

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 895 365**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.03.2018** **PCT/GB2018/050620**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.09.2018** **WO18162932**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.03.2018** **E 18711666 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.07.2021** **EP 3592745**

54 Título: **Pirimidopirimidinonas útiles como inhibidores de la quinasa Wee-1**

30 Prioridad:

10.03.2017 GB 201703881

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

21.02.2022

73 Titular/es:

ALMAC DISCOVERY LIMITED (100.0%)
Almac House, 20 Seagoe Industrial Estate
Craigavon, Armagh BT63 5QD, GB

72 Inventor/es:

HEWITT, PETER;
BURKAMP, FRANK;
WILKINSON, ANDREW;
MIEL, HUGUES y
O'DOWD, COLIN

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 895 365 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

Pirimidopirimidinonas útiles como inhibidores de la quinasa Wee-1

5 La presente invención se refiere a un compuesto que es útil como inhibidor de la actividad de la quinasa Wee-1. La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden este compuesto y al uso de este compuesto en el tratamiento del cáncer.

Antecedentes de la invención

10 Las células son continuamente desafiadas a diario, lo que resulta en la formación de múltiples lesiones en el ADN. Las lesiones, si no se reparan, pueden provocar mutaciones o muerte celular, por lo que existen redes complejas de señalización que aseguran que las lesiones se detecten y reparen para mantener la integridad del ADN.

15 La detección de daños en el ADN inicia una serie de eventos que son clave para mantener la integridad del genoma. Los puntos de control del ciclo celular están diseñados para detener el ciclo celular y permitir la reparación de la lesión antes de permitir que la célula continúe en la mitosis.

20 Se han identificado dos puntos de control clave, uno al final de la fase G1 y el segundo en G2, que trabajan en conjunto para garantizar que todas las lesiones se identifiquen y reparen. En alrededor del 50 % de los cánceres humanos, el punto de control G1 no es funcional debido a mutaciones en el gen supresor de tumores TP53. Sin embargo, el punto de control G2 rara vez muta y, a menudo, se encuentra activado en las células cancerosas. Las células cancerosas aprovechan esto para conferir resistencia a las modalidades de tratamiento, incluidos los agentes que dañan el ADN y la radiación.

25 Se han identificado tres quinasas como reguladores clave del punto de control G2, específicamente, Chk1, Chk2 y Wee-1. Los inhibidores de estas quinasas actualmente se encuentran en evaluación en ensayos clínicos.

30 Wee-1 es una tirosina quinasa nuclear que regula negativamente la entrada en mitosis en el punto de control G2/M al catalizar una fosforilación del complejo cdc2/ciclina B quinasa. La fosforilación ocurre en el residuo tirosina-15 y conduce a la inactivación del complejo cdc2/ciclina B, lo que finalmente previene la mitosis. La función de Wee-1 está íntimamente ligada a la de Chk1 y Chk2 debido a su fosforilación e inactivación de cdc25 en la serina -216, así como a la activación informada de Wee-1 por Chk 1 y 2 (Ashwell, 2012, DNA Repair in Cancer Therapy, DOI: 10.1016/B978-0-12-384999-1.10010-1).

35 Wee-1 está aguas abajo de la familia Chk y es un componente crucial de la cascada de señalización del punto de control, ya que evita que las células entren en la mitosis si se detectan lesiones (Do y N., Cell Cycle 2013 12 (19) 3159-3164).

40 Los compuestos anticancerígenos que comúnmente se administran inducen daño al ADN, incluidos antimetabolitos, agentes de platino, inhibidores de la topoisomerasa y agentes alquilantes. Sin embargo, su eficacia es limitada debido a la toxicidad excesiva, la resistencia y la falta de selectividad tumoral. Los compuestos que actúan en combinación con estos agentes para prevenir la reparación selectiva del ADN en células tumorales serían extremadamente beneficiosos. Como el gen supresor de tumores TP53 suele mutar en las líneas de células tumorales, la administración de un inhibidor de la quinasa Wee-1, que anula el punto de control G2, puede aumentar la sensibilidad a los agentes que dañan el ADN. Se ha informado de la posibilidad de que esto suceda, ya que el silenciamiento de la actividad de Wee-1 fue suficiente para sensibilizar las células HeLa a la doxorrubicina debido a la anulación de la detención de G2. Por el contrario, en el epitelio mamario normal debido a la proteína p53 totalmente competente, la eliminación de la función Wee-1 tuvo poco efecto adicional en comparación con la doxorrubicina sola (Wang y N., 2004, Cancer Biology and Therapy, 3(3), 305-313).

55 Se ha informado que las células Sines que albergan mutaciones en el gen supresor de tumores TP53 tenían una sensibilidad mayor a los agentes que dañan el ADN cuando se administran conjuntamente con inhibidores de moléculas pequeñas Wee-1. Se ha informado de una eficacia sinérgica *in vitro* e *in vivo* cuando se combinaron inhibidores de moléculas pequeñas con gemcitabina, 5-fluorouracilo, carboplatino, cisplatino (Hirai y otros, 2010, Cancer Biology & Therapy 9:7, 514-522), citarabina (Tibes y otros, 2012, Blood, 119 (12), 2863-2872), inhibidores de Chk-1 (Carrasa y otros, 2012 Cell Cycle 1:11 (13);2507-2517, Russell y otros, 2013 Cancer Res. 15; 73 (2) 776-784) e inhibidores de Src (Gozz y otros, 2012, Cell Cycle 11 (5), 1020-1039). Se ha informado de eficacia apoptótica de un solo agente, independiente del estado de TP53, en líneas celulares de sarcoma y en muestras de sarcoma derivadas de pacientes (Kreahling y otros, 2012, Mol. Cancer Ther., 11 (1), 174-182) y eficacia demostrada en un panel de líneas de células cancerosas *in vivo* (Guertin y otros, 2013 Mol. Cancer Ther., 12 (8) 1442-1452),

60 Se sabe que la irradiación, mediante la inducción de daños en el ADN, aumenta la fosforilación de los residuos Tyr15 y Thr14 de cdc2, lo que detiene las células en G2 y deja tiempo para la reparación del ADN, lo que da lugar a un fenotipo radiorresistente. La inhibición de la actividad de Wee-1 por inhibidores de moléculas pequeñas (Wang y otros, 2004, Cancer Biology and Therapy 3(3), 305-313), (Caretto y otros, 2013 Mol. Cancer Ther. 12 (2) 141-150) conduce

a una reducción de la fosforilación de COG2, la anulación del punto de control de G2 y la radiosensibilización, donde el efecto más pronunciado es en las líneas celulares mutantes p53,

Se ha informado en el melanoma que la sobreexpresión de Wee-1 se correlaciona con un resultado clínico deficiente (Magnussen y otros, 2012 PLoS One 7; (6) e38254), lo que indica que puede tener un papel importante como biomarcador y como terapia dirigida,

Los compuestos que tienen un efecto inhibidor de la quinasa, por ejemplo un efecto inhibidor de la quinasa Wee-1, se describen en los documentos WO 2007/126122, US 2010/0063024, EP 2,213,673, WO 2008/133866, US 2007/0254892, WO 2012/161812, WO 2013/126656, US 2013/0102590, WO 2013/059485 y WO 2013/013031.

Los documentos WO 2010/067886, WO 2010/067888, US 2011/0135601, EP 2,168,966, WO 2005/090344, US 2009/0048277 y Bioorg. Med. Chem. Lett., 2005, 15, 1931-1935 describen varios compuestos tales como derivados de dihidropirimidopirimidina, piridopirimidinona y piridopirimidina que tienen un efecto inhibidor de la quinasa. En particular, se dice que los compuestos del documento WO 2005/090344 muestran actividad como inhibidores de proteína quinasa, en particular inhibidores de tirosina quinasa de la familia Src. Los compuestos descritos en Bioorg, Med. Chem. Lett, 2005, 15, p1931-1935 se dice que son 10-100 veces inhibidores más potentes de c-Src que Wee-1, y la variación de sustituyentes en el anillo 6-fenilo no altera notablemente esta preferencia. Se dice que los análogos 5-Aikyl sustituidos son generalmente selectivos para Wee-1, pero a expensas de la potencia de unión.

El documento WO 2013/013031 describe inhibidores de piridazino[4,5-d]pirimidin-(6H)-ona de la quinasa Wee-1 que se dice son útiles para inhibir quinasas como Wee-1 y en métodos de tratamiento de enfermedades como el cáncer. Los compuestos del documento WO 2013/013031 tienen un átomo de nitrógeno en la "posición 3" del anillo con relación al grupo carbonilo.

El documento US 2013/0018045 describe varios compuestos tricíclicos de sulfonamida que son útiles para inhibir quinasas como Wee-1 y métodos para tratar enfermedades como el cáncer. Los compuestos del documento US 2013/0018045 tienen un grupo sulfonamida en la "posición 1" del anillo y los átomos en las posiciones "3" y "4" forman parte de un anillo arilo o heteroarilo fusionado ("A").

El documento WO 2015/092431 se refiere a compuestos que son útiles como inhibidores de la actividad de la quinasa Wee-1, composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y el uso de estos compuestos en el tratamiento del cáncer.

Es un objetivo de la presente invención superar al menos algunas de las desventajas de la técnica anterior o proporcionar una alternativa comercialmente útil a la misma.

Es un objetivo adicional de la presente invención proporcionar un compuesto que tenga un efecto inhibidor de quinasa mejorado o similar en comparación con compuestos o composiciones conocidos,

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un compuesto con una potencia de pCDC2 mejorada, en comparación con compuestos o composiciones conocidas.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un compuesto con una solubilidad cinética mejorada o comparable, en comparación con compuestos o composiciones conocidas.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un compuesto con una permeabilidad mejorada o comparable, en comparación con compuestos o composiciones conocidas.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un compuesto con una estabilidad metabólica mejorada, en comparación con compuestos o composiciones conocidas.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto que tenga una exposición a plasma y/o tumor mejorada o similar después de la dosificación oral en comparación con compuestos o composiciones conocidas.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un compuesto que tenga una biodisponibilidad mejorada o similar en comparación con compuestos o composiciones conocidas.

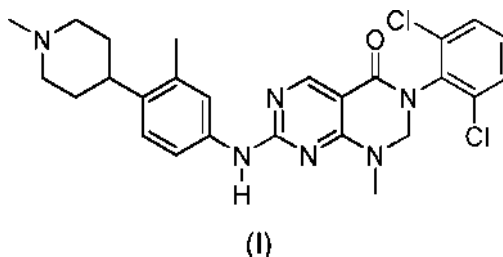
Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un compuesto que tenga una penetración cerebral mejorada o similar en comparación con compuestos o composiciones conocidas para apuntar a tumores cerebrales y metástasis.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un compuesto que tenga un riesgo reducido de metabolitos reactivos en comparación con compuestos o composiciones conocidas.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un compuesto que tenga un riesgo reducido de interacción con medicaciones conjuntas metabolizadas por enzimas de la familia CYP3A en comparación con compuestos o composiciones conocidas.

5 Resumen de la invención

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula (I):



o una sal o derivado de N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo.

Cada aspecto o modalidad como se define en la presente descripción puede combinarse con cualquier otro aspecto(s) o modalidad(es) a menos que se indique claramente lo contrario. En particular, cualquier característica indicada como preferida o ventajosa puede combinarse con cualquier otra característica o características indicadas como preferidas o ventajosas.

En un segundo aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la Fórmula (I), o una sal o derivado de N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En un tercer aspecto, la presente invención proporciona el compuesto de la Fórmula (I), o una sal o derivado de N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica como se describe en la presente descripción, para su uso en terapia.

En un cuarto aspecto, la presente invención proporciona el compuesto de la Fórmula I, o una sal o derivado de N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica como se describe en la presente descripción, para su uso como un medicamento.

En un quinto aspecto, la presente invención proporciona el compuesto de la Fórmula I, o una sal o derivado de N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica como se describe en la presente descripción, para su uso en el tratamiento o prevención del cáncer.

También se proporciona el uso del compuesto de a Fórmula (I), o una sal o derivado de N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica como se describe en la presente descripción, para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir el cáncer.

También se proporciona un método para tratar o prevenir el cáncer en un paciente humano o animal que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz del compuesto de la Fórmula (I) o una sal o derivado de N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica como se describe en la presente descripción.

Otras modalidades preferidas de los compuestos de acuerdo con la invención aparecen a lo largo de la descripción y en particular en los ejemplos.

Los presentes inventores han descubierto sorprendentemente que el compuesto de la presente invención muestra un efecto inhibidor de quinasa mejorado o similar en comparación con compuestos o composiciones conocidas. En particular, el compuesto de la presente invención muestra preferentemente un efecto inhibidor de quinasa Wee-1 mejorado o similar en comparación con compuestos o composiciones conocidas.

Los presentes inventores han descubierto sorprendentemente que el compuesto de la presente invención muestra una potencia de pCDC2 mejorada o similar en comparación con compuestos o composiciones conocidas.

Los presentes inventores han descubierto sorprendentemente que el compuesto de la presente invención muestra una solubilidad cinética mejorada o similar en comparación con compuestos o composiciones conocidas.

Los presentes inventores han descubierto sorprendentemente que el compuesto de la presente invención presenta una permeabilidad mejorada o similar en comparación con compuestos o composiciones conocidas.

Los presentes inventores han descubierto sorprendentemente que el compuesto de la presente invención muestra una estabilidad metabólica mejorada o similar en comparación con compuestos o composiciones conocidas.

5 Los presentes inventores han descubierto sorprendentemente que el compuesto de la presente invención presenta una exposición mejorada o similar después de la dosificación oral en comparación con compuestos o composiciones conocidas.

10 Los presentes inventores han descubierto sorprendentemente que el compuesto de la presente invención presenta una biodisponibilidad mejorada o similar en comparación con compuestos o composiciones conocidas.

Los presentes inventores han descubierto sorprendentemente que el compuesto tal como se describe en la presente descripción puede exhibir propiedades fisicoquímicas superiores en comparación con las conocidas en la técnica anterior.

15 Sin pretender imponer ninguna teoría, se piensa que el compuesto de la presente invención tiende a mostrar los efectos ventajosos discutidos anteriormente debido a su estructura química específica.

Descripción detallada de la invención

20 A menos que se defina de cualquier otra manera en la presente descripción, los términos científicos y técnicos usados en relación con la presente invención tendrán los significados que entienden comúnmente los expertos en la técnica. El significado y alcance de los términos deben ser claros, sin embargo, en el caso de cualquier ambigüedad latente, las definiciones proporcionadas en la presente descripción prevalecen sobre cualquier diccionario o definición extrínseca.

25 El compuesto de la presente invención puede poseer tautomería. Se pretende que cada forma tautomérica caiga dentro del alcance de la invención.

30 Además, el compuesto de la presente invención puede proporcionarse como profármaco. Los profármacos se transforman, generalmente *in vivo*, de una forma a las formas activas de los fármacos descritos en la presente descripción. Por ejemplo, puede formarse un profármaco mediante la protección del grupo -NH con un grupo hidrolizable que da -NH por hidrólisis.

35 Además, se debe entender que los elementos descritos en la presente descripción pueden ser el isótopo común o un isótopo distinto del isótopo común. Por ejemplo, uno o más átomos de hidrógeno pueden ser ^1H ^2H (deuterio) o ^3H (tritio).

40 Aunque el compuesto de la presente invención está presente preferentemente como su base libre, ya sea en su forma anhidra o en su forma libre de solvatos, también puede proporcionarse en forma de su sal farmacéuticamente aceptable o como cocrystal o como solvato. Por ejemplo, el compuesto puede proporcionarse con grupos amina protonados.

45 El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a un compuesto iónico formado por la adición de un ácido a una base. El término se refiere a tales sales que se consideran en la técnica como adecuadas para su uso en contacto con un paciente, por ejemplo, *in vivo* y las sales farmacéuticamente aceptables se eligen generalmente por sus características no tóxicas ni irritantes.

50 El término "cocrystal" se refiere a un cristal molecular de componentes múltiples, que puede comprender interacciones no iónicas.

55 Las sales y cocrystal farmacéuticamente aceptables pueden prepararse mediante cromatografía de intercambio iónico o reacción de la forma de ácido o base libre de un compuesto con cantidades estequiométricas o con un exceso del ácido o base inorgánica u orgánica que forma la sal deseada en uno o más solventes adecuados, o mediante la mezcla del compuesto con otro compuesto farmacéuticamente aceptable capaz de formar un cocrystal.

60 Las sales que se sabe en la técnica que son generalmente adecuadas para su uso en contacto con un paciente incluyen sales derivadas de ácidos inorgánicos y/u orgánicos, que incluyen bromhidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, nitrato, acetato, oxalato, oleato, palmitato, estearato, laurato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato y tartrato. Estos pueden incluir cationes basados en metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como sodio, potasio, calcio y magnesio, así como también amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio. Preferentemente, la sal adecuada es un clorhidrato o una sal de citrato. Se hace referencia adicional al número de fuentes bibliográficas que examinan las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas, por ejemplo, el Manual de sales farmacéuticas publicado por IUPAC.

65 Los presentes inventores han descubierto que el compuesto de la presente invención es útil en el tratamiento de afecciones médicas asociadas con el crecimiento desordenado de células, que incluyen, pero no se restringen a,

cáncer, en particular (pero no se restringe a) cánceres asociados con inactivación en el gen supresor tumoral TP53. El compuesto puede tener utilidad y actividad como agente único que explota las relaciones de letalidad sintéticas o contextuales, así como también en enfermedades que incluyen cánceres con susceptibilidad mayor a un estrés replicativo mayor y una progresión alterada del ciclo celular. Los inhibidores de Wee1 de acuerdo con la invención

5 también pueden usarse en modalidades de combinación que incluyen combinaciones con agentes genotóxicos, radioterapia, agentes dirigidos e inmunomoduladores que incluyen pero no se limitan a inhibidores de puntos de control inmunitarios.

10 Por ejemplo, los cánceres incluyen cánceres cardíacos, cánceres de pulmón, cánceres gastrointestinales, cánceres de las vías genitourinarias, cánceres de hígado, cánceres de huesos, cánceres del sistema nervioso, cánceres ginecológicos, cánceres hematológicos, cánceres de piel y cánceres de glándulas suprarrenales, y cánceres tales como tumores suprarrenales, vías biliares, vejiga, sangre, hueso y tejido conectivo, cerebro y sistema nervioso central, mama, cervical, colon y recto (colorrectal), endometrial, esofágico, vesícula biliar, cabeza y cuello, linfoma de Hodgkin, hipofaríngeo, riñón, laringe, leucemias, hígado, pulmón, linfoma, tumores mediastínicos, melanoma (melanoma

15 maligno), mesotelioma, mieloma múltiple, cavidad nasal, nasofaríngeo, tumores neuroendocrinos, linfoma no Hodgkin, oral, esofágico, orofaríngeo, ovárico, páncreas, senos paranasales, paratiroides, pene, pituitaria, próstata, glándula salival, sarcoma, piel, columna, estómago, testicular, tiroides, uretra, uterino, vaginal y vulvar. Preferentemente, el cáncer se selecciona entre cáncer de colon y recto (colorrectal), cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón, cáncer de esófago, cáncer de ovario y cáncer de páncreas. Con mayor preferencia, el cáncer es cáncer de colon y recto

20 (colorrectal). Alternativamente, preferentemente, el cáncer es cáncer de pulmón, con mayor preferencia cáncer de pulmón de células no pequeñas.

El compuesto de la presente invención también es útil para preparar un medicamento que es útil para tratar las enfermedades descritas anteriormente, en particular el cáncer.

25 También se proporciona un método para inhibir la actividad de Wee-1 que comprende administrar a un mamífero, preferentemente un ser humano, que lo necesite una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto de la presente invención.

30 El compuesto de esta invención puede administrarse a mamíferos, incluidos los seres humanos, ya sea solo o, en combinación con portadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables, en una composición farmacéutica, de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar. El compuesto puede administrarse por vía oral o parenteral, incluidas las vías de administración intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea, rectal y tópica.

35 La presente invención también incluye dentro de su alcance el uso del compuesto de la presente invención en combinación con un segundo fármaco o más en el tratamiento del cáncer. El segundo fármaco o más puede ser un fármaco ya conocido en la técnica en el tratamiento del cáncer.

La presente invención también incluye el uso del compuesto de la invención en un régimen que incluye la etapa de radioterapia. La radioterapia puede ser un método ordinario de tratamiento mediante irradiación de rayos X, rayos Y, neutrones, partículas α , protones o haces de electrones. La coadministración del compuesto contenido en esta invención puede conducir a la potenciación de la radioterapia, clasificándola de esta manera como un radiosensibilizador.

45 En particular, los cánceres a menudo se vuelven resistentes a la terapia. El desarrollo de resistencia puede retrasarse o superarse mediante la administración de una combinación de fármacos que incluya el compuesto de la presente invención, por ejemplo, en cánceres que se sabe que son resistentes a agentes que dañan el ADN, radioterapia o cualquier otra forma de agentes de tratamiento y modalidades.

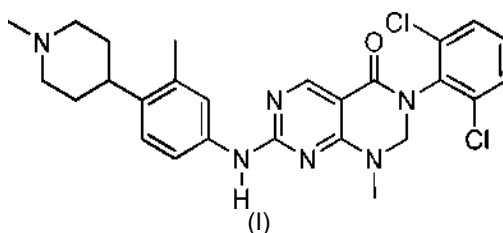
50 Por ejemplo, los fármacos que pueden usarse en combinación con el compuesto de la presente invención pueden dirigirse a la misma ruta biológica o una similar a la dirigida por el compuesto de la presente invención o pueden actuar sobre una ruta diferente o no relacionada.

En dependencia de la enfermedad a tratar, pueden coadministrarse una variedad de parejas de combinación con los compuestos de la presente invención, por ejemplo, agentes genotóxicos, agentes dirigidos e inmunomoduladores. El segundo ingrediente activo puede incluir, pero no se limita a: agentes alquilantes, que incluyen ciclofosfamida, ifosfamida, tiotepa, melfalán, cloroetilnitrosourea y bendamustina; derivados de platino, incluidos cisplatino, oxaliplatino, carboplatino y satraplatino; agentes antimetabólicos, que incluyen alcaloides de la vinca (vincristina, vinorelbina y vinblastina), taxanos (paclitaxel, docetaxel), epotilonas e inhibidores de quinasas mitóticas, incluidas quinasas de tipo aurora y polo; inhibidores de la topoisomerasa, que incluyen antraciclinas, epipodofilotoxinas, camptotecina y análogos de camptotecina; antimetabolitos, incluidos 5-fluorouracilo, capecitabina, citarabina, gemcitabina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, fludarabina, metotrexato y pemetrexed; terapias dirigidas, por ejemplo inhibidores de proteína quinasa, que incluyen imatinib, gefitinib, sorafenib, sunitinib, erlotinib, dasatinib y lapatinib; inhibidores del proteasoma, incluido bortezomib; inhibidores de histona desacetilasa, que incluyen valproato y SAHA; inhibidores del ciclo celular y de los puntos de control, que incluyen CDK4/6, CDC7, CHK1 y CHK2; moduladores de reparación de ADN, que incluyen, pero sin limitarse a, inhibidores de PARP, PK de ADN, ATM, ATR; fármacos

antiangiogénicos, que incluyen bevacizumab; anticuerpos monoclonales, que incluyen trastuzumab, rituximab, alemtuzumab, tositumomab, cetuximab, panitumumab; conjugados de anticuerpos monoclonales, que incluyen gemtuzumab ozogamicina, ibritumomab tiuxetan; terapias hormonales, que incluyen antiestrógenos (tamoxifeno, raloxifeno, anastrozol, letrozol, exemestano), antiandrógenos (flutamida, bicalutamida), antagonistas o análogos de la hormona luteinizante, terapias con radionúclidos receptores de péptidos, que incluyen lutatera, inmunoterapias, incluidos anti-PD1 o anti-PD-L1 e inhibidores de IDO.

Con respecto a la terapia de combinación, el compuesto de la presente invención puede administrarse de forma separada, secuencial, simultánea, concurrente o puede escalonarse cronológicamente con una o más terapias estándar tales como cualquiera de las mencionadas anteriormente.

La presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula (I):



o una sal o derivado de N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo.

Preferentemente, se proporciona el compuesto de la Fórmula (I), o una sal o derivado de N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los expertos en la técnica conocerán excipientes adecuados farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, grasas, agua, solución salina fisiológica, alcohol (por ejemplo, etanol), glicerol, polioles, solución de glucosa acuosa, agente extensor, agente desintegrante, aglutinante, lubricante, agente humectante, estabilizador, emulsionante, dispersante, conservante, edulcorante, colorante, condimento o aromatizante, concentrador, diluyente, sustancia tampón, solvente o agente solubilizante, sustancia química para lograr el efecto de almacenamiento, sal para modificar la presión osmótica, agente de recubrimiento o antioxidante, sacáridos como lactosa o glucosa; almidón de maíz, trigo o arroz; ácidos grasos tales como el ácido esteárico; sales inorgánicas tales como aluminato de metasilicato de magnesio o fosfato de calcio anhidro; polímeros sintéticos como polivinilpirrolidona o polialquilenglicol; alcoholes tales como alcohol estearílico o alcohol bencílico; derivados sintéticos de celulosa tales como metilcelulosa, carboximetilcelulosa, etilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa; y otros aditivos usados convencionalmente tales como gelatina, talco, aceite vegetal y goma arábiga.

Preferentemente, se proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la Fórmula (I), o una sal o derivado de N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Preferentemente, se proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la Fórmula (I), o una sal o derivado de N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales. Preferentemente, en determinadas modalidades, la composición farmacéutica comprende además un agente anticanceroso, por ejemplo, como una terapia de combinación como se describe en la presente descripción. En tales modalidades, un agente anticanceroso adecuado puede ser uno o más de un agente genotóxico, un agente dirigido y un inmunomodulador.

Preferentemente, se proporciona el compuesto de la Fórmula (I), o una sal o derivado de N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica como se describe en la presente descripción, para su uso en terapia.

Preferentemente, se proporciona el compuesto de la Fórmula (I), o una sal o derivado de N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica como se describe en la presente descripción, para su uso como un medicamento.

Preferentemente, se proporciona el compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o un derivado de N-óxido del mismo, o la composición farmacéutica como se describe en la presente descripción, para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer. Preferentemente, el cáncer se selecciona entre cáncer de colon y recto (colorrectal), cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón, cáncer de esófago, cáncer de ovario y cáncer de páncreas. Con mayor preferencia, el cáncer es cáncer de colon y recto (colorrectal). Alternativamente, preferentemente, el cáncer es cáncer de pulmón, con mayor preferencia cáncer de pulmón de células no pequeñas.

Preferentemente, se proporciona el uso del compuesto de la Fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable o un derivado de N-óxido del mismo, o la composición farmacéutica como se describe en la presente descripción, para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir el cáncer. Preferentemente, el cáncer se selecciona entre cáncer de colon y recto (colorrectal), cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón, cáncer de esófago, cáncer de ovario y cáncer de páncreas. Con mayor preferencia, el cáncer es cáncer de colon y recto (colorrectal). Alternativamente, preferentemente, el cáncer es cáncer de pulmón, con mayor preferencia de cáncer de pulmón de células no pequeñas,

Preferentemente, se proporciona un método para tratar o prevenir el cáncer en un paciente humano o animal que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (i), o una sal farmacéuticamente aceptable o derivado de N-óxido del mismo, o la composición farmacéutica como se describe en la presente descripción. Preferentemente, el cáncer se selecciona entre cáncer de colon y recto (colorrectal), cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón, cáncer de esófago, cáncer de ovario y cáncer de páncreas. Con mayor preferencia, el cáncer es cáncer de colon y recto (colorrectal). Alternativamente, preferentemente, el cáncer es cáncer de pulmón, con mayor preferencia cáncer de pulmón de células no pequeñas.

Preferentemente, el compuesto de la presente invención tiene un valor de IC_{50} para la quinasa Wee-1 de aproximadamente 0,1 nM a aproximadamente 1 nM. El método para determinar el valor de IC_{50} de un compuesto para la quinasa Wee-1 se describe en el documento WO 2015/092431 (consulte las páginas 350 a 351).

Cuando se introducen elementos de la presente descripción o la(s) modalidad(es) preferida(s) de esta, se entiende que los artículos "un", "una", "el/la" y "dicho/dicha" indican que hay uno o más elementos. Los términos "que comprende", "que incluye" y "que tiene" se pretende que sean inclusivos y signifiquen que puede haber elementos adicionales distintos de los elementos listados.

La descripción detallada anterior se proporciona a manera de ilustración y explicación, y no pretende limitar el alcance de las reivindicaciones anexas. Muchas variaciones en las presentes modalidades preferidas ilustradas en la presente descripción resultarán evidentes para un experto en la técnica, y permanecerán dentro del alcance de las reivindicaciones anexas y sus equivalentes.

Sección experimental

Abreviaturas

ac.: acuoso; dba: dibencilidenacetona; DCM: diclorometano; DIPEA: diisopropiletiarnina (base de Hunig); DMF: N,N-dimetilformamida; DMF: N,N-dimetilformamida dimetil acetal; dppf: 1,1'-b/s(difenilfosfino)ferroceno; EtOAc: acetato de etilo; ESI: ionización por electropulverización; h: hora; HPLC: cromatografía líquida de alta presión; LC: cromatografía líquida; LCMS: espectrometría de masas por cromatografía líquida; M: molar; m/z: relación masa-carga; mCPBA: ácido 3-cloroperbenzoico; MeOH: metanol; min: minutos; MS: espectrometría de masas; NMR: resonancia magnética nuclear; R_T: tiempo de retención; RB: de fondo redondo; TA: temperatura ambiente; SOP: procedimiento operativo estándar; SM: material de partida; TFA: ácido trifluoroacético; THF: tetrahidrofurano; TLC: cromatografía en capa fina.

Condiciones experimentales generales

Solventes y reactivos

Los solventes orgánicos habituales que se usaron en las reacciones (por ejemplo, THF, DMF, DCM, IPA y metanol) se compraron anhidros de Sigma-Aldrich® en botellas Sure/Seal™ y se manipularon adecuadamente bajo nitrógeno. El agua se desionizó mediante el uso de un Elga PURELAB Gption-Q. Todos los demás solventes usados (es decir, para los procedimientos de tratamiento y purificación) fueron generalmente de calidad HPLC y se usaron como suministrados por fuentes comerciales diversas. A menos que se indique de cualquier otra manera, todos los materiales de partida usados se compraron a proveedores comerciales y se usaron tal como se suministraron.

Cromatografía ultrarrápida

La purificación de los compuestos mediante cromatografía ultrarrápida se logró mediante el uso de un sistema Biotage Isolera Four. A menos que se indique de cualquier otra manera, se usaron columnas de cartucho Biotage KP-Sil SNAP (10-340 g) junto con el sistema de solvente indicado y un gradiente de solvente apropiado en dependencia de la polaridad del compuesto (determinada por análisis TIC). En el caso de compuestos más polares y básicos, se usaron columnas de cartucho Biotage KP-NH SNAP (11 g).

Espectroscopia de NMR

Los espectros de ¹H NMR se registraron a temperatura ambiente mediante el uso de un espectrómetro Bruker Avance (500 MHz) o un espectrómetro Bruker Avance (400 MHz). Los cambios químicos de AH (5) se expresan en ppm. Las señales del solvente residual se usaron como patrón interno y los picos del solvente característicos se corrigieron a

los datos de referencia descritos en J. Org. Chem., 1997, 62, p7512-7515; en otros casos, los solventes de NMR contenían tetrametilsilano, que se usó como patrón interno.

Cromatografía líquida de alta presión

Los experimentos de espectrometría de masas acoplada a cromatografía líquida (LCMS) para determinar los tiempos de retención (RT) y los iones de masa asociada se realizaron mediante el uso de los siguientes métodos:

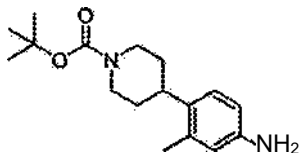
Método A: El sistema consiste en un espectrómetro de masas de un solo cuadrupolo Agilent Technologies 614G conectado a un sistema LC Agilent Technologies 1290 Infinity con detector de matriz de diodos UV y muestreador automático. El espectrómetro consiste en una fuente de ionización multimodo (ionizaciones químicas por electropulverización y presión atmosférica) que funciona en modo de iones positivos y negativos. Los experimentos de LCMS se realizaron en cada muestra enviada mediante el uso de las siguientes condiciones: Columna de LC: Zorbax Eclipse Plus C18 RRBD 1 * 8 micras 50 x 2,1 mm mantenido a 40 °C. Fases móviles: A) ácido fórmico 0,1 % (v/v) en agua; B) ácido fórmico 0,1 % (v/v) en acetonitrilo.

Tiempo de gradiente (min)	Flujo (mL/min)	% A	% B
0,00	1,0	95	5
1,80	1,0	0	100
2,20	1,0	0	100
2,21	1,0	95	5
2,50	1,0	95	5

Método B: El sistema consiste en un espectrómetro de masas cuadrupolo Agilent Technologies 6130 conectado a un sistema LC infinito Agilent Technologies 1290 con detector de matriz de diodos UV y muestreador automático. El espectrómetro consiste en una fuente de electropulverización de funcionamiento en modo de iones positivos y negativos. Los experimentos de LCMS se realizaron en cada muestra enviada mediante el uso de las siguientes condiciones: Columna de LC: Agilent Eclipse Plus C18 RRHO 1,8 micras 50 x 2,1 mm mantenido a 40 °C. Fases móviles: A) ácido fórmico 0,1 % (v/v) en agua; B) ácido fórmico 0,1 % (v/v) en acetonitrilo.

Tiempo de gradiente (min)	Flujo (mL/min)	% A	% B
0,00	1,0	80	20
1,80	1,0	0	100
2,20	1,0	0	100
2,50	1,0	80	20
3,00	1,0	80	20

Intermediario 1: 4-(4-amino-2-metilfenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo:



Etapa 1: 4-(2-metil-4-nitrofenil)-5,6-dihidropiridina-1 (2H)-carboxilato de terc-butilo:

Se disolvió 1-Bromo-2-metil-4-nitrobenzén (123 g, 0,572 mol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboroano-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de N-terc-butilo (177 g, 0,571 mmol) en 1,4-dioxano (2,5 L). Se añadió una solución de carbonato de sodio 3 M (570 ml, 1,71 mol), la mezcla se desgasificó y se colocó bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió aducto de diclorometano (dppf) PdCl₂ (9,3 g, 0,011 mol) y la mezcla se calentó a 100 °C durante la noche. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (1 L tres veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (0 - 50 % EtOAc/hex) para dar 154 g (94,5 %) del compuesto del título en forma de cristales amarillentos.

Etapa 2: 4-(4-amino-2-metilfenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo:

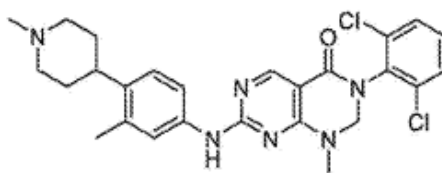
Se disolvió 4-(2-metil-4-nitrofenil)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (130 g, 0,408 mol) en metanol (3,5 L) mediante el uso de una botella de reacción Parr de 5 L. Después de desgasificar la mezcla, se añadió Pd/G (10 %) (13 g) y la suspensión se agitó a 55 psi de presión de hidrógeno durante la noche a TA. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite™ y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 117 g (98,7 %) del compuesto del título como un sólido beige claro.

Los datos analíticos están de acuerdo con la Etapa 4 del Ejemplo 37 como se describe en el documento US2007/0254892A1.

EJEMPLOS

La presente invención se ilustra además mediante el siguiente ejemplo no limitativo.

Ejemplo 1: 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((3-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidina-4(1H)-ona:



Etapa 1: 4-cloro-N-(2,6-diclorofenil)-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxamida:

A una solución de 2,6-dicloroanilina (41,02 g, 253 mmol) y piridina (25,03 g, 316 mmol) en CH₂Cl₂ (400 ml) se añadió una solución de 4-cloro-2-(metiltio)pirimidina-5-cloruro de carbonilo (56,5 g, 253 mmol) en CH₂Cl₂ (400 ml), gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 días, el solvente se evaporó al vacío y el residuo restante se lavó con agua dos veces, seguido de HCl ac. al 10 % y agua. El producto bruto se purificó mediante recristalización en EtOH para dar 67,7 g (76,7 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. LCMS (Método B): R_T = 1,53 min, m/z = 348/350 [M+H]⁺.

Etapa 2: N-(2,6-diclorofenil)-4-(metilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxamida:

A una solución de 4-cloro-N-(2,6-diclorofenil)-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxamida (70 g, 201 mmol) en THF (1 L) se añadió una solución de MeNH₂ (40 % en agua, 46,74 g, 603 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y el solvente se evaporó al vacío. El residuo restante se lavó con agua dos veces y se secó para producir 68,35 g (99 %) del compuesto del título como un sólido blanco. LCMS (Método A): R_T = 1,21 min, m/z = 343/345 [M+H]⁺.

Etapa 3: 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidina-4(1H)-ona:

Se suspendió N-(2,6-diclorofenil)-4-(metilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxamida (131 g, 382 mmol) en acetonitrilo anhidro (1,5 L), mediante el uso de un matraz RB de 5 L y se añadió carbonato de cesio (203 g, 1190 mmol), seguido de dibromometano (132,7 g, 763 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C mientras se agitaba durante 7 días y la mezcla resultante se filtró. El residuo se lavó con dos porciones de acetonitrilo caliente (200 mL) y los filtrados combinados se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cristalización en MeCN para producir 59,6 g (44 %) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido. LCMS (Método A): R_T = 1,26 min, m/z = 355/357 [M+H]⁺.

Etapa 4: 4-(4-((6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropiridin-4-il)amino)-2-metilfenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo:

A 6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-2-metilsulfanil-7H-pirido[4,5-d]pirimidina-5-ona (10,0 g, 28 mmol) en DCM (440 ml) se cargó una solución de ácido 3-cloroperoxibenzoico (7,63 g, 31 mmol) en DCM (75 mL) a TA y la reacción se agitó durante dos horas. Se añadió a la mezcla de reacción Na₂S₂O₃ ac. y las capas se separaron mediante el uso de un separador de fases. La capa orgánica se concentró a sequedad y se añadieron al residuo 4-(4-amino-2-metilfenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (8,17 g, 28 mmol) y 2-propanol (625 mL). Después, la reacción se calentó a 95 °C durante la noche. La reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Biotage 340 g KP-Sil; EtOAc al 10-45 % en ciclohexano) para dar el compuesto del título (11,13 g, 66 %) como un sólido blanco. LCMS (Método A): R_T = 1,86 min, m/z = 597/599 [M+H]⁺.

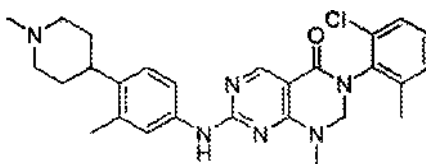
Etapa 5: clorhidrato de 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((3-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidina-4(1H)-ona:

Se disolvió 4-[4-[[6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-5-oxo-7H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-il]amino]-2-metil-fenil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (7,0 g, 11,7 mmol) en DOM (300 ml) y se añadió HCl 4 N en dioxano (35 mL, 140 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a TA. El sólido se recogió mediante filtración a través de un embudo sinterizado y se lavó con DCM y se secó sobre el sinterizado para proporcionar el compuesto del título (S.3 g, cuant., rendimiento), LCMS (Método A): R_T 0,80 min, m/z - 497/499 $[M+H]^+$.

Etapla 6: 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((3-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

A una suspensión de clorhidrato de 6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-2-[3-metil-4-(4-piperidil)amino]-7H-pirimido[4,5-d]pirimidina-5-ona (6,77 g, 12,7 mmol) en acetonitrilo (90 mL), se añadió metanol (20 mL) y una solución acuosa de formaldehído al 37 % (12,76 ml, 63,4 mmol). La solución resultante se enfrió a 0 °C y se añadió en porciones triacetoxiborohidruro de sodio (13,44 g, 63,4 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora y posteriormente el solvente se concentró al vacío. El residuo se recogió en DCM y se lavó con 2 M de Na_2CO_3 ac., agua y salmuera, después de lo cual la mezcla bifásica se pasó a través de un separador de fases y la fase orgánica resultante se concentró para obtener un sólido. La recrystalización en acetato de etilo proporcionó el compuesto del título (3,83 g, 59 %) en forma de un sólido blanco. LCMS (Método A): R_T 0,70 min, m/z = 511/513 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 9,75 (br s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,52-7,62 (m, 2H), 7,46-7,51 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,79-2,91 (m, 2H), 2,55-2,62 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,93-2,03 (m, 2H), 1,58-1,68 (m, 4H).

Ejemplo Comparativo 1: 3-(2-cloro-6-metilfenil)-1-metil-7-((3-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidina-4(1H)-ona:



Etapla 1: 4-cloro-N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxamida:

Se convirtió 2-cloro-6-metilanilina (14 g, 62,8 mmol) de acuerdo con la etapa 1 del Ejemplo 1 para dar como resultado el compuesto del título (10 g; 30,5 mmol, 48 %) como un sólido blanco. LCMS (Método A): R_T = 1,28 min, m/z = 328/330 $[M+H]^+$.

Etapla 2: N-(2-cloro-6-metilfenil)-4-(metilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxamida:

Se convirtió 4-cloro-N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxamida (7 g, 21,33 mmol) de acuerdo con la etapa 2 del Ejemplo 1 para dar como resultado el compuesto del título (6 g; 18,59 mmol, 87 %) como un sólido blanquecino. LCMS (Método A): R_T = 1,22 min, m/z = 323/325 $[M+H]^+$. Los datos analíticos están de acuerdo con el Ejemplo 92, etapa 1 como se describió en el documento WO2015/092431.

Etapla 3: 3-(2-cloro-6-metilfenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d] pirimidina-4 (1H)-ona:

Se convirtió N-(2-cloro-6-metilfenil)-4-(metilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxamida (6 g, 18,59 mmol) de acuerdo con la etapa 2 del Ejemplo 1 para dar como resultado el compuesto del título (2,9 g; 8,66 mmol, 47 %) como un sólido blanquecino. LCMS (Método A): R_T = 1,25 min, m/z = 335/337 $[M+H]^+$. Los datos analíticos están de acuerdo con el Ejemplo 92, etapa 2 como se describió en el documento WO2015/092431.

Etapla 4: 4-(4-((6-(2-cloro-6-metilfenil)-8-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-d]pirimidin-2-il)amino)-2-metilfenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo:

Se disolvió 3-(2-cloro-6-metilfenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4 (1H)-ona (150 mg, 0,45 mmol) en DCM (6 mL) y se añadió mCPBA (121 mg, 0,49 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a TA. La mezcla de reacción se diluyó con DCM hasta 10 mL y se lavó con solución de tiosulfato ac. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$ anhidro) y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se suspendió en 2-propanol (6 mL) y se añadió 4-(4-amino-2-metilfenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (130 mg, 0,45 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante la noche. Los volátiles se evaporaron y el producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 20-80 % en ciclohexano) para producir el compuesto del título como un aceite transparente (206 mg, 80 %). LCMS (Método B): R_T = 1,80 min, m/z = 577 $[M+H]^+$.

Etapla 5: clorhidrato de 3-(2-cloro-6-metilfenil)-1-metil-7-((3-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidina-4(1H)-ona:

Se disolvió 4-[4-[[6-(2-cloro-6-metil-fenil)-8-metil-5-oxo-7H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-il]amino]-2-metil-fenil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (206 mg, 0,36 mmol) en DCM (4 mL) y se añadió TFA (2 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a TA. Los volátiles se evaporaron a presión reducida y el residuo se disolvió en DCM (2 mL) y se cargó en un cartucho SCX-2 (5 g; columna eluida con DCM antes de su uso). El cartucho se lavó con MeOH al 20 % en DCM y el compuesto deseado se eluyó con 7N NH₃ MeOH al 20 % en DCM. El producto que contenía las fracciones se evaporó a presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido blanco (138 mg, 81 %). LCMS (Método A): R_T = 0,80 min, m/z = 477 [M+H]⁺.

Etapa 6: 3- (2-cloro-6-metilfenil)-1-metil-7-((3-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-D]pirimidin-4(1H)-ona:

Se disolvió 6-(2-cloro-6-metil-fenil)-8-metil-2-[3-metil-4-(4-piperidil)anilino]-7H-pirimido [4,5-d]pirimidin-5-ona (70 mg, 0,15 mmol) en una mezcla de MeCN (3 mL)/MeOH (1 mL) y se añadió una solución acuosa de formaldehído al 37 % (0,11 mL, 1,47 mmol) seguida de triacetoxiborohidruro de sodio (311 mg, 1,47 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la toda la noche. Los volátiles se evaporaron a presión reducida y el residuo se disolvió en DCM/NaOH 1 M (5 mL/5 mL). La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 5 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (K₂CO₃ anhidro) y se evaporaron bajo presión reducida. El producto se liofilizó (MeOH/MeCN/agua) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (58 mg, 80 %). LCMS (Método B): R_T = 0,79 min, m/z = 491 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,70 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,63 - 7,52 (m, 2H), 7,48 - 7,41 (m, 1H), 7,38 - 7,28 (m, 2H), 7,13 (d, 1H), 4,98 - 4,86 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,87 (d, 2H), 2,62 - 2,53 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,03 - 1,92 (m, 2H), 1,70 - 1,56 (m, 4H).

Comparación del compuesto de la presente invención con compuestos de la técnica anterior y otros compuestos;

El compuesto como se describió en el Ejemplo 1 se probó para determinar el efecto inhibidor de la quinasa Wee-1 (valor de IC₅₀ de Wee-1), potencia de Wee-1 en células (valor pCDC2), solubilidad cinética, permeabilidad en células caco-2 (valor de P_{app} de Caco-2), aclaramiento plasmático *in vivo* (valor CL) y vida media de eliminación (valor de T_{1/2}) en ratas después de la administración intravenosa, exposición al plasma en ratas después de la administración oral (valor AUC), biodisponibilidad oral en ratas (valor F %), relación de concentración de plasma cerebral en ratones sanos, relación de concentración de plasma tumoral en ratones portadores de tumores, inhibición dependiente del tiempo *in vivo* CYP3A4/5 (valor de cambio de IC₅₀ de CYP3A4/5) y detección de metabolitos reactivos en hepatocitos humanos. Los compuestos comparativos también se probaron mediante el uso de las mismas pruebas. Los métodos de prueba empleados para determinar el efecto inhibidor de la quinasa Wee-1, la potencia de Wee-1 en las células y la solubilidad cinética fueron los mismos que los enseñados en el documento WO 2015/092431 (ver páginas 350 a 358). Los métodos de prueba del éter empleados fueron los siguientes:

- i. La determinación de la permeabilidad de Caco-2 a pH 6,5 (pH 7,4 para el Ejemplo comparativo 6) se llevó a cabo en Cypotex Ltd mediante el uso de protocolos estándar y SOP.
- ii. La determinación de parámetros farmacocinéticos (CL/T_{1/2}/AUC/F %) en ratas macho Sprague-Dawley en el Ejemplo 1 y los Ejemplos comparativos 6 y 165 se llevó a cabo en Axis BioServices Ltd mediante el uso de protocolos estándar y SOP. La dosificación fue la siguiente: dosis oral única de 5 mg/kg; dosis única intravenosa de 1 mg/kg.
- iii. La determinación de parámetros farmacocinéticos (CL/T_{1/2}/AUC/F %) en ratas macho Sprague-Dawley en el Ejemplo Comparativo 18 se llevó a cabo en BioDuro mediante el uso de protocolos estándar y SOP. La dosificación fue la siguiente: dosificación oral 5 mg/kg; dosis intravenosa 1 mg/kg.
- iv. La determinación de la relación de concentración de cerebro: plasma en el ratón sano se llevó a cabo en Bioduro Inc. (Ejemplo 1) y en Axis Bioservices Ltd (Ejemplo comparativo 18) mediante el uso de protocolos estándar y SOP. La dosificación fue la siguiente: dosis oral repetida de 30 mg/kg, una vez al día durante 7 días. Las concentraciones se midieron 4 h después de la dosis el día 7.
- v. La determinación de la relación de concentración de tumor: plasma en el ratón portador del tumor se llevó a cabo en Axis Bioservices Ltd mediante el uso de protocolos estándar y SOP. La dosificación fue la siguiente: dosis oral única de 30 mg/kg.
- vi. La determinación de la inhibición dependiente del tiempo de CYP3A4/5 (valor de cambio de IC₅₀ de CYP3A4/5) se llevó a cabo en Cypotex Ltd mediante el uso de protocolos estándar y procedimientos operativos estándar. El sistema de prueba *in vitro* fue: microsomas hepáticos humanos combinados; se incluyó una etapa de preincubación de 30 minutos con y sin NADPH para observar el cambio de IC₅₀.
- vii. La determinación de la formación de metabolitos reactivos se llevó a cabo en Admescope Ltd mediante el uso de protocolos estándar y SOP. El sistema de prueba *in vitro* fue: hepatocitos humanos; la duración de la incubación fue: 2 horas; la técnica para el análisis de metabolitos fue: LC-MS/MS.

El compuesto descrito en el Ejemplo 1 presenta una estabilidad química mejorada en solución (Tampón a pH 7,4 y en DMSO). También muestra una solubilidad mejorada en un fluido gástrico simulado en ayunas (FaSSGF).

Los datos se proporcionan en la Tabla 1 a y 1 b a continuación:

Tabla 1a

*Número del Ejemplo en el documento WO 2015/092431;

n.d. = no determinado;

CE= Ejemplo comparativo.

Tabla 1a: Comparación de los ejemplos 6, 18, 95, 165, 178 y 183 del documento WO2015/092431, y el Ejemplo comparativo 1, con el Ejemplo 1 de la presente invención

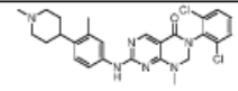
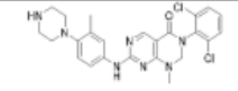
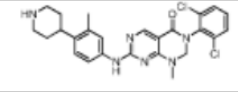
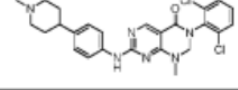
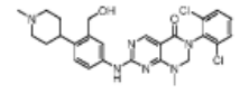
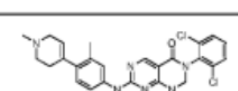
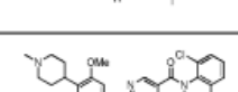
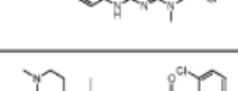
Estructura	Número del Ejemplo	Wee1 IC ₅₀ [nM]	pCDC2 EC ₅₀ [nM]	Solubilidad cinética [μM]	caco-2 P _{app} [10 ⁶ cm/s] A-B pH 6,5	PK de rata		
						CL (mL/ min/ kg)	AUC _{inf} (h.ng/ mL)	F %
	1	0,8	188	215	8,9	14	1324	35
	CE 6*	2,7	223	170	6,6 (pH 7,4)	26	1363	41
	CE 18*	3,7	223	200	0,3	48	120	7
	CE 95*	7,9	378	123	n.d.	n.d	n.d	n.d
	CE 165*	3,1	347	194	0,3	27	397	8
	CE 178*	3,2	371	55	8,1	n.d	n.d	n.d
	CE 183*	3,1	502	60	n.d.	n.d	n.d	n.d
	CE 1	2,8	695	189	n.d	n.d	n.d	n.d

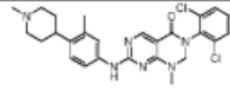
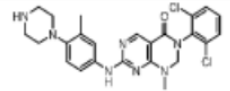
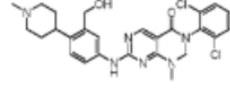
Tabla 1b

* Número del Ejemplo en el documento WO 2015/092431;

n.d. = no determinado;

CE= Ejemplo comparativo.

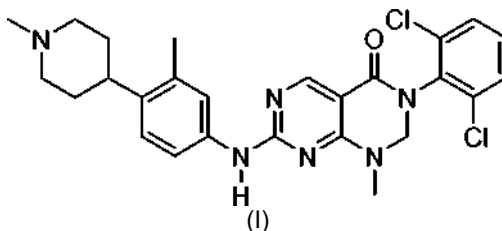
Tabla 1b: Comparación de los Ejemplos 6 y 165 del documento WO 2005/092431 con el Ejemplo 1 de la presente invención

Estructura	Número del Ejemplo	Cambio de IC ₅₀ de CYP3A4/5	Metabolito reactivo detectado	PK de rata	Distribución en tejidos de ratón	
				T _{1/2} (h)	relación cerebro /plasma	relación tumor /plasma
	1	1,0-1,8	no	4,5	0,69	4,0 (± 1,04)
	CE 6*	2,3-3,0	sí	3,7	0,16	5,7 (±2,81)
	CE 165*	n.d.	n.d.	2,1	n.d.	n.d.

La Tabla 1a muestra que el compuesto de la presente invención muestra un efecto inhibidor de la quinasa Wee-1 mejorado, una potencia de Wee-1 mejorada en las células, una solubilidad cinética mejorada o similar, una permeabilidad mejorada o similar, una estabilidad metabólica *in vivo* mejorada en ratas, exposición mejorada en ratas y/o biodisponibilidad mejorada en ratas, en comparación con los Ejemplos 18, 95, 165, 178 y 183 del documento WO 2015/092431, y el Ejemplo comparativo 1.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la Fórmula (I):



- o una sal o derivado de N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo.
2. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal o derivado de N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, que comprende además uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales.
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal o derivado de N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2 o 3, para su uso en terapia.
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal o derivado de N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2 o 3, para su uso como un medicamento.
6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal o derivado de N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2 o 3, para su uso en el tratamiento o prevención del cáncer.
7. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal o derivado de N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2 o 3, para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cánceres cardíacos, cánceres de pulmón, cánceres gastrointestinales, cánceres de las vías genitourinarias, cánceres de hígado, cánceres de huesos, cánceres del sistema nervioso, cánceres ginecológicos, cánceres hematológicos, cánceres de piel y cánceres de glándulas suprarrenales, y cánceres tales como tumores suprarrenales, vías biliares, vejiga, sangre, huesos y tejido conectivo, cerebro y sistema nervioso central, mama, cervical, colon y recto (colorrectal), endometrial, esofágico, vesícula biliar, cabeza y cuello, linfoma de Hodgkin, hipofaríngeo, riñón, laringe, leucemias, hígado, pulmón, linfoma, tumores mediastínicos, melanoma (melanoma maligno), mesotelioma, mieloma múltiple, cavidad nasal, nasofaríngeo, tumores neuroendocrinos, linfoma no Hodgkin, oral, esofágico, orofaríngeo, ovárico, páncreas, senos paranasales, paratiroides, pene, tumores pituitarios, próstata, glándula salival, sarcoma, piel, columna, estómago, testicular, tiroides, uretra, uterino, vaginal y vulvar.
8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal o derivado de N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2 o 3, para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el cáncer se selecciona de cáncer de colon y recto (colorrectal), cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón, cáncer de esófago, cáncer de ovario y cáncer de páncreas.
9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal o derivado de N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2 o 3, para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el cáncer es cáncer de pulmón.
10. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal o derivado de N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2 o 3, para uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el cáncer es cáncer de ovario.
11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal o derivado de N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2 o 3, para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el cáncer es cáncer de cerebro y del sistema nervioso central.