También se describe un método para tratar el cáncer en un paciente que necesita dicho tratamiento, comprendiendo dicho método administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un medicamento composición como se define en el presente documento.

35 Los ejemplos de cánceres particularmente adecuados que pueden tratarse mediante los compuestos de la presente invención incluyen cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama triple negativo), cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas), cáncer de ovario (por ejemplo, cáncer de ovario seroso alto), sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA, cáncer colorrectal, cáncer pancreático, cáncer de cabeza y cuello, cáncer gástrico y cáncer de próstata (por ejemplo, cáncer de próstata metastásico e independiente de andrógenos). En una realización particular, el cáncer se selecciona de cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama triple negativo), cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas) o cáncer de ovario (por ejemplo, cáncer de ovario seroso alto).

40 Se describen también los compuestos de la invención utilizados para tratar el cáncer de mama, por ejemplo, cáncer de mama triple negativo, opcionalmente en combinación con otro agente antitumoral como se describe en este documento, por ejemplo, paclitaxel, formulación de nanopartículas estabilizadas con albúmina de paclitaxel (por ejemplo, Abraxane<sup>®</sup>) o docetaxel.

#### Rutas de administración

45 Los compuestos de la invención o composición farmacéutica que comprende el compuesto activo pueden administrarse a un sujeto por cualquier vía conveniente de administración, ya sea sistémica/periférica o tópicamente (es decir, en el sitio de acción deseada).

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

subcuticular, intraarticular, subaracnoidea e intraesternal; por implante de un depósito o depósito, por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular.

#### Terapias Combinadas

5 El tratamiento antiproliferativo definido anteriormente en este documento puede aplicarse como una terapia única o puede implicar, además del compuesto de la invención, cirugía convencional o radioterapia o quimioterapia. Dicha quimioterapia puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes antitumorales:

10 (i) otros fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y combinaciones de los mismos, como se usan en oncología médica, como agentes alquilantes (por ejemplo cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, melfalan, clorambucilo, busulfano, temozolamida y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo, gemcitabina y antifolatos como fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, arabinósido de citosina e hidroxiaurea); antibióticos antitumorales (por ejemplo, antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimetabólicos (por ejemplo, alcaloides de la vinca como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina y taxoides como paclitaxel, formulación de nanopartículas estabilizadas con albúmina de paclitaxel (por ejemplo, Abraxane®) o docetaxel e inhibidores de la poloquinasa); e inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán y camptotecina);

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

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

30 (iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento: por ejemplo, tales inhibidores incluyen anticuerpos del factor de crecimiento y anticuerpos del receptor del factor de crecimiento (por ejemplo, el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab [Herceptin™], el anticuerpo anti-EGFR panitumumab, el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [Erbix, C225] y cualquier factor de crecimiento o anticuerpos del receptor del factor de crecimiento revelados por Stern et al. Critical reviews in oncology/hematology, 2005, Vol. 54, pp11-29); tales inhibidores también incluyen inhibidores de tirosina quinasa, por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo, inhibidores de tirosina quinasa de la familia EGFR tales como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, ZD1839), N-(3-etilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)-quinazolin-4-amina (CI 1033), inhibidores de la tirosina quinasa erbB2 como lapatinib); inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos; inhibidores de la familia del factor de crecimiento de insulina; inhibidores de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas como imatinib y/o nilotinib (AMN107); inhibidores de serina/treonina quinasa (por ejemplo, inhibidores de señalización Ras/Raf tales como inhibidores de farnesil transferasa, por ejemplo sorafenib (BAY 43-9006), tipifarnib (R115777) y lonafarnib (SCH66336)), inhibidores de señalización celular a través de MEK y/o AKT quinasa, inhibidores de c-kit, inhibidores de la abl quinasa, inhibidores de la quinasa PI3, inhibidores de la quinasa Plt3, inhibidores de la quinasa CSF-1R, inhibidores de la quinasa del receptor de IGF (factor de crecimiento similar a la insulina); inhibidores de la quinasa aurora (por ejemplo, AZD1152, PH739358, VX-680, MLN8054, R763, MP235, MP529, VX-528 y AX39459) e inhibidores de la quinasa dependientes de ciclina como los inhibidores CDK2 y/o CDK4;

50 (v) agentes antiangiogénicos como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular, [por ejemplo, el anticuerpo anti-factor de crecimiento de células endoteliales vasculares bevacizumab (Avastin™) y, por ejemplo, un inhibidor de la tirosina quinasa del receptor VEGF como el vandetanib (ZD6474), vatalanib (PTK787), sunitinib (SU11248), axitinib (AG-013736), pazopanib (GW 786034) y 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinazolina (AZD2171; Ejemplo 240 dentro del documento WO 00/47212), compuestos como los descritos en las Solicitudes Internacionales de Patente WO97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354 y compuestos que funcionan por otros mecanismos (por ejemplo, linomida, inhibidores de la función integrina  $\alpha\beta_3$  y angiostatina)];

55 (vi) agentes vasculares dañinos tales como Combretastatin A4 y compuestos descritos en las Solicitudes Internacionales de Patente WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;

(vii) un antagonista del receptor de endotelina, por ejemplo, zibotentan (ZD4054) o atrasentan;

(viii) terapias antisentido, por ejemplo, aquellas dirigidas a los objetivos enumerados anteriormente, como ISIS 2503, un antisentido anti-ras;

5 (ix) metodologías de terapia génica, que incluyen, por ejemplo, metodologías para reemplazar genes aberrantes como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrante, enfoques GDEPT (terapia con profármacos con enzimas dirigidas a genes) como los que usan enzimas citosina desaminasa, timidina quinasa o una nitrorreductasa bacteriana y metodologías para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia, como la terapia génica de resistencia a múltiples fármacos; y

10 (x) metodologías de inmunoterapia, que incluyen, por ejemplo: bloqueadores del punto de control inmunitario, como PDL-1 y CTLA-4; metodologías ex vivo e in vivo para aumentar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, como la transfección con citoquinas como la interleucina 2, la interleucina 4 o el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos; metodologías para disminuir la anergia de células T, metodologías que usan células inmunes transfectadas tales como células dendríticas transfectadas con citoquinas, metodologías que usan líneas celulares tumorales transfectadas con citoquinas y metodologías que usan anticuerpos antiidiotípicos; y metodologías para coestimulación de células T, tales como agonistas de OX40 y 4-1BB.

15 Este tratamiento conjunto puede lograrse mediante la dosificación simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. Dichos productos combinados emplean los compuestos de esta invención dentro del intervalo de dosificación descrito anteriormente y el otro agente farmacéuticamente activo dentro de su intervalo de dosificación aprobado.

20 De acuerdo con este aspecto de la invención, se proporciona una combinación adecuada para su uso en el tratamiento de un cáncer (por ejemplo, un cáncer que implica un tumor sólido) que comprende un compuesto de la invención como se define aquí anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos y otro agente antitumoral.

Según este aspecto de la invención, se proporciona una combinación adecuada para su uso en el tratamiento de un cáncer (por ejemplo, un cáncer que implica un tumor sólido) que comprende un compuesto de la invención como se define aquí anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos, y cualquiera de los agentes antitumorales listados en (i)-(ix) arriba.

25 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de la invención o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un agente antitumoral seleccionado de uno de los enumerados en (i)-(ix) anteriormente aquí.

30 Aquí, cuando se usa el término "combinación", debe entenderse que esto se refiere a administración simultánea, separada o secuencial. En un aspecto de la invención, "combinación" se refiere a administración simultánea. En otro aspecto de la invención, "combinación" se refiere a administración separada. En un aspecto adicional de la invención, "combinación" se refiere a administración secuencial. Cuando la administración es secuencial o separada, el retraso en la administración del segundo componente no debe ser tal que se pierda el efecto beneficioso de la combinación.

35 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con un agente antitumoral seleccionado de uno o más de los enumerados a continuación. párrafos (i)-(ix) en el presente documento, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

40 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento del cáncer, en donde el compuesto de la invención se administra en combinación con otro agente antitumoral, opcionalmente seleccionado de uno o más de los enumerados en los párrafos (i)-(ix) aquí más arriba. Adecuadamente, el cáncer se selecciona entre cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama triple negativo), cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas), cáncer de ovario (por ejemplo, cáncer de ovario seroso alto), sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA, cáncer colorrectal, cáncer de páncreas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer gástrico y cáncer de próstata (por ejemplo, cáncer de próstata metastásico e independiente de andrógenos).

45 En un aspecto particular, la presente invención proporciona un compuesto de la invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento del cáncer en donde el compuesto se administra en combinación con paclitaxel, formulación de paclitaxel en nanopartículas estabilizadas con albúmina (por ejemplo, Abraxane®) o docetaxel. Adecuadamente, el cáncer se selecciona entre cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama triple negativo), cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas), cáncer de ovario (por ejemplo, cáncer de ovario seroso alto), sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA, cáncer colorrectal, cáncer de páncreas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer gástrico y cáncer de próstata (por ejemplo, cáncer de próstata metastásico e independiente de andrógenos).

#### Ejemplos

##### Experimentación general

55 Los materiales de partida, reactivos y solventes secos disponibles comercialmente se usaron tal como fueron suministrados.

La cromatografía en columna instantánea se realizó usando gel de sílice Merck 60 (0.025-0.04 mm). La cromatografía en columna también se realizó en una unidad personal FlashMaster usando columnas de sílice Isolute Flash o un sistema de purificación Biotage SP1 usando cartuchos de sílice Merck o Biotage Flash.

5 La TLC preparativa se realizó en placas Analtech o Merck. La cromatografía de intercambio iónico se realizó usando columnas ácidas Isolute Flash SCX-II, columnas Isolute Si-carbonato o columnas Isolute Flash NH<sub>2</sub> básicas. La HPLC preparativa se llevó a cabo utilizando una columna Phenomenex Luna (5 µm, 250 x 21.2 mm, C18, Phenomenex, Torrance, Estados Unidos) utilizando un sistema Gilson GX-281 Liquid Handler combinado con una bomba Gilson 322 HPLC (Gilson, Middleton, Estados Unidos), sobre una elución en gradiente de 15 minutos (Grad 15 min 20 ml.m) de 10:90 a 100:0 metanol:agua (ambos modificados con ácido fórmico al 0.1%) a una velocidad de flujo de 20 ml/min. o  
10 durante una elución en gradiente de 15 minutos (Grad 15 min 20 ml.m) de 40:60 a 100:0 metanol: agua (ambos modificados con ácido fórmico al 0.1%) a una velocidad de flujo de 20 ml/min.

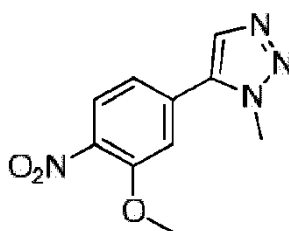
Se adquirieron espectros UV-Vis a 254 nm en un detector Gilson 156 UV-Vis (Gilson, Middleton, Estados Unidos). La recolección se activó mediante señal UV y se recogió utilizando un sistema Gilson GX-281 Liquid Handler (Gilson, Middleton, Estados Unidos). Los datos sin procesar se procesaron utilizando el software Gilson Trilution Los espectros de <sup>1</sup>H RMN se registraron en un Bruker Avance-500. Las muestras se prepararon como soluciones en un disolvente deuterado y se referenciaron al pico de disolvente interno no deuterado apropiado o tetrametilsilano. Los desplazamientos químicos se registraron en ppm (δ) campo abajo de tetrametilsilano.

Los análisis LC/MS y HRMS se realizaron en un detector de matriz de diodos y HPLC Agilent serie 1200 acoplado a un espectrómetro de masas de tiempo de vuelo 6210 con fuente APCI/ESI multimodo dual. La separación analítica se llevó a cabo a 30°C en una columna Merck Chromolith SpeedROD (RP-18e, 50 x 4.6 mm) utilizando una rata de flujo de 2 ml/min en una elución de gradiente de 4 minutos con detección a 254 nm o en una columna Merck STAR Purospher (RP-18e, 30 x 4 mm) utilizando una rata de flujo de 1.5 ml/min en una elución en gradiente de 4 minutos con detección a 254 nm. La fase móvil era una mezcla de metanol (disolvente A) y agua (disolvente B) que contenía ácido fórmico al 0.1%. La elución en gradiente fue: 1:9 (A/B) a 9:1 (A/B) durante 2.5 min, 9:1 (A/B) durante 1 min, y luego regresó a 1:9 (A/B) durante 0.3 min, finalmente 1:9 (A/B) durante 0.2 min (Método predeterminado también conocido como Método B de ESI-HRMS en la experimentación). Se utilizaron las siguientes masas de referencia para el análisis de HRMS: cafeína [M+H]<sup>+</sup>195.087652; (hexakis (1H, 1H, 3H-tetrafluoropentoxi)fosfazeno [M+H]<sup>+</sup> 922.009798) y hexakis (2,2-difluoroetoxi)fosfazeno [M+H]<sup>+</sup> 622.02896 o reserpina [M+H]<sup>+</sup> 609.280657. El análisis LC/MS también se realizó en un módulo de separaciones Waters Alliance 2795 y un detector de absorbancia de doble longitud de onda Waters 2487 acoplado a un espectrómetro de masas de tiempo de vuelo Waters/Micromass LCt con fuente ESI.

Ejemplo 1 - Síntesis de 6-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de isopropilo

Síntesis de 5-(3-metoxi-4-nitrofenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol

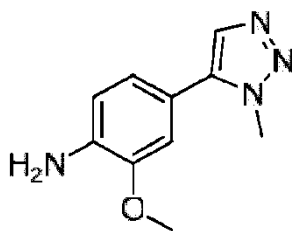
35



Se disolvió 1-metil-1H-1,2,3-triazol (41 mg, 0.495 mmol) en THF (4.9 ml) y se enfrió a -78°C. Se añadió gota a gota una solución de n-butil litio en hexanos (240 µl, 0.594 mmol) y la solución se agitó durante 5 minutos más antes de añadir cloruro de zinc(II) (3.0 ml, 1.485 mmol). Después de 30 minutos a -78°C, la mezcla de reacción se diluyó con DMF (2.0 ml), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (29 mg, 0.025 mmol) y una solución de 4-bromo-2-metoxi-1-nitrobenceno (115 mg, 0.495 mmol) se agregaron en DMF (500 µL). La solución se agitó a 80°C durante 2.5 h. Después de que la mezcla se enfriara a temperatura ambiente, se añadieron agua y EtOAc y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice Biotage eluyendo con DCM/EtOAc (99/1 a 90/10, columna de 10 g) para proporcionar el producto del título como un sólido amarillo pálido (82 mg, 70,7%). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.04 (s, 3H), 4.14 (s, 3H), 7.10-7.13 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.98-8.01 (m, 1H); LC (Método B)-MS (ESI, m/z) t<sub>R</sub> 1.97 min, 235 [(M+H)<sup>+</sup>, 100%].

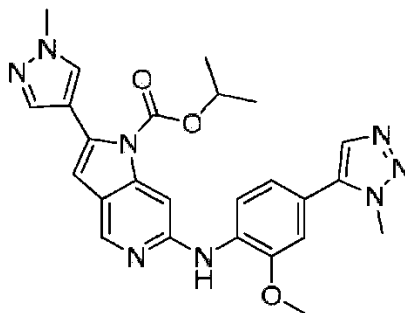
45

Síntesis de 2-metoxi-4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)anilina



5 Se añadió Pd al 10% sobre carbono (8 mg, 0.333 mmol) a una solución de 5-(3-metoxi-4-nitrofenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol (78 mg, 0.333 mmol) en DMF (3.3  $\mu$ L). La mezcla de reacción se agitó a 25°C bajo una atmósfera de hidrógeno durante 8 h. Se añadieron 8 mg de Pd/C y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. Se añadieron 8 mg de Pd/C y la mezcla se agitó durante 3 días. La mezcla de reacción se filtró luego en una columna SCX-2 y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto del título como un sólido blanco (25 mg, 36.8%).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.90 (s, 3H), 4.05 (s, 5H), 6.78-6.80 (m, 2H), 6.84 (dd,  $J$  = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H); LC (Método B)-MS (ESI,  $m/z$ )  $t_R$  1.39 min, 205 [(M+H) $^+$ ], 100%].

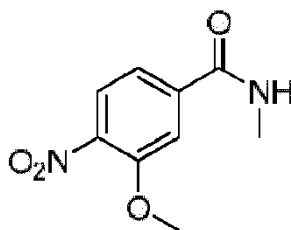
10 Síntesis de 6-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3,2-c]piridin-1-carboxilato de isopropilo



15 Se añadió tris(dibencilideneacetona)dipaladio (0) (5.7 mg, 6.23  $\mu$ mol) a una mezcla de 6-bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3,2-c]piridin-1-carboxilato de isopropilo (45.3 mg, 0.125 mmol; preparado como se describe en WO2012/123745), carbonato de cesio (81 mg, 0.249 mmol), 2-metoxi-4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)anilina (28 mg, 0.137 mmol) y Xantphos (7.2 mg, 0.012 mmol) en DMA (1.4 ml). La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 2 h. Luego se filtró en una columna SCX-2 y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna Biotage (MeOH del 0% al 1%/NH<sub>3</sub> ac. (10/1) en EtOAc, columna de 12 g) y luego por TLC preparativa (MeOH al 5%/NH<sub>3</sub> ac. (10/1) en DCM) para proporcionar el producto del título como un sólido blanco (13 mg, 21%).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.34 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 6H), 3.98 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.11 (s, 3H), 5.20 (sept,  $J$  = 6.3 Hz, 1H), 6.54 (d,  $J$  = 0.9 Hz, 1H), 6.91 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 7.02 (dd,  $J$  = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.75 (t,  $J$  = 0.9 Hz, 1H), 8.25 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 8.52 (d,  $J$  = 0.9 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  21.8, 35.5, 39.1, 56.0, 72.1, 96.4, 108.1, 110.3, 114.1, 115.8, 118.2, 121.0, 121.4, 130.2, 132.1, 132.5, 132.6, 138.4, 140.0, 140.5, 144.0, 147.9, 150.9, 151.4; ESI-HRMS (Método B) encontrado 487.2194, calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_8\text{O}_3$  (M+H) $^+$ : 487.2201.

20 Ejemplo 2 - Síntesis de 6-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3,2-c]piridin-1-carboxilato de isopropilo

25 Síntesis de 3-metoxi-N-metil-4-nitrobenzamida

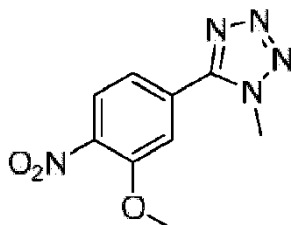


30 Se añadió HATU (0.501 g, 1.319 mmol) a una solución de ácido 3-metoxi-4-nitrobenzoico (0.2 g, 1.014 mmol), DIPEA (0.265 ml, 1.522 mmol) y solución de metilamina 2 M en THF (1.0 ml, 2.029 mmol) en THF (2.7 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego se concentró a presión reducida y se purificó por



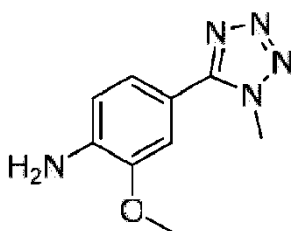
cromatografía en columna Biotage (DCM/EtOAc 80/20 a 60/40; columna de 25 g) y luego (ciclohexano/EtOAc 50/50 a 40/60, columna de 25 g) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (166 mg, 78%). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.07 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.27 (app s, 1H), 7.28 (dd, *J* = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H); LC (Método B)-MS (ESI, *m/z*) *t*<sub>R</sub> 2.04 min, 211 [(M+H)<sup>+</sup>, 100%].

5 Síntesis de 5-(3-metoxi-4-nitrofenil)-1-metil-1H-tetrazol



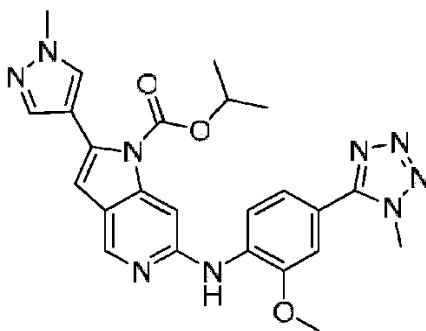
Se añadió anhídrido triflico (0.27 ml, 1.580 mmol) gota a gota a una solución de 3-metoxi-N-metil-4-nitrobenzamida (0.166 g, 0.790 mmol) y azida de sodio (0.205 g, 3.16 mmol) en MeCN (4.0 ml) a -10°C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 3 h. Luego se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> sat. acuoso. La mezcla se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con solución NaHCO<sub>3</sub> sat. acuoso y luego con salmuera. Luego se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó luego por cromatografía en columna Biotage (ciclohexano/EtOAc 70/30 a 50/50, columna de 25 g) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (129 mg, 69%). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.08 (s, 3H), 4.27 (s, 3H), 7.35 (dd, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H); LC (Método B)-MS (ESI, *m/z*) *t*<sub>R</sub> 1.98 min, 236 [(M+H)<sup>+</sup>, 100%].

Síntesis de 2-metoxi-4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)anilina



Se añadió 10% de Pd sobre carbono (7 mg, 0.268 mmol) a una solución de 5-(3-metoxi-4-nitrofenil)-1-metil-1H-tetrazol (63 mg, 0.268 mmol) en EtOAc (1.2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 1 h. Se añadió algo de EtOH (0.5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1.5 h. Luego se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto del título como un sólido blanco (52 mg, 95%). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 3.93 (s, 3H), 4.19 (s, 3H), 6.86-6.88 (m, 1H), 7.20-7.22 (m, 1H), 7.25-7.26 (m, 1H); LC (Método B)-MS (ESI, *m/z*) *t*<sub>R</sub> 1.54 min, 206 [(M+H)<sup>+</sup>, 100%].

25 Síntesis de 6-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de isopropilo



30 Se añadió tris(dibencilideneacetona)dipaladio(0) (6.3 mg, 6.88 μmol) a una mezcla de 6-bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-carboxilato de isopropilo (50 mg, 0.138 mmol), preparado como se describe en WO2012/123745), carbonato de cesio (90 mg, 0.275 mmol), 2-metoxi-4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)anilina (31.1 mg,

0.151 mmol) y Xantphos (8.0 mg, 0.014 mmol) en DMA (1.5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 3 h. Luego se filtró en una columna SCX-2 y se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (MeOH al 5%/NH<sub>3</sub> acuoso (10/1) en DCM) y luego por cromatografía en columna Biotage (DCM/EtOAc, 70/30 a 0/100) para proporcionar el producto del título como un sólido blanco (34 mg, 51%). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.34 (d, J = 6.3 Hz, 6H), 3.98 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.21 (s, 3H), 5.20 (sept, J = 6.3 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.42 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.74 (t, J = 0.9 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 0.9 Hz, 1H); <sup>13</sup>C RMN (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 21.8, 35.2, 39.0, 56.1, 72.2, 97.2, 108.1, 110.4, 114.0, 114.3, 114.8, 121.1, 121.3, 130.3, 132.2, 134.4, 140.0, 140.5, 143.9, 147.7, 150.9, 151.0, 154.6; ESI-HRMS (Método B) encontrado 488.2148, calculado para C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>9</sub>O<sub>3</sub> (M+H<sup>+</sup>): 488.2153.

### 10 Ejemplo 3 - Actividad biológica

Pueden usarse los siguientes ensayos biológicos para medir los efectos farmacológicos de los compuestos de la presente invención.

#### Medición de la inhibición de la Mps1 quinasa

15 La reacción enzimática (volumen total 10 µl) se llevó a cabo en placas negras de bajo volumen de 384 pozos que contenían Mps1 de longitud completa (12.5 nM o 3 nM), péptido marcado con fluorescencia [conocido como H236, que tiene la secuencia: 5FAM-DHTGFLTEYVATR-CONH<sub>2</sub>] (5 µM), ATP (10 µM), ya sea DMSO (1% v/v) o el compuesto de prueba (en el rango 0.25 nM-100 µM en 1% DMSO) y regulador de ensayo (HEPES 50 mM (pH 7.0), 0.02% Na<sub>3</sub>N, BSA al 0.01%, ortovandato 0.1 mM, MgCl<sub>2</sub> 10 µM, DTT 1 µM, inhibidor de la proteasa Roche). La reacción se llevó a cabo durante 60 minutos a temperatura ambiente y se detuvo mediante la adición de regulador (10 µl) que contenía EDTA 20 mM, Brij-35 al 0.05% (v/v), en solución salina tamponada con HEPES 0.1 M (ácido libre, Sigma, Reino Unido). La placa se leyó en un lector Caliper EZ II (Caliper Life Sciences).

25 El lector proporciona un paquete de software ("Reviewer") que convierte las alturas de pico en % de conversión midiendo tanto el pico de producto como el de sustrato y también permite la selección de pozos de control que representan 0% y 100% de inhibición respectivamente. El % de inhibición de los compuestos se calcula en relación con los medios de los pozos de control seleccionados. Las IC<sub>50</sub> se determinan probando los compuestos en un rango de concentraciones de 0.25 nM -100 µM. El % de inhibiciones en cada concentración se ajusta a un ajuste logístico de 4 parámetros:

$$y = (a + ((b - a) / (1 + (c/x^d))))$$

donde a = asim min, b = asim max, c = IC<sub>50</sub> y d = coeficiente de Hill

30 En el ensayo Mps1 mencionado anteriormente, el compuesto del Ejemplo 1 tiene un valor IC<sub>50</sub> de 1.2 nM y el compuesto del Ejemplo 2 tiene un valor IC<sub>50</sub> de 2.8 nM.

#### Ensayo de toxicidad celular MTT

35 Los ensayos de proliferación celular se llevaron a cabo usando un ensayo colorimétrico de bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio (MTT) (Sigma). 1.5x10<sup>3</sup> células HCT116, adquiridas de ATCC, se sembraron en placas de 96 pozos en 100 µL de medio de cultivo por triplicado. Al día siguiente, se hicieron diluciones triples de los compuestos por ensayar en medio de cultivo de modo que, cuando se diluyó, la concentración final en los pozos osciló entre 0 y 10 µM. Se añadieron 25 µl de diluciones de compuestos en el medio a 100 µl de células y se incubaron a 37°C y 5% de CO<sub>2</sub> durante 72 h. Las células fueron incubadas con 40 µl de 5 mg/ml de reactivo MTT a 37°C durante 3 h. El medio se retiró cuidadosamente y los cristales se disolvieron en 100 µl de DMSO. La absorbancia se midió a 570 nm con el contador Wallac VICTOR2 1420 Multilabel (PerkinElmer) y se realizó un análisis para calcular el GI<sub>50</sub> usando GraphPad PRISM.

#### Estabilidad microsómica en hígado humano

La estabilidad microsómica en hígado humano de los compuestos de la invención se probó usando el siguiente procedimiento:

45 Se compraron microsomas hepáticos humanos de género mixto mezclados de Tebu-bio (Peterborough, Reino Unido). Las muestras contenían concentraciones finales de 1 mg/ml de proteína microsómica, 3 mmol/L de MgCl<sub>2</sub>, 1 mmol/L de NADPH, 2.5 mmol/L, ácido UDP-glucurónico y 10 mmol/L de regulador fosfato (pH 7.4) (todos comprados en Sigma Aldrich, Gillingham, Reino Unido). Las reacciones, a 37°C, se iniciaron mediante la adición de 10 µmol/L de compuesto de prueba y se terminaron a los 0, 15 y 30 minutos mediante la adición de 3 volúmenes de metanol helado que contenía patrón interno. Las muestras se centrifugaron a 2800 x g durante 30 minutos a 4°C y se analizaron los sobrenadantes. Las incubaciones de control se prepararon como anteriormente con omisión de cofactores.

50 Se registró el porcentaje de compuesto original restante en el punto de tiempo de 30 minutos.

#### Perfil farmacocinético en ratones ("PK ratón")

El perfil farmacocinético de los compuestos de la invención se evaluó usando el siguiente procedimiento:

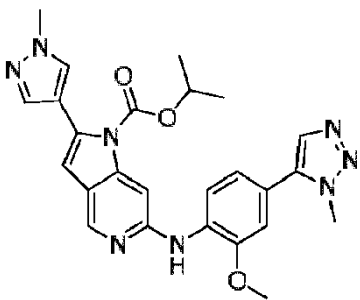
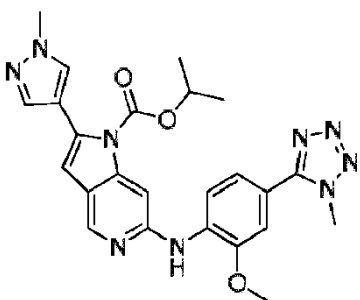
Se mantuvieron ratones BALB/c hembras (aproximadamente de 8 semanas de edad) de Charles River UK Ltd. (Margate, Reino Unido) en un ambiente controlado con alimentos y agua esterilizada disponibles ad libitum. Los animales pesaron  $20 \pm 3$  g en el momento del experimento. Las soluciones de dosificación se prepararon disolviendo los compuestos en DMSO al 10%, Tween 20 al 5% y solución salina al 85%. Los compuestos se administraron i.v. y p.o. a 5 mg/kg. Los animales se calentaron antes de recibir una sola inyección i.v. en bolo en una vena lateral de la cola. La administración p.o. fue por ingesta. Los animales de control recibieron el vehículo solo. Se inyectaron grupos de tres ratones por ruta de dosis. Se recogió sangre a los 5, 15 y 30 minutos y a las 1, 2, 4 y 6 y 24 horas mediante muestreo en serie de la vena de la cola de ratones individuales después de calentar usando capilares recubiertos con heparina de sodio y 20  $\mu$ l de sangre depositada sobre tarjetas Whatman FTA DMPK- B. Todos los experimentos con animales se realizaron de acuerdo con las reglamentaciones del Home Office según el Animals (Scientific Procedures) Act 1986 y de acuerdo con las directrices del UKCCCR para la experimentación con animales.

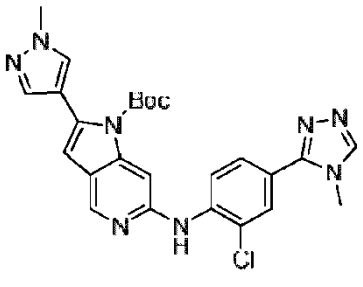
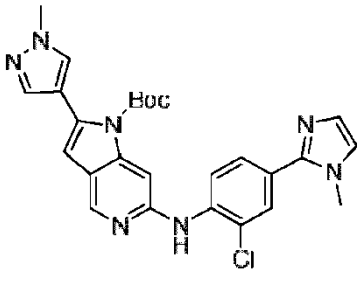
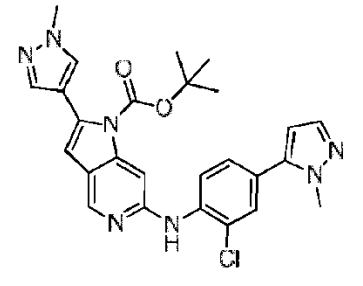
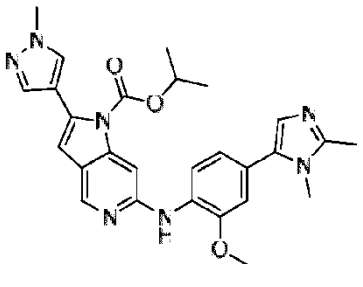
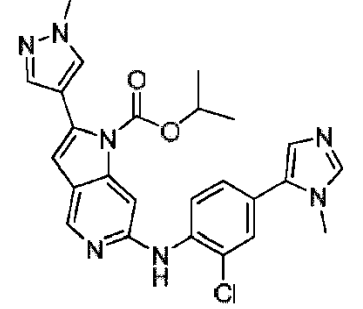
Se prepararon estándares de calibración y QC en sangre de vena de la cola. Se depositaron 20  $\mu$ l de sangre sobre tarjetas Whatman FTA DMPK-B. Cuando estuvieron secos, todos los puntos estándar, de QC y de muestra se perforaron con un punzón Harris Unicore de 6 mm y se añadieron 200  $\mu$ l de metanol que contenía el patrón interno. Las muestras se centrifugaron durante 5 minutos y el sobrenadante se tomó para análisis por LC-MS. Se utilizó el software Phoenix WinNonLin (Pharsight) para los cálculos farmacocinéticos utilizando análisis no compartimentales.

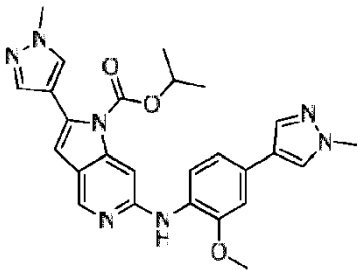
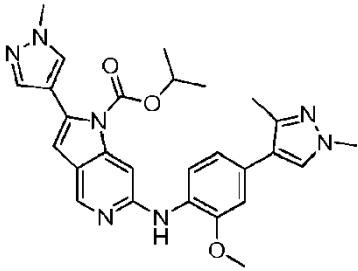
Resultados

La actividad de los compuestos de la presente invención en comparación con los compuestos de los Ejemplos 18, 22, 44, 68, 79, 102 y 103 del documento WO2012/123745 se muestra en la Tabla 2 a continuación:

Tabla 2

Compuesto	Estructura	Ensayo MTT HCT116 GI <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	Ensayo HLM (% del compuesto original degradado a los 30 minutos)	Aclaramiento PK en ratón (ml/min/Kg)
Ejemplo 1		0.0594	18	3.3
Ejemplo 2		0.1043	25.1	1.5

Compuesto	Estructura	Ensayo MTT HCT116 GI <sub>50</sub> (μM)	Ensayo HLM (% del compuesto original degradado a los 30 minutos)	Aclaramiento PK en ratón (ml/min/Kg)
Comparador 1 Ejemplo 18; WO2012/123745		0.3595	22.1	5.0
Comparador 2 Ejemplo 22; WO2012/123745		0.4135	64.1	
Comparador 3 Ejemplo 44; WO2012/123745		0.5477	39	
Comparador 4 Ejemplo 68; WO2012/123745		0.0912	28.9	25.0
Comparador 5 Ejemplo 79; WO2012/123745		0.264	86.6	15.0

Compuesto	Estructura	Ensayo MTT HCT116 GI <sub>50</sub> (μM)	Ensayo HLM (% del compuesto original degradado a los 30 minutos)	Aclaramiento PK en ratón (ml/min/Kg)
Comparador 6 Ejemplo 102; WO2012/123745		0.1481	34.7	5.0
Comparador 7 Ejemplo 103; WO2012/123745		0.2336	39.7	5.0

Se prefieren los compuestos que poseen un GI<sub>50</sub> en el ensayo MTT definido en el presente documento de 0.15 micromolar o menos, siendo los más preferidos los valores de GI<sub>50</sub> de menos de 0.11 micromolar.

5 Se prefieren los compuestos en los que menos del 30% del compuesto original se había degradado a los 30 minutos en el ensayo de HLM descrito en el presente documento, siendo los valores de menos del 26% los más preferidos.

Se prefieren los compuestos que tienen valores de aclaramiento de menos de 3.5 ml/min/kg en los estudios de PK en ratón definidos aquí, siendo los valores de menos de 2 ml/min/kg los más preferidos.

En comparación con los compuestos comparadores descritos en el documento WO2012/123745, los compuestos de los Ejemplos 1 y 2 de la presente invención son los únicos compuestos que exhiben una combinación de:

10 1. un GI<sub>50</sub> en el ensayo MTT definido en el presente documento de 0.15 micromolar o menos (o 0.11 micromolar o menos);

2. un valor de degradación del 30% o menos (o 26% o menos) del compuesto original a los 30 minutos en el ensayo de HLM descrito aquí; y

15 3. un valor de aclaramiento de menos de 3.5 ml/min/Kg en los estudios de PK en ratón definidos aquí (con el compuesto del Ejemplo 2 de la presente invención que tiene un aclaramiento de menos de 2 ml/min/Kg).

**REIVINDICACIONES**

1. Un compuesto que es uno de los siguientes:

6-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3,2-c]piridin-1-carboxilato de isopropilo; o

5 6-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3,2-c]piridin-1-carboxilato de isopropilo;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es:

10 6-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3,2-c]piridin-1-carboxilato de isopropilo

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es:

6-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenilamino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3,2-c]piridin-1-carboxilato de isopropilo

15 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

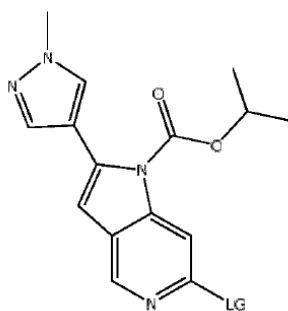
5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, para uso en terapia.

20 6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, para usar en el tratamiento de un trastorno proliferativo.

25 7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, para uso en el tratamiento de cáncer.

8. Un método para sintetizar un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:

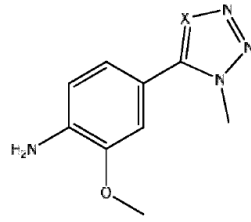
a) hacer reaccionar un intermedio de fórmula A:



Fórmula A

en donde LG es un grupo saliente adecuado;

30 con un intermedio de fórmula B:



Fórmula B

en donde x es N o CH; y

opcionalmente a continuación:

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