

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 022 307**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/435** (2006.01)

**A61K 31/4353** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

**C07D 217/00** (2006.01)

**C07D 401/14** (2006.01)

**C07D 487/02** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.12.2020** **PCT/US2020/064766**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.06.2021** **WO21126732**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.12.2020** **E 20901498 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.01.2025** **EP 4076452**

54 Título: **Inhibidores de PRMT5**

30 Prioridad:

**17.12.2019 US 201962949247 P**

**17.12.2019 US 201962949245 P**

**15.05.2020 US 202063025608 P**

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

**28.05.2025**

73 Titular/es:

**MERCK SHARP & DOHME LLC (100.00%)**

**126 East Lincoln Avenue**

**Rahway, New Jersey 07065-0907, US**

72 Inventor/es:

**MACHACEK, MICHELLE;**

**ALTMAN, MICHAEL, D.;**

**KAWAMURA, SHUHEI;**

**SLOMAN, DAVID, L.;**

**WITTER, DAVID, J. y**

**GIBEAU, CRAIG, R.**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 3 022 307 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Inhibidores de PRMT5

5 **Antecedentes de la invención**

PRMT5 (también conocido como JBP1, SKB1, IBP72, SKB1his y HRMTIL5) es una arginina metiltransferasa de tipo II y se identificó por primera vez en una búsqueda de dos híbridos de proteínas que interactúan con la tirosina cinasa de Janus (Jak2) (Pollack *et al.*, 1999). PRMT5 juega un papel importante en el control y la modulación de la transcripción de genes. Entre otras cosas, se sabe que PRMT5 metila simétricamente la histona H3 en Arg-8 (un sitio distinto del metilado por PRMT4) y la histona H4 en Arg-3 (el mismo sitio metilado por PRMT1). Se ha informado que PRMT5 desempeña diversos papeles que incluyen, pero no se limitan a, afectar la viabilidad celular, la troncalidad, la reparación del daño del ADN y el empalme del ARN (Clarke *et al.*, Mol Cell (2017), Chiang *et al.*, Cell Rep (2017), Gerhart *et al.*, Sci Rep (2018)). Específicamente, la inhibición de PRMT5 induce el empalme alternativo del regulador negativo de p53, MDM4, lo que da como resultado una mayor expresión de la isoforma corta de MDM4 (MDM4-S), una disminución de la expresión de la isoforma de longitud completa (MDM4-FL) y una mayor actividad de p53 (Gerhart *et al.* Sci Rep (2018)). La mayoría de las funciones fisiológicas de p53 son atribuibles a su papel como un activador transcripcional, respondiendo a agentes que dañan el ADN. El estado de p53 es de tipo salvaje en aproximadamente la mitad de los casos de cáncer humano. Estos incluyen 94 % en el cuello uterino, 87 % en las neoplasias malignas de la sangre, 85 % en los huesos y las glándulas endocrinas y 75 % en el cáncer de mama primario. La restauración de p53 en células cancerosas que albergan p53 de tipo salvaje, mediante la inhibición de mecanismos que suprimen su función, conduce a la detención del crecimiento y la apoptosis y se considera un medio potencialmente efectivo para la supresión de tumores.

25 En respuesta al daño en el ADN causado por una variedad de agentes, que incluyen doxorubicina, camptotecina y luz ultravioleta, y también en respuesta al tratamiento con Nutlin-3, la atenuación génica de PRMT5 da como resultado un aumento en la población de sub-G1 y una reducción concomitante en las células G1 y, en la presencia de p53, un aumento significativo de la apoptosis. La atenuación génica de PRMT5 también resultó en un aumento del nivel de p21, un gen objetivo p53 clave que regula la detención del ciclo celular durante la respuesta de p53 y MDM2, una ubiquitina ligasa p53 E3, pero no genes objetivo PUMA, NOXA, AIP1 y APAF1, p53 vinculados a la apoptosis.

30 La atenuación génica de PRMT5 (pero no de PRMT1 o CARM1/PRMT4) da como resultado una disminución de la estabilización de p53, una disminución de los niveles basales de p53, una disminución de la oligomerización de p53 y también una disminución de la expresión de eIF4E, un componente principal de la maquinaria de traducción involucrada en la unión de los ribosomas al ARNm. De hecho, eIF4E es un oncogén potente, que se ha mostrado que promueve la transformación maligna *in vitro* y la formación de cáncer humano.

35 El papel de PRMT5 en la respuesta al daño del ADN se ha explorado con grupos que informan un papel para PRMT5 en la regulación de la reparación del ADN mediada por recombinación homóloga de alta fidelidad en modelos de tumores sólidos (Clarke *et al.*, Mol Cell (2017)) y hematológicos (Hamard *et al.*, Cell Rep (2018)).

40 PRMT5 se expresa de manera aberrante en aproximadamente la mitad de los casos de cáncer en humanos, lo que vincula aún más este mecanismo con los cánceres. Se ha observado sobreexpresión de PRMT5 en muestras de tejido de pacientes y líneas celulares de cáncer de próstata (Gu *et al.*, 2012), cáncer de pulmón (Zhongping *et al.*, 2012), cáncer de melanoma (Nicholas *et al.*, 2012), cáncer de mama (Powers *et al.*, 2011), cáncer colorrectal (Cho *et al.*, 2012), cáncer gástrico (Kim *et al.*, 2005), carcinoma de esófago y pulmón (Aggarwal *et al.*, 2010) y linfomas y leucemia de células B (Wang, 2008). Además, se ha mostrado que la expresión elevada de PRMT5 en cánceres de melanoma, mama y colorrectal se correlaciona con un mal pronóstico.

50 Las neoplasias malignas linfoides, incluyendo leucemia linfocítica crónica (CLL), se asocian con la sobreexpresión de PRMT5. PRMT5 se sobreexpresa (al nivel de proteína) en el núcleo y el citosol en una serie de linfomas de Burkitt derivados de pacientes; linfoma de células del manto (MCL); linfoma transformado por EBV *in vitro*; líneas celulares de leucemia; y líneas celulares de B-CLL, en relación con los linfocitos B CD19+ normales (Pal *et al.*, 2007; Wang *et al.*, 2008). Curiosamente, a pesar de los niveles elevados de proteína PRMT5 en estas células tumorales, los niveles de ARNm de PRMT5 se reducen (por un factor de 2-5). Sin embargo, la traducción del ARNm de PRMT5 mejora en las células de linfoma, lo que da como resultado un aumento de los niveles de PRMT5 (Pal *et al.*, 2007; Wang *et al.*, 2008).

60 Además de los cambios genómicos, la CLL, como casi todos los cánceres, tiene anomalías epigenéticas aberrantes caracterizadas por hipometilación global y puntos calientes de hipermetilación represiva de los promotores, incluyendo los genes supresores de tumores. Si bien el papel de la epigenética en el origen y la progresión de la CLL sigue sin estar claro, los cambios epigenéticos parecen ocurrir temprano en la enfermedad y los patrones específicos de metilación del ADN se asocian con un peor pronóstico (Chen *et al.*, 2009; Kanduri *et al.*, 2010). La metilación simétrica global de las histonas H3R8 y H4R3 aumenta en líneas celulares linfoides transformadas y muestras clínicas de MCL (Pal *et al.*, 2007), lo que se correlaciona con la sobreexpresión de PRMT5 observada en una amplia variedad de líneas celulares de cáncer linfoides y muestras clínicas de MCL.

Por lo tanto, PRMT5 es un objetivo para la identificación de nuevas terapias contra el cáncer.

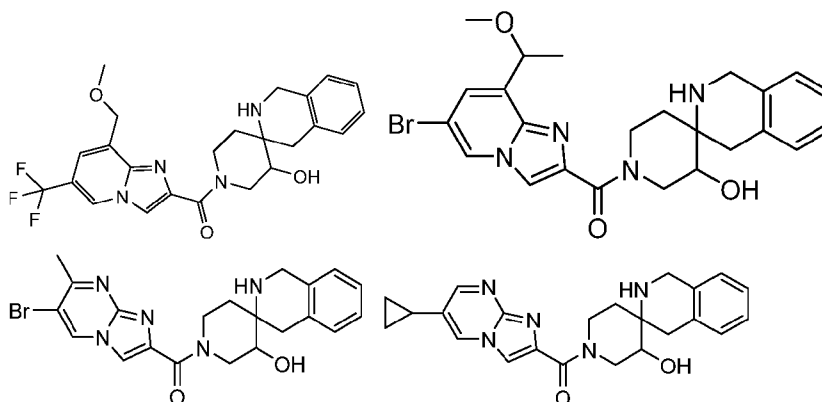
5 La hemoglobina es una proteína importante en los glóbulos rojos y es esencial para el transporte de oxígeno desde los pulmones a los tejidos. En los humanos adultos, el tipo de hemoglobina más común es un tetrámero llamado hemoglobina A, que consiste en dos subunidades  $\alpha$  y dos  $\beta$ . En los bebés humanos, la molécula de hemoglobina se compone de dos cadenas  $\alpha$  y dos cadenas  $\gamma$ . Las cadenas gamma se reemplazan gradualmente por subunidades  $\beta$  a medida que crece el niño. El cambio de desarrollo en el subtipo del gen de la globina similar a la  $\beta$  humana de fetal ( $\gamma$ ) a adulto ( $\beta$ ) que comienza en el nacimiento anuncia la aparición de las hemoglobinopatías  $\beta$ -talasemia o Enfermedad de Células Falciformes (SCD). En la  $\beta$ -talasemia no se producen las cadenas adultas. En la SCD, una mutación puntual en la secuencia codificante del gen de la globina  $\beta$  conduce a la producción de una proteína con propiedades de polimerización alteradas. La observación de que el aumento de la expresión del gen de la globina  $\gamma$  adulta (en el contexto de la persistencia hereditaria de las mutaciones de la hemoglobina fetal (HPFH)) mejora significativamente la gravedad clínica de la  $\beta$ -talasemia y la SCD ha impulsado la búsqueda de estrategias terapéuticas para revertir el silenciamiento del gen de la globina  $\gamma$ . Hasta la fecha, esto se ha logrado mediante la inducción farmacológica, usando compuestos que influyen ampliamente en las modificaciones epigenéticas, incluyendo la metilación del ADN y la desacetilación de histonas. El desarrollo de terapias más dirigidas depende de la identificación de los mecanismos moleculares que sustentan el silenciamiento del gen de la globina fetal. Estos mecanismos han permanecido esquivos, a pesar del estudio exhaustivo de las mutaciones de HPFH y del progreso considerable en muchos otros aspectos de la regulación del gen de la globina.

PRMT5 desempeña un papel fundamental en la activación de eventos epigenéticos represivos coordinados que se inician con la dimetilación de la histona H4 Arginina 3 (H4R3me2s) y culminan en la metilación del ADN y el silenciamiento transcripcional de los genes  $\gamma$  (Rank *et al.*, 2010). Una parte integral del establecimiento sincrónico de los marcadores represivos es el ensamblaje de un complejo dependiente de PRMT5 que contiene la ADN metiltransferasa DNMT3A y otras proteínas represoras (Rank *et al.*, 2010). DNMT3A se recluta directamente para unirse a la marca H4R3me2s inducida por PRMT5, y la pérdida de esta marca a través de la atenuación génica de PRMT5 mediada por ARNsh, o la expresión forzada de una forma mutante de PRMT5 que carece de actividad de metiltransferasa conduce a una marcada sobreexpresión de la expresión del gen  $\gamma$ , y anulación completa de la metilación del ADN en el promotor  $\gamma$ . El tratamiento de progenitores eritroides humanos con inhibidores de la metiltransferasa no específicos (Adox y MTA) también dio como resultado una sobreexpresión de la expresión del gen  $\gamma$  (He Y, 2013). Por lo tanto, los inhibidores de PRMT5 tienen potencial como agentes terapéuticos para hemoglobinopatías tales como la  $\beta$ -talasemia o Enfermedad de Células Falciformes (SCD).

35 Los presentes inventores han desarrollado compuestos que inhiben la actividad de PRMT5 y, por lo tanto, pueden ser de utilidad en el tratamiento de condiciones mejoradas por la inhibición de la actividad de PRMT5.

### Sumario de la invención

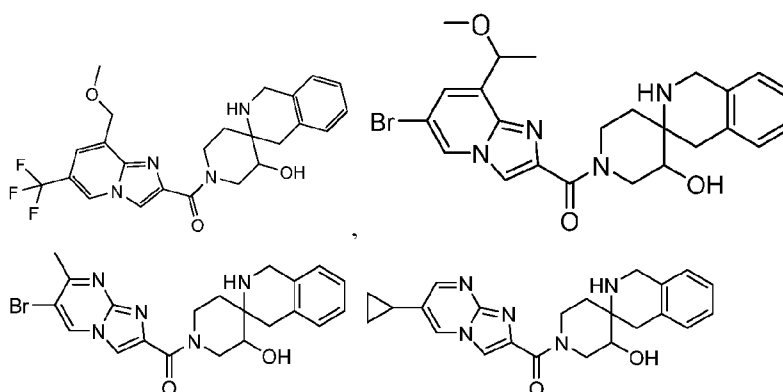
40 La presente invención proporciona un compuesto seleccionado de:



45 y las sales, ésteres y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, que son inhibidores de PRMT5. También se proporcionan métodos para hacer compuestos descritos en la presente, composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos descritos en la presente y estos compuestos para su uso en un método de tratamiento del cáncer, células falciformes y persistencia hereditaria de mutaciones de la hemoglobina fetal (HPFH).

### Descripción detallada de la invención

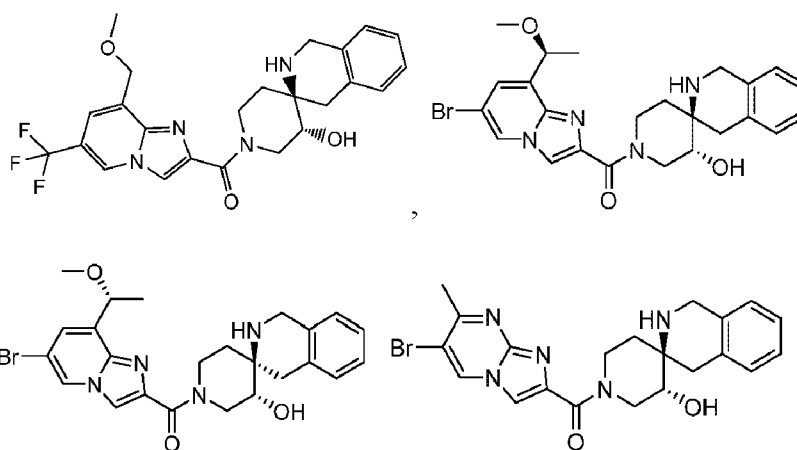
50 La presente invención proporciona un compuesto seleccionado de:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

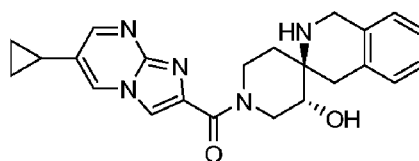
5

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado de:



10

y

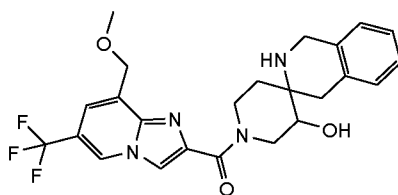


15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización de la invención, el compuesto es,

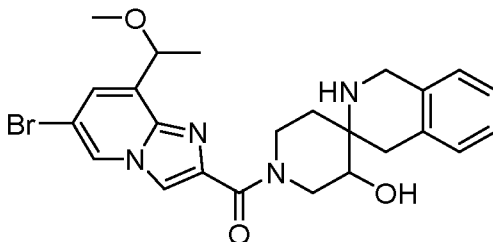
20 ((3R,3'R)-3'-hidroxi-1,4-dihidro-1'H,2H-espiro[isoquinolin-3,4'-piperidin]-1'-il)[8-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]metanona, (6-bromo-8-((S)-1-metoxietil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)((3R,3'R)-3'-hidroxi-1,4-dihidro-2H-espiro[isoquinolin-3,4'-piperidin]-1'-il)metanona, (6-bromo-8-((R)-1-metoxietil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)((3R,3'R)-3'-hidroxi-1,4-dihidro-2H-espiro[isoquinolin-3,4'-piperidin]-1'-il)metanona, (6-bromo-7-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)((3R,3'R)-3'-hidroxi-1,4-dihidro-1'H,2H-espiro[isoquinolin-3,4'-piperidin]-1'-il)metanona, (6-ciclopropilimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)((3R,3'R)-3'-hidroxi-1,4-dihidro-1'H,2H-espiro[isoquinolin-3,4'-piperidin]-1'-il)metanona, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

30 En una realización de la invención, el compuesto es,



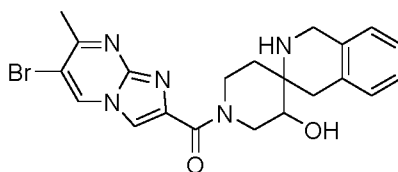
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 En una realización de la invención, el compuesto es,



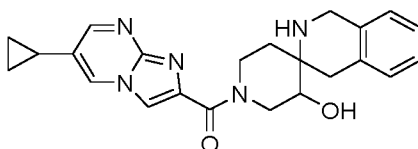
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 En una realización de la invención, el compuesto es,



15 , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización de la invención, el compuesto es,



20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 En una realización de la invención, el compuesto es ((3R,3'R)-3'-hidroxi-1,4-dihidro-1'H,2H-espiro[isoquinolin-3,4'-piperidina]-1'-il)[8-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]metanona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 En una realización de la invención, el compuesto es (6-bromo-8-((S)-1-metoxietil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)((3R,3'R)-3'-hidroxi-1,4-dihidro-2H-espiro[isoquinolin-3,4'-piperidin]-1'-il)metanona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 En una realización de la invención, el compuesto es (6-bromo-8-((R)-1-metoxietil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)((3R,3'R)-3'-hidroxi-1,4-dihidro-2H-espiro[isoquinolin-3,4'-piperidin]-1'-il)metanona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 En una realización de la invención, el compuesto es (6-bromo-7-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)((3R,3'R)-3'-hidroxi-1,4-dihidro-1'H,2H-espiro[isoquinolin-3,4'-piperidin]-1'-il)metanona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización de la invención, el compuesto es (6-ciclopropilimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)((3R,3'R)-3'-hidroxi-1,4-dihidro-1'H,2H-espiro[isoquinolin-3,4'-piperidin]-1'-il)metanona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Las referencias a métodos de tratamiento en los párrafos siguientes de la presente descripción deben interpretarse

como referencias a los compuestos, las composiciones farmacéuticas y los medicamentos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para diagnóstico).

5 En una realización, la presente invención es una composición para tratar el cáncer que comprende una cantidad efectiva de al menos un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

10 La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de al menos un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una cantidad efectiva de al menos otro ingrediente farmacéuticamente activo (tal como, por ejemplo, un agente quimioterapéutico), y un portador farmacéuticamente aceptable.

15 En una realización, la presente invención es una composición para tratar hemoglobinopatías tales como  $\beta$ -talasemia o Enfermedad de Células Falciformes (SCD), que comprende un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 En una realización, la presente invención es una composición para tratar hemoglobinopatías tales como  $\beta$ -talasemia o Enfermedad de Células Falciformes (SCD), que comprende un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

En una realización, la presente invención es un método para inhibir PRMT5 en un paciente que lo necesita que comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de al menos un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 En otra realización, la presente invención es un método para tratar el cáncer que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad efectiva de al menos un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 En otra realización, la presente invención proporciona un método para tratar el cáncer en un paciente que lo necesita que comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de al menos un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad efectiva de al menos un agente quimioterapéutico.

35 Los métodos de la invención incluyen la administración de una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto descrito en la presente y un portador farmacéuticamente aceptable.

40 En otra realización, la presente invención incluye un método para tratar hemoglobinopatías tales como  $\beta$ -talasemia o Enfermedad de Células Falciformes (SCD), que comprende administrar a un paciente que lo necesita un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, la presente invención es un método para tratar el cáncer que comprende administrar a un paciente que lo necesita un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 En otra realización, la presente invención es un método para tratar el cáncer que comprende administrar a un paciente que lo necesita un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

50 En otra realización, la presente invención es un método para tratar hemoglobinopatías tales como  $\beta$ -talasemia o Enfermedad de Células Falciformes (SCD), que comprende administrar a un paciente que lo necesita un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55 En otra realización, la presente invención es un método para tratar hemoglobinopatías tales como  $\beta$ -talasemia o Enfermedad de Células Falciformes (SCD), que comprende administrar a un paciente que lo necesita un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, la presente invención es un método para tratar el cáncer que comprende administrar a un paciente que lo necesita, una composición que comprende un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

60 En otra realización, la presente invención es un método para tratar hemoglobinopatías tales como  $\beta$ -talasemia o Enfermedad de Células Falciformes (SCD), que comprende administrar a un paciente que lo necesita, una composición que comprende un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

65 En otra realización, la presente invención es el uso de un compuesto descrito en la presente, o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, en la manufactura de un medicamento para tratar el cáncer.

5 En otra realización, la presente invención es el uso de un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la manufactura de un medicamento para tratar hemoglobinopatías tales como  $\beta$ -talasemia o Enfermedad de Células Falciformes (SCD).

10 En otra realización, la presente invención incluye el uso del compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer o hemoglobinopatías tales como  $\beta$ -talasemia o Enfermedad de Células Falciformes (SCD).

15 Otra realización es el uso del compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer. En una realización secundaria, el cáncer es i) cáncer cardíaco, ii) cáncer de pulmón, iii) cáncer gastrointestinal, iv) cáncer del tracto genitourinario, v) cáncer de hígado, vi) cáncer de huesos, vii) cáncer del sistema nervioso, viii) cáncer ginecológico, ix) cáncer hematológico, x) cáncer de piel, o xi) cáncer suprarrenal.

20 Otra realización es el uso de un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de hemoglobinopatías tales como  $\beta$ -talasemia o Enfermedad de Células Falciformes (SCD).

25 En otra realización, la presente invención incluye compuestos descritos en la presente, para uso en el tratamiento de cáncer o hemoglobinopatías tales como  $\beta$ -talasemia o Enfermedad de Células Falciformes (SCD). En otra realización, la presente invención incluye compuestos descritos en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para uso en el tratamiento de cáncer cardíaco, cáncer de pulmón, cáncer gastrointestinal, cáncer del tracto genitourinario, cáncer de hígado, cáncer de huesos, cáncer del sistema nervioso, cáncer ginecológico, cáncer hematológico, cáncer de piel o cáncer suprarrenal.

30 En un ejemplo de la invención, el cáncer tratado es cáncer colorrectal (tal como, por ejemplo, adenocarcinoma de colon y adenoma de colon). Por lo tanto, otro ejemplo de la invención se refiere a un método para tratar el cáncer colorrectal en un paciente que necesita tal tratamiento, comprendiendo dicho método administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Otro ejemplo de la invención se refiere a un método para tratar el cáncer colorrectal en un paciente que necesita tal tratamiento, comprendiendo dicho método administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una cantidad efectiva de al menos un agente quimioterapéutico.

40 La invención también proporciona cualquiera de los métodos anteriores para tratar el cáncer en donde el cáncer es melanoma. Por lo tanto, otro ejemplo de la invención se refiere a un método para tratar el melanoma en un paciente que necesita tal tratamiento, comprendiendo dicho método administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Otro ejemplo de la invención se refiere a un método para tratar el melanoma en un paciente que necesita tal tratamiento, comprendiendo dicho método administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una cantidad efectiva de al menos un agente quimioterapéutico.

45 Los métodos para tratar el cáncer descritos en la presente pueden incluir opcionalmente la administración de una cantidad efectiva de radiación (es decir, los métodos para tratar el cáncer descritos en la presente incluyen opcionalmente la administración de radioterapia).

50 Los métodos para tratar el cáncer descritos en la presente incluyen métodos para tratar el cáncer que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con radioterapia y/o en combinación con un segundo compuesto seleccionado de: un modulador de los receptores de estrógenos, un modulador de los receptores de andrógenos, un modulador de los receptores de retinoides, un agente citotóxico cistostático, un agente antiproliferativo, un inhibidor de la prenil-proteína transferasa, un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, un inhibidor de la proteasa del VIH, un inhibidor de la transcriptasa inversa, un inhibidor de la angiogénesis, agonistas de PPAR- $\gamma$ , agonistas de PPAR- $\delta$ , un inhibidor de la resistencia inherente a múltiples fármacos, un agente antiemético, un agente útil en el tratamiento de la anemia, un agente útil en el tratamiento de la neutropenia, un fármaco potenciador del sistema inmunológico, un inhibidor de la proliferación celular y señalización de supervivencia, un bisfosfonato, un inhibidor de la aromatasa, un ARNsi terapéutico, inhibidores de la  $\gamma$ -secretasa y/o NOTCH, agentes que interfieren con los receptores de tirosina cinasa (RTK), un agente que interfiere con un punto de control del ciclo celular y cualquiera de los agentes terapéuticos enumerados en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

65 En cualquiera de los métodos para tratar el cáncer descritos en la presente, a menos que se indique lo contrario, los métodos pueden incluir opcionalmente la administración de una cantidad efectiva de radioterapia. Para la radioterapia, se prefiere la radiación  $\gamma$ .

En una realización, el compuesto descrito en la presente se selecciona del grupo que consiste en los compuestos ejemplificados en la presente, por ejemplo, en los Ejemplos 1 - 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 El término "composición" pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. El término "agente anticancerígeno" significa un fármaco (medicamento o ingrediente farmacéuticamente activo) o anticuerpo para tratar el cáncer. El término "al menos uno" significa uno o más de uno. El significado de "al menos uno" con referencia al número de compuestos de la invención es independiente del significado con referencia al número de agentes quimioterapéuticos. El término "agente quimioterapéutico" significa un fármaco (medicamento o ingrediente farmacéuticamente activo) para tratar el cáncer (es decir, un agente antineoplásico). El término "cantidad efectiva" significa una "cantidad terapéuticamente efectiva". El término "cantidad terapéuticamente efectiva" significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal o ser humano que busca un investigador, veterinario, médico u otro médico. Así, por ejemplo, en los métodos para tratar el cáncer descritos en la presente, "cantidad efectiva" (o "cantidad terapéuticamente efectiva") significa la cantidad del compuesto (o fármaco), o radiación, que da como resultado: (a) la reducción, alivio o desaparición de uno o más síntomas causados por el cáncer, (b) la reducción del tamaño del tumor, (c) la eliminación del tumor y/o (d) la estabilización de la enfermedad a largo plazo (detención del crecimiento) del tumor. Además, por ejemplo, una cantidad efectiva, o una cantidad terapéuticamente efectiva del inhibidor de PRMT5 (es decir, un compuesto de la invención) es aquella cantidad que da como resultado la reducción de la actividad de PRMT5. El término "que trata el cáncer" o "tratamiento del cáncer" se refiere a la administración a un mamífero afectado por una condición cancerosa y se refiere a un efecto que alivia la condición cancerosa al matar las células cancerosas, y también se refiere a un efecto que resulta en la inhibición de crecimiento y/o metástasis del cáncer.

25 Los métodos para la administración segura y efectiva de la mayoría de estos agentes quimioterapéuticos son conocidos por los expertos en la materia. Además, su administración está descrita en la literatura estándar. Por ejemplo, la administración de muchos de los agentes quimioterapéuticos se describe en "Physicians' Desk Reference" (PDR), por ejemplo, Physicians' Desk Reference, 64ª edición, 2010 (publicado por PDR Network, LLC en Montvale, NJ 07645-1725), actualmente accesible a través de [www.pdr.net](http://www.pdr.net).

30 Si el paciente responde, o está estable, después de completar el ciclo de terapia, el ciclo de terapia puede repetirse de acuerdo con el juicio del médico experto. Una vez completados los ciclos de terapia, el paciente puede continuar con los compuestos de la invención a la misma dosis que se administró en el protocolo de tratamiento. Esta dosis de mantenimiento se puede continuar hasta que el paciente progrese o ya no pueda tolerar la dosis (en cuyo caso se puede reducir la dosis y el paciente puede continuar con la dosis reducida).

40 Los expertos en la materia reconocerán que las dosificaciones reales y los protocolos de administración empleados en los métodos de la invención pueden variar según el juicio del médico experto. La dosificación real empleada puede variar según los requisitos del paciente y la gravedad de la afección que se está tratando. La determinación de la dosificación apropiada para una situación particular está dentro de los conocimientos de la técnica. Se puede tomar la determinación de variar las dosis y los protocolos de administración después de que el médico experto tenga en cuenta factores tales como la edad, estado y tamaño del paciente, así como la gravedad del cáncer que se está tratando y la respuesta del paciente al tratamiento.

45 La cantidad y la frecuencia de administración del compuesto descrito en la presente y los agentes quimioterapéuticos se regularán de acuerdo con el juicio del médico tratante (médico) teniendo en cuenta factores como la edad, estado y tamaño del paciente, así como la gravedad del cáncer que se está tratando.

50 Los compuestos de la invención también son útiles para preparar un medicamento útil en el tratamiento del cáncer.

Los presentes compuestos también son útiles en combinación con agentes terapéuticos, quimioterapéuticos y anticancerígenos. Las combinaciones de los compuestos descritos en la presente con agentes terapéuticos, quimioterapéuticos y anticancerígenos están dentro del alcance de la invención. Se pueden encontrar ejemplos de tales agentes en Cancer Principles and Practice of Oncology de V.T. Devita y S. Hellman (editores), 9ª edición (16 de mayo de 2011), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Un experto en la materia podría discernir qué combinaciones de agentes serían útiles en función de las características particulares de los fármacos y el cáncer involucrado. Tales agentes incluyen los siguientes: moduladores de los receptores de estrógeno, inhibidores de la proteína 1 de muerte celular programada (PD-1), inhibidores del ligando 1 de muerte programada (PD-L1), moduladores de los receptores de andrógenos, moduladores de los receptores de retinoides, agentes citotóxicos/citostáticos, agentes antiproliferativos, inhibidores de la prenil-proteína transferasa, inhibidores de la HMG-CoA reductasa y otros inhibidores de la angiogénesis, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa, inhibidores de la proliferación celular y señalización de supervivencia, bisfosfonatos, inhibidores de la aromatasas, terapias de ARNsi, inhibidores de la  $\gamma$ -secretasa, agentes que interfieren con el receptor de tirosina cinasas (RTK) y agentes que interfieren con los puntos de control del ciclo celular. Los presentes compuestos son particularmente útiles cuando se coadministran con radioterapia.

- 5 El agente quimioterapéutico se puede administrar de acuerdo con los protocolos terapéuticos bien conocidos en la técnica. Será evidente para los expertos en la materia que la administración del agente quimioterapéutico puede variar dependiendo del cáncer que se esté tratando y los efectos conocidos del agente quimioterapéutico sobre esa enfermedad. Además, de acuerdo con el conocimiento del médico experto, los protocolos terapéuticos (por ejemplo, cantidades de dosificación y tiempos de administración) pueden variar en vista de los efectos observados de los agentes terapéuticos administrados en el paciente, y en vista de las respuestas observadas del cáncer a los agentes terapéuticos administrados.
- 10 La administración inicial se puede realizar de acuerdo con protocolos establecidos conocidos en la técnica y luego, con base en los efectos observados, el médico experto puede modificar la dosificación, modos de administración y tiempos de administración.
- 15 La elección particular del agente quimioterapéutico dependerá del diagnóstico de los médicos tratantes y su juicio sobre el estado del paciente y el protocolo de tratamiento apropiado.
- 20 La determinación del orden de administración y el número de repeticiones de administración del agente quimioterapéutico durante un protocolo de tratamiento está dentro del conocimiento del médico experto después de la evaluación del cáncer que se está tratando y el estado del paciente.
- 25 Así, de acuerdo con la experiencia y el conocimiento, el médico practicante puede modificar cada protocolo para la administración de un agente quimioterapéutico de acuerdo con las necesidades individuales del paciente, a medida que avanza el tratamiento. Todas estas modificaciones están dentro del alcance de la presente invención.
- 30 El agente anticancerígeno se puede administrar de acuerdo con los protocolos terapéuticos bien conocidos en la técnica. Será evidente para los expertos en la materia que la administración del agente anticancerígeno puede variar dependiendo del cáncer que se esté tratando y los efectos conocidos del agente anticancerígeno sobre esa enfermedad. Además, de acuerdo con el conocimiento del médico experto, los protocolos terapéuticos (por ejemplo, cantidades de dosificación y tiempos de administración) pueden variar en vista de los efectos observados de los agentes terapéuticos administrados en el paciente, y en vista de las respuestas observadas del cáncer a los agentes terapéuticos administrados.
- 35 La administración inicial se puede realizar de acuerdo con protocolos establecidos conocidos en la técnica y luego, con base en los efectos observados, el médico experto puede modificar la dosis, modos de administración y tiempos de administración.
- 40 La elección particular del agente anticancerígeno dependerá del diagnóstico de los médicos tratantes y su juicio sobre el estado del paciente y el protocolo de tratamiento apropiado.
- 45 La determinación del orden de administración y el número de repeticiones de administración del agente anticancerígeno durante un protocolo de tratamiento está dentro del conocimiento del médico experto después de la evaluación del cáncer que se está tratando y el estado del paciente.
- 50 Así, de acuerdo con la experiencia y conocimiento, el médico practicante puede modificar cada protocolo para la administración de un agente anticancerígeno de acuerdo con las necesidades individuales del paciente, a medida que avanza el tratamiento. Todas estas modificaciones están dentro del alcance de la presente invención.
- 55 El médico tratante, al juzgar si el tratamiento es efectivo a la dosis administrada, tendrá en cuenta el bienestar general del paciente, así como signos más definidos, tal como el alivio de los síntomas relacionados con el cáncer (por ejemplo, dolor), inhibición del crecimiento del tumor, reducción real del tumor, o inhibición de la metástasis. El tamaño del tumor se puede medir por métodos estándar tales como estudios radiológicos, por ejemplo, exploración por TAC o MRI, y se pueden usar mediciones sucesivas para juzgar si el crecimiento del tumor se ha retrasado o incluso revertido. El alivio de los síntomas relacionados con la enfermedad, tal como el dolor, y la mejora del estado general también se pueden utilizar para ayudar a juzgar la eficacia del tratamiento.
- 60 Los compuestos, composiciones y métodos proporcionados en la presente son útiles para el tratamiento del cáncer. Los cánceres que pueden ser tratados por los compuestos, composiciones y métodos descritos en la presente incluyen, pero no se limitan a: (1) Cardíaco: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma, liposarcoma), mixoma, rabdomioma, fibroma, lipoma y teratoma; (2) Pulmón: carcinoma broncogénico (células escamosas, células pequeñas no diferenciadas, células grandes no diferenciadas, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma, células no pequeñas; (3) Gastrointestinal: esófago (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomiomasarcoma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomiomasarcoma), páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinooma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma vellosa, hamartoma, leiomioma), colon, colorrectal, rectal; (4) Tracto genitourinario: riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm [nefroblastoma], linfoma, leucemia), vejiga y uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de
- 65

células de transición, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testículos (seminoma, teratoma, embrionario carcinoma, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides, lipoma); (5) Hígado: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma; (6) Hueso: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células reticulares), mieloma múltiple, cordoma tumoral maligno de células gigantes, osteocronoma (exostosis osteocartilaginosa), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes; (7) Sistema nervioso: cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteitis deformante), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), neurofibroma de la médula espinal, meningioma, glioma, sarcoma); (8) Ginecológico: útero (carcinoma endometrial), cuello uterino (carcinoma cervical, displasia cervical pretumoral), ovarios (carcinoma ovárico [cistoadenocarcinoma seroso, cistoadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado], tumores de células granulosatecales, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, tumores malignos teratoma), vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botrioide (rabdomyosarcoma embrionario), trompas de Falopio (carcinoma), mama; (9) Hematológico: sangre (leucemia mieloide [aguda y crónica], leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, mielomonocítica crónica (CMML), enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin [linfoma maligno]; (10) Piel: melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Karposi, nevos displásicos de lunares, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, soriasis; y (11) Glándulas suprarrenales: neuroblastoma. Los ejemplos de cáncer que pueden tratarse con los compuestos, composiciones y métodos de la invención incluyen cáncer de tiroides, carcinoma de tiroides anaplásico, cáncer epidérmico, cáncer de cabeza y cuello (por ejemplo, cáncer de células escamosas de cabeza y cuello), sarcoma, tetracarcinoma, hepatoma y mieloma múltiple. Por lo tanto, el término "célula cancerosa", como se proporciona en la presente, incluye una célula afectada por cualquiera de las condiciones identificadas anteriormente.

En el tratamiento del cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama posmenopáusico y premenopáusico, por ejemplo, cáncer de mama dependiente de hormonas), los compuestos descritos en la presente se pueden usar con una cantidad efectiva de al menos un agente antihormonal seleccionado del grupo que consiste en: (a) inhibidores de aromatasa, (b) antiestrógenos y (c) análogos de LHRH; y opcionalmente una cantidad efectiva de al menos un agente quimioterapéutico. Los ejemplos de inhibidores de la aromatasa incluyen, pero no se limitan a: Anastrozol (por ejemplo, Arimidex), Letrozol (por ejemplo, Femara), Exemestano (Aromasin), Fadrozol y Formestano (por ejemplo, Lentaron). Los ejemplos de antiestrógenos incluyen, pero no se limitan a: Tamoxifeno (por ejemplo, Nolvadex), Fulvestrant (por ejemplo, Faslodex), Raloxifeno (por ejemplo, Evista) y Acolbifeno. Los ejemplos de análogos de LHRH incluyen, pero no se limitan a: Goserelina (por ejemplo, Zoladex) y Leuprolida (por ejemplo, Acetato de Leuprolida, tal como Lupron o Lupron Depot). Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen, pero no se limitan a: Trastuzumab (por ejemplo, Herceptin), Gefitinib (por ejemplo, Iressa), Erlotinib (por ejemplo, Erlotinib HCl, tal como Tarceva), Bevacizumab (por ejemplo, Avastin), Cetuximab (por ejemplo, Erbitux) y Bortezomib (por ejemplo, Velcade).

"Moduladores de receptores de estrógenos" se refiere a compuestos que interfieren o inhiben la unión del estrógeno al receptor, independientemente del mecanismo. Los ejemplos de moduladores de los receptores de estrógenos incluyen, pero no se limitan a, tamoxifeno, raloxifeno, idoxifeno, LY353381, LY117081, toremifeno, fulvestrant, 4-[7-(2,2-dimetil-1-oxopropoxi-4-metil-2-[4-[2-(1-piperidinil)etoxi]fenil]-2H-1-benzopiran-3-il)-fenil]-2,2-dimetilpropanoato, 4,4'-dihidroxibenzofenona-2,4-dinitrofenil-hidrazona y SH646.

Los inhibidores de PD-1 incluyen pembrolizumab (lambrolizumab), nivolumab y MPDL3280A. Los inhibidores de la PDL incluyen atezolizumab, avelumab y durvalumab.

"Moduladores de receptores de andrógenos" se refiere a compuestos que interfieren o inhiben la unión de los andrógenos al receptor, independientemente del mecanismo. Los ejemplos de moduladores de los receptores de andrógenos incluyen finasterida y otros inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa, nilutamida, flutamida, bicalutamida, liarozol y acetato de abiraterona.

"Moduladores de receptores de retinoides" se refiere a compuestos que interfieren o inhiben la unión de los retinoides al receptor, independientemente del mecanismo. Los ejemplos de tales moduladores de los receptores de retinoides incluyen bexaroteno, tretinoína, ácido 13-cis-retinoico, ácido 9-cis-retinoico,  $\alpha$ -difluorometilornitina, ILX23-7553, trans-N-(4'-hidroxifenil)retinamida y N-4-carboxifenil retinamida.

"Agentes citotóxicos/citostáticos" se refiere a compuestos que causan la muerte celular o inhiben la proliferación celular principalmente al interferir directamente con el funcionamiento de la célula o inhibir o interferir con la miosis celular, incluyendo agentes alquilantes, factores de necrosis tumoral, intercaladores, compuestos activables por hipoxia, inhibidores de microtúbulos/agentes estabilizadores de microtúbulos, inhibidores de kinesinas mitóticas, inhibidores de histona desacetilasa, inhibidores de cinasas involucradas en la progresión mitótica, inhibidores de cinasas involucradas en las vías de transducción de señales de citocinas y factores de crecimiento, antimetabolitos, modificadores de la respuesta biológica, agentes terapéuticos hormonales/antihormonales, hematopoyéticos factores

de crecimiento, agentes terapéuticos dirigidos a anticuerpos monoclonales, inhibidores de topoisomerasa, inhibidores de proteosoma, inhibidores de ubiquitina ligasa e inhibidores de aurora cinasa.

5 Los ejemplos de agentes citotóxicos/citostáticos incluyen, pero no se limitan a, sertenef, caquectina, ifosfamida, tasonermina, lonidamina, carboplatino, altretamina, prednimustina, dibromodulcitol, ranimustina, fotemustina, nedaplatino, oxaliplatino, temozolomida, heptaplatino, estramustina, tosilato de improsulfán, trofosfamida, nimustina, cloruro de dibrospidio, pumitepa, lobaplatino, satraplatino, profiromicina, cisplatino, irofulven, dexifosfamida, cis-aminodicloro(2-metil-piridina)platino, bencilguanina, glufosfamida, GPX100, (trans, trans, trans)-bis-mu-(hexano-1,6-diamina)-mu-[diamina-platino(II)]bis[diamina(cloro)platino(II)]tetracloruro, diarizidinilespermina, trióxido de arsénico, 10 1-(11-dodecilamino-10-hidroxiundecil)- 3,7-dimetilxantina, zorrubicina, idarrubicina, daunorrubicina, bisantreno, mitoxantrona, pirarrubicina, pinafida, valrubicina, amrubicina, antineoplaston, 3'-desamino-3'-morfolino-13-desoxo-10-hidroxycarminomicina, annamicina, galarrubicina, elinafida, MEN10755, 4-desmetoxi-3-desamino-3-aziridinil-4-metilsulfonyl-daunorrubicina (véase WO 00/50032), inhibidores de la cinasa Raf (tal como Bay43-9006) e inhibidores de mTOR (tal como CCI-779 de Wyeth).

15 Un ejemplo de un compuesto activable por hipoxia es la tirapazamina.

Los ejemplos de inhibidores del proteosoma incluyen, pero no se limitan a, lactacistina y MLN-341 (Velcade).

20 Los ejemplos de inhibidores de microtúbulos/agentes estabilizadores de microtúbulos incluyen paclitaxel, sulfato de vindesina, 3',4'-dideshidro-4'-desoxi-8'-norvincaleucoblastina, docetaxol, rizoxina, dolastatina, isetionato de mivobulina, auristatina, cernadotina, RPR109881, BMS184476, vinflunina, criptoficina, 2,3,4,5,6-pentafluoro-N-(3-fluoro-4-metoxifenil)benzen sulfonamida, anhidrovinblastina, TDX258, las epotilonas (véase, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos Nos. 6.284.781 y 6.288.237) y BMS188797. En un ejemplo, las epotilonas no están incluidas en los inhibidores de microtúbulos/agentes estabilizadores de microtúbulos.

Algunos ejemplos de inhibidores de la topoisomerasa son topotecán, hicaptamina, irinotecán, rubitecán, 6-etoxipropionil-3',4'-O-exo-benciliden-chartreusina, 9-metoxi-N,N-dimetil-5-nitropirazolo[3,4,5-kl]acridin-2-(6H)propanamina, 1-amino-9-etil-5-fluoro-2,3-dihidro-9-hidroxi-4-metil-1H,12H-benzo[de]pirano[3',4':b,7]-indolizino[1,2b]quinolin-10,13(9H,15H)diona, lurtotecán, 7-[2-(N-isopropilamino)etil]-(20S)camptotecina, BNP1350, BNP11100, BN80915, BN80942, fosfato de etopósido, tenipósido, sobuzoxano, 2'-dimetilamino-2'-desoxi-etopósido, GL331, N-[2-(dimetilamino)etil]-9-hidroxi-5,6-dimetil-6H-pirido[4,3-b]carbazol-1-carboxamida, asulacrina, (5a,5aB,8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilamino]etil]-5-[4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil]-5,5a,6,8,8a,9-hexahidrofuro(3',4':6,7)nafto(2,3-d)-1,3-dioxol-6-ona, 2,3-(metilendioxi)-5-metil-7-hidroxi-8-metoxibenzo[c]-fenantridinio, 6,9-bis[(2-aminoetil)amino]benzo[g]isoguinolin-5,10-diona, 5-(3-aminopropilamino)-7,10-dihidroxi-2-(2-hidroxietilaminometil)-6H-pirazolo[4,5,1-de]acridin-6-ona, N-[1-[2(dietilamino)etilamino]-7-metoxi-9-oxo-9H-tioxanten-4-ilmetil]formamida, N-(2-(dimetilamino)etil)acridin-4-carboxamida, 6-[2-(dimetilamino)etil]amino]-3-hidroxi-7H-indeno[2,1-c]quinolin-7-ona y dimesna.

40 Los ejemplos de inhibidores de cinesinas mitóticas, y en particular la cinesina mitótica KSP, se describe en las publicaciones WO03/039460, WO03/050064, WO03/050122, WO03/049527, WO03/049679, WO03/049678, WO04/039774, WO03/ 079973, WO03/099211, WO03/105855, WO03/106417, WO04/037171, WO04/058148, WO04/058700, WO04/126699, WO05/018638, WO05/019205, WO05/018547, WO05/017190, US2005/0176776. En un ejemplo, los inhibidores de cinesinas mitóticas incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de KSP, inhibidores de MKLP1, inhibidores de CENP-E, inhibidores de MCAK e inhibidores de Rab6-KIFL.

Los ejemplos de "inhibidores de histona desacetilasa" incluyen, pero no se limitan a, SAHA, TSA, oxamflatina, PXD101, MG98 y scriptaid. Se pueden encontrar más referencias a otros inhibidores de histona desacetilasa en el siguiente manuscrito; Miller, T.A. *et al.* J. Med. Chem. 46(24):5097-5116 (2003).

50 Los "inhibidores de cinasas involucrados en la progresión mitótica" incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de aurora cinasa, inhibidores de cinasas tipo Polo (PLK; en particular, inhibidores de PLK-1), inhibidores de bub-1 e inhibidores de bub- R1. Un ejemplo de un "inhibidor de la aurora cinasa" es VX-680 (tozasertib).

55 Los "agentes antiproliferativos" incluyen oligonucleótidos de ADN y ARN antisentido tales como G3139, ODN698, GEM231 e INX3001, y antimetabolitos tales como enocitabina, carmofur, tegafur, pentostatina, doxifluridina, trimetrexato, fludarabina, capecitabina, galocitabina, ocfosfato de citarabina, hidrato sódico de fosteabina, raltitrexed, paltitrexed, emitofur, tiazofurina, decitabina, nolatrexed, pemetrexed, nelzarabina, 2'-desoxi-2'-metilidencitidina, 2'-fluorometileno-2'-desoxiciditina, N-[5-(2,3-dihidro-benzofuril)sulfonyl]-N'-(3,4-diclorofenil)urea, N6-[4-desoxi-4-[N2-[2(E),4(E)-tetradecadienoil]glicilamino]-L-glicero-B-L-mano-heptopiranosil]adenina, apidina, ecteinascidina, troxacitabina, ácido 4-[2-amino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidro-3H-pirimidino[5,4-b][1,4]tiazin-6-il(S)-etil]-2,5-tienoil-L-glutámico, aminopterina, 5-fluorouracilo, alanosina, éster del ácido 11-acetil-8-(carbamoloximetil)-4-formil-6-metoxi-14-oxa-1,11-diazatetraciclo(7.4.1.0.0)-tetradeca-2,4,6-trien-9-il acético, swainsonina, lometrexol, dexrazoxano, metioninasa, 2'-ciano-2'-desoxi-N4-palmitoil-1-B-D-arabino furanosil citosina, 3-aminopiridin-2-carboxaldehído 65 tiosemicarbazona y trastuzumab.

Los ejemplos de agentes terapéuticos dirigidos a anticuerpos monoclonales incluyen aquellos agentes terapéuticos que tienen agentes citotóxicos o radioisótopos unidos a un anticuerpo monoclonal específico de células cancerosas o específico de células objetivo. Los ejemplos incluyen Bexxar.

5 "Inhibidor de la HMG-CoA reductasa" se refiere a los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa. Los ejemplos de inhibidores de la HMG-CoA reductasa que se pueden usar incluyen, pero no se limitan a, lovastatina (MEVACOR®; véanse las patentes de Estados Unidos Nos. 4.231.938, 4.294.926 y 4.319.039), simvastatina (ZOCOR®; véanse las patentes de Estados Unidos Nos. 4.444.784, 4.820.850 y 4.916.239), pravastatina (PRAVACHOL®; véanse las patentes de Estados Unidos Nos. 4.346.227, 4.537.859, 4.410.629, 5.030.447 y  
10 5.180.589), fluvastatina (LESCOL®; véanse las patentes de Estados Unidos Nos. 5.354.772, 4.911.165, 4.929.437, 5.189.164, 5.118.853, 5.290.946 y 5.356.896), atorvastatina (LIPITOR®; véanse las patentes de Estados Unidos Nos. 5.273.995, 4.681.893, 5.489.691 y 5.342.952), rosuvastatina (CRESTOR®; véase la patente de reemisión de Estados Unidos RE37.314) y cerivastatina (también conocida como rivastatina y BAYCHOL®, véase la patente de Estados Unidos n.º 5.177.080). Las fórmulas estructurales de estos y otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa que se  
15 pueden usar en los presentes métodos se describen en la página 87 de M. Yalpani, "Cholesterol Lowering Drugs", Chemistry & Industry, págs. 85-89 (5 de febrero de 1996) y en las patentes de Estados Unidos Nos. 4.782.084 y 4.885.314. El término inhibidor de la HMG-CoA reductasa como se usa en la presente incluye todas las formas de lactona y ácido abierto farmacéuticamente aceptables (es decir, donde el anillo de lactona se abre para formar el ácido libre), así como las formas de sal y éster de los compuestos que tienen actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa y, por lo tanto, el uso de tales sales, ésteres, formas de ácido abierto y lactona está incluido dentro del alcance de la invención.

"Inhibidor de la prenil-proteína transferasa" se refiere a un compuesto que inhibe cualquiera o cualquier combinación de las enzimas prenil-proteína transferasa, incluyendo farnesil-proteína transferasa (FPTasa), la geranilgeranil-proteína transferasa tipo I (GGPTasa-I) y geranilgeranil-proteína transferasa tipo II (GGPTasa-II, también llamada Rab GGPTasa). Para un ejemplo del papel de un inhibidor de la prenil-proteína transferasa en la angiogénesis, véase  
25 European J. of Cancer, Vol. 35, n.º 9, págs. 1394-1401 (1999).

"Inhibidor de la angiogénesis" se refiere a compuestos que inhiben la formación de nuevos vasos sanguíneos, independientemente del mecanismo. Los ejemplos de inhibidores de la angiogénesis incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de tirosina cinasa, tales como inhibidores de los receptores de tirosina cinasa Flt-1 (VEGFR1) y Flk-1/KDR (VEGFR2), inhibidores de derivados epidérmicos, derivados de fibroblastos, o factores de crecimiento derivados de plaquetas, inhibidores de MMP (metaloproteasa de matriz), bloqueadores de integrinas, interferón- $\alpha$ , interleucina-12, polisulfato de pentosano, inhibidores de la ciclooxigenasa, incluyendo antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) como la aspirina e ibuprofeno, así como inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 como celecoxib y rofecoxib (PNAS, Vol. 89, pág. 7384 (1992); JNCI, Vol. 69, pág. 475 (1982); Arch. Ophthalmol., Vol. 108, pág. 573 (1990); Anat. Rec., Vol. 238, pág. 68 (1994); FEBS Letters, Vol. 372, pág. 83 (1995); Clin. Orthop., Vol. 313, pág. 76 (1995); J. Mol. Endocrinol., Vol. 16, pág. 107 (1996); Jpn. J. Pharmacol., Vol. 75, pág. 105 (1997); Cancer Res., Vol. 57, pág. 1625 (1997); Cell, Vol. 93, página 705 (1998); Intl. J. Mol. Med., Vol. 2, pág. 715 (1998); J. Biol. Chem., Vol. 274, pág. 9116 (1999)), antiinflamatorios esteroideos (tales como corticosteroides, mineralocorticoides, dexametasona, prednisona, prednisolona, metilpred, betametasona), carboxiamidotriazol, combretastatina A-4, escualamina, 6-O-cloroacetil-carbonil)-fumagilol, talidomida, angiostatina, troponina-1, antagonistas de angiotensina II (véase Fernandez *et al.*, J. Lab. Clin. Med. 105:141-145 (1985)), y anticuerpos contra VEGF (véase, Sature Biotechnology, Vol. 17, págs. 963-968 (octubre de 1999), Kim *et al.*, Nature, 362, 841-844 (1993), WO 00/44777 y WO 00/61186).

Otros agentes terapéuticos que modulan o inhiben la angiogénesis y que también se pueden usar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen agentes que modulan o inhiben los sistemas de coagulación y fibrinólisis (véase revisión en Clin. Chem. La. Med. 38:679-692 (2000)). Los ejemplos de tales agentes que modulan o inhiben las vías de coagulación y fibrinólisis incluyen, pero no se limitan a, heparina (véase Thromb. Haemost. 80:10-23 (1998)), heparinas de bajo peso molecular e inhibidores de carboxipeptidasa U (también conocidos como inhibidores del inhibidor activo de la fibrinólisis activable por trombina [TAFIa]) (véase Thrombosis Res. 101:329-354 (2001)). Se han descrito inhibidores de TAFIa en las patentes de Estados Unidos Nos. 60/310.927 (presentada el 8 de agosto de 2001) y 60/349.925 (presentada el 18 de enero de 2002).

55 Los "agentes que interfieren con los puntos de control del ciclo celular" se refieren a los compuestos que inhiben las proteínas cinasas que transducen las señales de los puntos de control del ciclo celular, sensibilizando así a la célula cancerosa a los agentes que dañan el ADN. Tales agentes incluyen inhibidores de ATR, ATM, las cinasas CHK1 y CHK2 e inhibidores de cinasas cdk y cdc y están específicamente ejemplificados por 7-hidroxistaurosporina, flavopiridol, CYC202 (Cyclacel) y BMS-387032.

60 Los "agentes que interfieren con los receptores de tirosina cinasas (RTK)" se refieren a compuestos que inhiben los RTK y, por lo tanto, los mecanismos involucrados en la oncogénesis y la progresión tumoral. Tales agentes incluyen inhibidores de c-Kit, Eph, PDGF, Flt3 y c-Met. Los agentes adicionales incluyen inhibidores de RTK como describen Bume-Jensen and Hunter, Nature, 411:355-365, 2001.

65 "Inhibidores de la vía de señalización de la proliferación y supervivencia celular" se refieren a compuestos que inhiben

las cascadas de transducción de señales corriente abajo de los receptores de la superficie celular. Tales agentes incluyen inhibidores de serina/treonina cinasas (incluyendo, pero no limitado a, inhibidores de Akt como se describe en WO 02/083064, WO 02/083139, WO 02/083140, US 2004-0116432, WO 02/083138, US 2004/ 0102360, WO 03/086404, WO 03/086279, WO 03/086394, WO 03/084473, WO 03/086403, WO 2004/041162, WO 2004/096131, 5 WO 2004/096129, WO 2004/096135, WO 2004/096130, WO 2005/100356, WO 2005/100344, US 7.454.431, US 7.589.068), inhibidores de Raf cinasa (por ejemplo, BAY-43-9006), inhibidores de MEK (por ejemplo, CI-1040 y PD-098059), inhibidores de mTOR (por ejemplo, Wyeth CCI-779) e inhibidores de PI3K (por ejemplo, LY294002).

10 Como se describió anteriormente, las combinaciones con NSAID están dirigidas al uso de NSAID que son potentes agentes inhibidores de la COX-2. A efectos de la especificación, un NSAID es potente si posee una IC<sub>50</sub> para la inhibición de COX-2 de 1 µM o menos, medida por ensayos celulares o microsómicos.

15 La invención también abarca combinaciones con NSAID que son inhibidores selectivos de la COX-2. A efectos de la especificación, los NSAID que son inhibidores selectivos de la COX-2 se definen como aquellos que poseen una especificidad para inhibir la COX-2 sobre la COX-1 de al menos 100 veces, medida por la proporción de IC<sub>50</sub> para la COX-2 sobre la IC<sub>50</sub> para COX-1 evaluada por ensayos celulares o microsómicos. Tales compuestos incluyen, pero no se limitan a, los descritos en la patente de Estados Unidos 5.474.995, patente de Estados Unidos 5.861.419, patente de Estados Unidos 6.001.843, patente de Estados Unidos 6.020.343, patente de Estados Unidos 5.409.944, patente de Estados Unidos 5.436.265, patente de Estados Unidos 5.536.752, patente de Estados Unidos 5.550.142, patente de Estados Unidos 5.604.260, U.S. 5.698.584, patente de Estados Unidos 5.710.140, WO 94/15932, patente de Estados Unidos 5.344.991, patente de Estados Unidos 5.134.142, patente de Estados Unidos 5.380.738, patente de Estados Unidos 5.393.790, patente de Estados Unidos 5.466.823, patente de Estados Unidos 5.633.272 y patente de Estados Unidos 5.932.598.

25 Los inhibidores de COX-2 que son particularmente útiles en el presente método de tratamiento son: 3-fenil-4-(4-(metilsulfonyl)fenil)-2-(5H)-furanona; y 5-cloro-3-(4-metilsulfonyl)-fenil-2-(2-metil-5-piridinil)piridina; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

30 Los compuestos que se han descrito como inhibidores específicos de la COX-2 y que, por lo tanto, son útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: rofecoxib, etoricoxib, parecoxib, BEXTRA® y CELEBREX® o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

35 Otros ejemplos de inhibidores de la angiogénesis incluyen, pero no se limitan a, endostatina, ukrain, ranpirnasa, IM862, 5-metoxi-4-[2-metil-3-(3-metil-2-butenil)oxiranil]-1-oxaspiro[2,5]oct-6-il(cloroacetil)carbamato, acetildinanalina, 5-amino-1-[[3,5-dicloro-4-(4-clorobenzoil)fenil]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida, CM101, escualamina, combretastatina, RPI4610, NX31838, fosfato de manopentaosa sulfatada, 7,7-(carbonil-bis[imino-N-metil-4,2-pirrolocarbonilimino[N-metil-4,2-pirrol]-carbonilimino]-bis-(disulfonato de 1,3-naftaleno), y 3-[(2,4-dimetilpirrol-5-il)metilen]-2-indolinona (SU5416), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

40 Como se utilizó anteriormente, "bloqueadores de integrinas" se refiere a compuestos que antagonizan, inhiben o contrarrestan selectivamente la unión de un ligando fisiológico a la  $\alpha_v\beta_3$  integrina, a compuestos que antagonizan, inhiben o contrarrestan selectivamente la unión de un ligando fisiológico a la  $\alpha_v\beta_5$  integrina, a compuestos que antagonizan, inhiben o contrarrestan la unión de un ligando fisiológico tanto a la  $\alpha_v\beta_3$  integrina como a la  $\alpha_v\beta_5$  integrina, y a compuestos que antagonizan, inhiben o contrarrestan la actividad de la(s) integrina(s) particular(es) expresada(s) 45 en las células endoteliales capilares. El término también se refiere a los antagonistas de las integrinas  $\alpha_v\beta_6$ ,  $\alpha_v\beta_8$ ,  $\alpha_1\beta_1$ ,  $\alpha_2\beta_1$ ,  $\alpha_5\beta_1$ ,  $\alpha_6\beta_1$  y  $\alpha_6\beta_4$ . El término también se refiere a los antagonistas de cualquier combinación de las integrinas  $\alpha_v\beta_3$ ,  $\alpha_v\beta_5$ ,  $\alpha_v\beta_6$ ,  $\alpha_v\beta_8$ ,  $\alpha_1\beta_1$ ,  $\alpha_2\beta_1$ ,  $\alpha_5\beta_1$ ,  $\alpha_6\beta_1$  y  $\alpha_6\beta_4$ .

50 Algunos ejemplos específicos de inhibidores de la tirosina cinasa incluyen N-(trifluorometilfenil)-5-metilisoxazol-4-carboxamida, 3-[(2,4-dimetilpirrol-5-il)metilidenil]indolin-2-ona, 17-(alilamino)-17-desmetoxigeldanamicina, 4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-metoxi-6-[3-(4-morfolinil)propoxil]quinazolina, N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinamina, BIBX1382, 2,3,9,10,11,12-hexahidro-10-(hidroximetil)-10-hidroxi-9-metil-9,12-epoxi-1H-diindolo[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]pirrolo[3,4-i][1,6]benzodiazocin-1-ona, SH268, genisteína, ST1571, CEP2563, 4-(3-clorofenilamino)-5,6-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidinmetansulfonato, 4-(3-bromo-4-hidroxifenil)amino-6,7- 55 dimetoxiquinazolina, 4-(4'-hidroxifenil)amino-6,7-dimetoxiquinazolina, SU6668, ST1571A, N-4-clorofenil-4-(4-piridilmetil)-1-ftalazinamina y EMD121974, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

60 Las combinaciones con compuestos distintos de los compuestos anticancerígenos también se incluyen en los presentes métodos. Por ejemplo, las combinaciones de los compuestos reivindicados en la presente con agonistas de PPAR- $\gamma$  (es decir, PPAR-gamma) y agonistas de PPAR- $\delta$  (es decir, PPAR-delta) son útiles en el tratamiento de ciertos tumores malignos. PPAR- $\gamma$  y PPAR- $\delta$  son los receptores activados por proliferadores de peroxisomas nucleares  $\gamma$  y  $\delta$ . La expresión de PPAR- $\gamma$  en células endoteliales y su implicación en la angiogénesis se ha informado en la literatura (véase J. Cardiovasc. Pharmacol. 1998; 31:909-913; J. Biol. Chem. 1999; 274:9116-9121; Invest Ophthalmol Vis. Sci. 2000; 41:2309-2317). Más recientemente, se ha demostrado que los agonistas de PPAR- $\gamma$  inhiben la respuesta angiogénica a VEGF in vitro; tanto la troglitazona como el maleato de rosiglitazona inhiben el desarrollo de la neovascularización retinal en ratones (Arch. Ophthalmol. 2001; 119:709-717). Los ejemplos de agonistas de PPAR- $\gamma$  65

y agonistas de PPAR- $\gamma/\delta$  incluyen, pero no se limitan a, tiazolidindionas (tales como DRF2725, CS-011, troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona), fenofibrato, gemfibrozilo, clofibrato, GW2570, SB219994, AR-H039242, JTT-501, MCC-555, GW2331, GW409544, NN2344, KRP297, NP0110, DRF4158, NN622, GI262570, PNU182716, DRF552926, ácido 2-[(5,7-dipropil-3-trifluorometil-1,2-bencisoxazol-6-il)oxil]-2-metilpropiónico (descrito en USSN 09/782.856), y

5 ácido 2(R)-7-(3-(2-cloro-4-(4-fluorofenoxi)fenoxi)propoxi)-2-etilcroman-2-carboxílico (descrito en USSN 60/235.708 y 60/244.697), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otro ejemplo de la presente invención es el uso de los compuestos descritos en la presente en combinación con la terapia génica para el tratamiento del cáncer. Para obtener una descripción general de las estrategias genéticas para

10 tratar el cáncer, véase Hall *et al.*, (Am. J. Hum. Genet. 61:785-789, 1997) y Kufe *et al.*, (Cancer Medicine, 5ª Ed., págs. 876-889, BC Decker, Hamilton 2000). La terapia génica se puede utilizar para administrar cualquier gen supresor de tumores. Ejemplos de tales genes incluyen, pero no se limitan a, p53, que se puede suministrar a través de la transferencia de genes mediada por virus recombinantes (véase la patente de Estados Unidos n.º 6.069.134, por ejemplo), un antagonista de uPA/uPAR ("Adenovirus-Mediated Delivery of a uPA/uPAR Antagonist Suppresses

15 Angiogenesis-Dependent Tumor Growth and Dissemination in Mice", Gene Therapy, agosto de 1998; 5(8):1105-13) e interferón gamma (J. Immunol. 2000; 164:217-222).

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en combinación con un inhibidor de la resistencia inherente a múltiples fármacos (MDR), en particular MDR asociada con altos niveles de expresión de

20 proteínas transportadoras. Tales inhibidores de MDR incluyen inhibidores de glicoproteína p (P-gp), tales como LY335979, XR9576, OC144-093, R101922, VX853 y PSC833 (valsopodar), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Un compuesto de la presente invención se puede emplear junto con agentes antieméticos para tratar las náuseas o la emesis, incluyendo la emesis aguda, tardía, de fase tardía y anticipatoria, que puede resultar del uso de un compuesto

25 de la presente invención, solo o con radioterapia. Para la prevención o el tratamiento de la emesis, un compuesto de la presente invención puede usarse junto con otros agentes antieméticos, especialmente antagonistas del receptor de neuroquinina-1, antagonistas del receptor 5HT3, tales como ondansetrón, granisetron, tropisetron y zatisetrón, antagonistas del receptor GABAB, tal como baclofeno, un corticosteroide tal como Decadron (dexametasona),

30 Kenalog, Aristocort, Nasalide, Preferid, Benecorten u otros tales como los descritos en las patentes de Estados Unidos Nos. 2.789.118, 2.990.401, 3.048.581, 3.126.375, 3.929.768, 3.996.359, 3.928.326 y 3.749.712, un antidopaminérgico, tal como las fenotiazinas (por ejemplo, proclorperazina, flufenazina, tiordazina y mesoridazina), metoclopramida o dronabinol. En otro ejemplo, se describe la terapia conjunta con un agente antiemesis seleccionado entre un antagonista del receptor de neuroquinina-1, un antagonista del receptor 5HT3 y un corticosteroide para el tratamiento

35 o prevención de la emesis que puede resultar de la administración de los presentes compuestos.

Un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, también se puede administrar con un agente útil en el tratamiento de la anemia. Tal agente para el tratamiento de la anemia es, por

40 ejemplo, un activador continuo del receptor de la eritropoyesis (tal como epoetina alfa).

Un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, también se puede administrar con un agente útil en el tratamiento de la neutropenia. Tal agente de tratamiento de la neutropenia es, por

45 ejemplo, un factor de crecimiento hematopoyético que regula la producción y función de los neutrófilos, tal como un factor estimulante de colonias de granulocitos humanos (G-CSF). Los ejemplos de G-CSF incluyen filgrastim.

Un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, también se puede administrar con un fármaco potenciador del sistema inmunológico, tal como levamisol, isoprinosina y Zadaxin, o una

50 sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, también puede ser útil para tratar o prevenir el cáncer en combinación con inhibidores de P450 que incluyen: xenobióticos, quinidina, tiramina, cetoconazol, testosterona, quinina, metirapona, cafeína, fenelzina, doxorubicina, troleandomicina, ciclobenzaprina, eritromicina, cocaína, furafilina, cimetidina, dextrometorfano, ritonavir, indinavir, amprenavir, diltiazem, terfenadina, verapamilo, cortisol, itraconazol, mibefradil, nefazodona y nelfinavir, o una sal farmacéuticamente aceptable de los

55 mismos.

Un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, también puede ser útil para tratar o prevenir el cáncer en combinación con inhibidores de Pgp y/o BCRP que incluyen: ciclosporina A, PSC833, GF120918, cremophorEL, fumitremorgin C, Ko132, Ko134, Iressa, mesilato de imatinib, EKI-785, CI1033, novobiocina, dietilestilbestrol, tamoxifeno, resperpina, VX-710, triprostatina A, flavonoides, ritonavir, saquinavir, nelfinavir, omeprazol, quinidina, verapamilo, terfenadina, ketoconazol, nifedipina, FK506, amiodarona, XR9576, indinavir, amprenavir, cortisol, testosterona, LY335979, OC144-093, eritromicina, vincristina, digoxina y talinolol, o una

60 sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, también puede ser útil para tratar o prevenir el cáncer, incluyendo cáncer de hueso, en combinación con bisfosfonatos (se entiende que

65

incluye bisfosfonatos, difosfonatos, ácidos bisfosfónicos y ácidos difosfónicos). Los ejemplos de bisfosfonatos incluyen, pero no se limitan a: etidronato (Didronel), pamidronato (Aredia), alendronato (Fosamax), risedronato (Actonel), zoledronato (Zometa), ibandronato (Boniva), incadronato o cimadronato, clodronato, EB-1053, minodronato, neridronato, piridronato y tiludronato incluyendo cualquiera y todas las sales, derivados, hidratos y mezclas farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, también puede ser útil para tratar o prevenir el cáncer de mama en combinación con inhibidores de la aromatasas. Los ejemplos de inhibidores de la aromatasas incluyen, pero no se limitan a: anastrozol, letrozol y exemestano, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, también puede ser útil para tratar o prevenir el cáncer en combinación con agentes terapéuticos de ARNsi.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en combinación con inhibidores de  $\gamma$ -secretasa y/o inhibidores de la señalización de NOTCH. Tales inhibidores incluyen compuestos descritos en WO 01/90084, WO 02/30912, WO 01/70677, WO 03/013506, WO 02/36555, WO 03/093252, WO 03/093264, WO 03/093251, WO 03/093253, WO 2004/039800, WO 2004/039370, WO 2005/030731, WO 2005/014553, USSN 10/957.251, WO 2004/089911, WO 02/081435, WO 02/081433, WO 03/018543, WO 2004/031137, WO 2004/031139, WO 2004/031138, WO 2004/101538, WO 2004/101539 y WO 02/47671 (incluyendo LY-450139), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, también puede ser útil para tratar o prevenir el cáncer en combinación con inhibidores de PARP.

Un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, también puede ser útil para tratar el cáncer en combinación con los siguientes agentes terapéuticos: pembrolizumab (Keytruda®); abarelix (Plenaxis depot®); aldesleukina (Prokine®); aldesleukina (Proleukin®); Alemtuzumab (Campath®); alitretinoína (Panretin®); alopurinol (Zyloprim®); altretamina (Hexalen®); amifostina (Ethyol®); anastrozol (Arimidex®); trióxido de arsénico (Trisenox®); asparaginasa (Elspar®); azacitidina (Vidaza®); bevacuzimab (Avastin®); cápsulas de bexaroteno (Targretin®); gel de bexaroteno (Targretin®); bleomicina (Blenoxane®); bortezomib (Velcade®); busulfán intravenoso (Busulfex®); busulfán oral (Myleran®); calusterona (Methosarb®); capecitabina (Xeloda®); carboplatino (Paraplatin®); carmustina (BCNU®, BiCNU®); carmustina (Gliadel®); carmustina con Polifeprosan 20 Implant (Gliadel Wafer®); celecoxib (Celebrex®); cetuximab (Erbix®); clorambucilo (Leukeran®); cisplatino (Platinol®); cladribina (Leustatin®, 2-CdA®); clofarabina (Clolar®); ciclofosfamida (Cytoxan®, Neosar®); ciclofosfamida (Cytoxan Injection®); ciclofosfamida (Cytoxan Tablet®); citarabina (Cytosar-U®); citarabina liposomal (DepoCyt®); dacarbazina (DTIC-Dome®); dactinomicina, actinomicina D (Cosmegen®); Darbepoetina alfa (Aranesp®); daunorrubicina liposomal (DanuoXome®); daunorrubicina, daunomicina (Daunorubicin®); daunorrubicina, daunomicina (Cerubidine®); Denileucina difitox (Ontak®); dexrazoxano (Zinecard®); docetaxel (Taxotere®); doxorubicina (Adriamycin PFS®); doxorubicina (Adriamycin®, Rubex®); doxorubicina (Adriamycin PFS Injection®); doxorubicina liposomal (Doxil®); propionato de dromostanolona (Dromostanolone®); propionato de dromostanolona (Masterone injection®); Solución B de Elliott (Elliott's B Solution®); epirubicina (Ellence®); Epoetina alfa (epogen®); erlotinib (Tarceva®); estramustina (Emcyt®); fosfato de etopósido (Etopophos®); etopósido, VP-16 (Vepesid®); exemestano (Aromasin®); Filgrastim (Neupogen®); floxuridina (intraarterial) (FUDR®); fludarabina (Fludara®); fluorouracilo, 5-FU (Acrucil®); fulvestrant (Faslodex®); gefitinib (Iressa®); gemcitabina (Gemzar®); gemtuzumab ozogamicina (Mylotarg®); acetato de goserelina (Zoladex Implant®); acetato de goserelina (Zoladex®); acetato de histrelina (Histrelin implant®); hidroxiurea (Hydrea®); Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin®); idarrubicina (Idamycin®); ifosfamida (IFEX®); mesilato de imatinib (Gleevec®); interferón alfa 2a (Roferon A®); interferón alfa-2b (Intron A®); irinotecán (Camptosar®); lenalidomida (Revlimid®); letrozol (Femara®); leucovorina (Wellcovorin®, Leucovorin®); Acetato de Leuprolida (Eligard®); levamisol (Ergamisol®); lomustina, CCNU (CeeBU®); mecloretamina, mostaza nitrogenada (Mustargen®); acetato de megestrol (Megace®); melfalán, L-PAM (Alkeran®); mercaptopurina, 6-MP (Purinethol®); mesna (Mesnex®); mesna (Mesnex tabs®); metotrexato (Methotrexate®); metoxsaleno (Uvadex®); mitomicina C (Mutamycin®); mitotano (Lysodren®); mitoxantrona (Novantrone®); fenpropionato de nandrolona (Durabolin-50®); nelarabina (Arranon®); nofetumomab (Verluma®); Oprelvekin (Neumega®); oxaliplatino (Eloxatin®); paclitaxel (Paxene®); paclitaxel (Taxol®); partículas unidas a proteínas de paclitaxel (Abraxane®); palifermina (Kepivance®); pamidronato (Aredia®); pegadema (Adagen (Pegademase Bovine)®); pegaspargasa (Oncaspar®); Pegfilgrastim (Neulasta®); pemetrexed disódico (Alimta®); pentostatina (Nipent®); pipobroman (Vercyte®); plicamicina, mitramicina (Mithracin®); porfímero de sodio (Photofrin®); procarbazona (Matulane®); quinacrina (Atabrine®); Rasburicasa (Elitek®); Rituximab (Rituxan®); Ridaforolimus; sargramostim (Leukine®); Sargramostim (Prokine®); sorafenib (Nexavar®); estreptozocina (Zanosar®); maleato de sunitinib (Sutent®); talco (Sclerosol®); tamoxifeno (Nolvadex®); temozolomida (Temodar®); tenipósido, VM-26 (Vumon®); testolactona (Teslac®); tioguanina, 6-TG (Thioguanine®); tiotepa (Thioplex®); topotecán (Hycamtin®); toremifeno (Fareston®); Tositumomab (Bexxar®); Tositumomab/tositumomab I-131 (Bexxar®); Trastuzumab (Herceptin®); tretinoína, ATRA (Vesanoid®); Mostaza de Uracilo (Uracil Mustard Capsules®); valrubicina (Valstar®); vinblastina (Velban®); vincristina (Oncovin®); vinorelbina (Navelbine®); vorinostat (Zolinza®) y zoledronato (Zometa®), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En un ejemplo, el inhibidor de angiogénesis a utilizar como segundo compuesto se selecciona de un inhibidor de tirosina cinasa, un inhibidor del factor de crecimiento derivado de la epidermis, un inhibidor del factor de crecimiento derivado de fibroblastos, un inhibidor del factor de crecimiento derivado de plaquetas, un inhibidor de MMP (metaloproteasa de matriz), un bloqueador de integrina, interferón- $\alpha$ , interleucina-12, polisulfato de pentosano, un inhibidor de ciclooxigenasa, carboxiamidotriazol, combretastatina A-4, escualamina, 6-O-cloroacetil-carbonil)-fumagilol, talidomida, angiostatina, troponina-1, o un anticuerpo contra VEGF. En un ejemplo, el modulador de receptores de estrógenos es tamoxifeno o raloxifeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Por lo tanto, el alcance de la presente invención abarca el uso de los compuestos reivindicados en la presente en combinación con un segundo compuesto seleccionado entre: un modulador de receptores de estrógenos, un modulador de receptores de andrógenos, un modulador de receptores de retinoides, un agente citotóxico/citostático, un agente antiproliferativo, un inhibidor de la prenil-proteína transferasa, un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, un inhibidor de la proteasa del VIH, un inhibidor de la transcriptasa inversa, un inhibidor de la angiogénesis, agonistas de PPAR- $\gamma$ , agonistas de PPAR- $\delta$ , un inhibidor de la resistencia inherente a múltiples fármacos, un agente antiemético, un agente útil en el tratamiento de la anemia, un agente útil en el tratamiento de la neutropenia, un fármaco potenciador inmunológico, un inhibidor de la proliferación celular y señalización de supervivencia, un bisfosfonato, un inhibidor de la aromatasa, un ARNsi terapéutico, inhibidores de  $\gamma$ -secretasa y/o NOTCH, agentes que interfieren con los receptores de tirosina cinasas (RTK), un agente que interfiere con un punto de control del ciclo celular y cualquiera de los agentes terapéuticos enumerados anteriormente.

También se incluye en el alcance de las reivindicaciones un método para tratar el cáncer que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con radioterapia y/o en combinación con un segundo compuesto. seleccionado de: un modulador de receptores de estrógenos, un modulador de receptores de andrógenos, un modulador de receptores de retinoides, un agente citotóxico citostático, un agente antiproliferativo, un inhibidor de la prenil-proteína transferasa, un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, un inhibidor de la proteasa del VIH, un inhibidor de la transcriptasa inversa, un inhibidor de la angiogénesis, agonistas de PPAR- $\gamma$ , agonistas de PPAR- $\delta$ , un inhibidor de la resistencia inherente a múltiples fármacos, un agente antiemético, un agente útil en el tratamiento de la anemia, un agente útil en el tratamiento de la neutropenia, un fármaco potenciador inmunológico, un inhibidor de la proliferación celular y señalización de supervivencia, un bisfosfonato, un inhibidor de la aromatasa, un ARNsi terapéutico, inhibidores de  $\gamma$ -secretasa y/o NOTCH, agentes que interfieren con los receptores de tirosina cinasas (RTK), un agente que interfiere con un punto de control del ciclo celular y cualquiera de los agentes terapéuticos enumerados anteriormente.

Y todavía otro ejemplo de la invención es un método para tratar el cáncer que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con paclitaxel o trastuzumab.

La invención abarca además un método para tratar o prevenir el cáncer que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un inhibidor de la COX-2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La combinación terapéutica descrita en la presente se puede usar en combinación con uno o más agentes activos, incluyendo, pero no limitado a, otros agentes anticancerígenos que se usan en la prevención, tratamiento, control, mejora o reducción del riesgo de una enfermedad o afección particular (por ejemplo, trastornos de proliferación celular). En una realización, un compuesto descrito en la presente se combina con uno o más agentes anticancerígenos para su uso en la prevención, tratamiento, mejora del control o reducción del riesgo de una enfermedad o afección particular para la que son útiles los compuestos descritos en la presente. Tales otros agentes activos se pueden administrar, por una vía y en una cantidad comúnmente utilizada para ello, antes, al mismo tiempo o secuencialmente con un compuesto de la presente descripción.

La presente invención también incluye una composición farmacéutica útil para tratar o prevenir el cáncer que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un segundo compuesto seleccionado entre: un modulador de receptores de estrógenos, un modulador de receptores de andrógenos, un modulador de receptores de retinoides, un agente citotóxico/citostático, un agente antiproliferativo, un inhibidor de la prenil-proteína transferasa, un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, un inhibidor de la proteasa del VIH, un inhibidor de la transcriptasa inversa, un inhibidor de la angiogénesis, un agonista de PPAR- $\gamma$ , un agonista de PPAR- $\delta$ , un inhibidor de la proliferación celular y la señalización de supervivencia, un bisfosfonato, un inhibidor de la aromatasa, un ARNsi terapéutico, inhibidores de  $\gamma$ -secretasa y/o NOTCH, agentes que interfieren con los receptores de tirosina cinasas (RTK), un agente que interfiere con un punto de control del ciclo celular, y cualquiera de los agentes terapéuticos enumerados anteriormente.

La presente invención incluye los compuestos descritos en la presente, así como las sales farmacéuticamente aceptables, y también las sales que no son farmacéuticamente aceptables cuando se utilizan como precursores de los compuestos libres o sus sales farmacéuticamente aceptables o en otras manipulaciones sintéticas.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables que incluyen bases inorgánicas u orgánicas y ácidos inorgánicos u orgánicos. Las sales de compuestos básicos englobados dentro del término "sal farmacéuticamente aceptable" se refieren a sales no tóxicas de los compuestos de la invención que generalmente se preparan haciendo reaccionar la base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado. Las sales representativas de los compuestos básicos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, las siguientes: acetato, ascorbato, adipato, alginato, aspirado, bencensulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, 4-bromobencensulfonato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, camsilato, carbonato, cloruro, clorgalacturonato, citrato, ciclohexilamidossulfonato, ciclopentan propionato, dietilacético, digluconato, diclorhidrato, dodecilsulfonato, edetato, edisilato, estolato, esilato, etansulfonato, fórmico, fumarato, gluceptato, glucoheptanoato, gluconato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, glicolilarsanilato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, 2-hidroxietansulfonato, hidroxinaftoato, yoduro, isonicotínico, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, metansulfonato, mucato, 2-naftalensulfonato, napsilato, nicotinato, nitrato, sal amónica de N-metilglucamina, oleato, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, pectinato, persulfato, fosfato/difosfato, pimélico, fenilpropiónico, poligalacturonato, propionato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teoclato, tiocianato, tosilato, trietioduro, trifluoroacetato, trifluorometilsulfonato, p-toluensulfonato, undeconato, valerato y similares.

Además, cuando los compuestos de la invención llevan una porción ácida, sus sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen, pero no se limitan a, sales derivadas de bases inorgánicas que incluyen aluminio, amonio, calcio, cobre, férrico, ferroso, litio, magnesio, mangánico, mangamoso, potasio, sodio, zinc y similares. Particularmente se prefieren las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio.

Con reactivos básicos tales como hidróxidos, carbonatos, carbonatos ácidos, alcóxidos y amoniaco, bases orgánicas o, alternativamente, aminoácidos básicos, los compuestos descritos en la presente forman sales estables de metales alcalinos, metales alcalinotérreos o sales de amonio opcionalmente sustituidas. Las sales derivadas de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas cíclicas, dicitlohexilaminas y resinas básicas de intercambio iónico, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N-dibenciletilendiamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, ornitina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamol, trometamina y similares. Además, se incluyen los grupos básicos que contienen nitrógeno que pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior, tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo como dimetilo, dietilo, dibutilo; y sulfatos de diamilo, haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo como bromuros de bencilo y fenetilo y otros.

La preparación de sales farmacológicamente aceptables a partir de los compuestos descritos en la presente capaces de formar sales, incluyendo sus formas estereoisómeras, se realiza mediante métodos conocidos, por ejemplo, mezclando un compuesto de la presente invención con una cantidad equivalente y una solución que contiene un ácido, base, o similar, y luego recolectando la sal deseada filtrando la sal o eliminando el disolvente por destilación. Los compuestos de la presente invención y sus sales pueden formar solvatos con un disolvente tal como agua, etanol o glicerol. Los compuestos de la presente invención pueden formar una sal de adición de ácido y una sal con una base al mismo tiempo de acuerdo con el tipo de sustituyente de la cadena lateral.

La presente invención abarca todas las formas estereoisómeras de los compuestos descritos en la presente. Cuando los enlaces al carbono quiral se representan como líneas rectas en las fórmulas estructurales de la invención, se entiende que las configuraciones (R) y (S) del carbono quiral y, por lo tanto, tanto los enantiómeros como las mezclas de los mismos, están incluidos dentro de los compuestos. De manera similar, cuando se cita el nombre de un compuesto sin una designación quiral para un carbono quiral, se entiende que el nombre abarca tanto las configuraciones (R) como (S) del carbono quiral y, por lo tanto, los enantiómeros individuales y sus mezclas. La estereoquímica absoluta puede determinarse mediante cristalografía de rayos X de productos cristalinos o intermediarios cristalinos que se derivatizan, si es necesario, con un reactivo que contiene un centro estereogénico de configuración conocida. Cuando los compuestos de la invención son capaces de tautomerización, todos los tautómeros individuales así como sus mezclas están incluidos en el alcance de la invención. La presente invención incluye todos estos isómeros, así como sales, solvatos (incluyendo los hidratos) y sales solvatadas de tales isómeros y tautómeros y mezclas de los mismos.

En los compuestos de la invención, los átomos pueden exhibir sus abundancias isotópicas naturales, o uno o más de los átomos pueden enriquecerse artificialmente en un isótopo particular que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa que se encuentra predominantemente en la naturaleza. La presente invención pretende incluir todas las variaciones isotópicas adecuadas de los compuestos descritos específica y genéricamente. Por ejemplo, las diferentes formas isotópicas de hidrógeno (H) incluyen protio ( $^1\text{H}$ ) y deuterio ( $^2\text{H}$ ). El protio es el isótopo de hidrógeno predominante que se encuentra en la naturaleza. El enriquecimiento en deuterio puede brindar ciertas ventajas terapéuticas, tal como aumentar la vida media in vivo o reducir los requisitos de dosificación, o puede proporcionar un compuesto útil como estándar para la

caracterización de muestras biológicas. Los compuestos enriquecidos isotópicamente se pueden preparar sin experimentación indebida mediante técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la materia o mediante procesos análogos a los descritos en los esquemas de procesos generales y ejemplos de la presente usando reactivos y/o intermediarios enriquecidos isotópicamente apropiados.

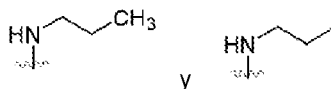
5 Además, los compuestos de la presente invención pueden existir en forma amorfa y/o en una o más formas cristalinas y, como tales, todas las formas amorfas y cristalinas y sus mezclas de los compuestos descritos en la presente están destinadas a estar incluidas dentro del alcance de la presente invención. Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos con agua (es decir, un hidrato) o disolventes orgánicos comunes. Tales solvatos e hidratos, particularmente los solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables, de los presentes compuestos también están incluidos dentro del alcance de la invención, junto con las formas no solvatadas y anhidras.

10 La presente invención incluye compuestos descritos en la presente así como sales de los mismos, particularmente sales farmacéuticamente aceptables, solvatos de tales compuestos y formas de sales solvatadas de los mismos, en donde tales formas son posibles a menos que se especifique lo contrario.

15 Las abreviaturas de uso común para los grupos alquilo se utilizan a lo largo de la especificación, por ejemplo, metilo puede representarse por abreviaturas convencionales que incluyen "Me" o CH<sub>3</sub> o un símbolo que es un enlace extendido como grupo terminal, por ejemplo



20 etilo puede representarse por "Et" o CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, propilo puede representarse por "Pr" o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, butilo puede representarse por "Bu" o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, etc. "Alquilo C<sub>1-4</sub>" (o "alquilo C<sub>1-C4</sub>"), por ejemplo, significa grupos alquilo de cadena lineal o ramificada, incluyendo todos los isómeros, que tienen el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, las estructuras



30 tienen significados equivalentes. Alquilo C<sub>1-4</sub> incluye n-, iso-, sec- y t-butilo, n- e isopropilo, etilo y metilo. Si no se especifica un número, los átomos de carbono 1-4 están destinados a grupos alquilo lineales o ramificados.

35 Además, en el caso de que un ácido carboxílico (-COOH) o un grupo alcohol esté presente en los compuestos de la presente invención, se pueden emplear ésteres farmacéuticamente aceptables de derivados de ácido carboxílico, tales como metilo, etilo o pivaloiloximetilo, o derivados acilo de alcoholes, tales como O-acetilo, O-pivaloilo, O-benzoilo y O-aminoacilo. Se incluyen los ésteres y grupos acilo conocidos en la técnica para modificar las características de solubilidad o hidrólisis para su uso como formulaciones de liberación sostenida o profármaco.

40 Si los compuestos descritos en la presente contienen simultáneamente grupos ácidos y básicos en la molécula, la invención también incluye, además de las formas de sal mencionadas, sales internas o betaínas (zwitteriones). Las sales se pueden obtener a partir de los compuestos descritos en la presente mediante métodos habituales que son conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo mediante combinación con un ácido o base orgánico o inorgánico en un disolvente o dispersante, o mediante intercambio de aniones o intercambio de cationes de otras sales. La presente invención también incluye todas las sales de los compuestos descritos en la presente que, debido a su baja compatibilidad fisiológica, no son directamente adecuadas para su uso en productos farmacéuticos pero que se pueden usar, por ejemplo, como productos intermediarios para reacciones químicas o para la preparación de sales fisiológicamente aceptables.

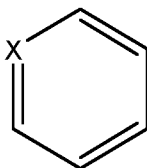
50 La invención también incluye derivados de los compuestos descritos en la presente, que actúan como profármacos y solvatos. Cualquier modificación de profármaco farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención que dé como resultado la conversión in vivo en un compuesto dentro del alcance de la invención también está dentro del alcance de la invención. Los profármacos, después de la administración al paciente, se convierten en el cuerpo mediante procesos metabólicos o químicos normales, tal como por hidrólisis en la sangre, en los compuestos descritos en la presente. Tales profármacos incluyen aquellos que demuestran biodisponibilidad mejorada, especificidad tisular y/o administración celular, para mejorar la absorción de fármacos de los compuestos descritos en la presente. El efecto de tales profármacos puede resultar de la modificación de las propiedades fisicoquímicas tales como la lipofilia, peso molecular, carga y otras propiedades fisicoquímicas que determinan las propiedades de permeación del fármaco. Por ejemplo, los ésteres se pueden obtener opcionalmente por esterificación de un grupo de ácido carboxílico disponible o por formación de un éster en un grupo hidroxilo disponible en un compuesto. De manera similar, se pueden preparar amidas lábiles. Se pueden preparar ésteres o amidas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención para que actúen como profármacos que se pueden hidrolizar de nuevo a un ácido (o -COO, dependiendo del pH del fluido o tejido donde tiene lugar la conversión) o forma hidroxilo particularmente in vivo y como tales están

incluidos dentro del alcance de la invención. Los ejemplos de modificaciones de profármacos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, ésteres de -alquilo C<sub>1-6</sub> y -alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con ésteres de fenilo.

5 Cuando cualquier variable aparece más de una vez en cualquier constituyente o en los esquemas descritos en la presente, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Además, las combinaciones de sustituyentes y/o variables solo se permiten si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables.

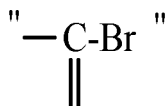
10 Excepto donde se indique, el término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo.

Donde los átomos del anillo están representados por variables como "X", por ejemplo,



15 las variables se definen indicando el átomo ubicado en la posición del anillo variable sin representar los enlaces del anillo asociados con el átomo. Por ejemplo, cuando X en el anillo anterior es nitrógeno, la definición mostrará "N" y no representará los enlaces asociados con él, por ejemplo, no mostrará "=N-". Asimismo, cuando X es un átomo de carbono que se sustituye con bromuro, la definición mostrará "C-Br" y no representará los enlaces asociados con este, por ejemplo, no mostrará

20



25 La invención también se refiere a medicamentos que contienen al menos un compuesto de los descritos en la presente y/o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto y una forma estereoisómera opcional del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la forma estereoisómera del compuesto, junto con un vehículo, portador, aditivo y/u otras sustancias activas y auxiliares farmacéuticamente aceptables.

30 Los medicamentos de acuerdo con la invención se pueden administrar por vía oral, por inhalación, rectal o transdérmica o por inyección subcutánea, intraarticular, intraperitoneal o intravenosa. Se prefiere la administración oral. Es posible recubrir las endoprótesis vasculares con los compuestos descritos en la presente y otras superficies que entran en contacto con la sangre del cuerpo.

35 La invención también se refiere a un proceso para la producción de un medicamento, que comprende llevar al menos un compuesto descrito en la presente a una forma de administración adecuada usando un portador farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, otras sustancias activas, aditivos o auxiliares adecuados.

40 Las formas de preparación sólidas o galénicas adecuadas son, por ejemplo, gránulos, polvos, tabletas recubiertas, tabletas, (micro)cápsulas, supositorios, jarabes, jugos, suspensiones, emulsiones, gotas o soluciones inyectables y preparaciones que tienen una liberación prolongada de sustancia activa, en cuya preparación se utilizan excipientes habituales tales como vehículos, desintegrantes, aglutinantes, agentes de recubrimiento, agentes de hinchamiento, deslizantes o lubricantes, aromatizantes, edulcorantes y solubilizantes. Los auxiliares de uso frecuente que se pueden mencionar son carbonato de magnesio, dióxido de titanio, lactosa, manitol y otros azúcares, talco, lactosa, gelatina, almidón, celulosa y sus derivados, aceites animales y vegetales tales como aceite de hígado de bacalao, aceite de girasol, cacahuete o sésamo, polietilenglicol y disolventes tales como, por ejemplo, agua estéril y alcoholes mono o

45

50 El régimen de dosificación que utiliza los compuestos se selecciona de acuerdo con una variedad de factores que incluyen tipo, especie, edad, peso, sexo y condición médica del paciente; la gravedad de la afección a tratar; la vía de administración; la función renal y hepática del paciente; y el compuesto particular o sal del mismo empleado. Un médico o veterinario con experiencia ordinaria puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad efectiva del fármaco necesaria para prevenir, contrarrestar o detener el progreso de la afección.

55 Las dosis orales de los compuestos, cuando se usan para los efectos indicados, variarán entre aproximadamente 0,01 mg por kg de peso corporal por día (mg/kg/día) y aproximadamente 30 mg/kg/día, preferiblemente 0,025-7,5 mg/kg/día, más preferiblemente 0,1-2,5 mg/kg/día, y muy preferiblemente 0,1-0,5 mg/kg/día (a menos que se especifique lo contrario, las cantidades de ingredientes activos son en base libre). Por ejemplo, un paciente de 80 kg recibiría entre aproximadamente 0,8 mg/día y 2,4 g/día, preferiblemente 2-600 mg/día, más preferiblemente 8-200 mg/día y muy

preferiblemente 8-40 mg/kg/día. Un medicamento adecuadamente preparado para la administración una vez al día contendría, por lo tanto, entre 0,8 mg y 2,4 g, preferiblemente entre 2 mg y 600 mg, más preferiblemente entre 8 mg y 200 mg, y muy preferiblemente 8 mg y 40 mg, por ejemplo, 8 mg, 10 mg, 20 mg y 40 mg. Ventajosamente, los compuestos se pueden administrar en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. Para la administración dos veces al día, un medicamento adecuadamente preparado contendría entre 0,4 mg y 4 g, preferiblemente entre 1 mg y 300 mg, más preferiblemente entre 4 mg y 100 mg y muy preferiblemente 4 mg y 20 mg, por ejemplo, 4 mg, 5 mg, 10 mg y 20 mg.

Por vía intravenosa, el paciente recibiría el ingrediente activo en cantidades suficientes para administrar aproximadamente 0,01 mg por kg de peso corporal por día (mg/kg/día) a aproximadamente 30 mg/kg/día, preferiblemente 0,025-7,5 mg/kg/día, más preferiblemente 0,1-2,5 mg/kg/día, e incluso más preferiblemente 0,1-0,5 mg/kg/día. Tales cantidades se pueden administrar de varias maneras adecuadas, por ejemplo, grandes volúmenes de bajas concentraciones de ingrediente activo durante un periodo prolongado de tiempo o varias veces al día, bajos volúmenes de altas concentraciones de ingrediente activo durante un corto periodo de tiempo, por ejemplo, una vez un día. Por lo general, se puede preparar una formulación intravenosa convencional que contiene una concentración de ingrediente activo de entre aproximadamente 0,01 y 1,0 mg/ml, por ejemplo, 0,1 mg/ml, 0,3 mg/ml y 0,6 mg/ml, y se administra en cantidades diarias de entre 0,01 ml/kg de peso del paciente y 10,0 ml/kg de peso del paciente, por ejemplo, 0,1 ml/kg, 0,2 ml/kg, 0,5 ml/kg. En un ejemplo, un paciente de 80 kg, que recibe 8 ml dos veces al día de una formulación intravenosa que tiene una concentración de ingrediente activo de 0,5 mg/ml, recibe 8 mg de ingrediente activo por día. Se pueden usar como amortiguadores ácido glucurónico, ácido L-láctico, ácido acético, ácido cítrico o cualquier ácido/base conjugada farmacéuticamente aceptable con una capacidad de amortiguamiento razonable en el rango de pH aceptable para la administración intravenosa. La elección del amortiguador y el pH apropiados de una formulación, dependiendo de la solubilidad del fármaco que se va a administrar, la realiza fácilmente un experto en la materia.

Los compuestos de la invención se pueden preparar empleando reacciones como se muestra en los siguientes Esquemas de Reacción, además de otras manipulaciones estándar que se conocen en la literatura o se ejemplifican en los procedimientos experimentales. Los Esquemas de Reacción ilustrativos siguientes, por lo tanto, no están limitados por los compuestos enumerados ni por ningún sustituyente particular empleado con fines ilustrativos.

Métodos para hacer los compuestos de la presente invención

Métodos generales

Los compuestos de la presente invención se pueden producir fácilmente a partir de compuestos conocidos o compuestos comercialmente disponibles, por ejemplo, mediante procesos conocidos descritos en documentos publicados, y producidos mediante procesos de producción descritos a continuación. La presente invención no se limita a los procesos de producción que se describen a continuación. La invención también incluye procesos para la preparación de compuestos de la invención.

Cabe señalar que, cuando un compuesto descrito en la presente tiene un grupo reactivo tal como un grupo hidroxilo, grupo amino, grupo carboxilo o grupo tiol como su sustituyente, tal grupo puede protegerse adecuadamente con un grupo protector en cada etapa de reacción y el grupo protector puede eliminarse en una etapa posterior. El proceso de tal introducción y eliminación del grupo protector puede determinarse adecuadamente según el grupo a proteger y el tipo de grupo protector, y tal introducción y eliminación se realizan, por ejemplo, mediante el proceso descrito en la sección de revisión de Greene, T.W., *et. al.*, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2007, 4ª edición, Wiley, Nueva York, o Kocienski, P., "Protecting Groups" 1994, Thieme.

Cabe señalar que, si existe una discrepancia entre el nombre químico y la estructura, se entenderá que prevalece la estructura.

El alcance de la presente invención no está limitado por las realizaciones específicas descritas en los ejemplos que pretenden ser ilustraciones de algunos aspectos de la invención y cualquier realización que sea funcionalmente equivalente está dentro del alcance de esta invención. De hecho, diversas modificaciones de la invención además de las mostradas y descritas en la presente resultarán evidentes para los expertos en la materia pertinente y están destinadas a caer dentro del alcance de conformidad con la reivindicación adjunta.

Todos los disolventes usados estaban disponibles comercialmente y se usaron sin purificación adicional. Las reacciones se realizaron normalmente usando disolventes anhidros en una atmósfera inerte de nitrógeno.

Los materiales de partida usados estaban disponibles de fuentes comerciales o preparados de acuerdo con los procedimientos de la literatura y tenían datos experimentales de acuerdo con los informados.

Las abreviaturas utilizadas son las convencionales en la técnica de lo siguiente.

ACN                    acetonitrilo

	AcOH	ácido acético
	Ar	arilo
	Ac.	acuoso
	BSA	albúmina de suero bovino
5	Boc	grupo protector terc-butiloxicarbonilo
	BrettPhos G3	metanosulfonato de [(2-di-ciclohexilfosfino-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)paladio(II)]
	°C	grado Celsius
	CDCl <sub>3</sub>	cloroformo deuterado
10	CD <sub>3</sub> OD	metanol deuterado
	CHCl <sub>3</sub>	cloroformo
	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	carbonato de cesio
	CO	monóxido de carbono
	DCM	diclorometano
15	DIEA	N,N-diisopropiletilamina
	DMA	N,N-dimetilacetamida
	DME	1,2-dimetoxietano
	DMF	N,N-dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
20	DTT	ditiotreitól
	DPPA	difenilfosforilazida
	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol
	G	gramo
25	H	hora(s)
	H <sub>2</sub>	hidrógeno
	H <sub>2</sub> O	agua
	HATU	N-óxido de hexafluorofosfato de N-[(Dimetilamino)-1H-1,2,3-triazolo-[4,5-b]piridin-1-ilmetilén]-N-metilmetanaminio
30	HCl	ácido clorhídrico
	HPL	cromatografía líquida de alta resolución
	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	carbonato de potasio
	KOH	hidróxido de potasio
	l	litro
35	LCMS	cromatografía líquida y espectrometría de masas
	LiBr	bromuro de litio
	M	molar
	MHz	megahercios
	MeCN	acetonitrilo
40	MeOH	metanol
	MS	espectrometría de masas
	MsCl	cloruro de metansulfonilo
	MTBE	metil terc-butil éter
	mmol	milimoles
45	mg	miligramo
	min	minutos
	ml	mililitro(s)
	N <sub>2</sub>	nitrógeno
	NaBH <sub>4</sub>	borohidruro de sodio
50	NaH	hidruro de sodio
	NaHCO <sub>3</sub>	bicarbonato de sodio
	NaI	yoduro de sodio
	NaOH	hidróxido de sodio
	NBS	N-bromosuccinimida
55	nM	nanomolar
	NMP	N-metil-2-pirrolidona
	N	normal
	NH <sub>3</sub> H <sub>2</sub> O	amoníaco en agua
	NH <sub>4</sub> HCO <sub>3</sub>	bicarbonato de amonio
60	NH <sub>4</sub> OH	hidróxido de amonio
	NMR	resonancia magnética nuclear
	Pd/C o Pd-C	paladio sobre carbono
	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)
	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II)
65	PdCl <sub>2</sub> (dppf)	[1,1-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio(II)
	Pet. Éter	éter de petróleo

	psi	libra por pulgada cuadrada
	PPh <sub>3</sub>	trifenilfosfina
	rt	temperatura ambiente
	sat.	saturado
5	SM	material de partida
	SFC	cromatografía de fluidos supercríticos
	tBuOK	terc-butoxido de potasio (o t-BuOK)
	T3P	anhídrido propilfosfónico
	TBAB	bromuro de tetrabutilamonio
10	TEA	triethylamina
	TFA	ácido trifluoroacético
	TfOH	ácido trifluorometansulfónico
	THF	tetrahidrofurano
	TLC	cromatografía en capa fina
15	TLC Prep.	TLC preparativa
	TMSCBrF <sub>2</sub>	(bromodifluorometil)trimetilsilano
	μl	microlitro
	vol	volumen
20	XantPhos	4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno

**Esquemas de síntesis generales**

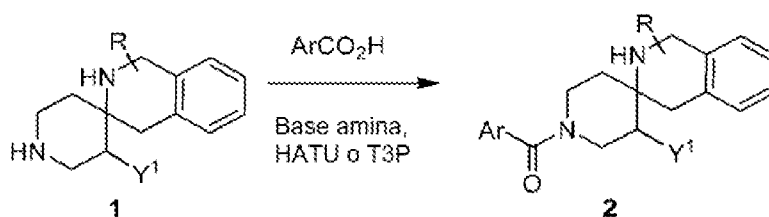
Si bien la presente invención se ha descrito junto con los ejemplos específicos descritos anteriormente, muchas alternativas, modificaciones y variaciones de la misma serán evidentes para los expertos en la materia. En algunos casos, el orden de realización de las etapas de los esquemas de reacción se puede variar para facilitar la reacción o para evitar productos de reacción no deseados. Todas estas alternativas, modificaciones y variaciones están destinadas a caer dentro del espíritu y alcance de la presente invención. Los materiales de partida y los intermediarios se adquieren de fuentes comerciales, se hacen a partir de procedimientos conocidos o se ilustran de otro modo.

En los siguientes esquemas y ejemplos se describen varios métodos para preparar los compuestos de esta invención. A menos que se indique lo contrario, todas las variables son como se definieron anteriormente. En todos los esquemas generales, Ar implica una porción arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido.

En el esquema 1, R representa H, halógeno, alquilo C<sub>1-3</sub> o alcoxi C<sub>1-3</sub>.

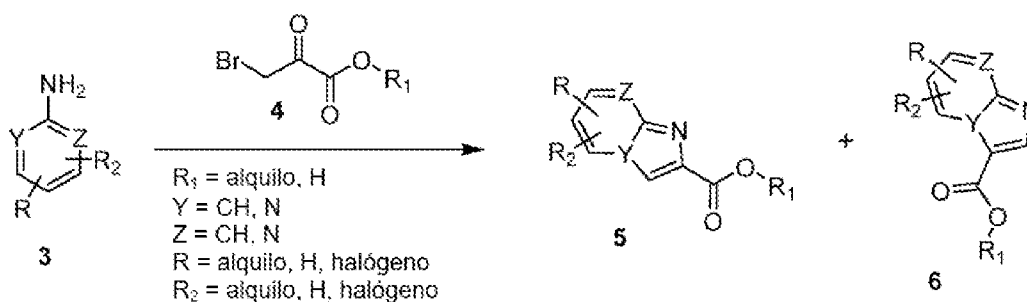
En el esquema 1, Y<sup>1</sup> representa H u OH.

**Esquema 1:**



En el esquema 1, una espiroamina 1 opcionalmente sustituida puede acoplarse a un ácido carboxílico adecuadamente sustituido usando condiciones de acoplamiento de amida estándar para proporcionar la amida 2.

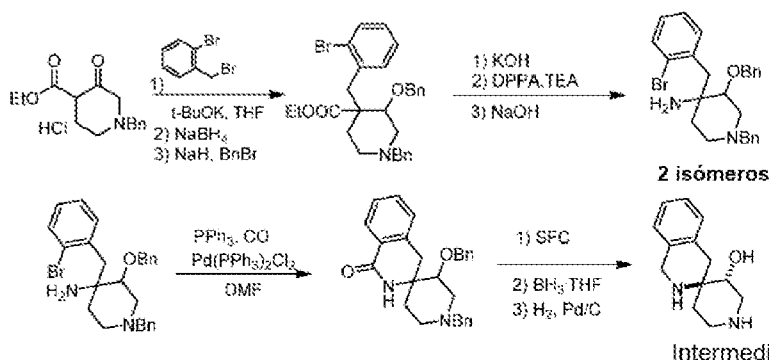
**Esquema 2:**



En el esquema 2, la amina heteroaromática **3** opcionalmente sustituida puede condensarse con un 3-bromo-2-oxopropanoato de alquilo (**4**) para formar productos bicíclicos **5** y **6**.

## 5 SÍNTESIS DE INTERMEDIARIOS

**Intermediario 1:** (3R,3'R)-1,4-dihidro-2H-espiro[isoquinolin-3,4'-piperidin]-3'-ol



10

**Etapa 1:** Se añadió por goteo 1-bencil-3-oxopiperidin-4-carboxilato de etilo (800 g, 2,69 mol) a 0 °C a una solución de t-BuOK (633 g, 5,64 mol) en THF (2 l) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a 0 °C y una solución de 1-bromo-2-(bromometil)benceno (705 g, 2,82 mol) en THF (500 ml) se añadió por goteo durante 0,5 h. La mezcla se agitó a 25 °C durante 5 h para proporcionar una solución de 1-bencil-4-(2-bromobencil)-3-oxopiperidin-4-carboxilato de etilo que se utilizó directamente sin elaboración ni purificación. MS: 430 y 432 (M + 1).

15

**Etapa 2:** Se añadió 1-bencil-4-(2-bromobencil)-3-oxopiperidin-4-carboxilato de etilo (1,00 kg, 2,32 mol) a EtOH (1 l) y la solución se purgó y desgasificó con N<sub>2</sub> (3x). La mezcla resultante se enfrió a 0 °C y se añadió en porciones NaBH<sub>4</sub> (87,9 g, 2,32 mol) durante 1 h. Luego, la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con H<sub>2</sub>O (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 1-bencil-4-(2-bromobencil)-3-hidroxipiperidin-4-carboxilato de etilo. MS: 432 y 434 (M + 1).

20

**Etapa 3:** Una solución de 1-bencil-4-(2-bromobencil)-3-hidroxipiperidin-4-carboxilato de etilo (622 g, 1,44 mol) en DMF (2,5 l) se purgó y desgasificó con N<sub>2</sub> (3x) y luego se enfrió a 0 °C. A la mezcla resultante se añadió en porciones NaH (69,1 g, 1,73 mol, 60 % p/p) a 0 °C durante 1 h. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 0,5 h. Se añadió por goteo bromuro de bencilo (197 g, 1,15 mol, 137 ml) a la mezcla a 0 °C durante 1 h y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 5 h. La reacción se apagó con NH<sub>4</sub>Cl ac. saturado (1 l) a 0 °C, y se extrajo con MTBE (300 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso sat. (200 ml x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (50:1 a 1:1 de éter de petróleo:acetato de etilo) para proporcionar 1-bencil-3-(benciloxi)-4-(2-bromobencil)piperidin-4-carboxilato de etilo. MS: 522 y 524 (M + 1).

25

30

**Etapa 4:** Se añadieron 1-bencil-3-(benciloxi)-4-(2-bromobencil)piperidin-4-carboxilato de etilo (500 g, 957 mmol) y KOH (805 g, 14,4 mol) a EtOH (4 l) y la mezcla resultante se purgó y desgasificó con N<sub>2</sub> (3x). La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con H<sub>2</sub>O (200 ml). El pH de la mezcla se ajustó a pH 6 con HCl acuoso 6 N. El sólido se filtró, se lavó con H<sub>2</sub>O (1 l) y se concentró para proporcionar ácido 1-bencil-3-(benciloxi)-4-(2-bromobencil)piperidin-4-carboxílico, que se utilizó directamente sin purificación adicional. MS: 494 y 496 (M + 1).

35

40

**Etapa 5:** Una solución de ácido 1-bencil-3-(benciloxi)-4-(2-bromobencil)piperidin-4-carboxílico (200 g, 405 mmol), DPPA (134 g, 486 mmol, 105 ml) y TEA (123 g, 1,21 mol, 169 ml) en dioxano (1 l) se purgó y se desgasificó con N<sub>2</sub> (3x). La mezcla se agitó a 25 °C durante 3 h. A la mezcla se añadió MeOH (600 ml) a 25 °C durante 0,5 h y luego la mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h. La reacción se apagó con NaHCO<sub>3</sub> ac. saturado (2 l) a 0 °C y luego se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo (750 ml), se lavó con salmuera (150 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (3:1 de éter de petróleo:acetato de etilo) para proporcionar (1-bencil-3-(benciloxi)-4-(2-bromobencil)piperidin-4-il)carbamato de metilo. MS: 523 y 525 (M + 1).

45

50

**Etapa 6:** A una solución de (1-bencil-3-(benciloxi)-4-(2-bromobencil)piperidin-4-il)carbamato de metilo (130 g, 248 mmol) en DMSO (700 ml) que se purgó y se desgasificó con N<sub>2</sub> (3x) se añadió una solución de NaOH (89,4 g, 2,24 mol) en H<sub>2</sub>O (400 ml) a 25 °C. La mezcla resultante se calentó a 100 °C y se agitó durante 1 h. La reacción se apagó con H<sub>2</sub>O (1 l) a 0 °C. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (300 ml x 3) y las capas orgánicas combinadas se

concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (éter de petróleo:acetato de etilo) para proporcionar 1-bencil-3-(benciloxi)-4-(2-bromobencil)piperidin-4-amina. MS: 465 y 467 (M + 1).

- 5 **Etapa 7:** Una mezcla de 1-bencil-3-(benciloxi)-4-(2-bromobencil)piperidin-4-amina (270 g, 580 mmol), PPh<sub>3</sub> (10,6 g, 40,6 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40,7 g, 58,0 mmol) en DMF (3 l) se agitó en CO (50 psi) a 120 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió NaHCO<sub>3</sub> ac. saturado (6 l). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 l x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 l x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir un sólido. El sólido se lavó con MTBE (1 l x 3) para proporcionar 1'-bencil-3'-(benciloxi)-2H-espiro[isoquinolin-3,4'-piperidin]-1(4H)-ona. MS: 413 (M + 1).

Este sólido, 1'-bencil-3'-(benciloxi)-2H-espiro[isoquinolin-3,4'-piperidin]-1(4H)-ona (208 g, 504 mmol), se purificó adicionalmente por SFC en columna quiral (Chiral Pak AD; Fase móvil: A para CO<sub>2</sub> y B para EtOH) para obtener dos isómeros:

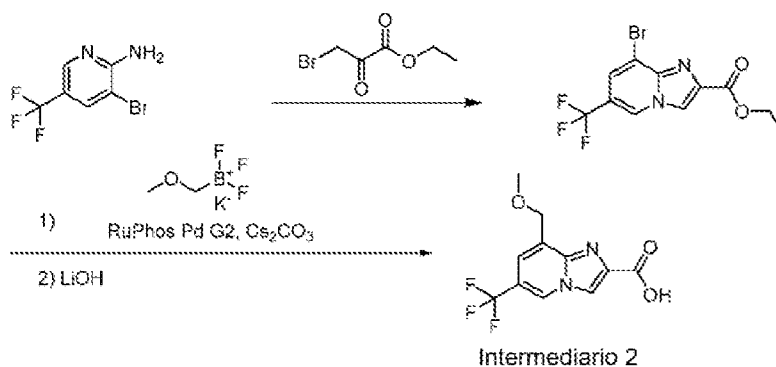
(Primera Elución) (3R,3'R)-1'-bencil-3'-(benciloxi)-2H-espiro[isoquinolin-3,4'-piperidin]-1(4H)-ona. MS: 413 (M + 1).

(Segunda Elución) (3S,3'S)-1'-bencil-3'-(benciloxi)-2H-espiro[isoquinolin-3,4'-piperidin]-1(4H)-ona. MS: 413 (M + 1).

- 20 **Etapa 8:** Una mezcla de (3R,3'R)-1'-bencil-3'-(benciloxi)-2H-espiro[isoquinolin-3,4'-piperidin]-1(4H)-ona (32,0 g, 77,6 mmol) en THF (150 ml) que se purgó y desgasificó con N<sub>2</sub> (3x) se agitó a 15 °C durante 4 h. A la mezcla se añadió por goteo BH<sub>3</sub>.THF (1 M en THF, 698 ml, 698 mmol) a 0 °C durante 0,5 h. La mezcla resultante se calentó a 80 °C y se agitó durante 48 h. La mezcla se enfrió a 0 °C y se apagó con la adición por goteo de MeOH (300 ml). Luego, la mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante 20 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El producto bruto se lavó con MTBE (500 ml) para proporcionar (3R,3'R)-1'-bencil-3'-(benciloxi)-1,4-dihidro-2H-espiro[isoquinolin-3,4'-piperidina]. MS: 399 (M + 1).

**Etapa 9:** Una solución de (3R,3'R)-1'-bencil-3'-(benciloxi)-1,4-dihidro-2H-espiro[isoquinolin-3,4'-piperidina] (20,0 g, 50,2 mmol), HCl (2 M en MeOH, 100 ml, 200 mmol) en MeOH (200 ml) y Pd/C (10,0 g, 10 % en peso) a 25 °C se purgó y desgasificó con H<sub>2</sub> (3x). La mezcla se agitó bajo H<sub>2</sub> (50 psi) a 50 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se lavó con EtOAc (30 ml x 3) para proporcionar (3R,3'R)-1,4-dihidro-2H-espiro[isoquinolin-3,4'-piperidin]-3'-ol. MS: 219 (M + 1), <sup>1</sup>H NMR: (500 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7,44 - 7,33 (m, 3H), 7,33 - 7,26 (m, 1H), 4,54 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 4,49 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 4,33 - 4,24 (m, 1H), 3,61 (dd, J = 12,9, 4,1 Hz, 1H), 3,52 - 3,39 (m, 2H), 3,37 - 3,19 (m, 3H), 2,32 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 2,11 - 2,01 (m, 1H).

**Intermediario 2:** ácido 8-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico

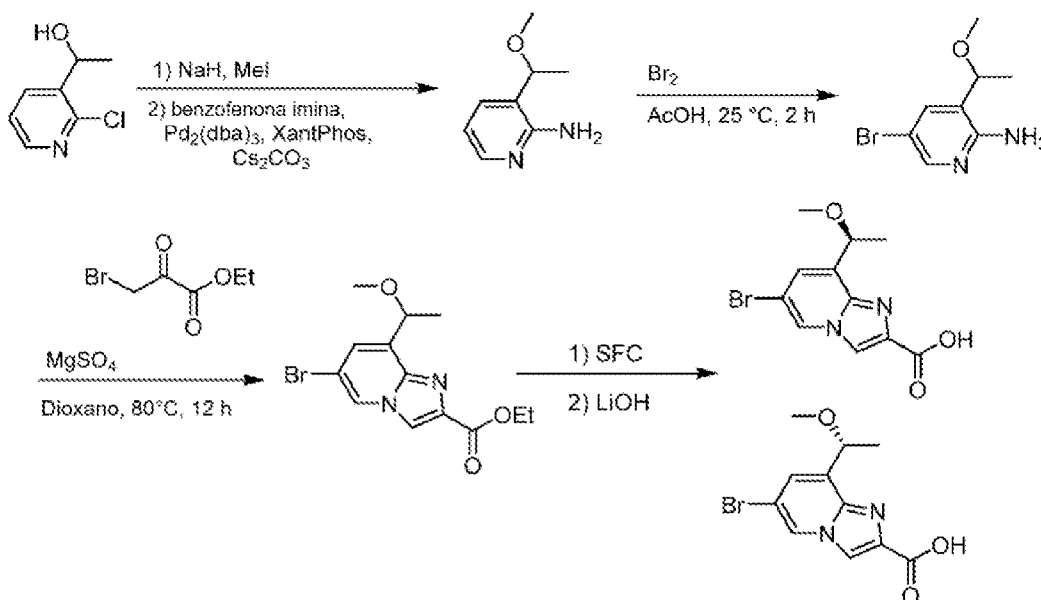


- 40 **Etapa 1:** A una solución de 3-bromo-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (5,0 g, 21 mmol) en DME (150 ml) se añadió por goteo 3-bromo-2-oxopropanoato de etilo (4,94 g, 25,3 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 18 h. La mezcla se concentró a presión reducida para producir un residuo crudo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo/éter de petróleo) para producir 8-bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo. MS: 337 y 338 (M + 1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9,21 - 9,07 (m, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,98 - 7,87 (m, 1H), 4,42 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,49 - 1,32 (m, 3H).

- 50 **Etapa 2:** A una solución de 8-bromo-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo (500 mg, 1,48 mmol) en alcohol terc-amílico (10 ml) se añadió cloro(2-diciclo hexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (115 mg, 0,148 mmol), metoximetiltrifluoroborato de potasio (451 mg, 2,97 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,45 g, 4,45 mmol) en una caja de guantes en atmósfera de argón a 25 °C. La mezcla se agitó a 100 °C durante 18 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo/EtOAc) para producir 8-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo. MS: 303 (M + 1).

**Etapa 3:** A una solución de 8-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo (230 mg, 0,76 mmol) en EtOH (6 ml) y agua (1 ml) se añadió LiOH·H<sub>2</sub>O (38,3 mg, 0,91 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se acidificó con HCl 1 M (en agua) a pH ~3. La mezcla se concentró a presión reducida para producir el producto bruto ácido 8-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico. MS: 275 (M + 1).

**Intermediarios 3 y 4:** ácido (R)-6-bromo-8-(1-metoxietil)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico y ácido (S)-6-bromo-8-(1-metoxietil)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico



10

**Etapa 1:** A una mezcla de 2-cloronicotinaldehído (4,0 g, 28 mmol) en THF (100 ml) se añadió por goteo lentamente bromuro de metilmagnesio (3 M en éter dietílico) (14,1 ml, 42,4 mmol) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 0,5 h. A la reacción se añadió NH<sub>4</sub>Cl sat. (50 ml) y agua (80 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (70 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir 1-(2-cloropiridin-3-il)etanol, que se utilizó en la etapa siguiente directamente. MS: 158 y 160 (M + 1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,23-8,28 (m, 1H), 7,96 (dd, J = 1,3, 7,9 Hz, 1H), 7,24-7,30 (m, 1H), 5,18-5,26 (m, 1H), 2,60 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 1,49 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

15

**Etapa 2:** A una mezcla de 1-(2-cloropiridin-3-il)etanol (4,4 g, 27,9 mmol) y MeI (2,22 ml, 35,4 mmol) en DMF (60 ml) se añadió NaH (1,34 g, 33,5 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 h. A la reacción se añadió agua (500 ml). La capa acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (200 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo/éter de petróleo) para producir 2-cloro-3-(1-metoxietil)piridina. MS: 172 (M + 1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,34 (dd, J = 2,0, 4,9 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 2,0, 7,8 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 4,9, 7,8 Hz, 1H), 4,71 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 1,45 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

20

25

**Etapa 3:** A una solución de 2-cloro-3-(1-metoxietil)piridina (4,3 g, 25 mmol), difenilmetanamina (5,45 g, 30,1 mmol), Xantphos (1,45 g, 2,51 mmol) en 1,4-dioxano (60 ml) se añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (19,6 g, 60,1 mmol) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (1,15 g, 1,25 mmol) a 25 °C. La mezcla resultante se desgasificó y se rellenó con N<sub>2</sub> (tres veces) y se agitó a 90 °C durante 12 h. La mezcla se concentró a presión reducida para eliminar el dioxano y se añadió H<sub>2</sub>O (60 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (40 ml x 3). Las capas orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH (30 ml) y la mezcla se ajustó a pH 5 con solución de HCl (ac. 1 M) y se agitó durante 20 min. La mezcla se alcalinizó con hidróxido de amonio (1 M) a pH 8 y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo/éter de petróleo) para producir 3-(1-metoxietil)piridin-2-amina. MS: 153 (M + 1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,02 (dd, J = 1,7, 5,1 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 2,0, 7,3 Hz, 1H), 6,63 (dd, J = 4,9, 7,3 Hz, 1H), 5,10 (br s, 2H), 4,34 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 3,26-3,31 (m, 3H), 1,53 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

30

35

40

**Etapa 4:** A una mezcla de 3-(1-metoxietil)piridin-2-amina (500 mg, 3,29 mmol) en AcOH (5 ml) se añadió Br<sub>2</sub> (0,25 ml, 4,93 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (5 ml) y la mezcla se ajustó a pH 8 con NaHCO<sub>3</sub> sat. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 5) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro,

se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo/éter de petróleo) para producir 5-bromo-3-(1-metoxietil)piridin-2-amina. MS: 231 y 233 (M + 1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,05 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,14 (br s, 2H), 4,23-4,33 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 1,51 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

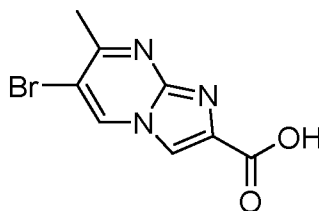
5 **Etapa 5:** A una mezcla de 5-bromo-3-(1-metoxietil)piridin-2-amina (270 mg, 1,17 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se añadió  $\text{MgSO}_4$  (422 mg, 3,51 mmol) y 3-bromo-2-oxopropanoato de etilo (349 mg, 1,75 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. Después de enfriar a 25 °C, se añadió TEA (0,20 ml, 1,4 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h y el precipitado se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo/éter de petróleo) para producir 6-bromo-8-(1-metoxietil)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo. MS: 327 y 329 (M + 1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,20 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,37-7,42 (m, 1H), 5,20 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 4,42-4,50 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 1,54 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,42 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

15 **Etapa 6:** Una mezcla de isómeros de 6-bromo-8-(1-metoxietil)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo (210 mg, 0,64 mmol) se separó por SFC (columna AD,  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}/\text{CO}_2$ ) para producir (S o R)-6-bromo-8-(1-metoxietil)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo (Pico 1) y (S o R)-6-bromo-8-(1-metoxietil)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo (Pico 2). Pico 1: MS: 327 y 329 (M+1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,20 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 5,20 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 4,42-4,49 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 1,54 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,42 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Pico 2: MS: 327 y 329 (M+1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,20 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,37-7,43 (m, 1H), 5,14-5,25 (m, 1H), 4,40-4,49 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 1,55 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 1,42 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

25 **Etapa 7:** A una mezcla de (R o S)-6-bromo-8-(1-metoxietil)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo (70 mg, 0,21 mmol) en EtOH (2 ml) y agua (0,5 ml) se añadió  $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (178 mg, 0,43 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida para producir el producto crudo (R o S)-6-bromo-8-(1-metoxietil)imidazo[1,2-a]piridin-2-ácido carboxílico, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación. MS: 299 y 301 (M + 1). Lo mismo se realizó con el isómero (S o R)-6-bromo-8-(1-metoxietil)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo.

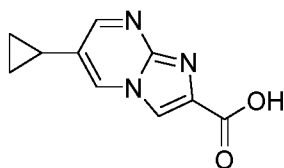
30 **Intermediario 5:** ácido 6-bromo-7-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico



35 **Etapa 1:** A una mezcla de 5-bromo-4-metilpirimidin-2-amina (5,0 g, 27 mmol) en EtOH (50 ml) se añadió 3-bromo-2-oxopropanoato de etilo (10,37 g, 39,9 mmol) a 20 °C. La mezcla se calentó a 80 °C durante 12 h. La mezcla se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC de fase inversa (ACN/agua con 0,1 % de modificador de TFA) para producir 6-bromo-7-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-2-carboxilato de etilo (pico 1) y 6-bromo-5-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-2-carboxilato de etilo (pico 2). MS: 284 y 286 (M + 1). Para el 6-bromo-7-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-2-carboxilato de etilo:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,72 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 4,41 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,79 (s, 3H), 1,39 (t, J = 7,0 Hz, 3H). Para el 6-bromo-5-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-2-carboxilato de etilo:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,71 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 4,44 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,85 (s, 3H), 1,41 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

45 **Etapa 2:** Una mezcla de 6-bromo-7-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-2-carboxilato de etilo (1,0 g, 3,5 mmol) en HCl (12 M, 8 ml) se calentó a 75 °C durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida para producir ácido 6-bromo-7-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico. MS: 256 y 258 (M + 1).

**Intermediario 6:** ácido 6-ciclopropilimidazo[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico



50 **Etapa 1:** A una solución de 5-ciclopropilpirimidin-2-amina (3,5 g, 26 mmol) en EtOH (50 ml) se añadió 3-bromo-2-oxopropanoato de etilo (6,06 g, 31,1 mmol) y se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se trató con TEA (7,22 ml, 51,8 mmol) y se dejó en agitación durante 30 min. La mezcla se concentró y se

purificó por cromatografía en columna sobre sílice (60 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para producir 6-ciclopropilimidazo[1,2-a]pirimidin-2-carboxilato de etilo. MS: 232 (M + 1). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,50 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 4,44 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,87-2,03 (m, 1H), 1,42 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,04-1,12 (m, 2H), 0,72-0,80 (m, 2H).

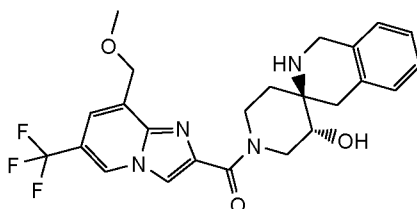
5 **Etapa 2:** Una mezcla de 6-ciclopropilimidazo[1,2-a]pirimidin-2-carboxilato de etilo (100 mg, 0,432 mmol) en HCl (4 M, 2 ml) se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla se concentró a presión reducida para producir ácido 6-ciclopropilimidazo[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico. MS: 204 (M + 1).

## 10 Ejemplos

Los siguientes procedimientos experimentales detallan la preparación de ejemplos específicos de la presente descripción.

15 Nota: Muchos de los compuestos reivindicados existen como una mezcla de rotámeros en solución a temperatura ambiente, lo que complica sus análisis por espectroscopía de <sup>1</sup>H-NMR. En estos casos, los cambios de pico se enumeran como rangos de multipletes que abarcan las señales de ambos rotámeros, en lugar de describir picos de rotámeros individuales.

20 **Ejemplo 1:** ((3R,3'R)-3'-hidroxi-1,4-dihidro-1'H,2H-espiro[isoquinolin-3,4'-piperidin]-1'-il)[8-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]metanona

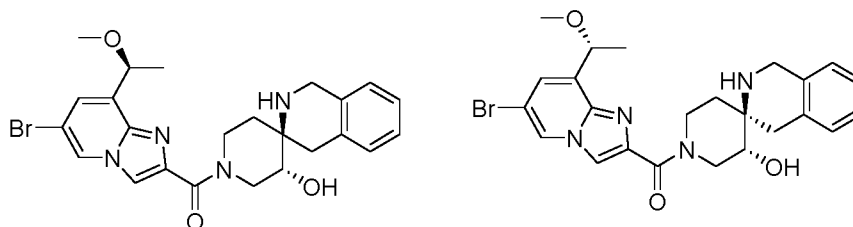


25 A una solución de ácido 8-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico (22 mg, 0,080 mmol), (3R,3'R)-1,4-dihidro-2H-espiro[isoquinolin-3,4'-piperidin]-3'-ol (19,3 mg, 0,088 mmol) y DIEA (0,070 ml, 0,40 mmol) en DMF (1 ml) se añadió T3P (0,10 ml, 0,16 mmol) (48 % en peso, en DMF) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 5 min y se purificó por HPLC preparativa (ACN/agua, modificador de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 10 mM) para proporcionar ((3R,3'R)-3'-hidroxi-1,4-dihidro-1'H,2H-espiro[isoquinolin-3,4'-piperidin]-1'-il)[8-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-

30 a]piridin-2-il]metanona. MS: 475 (M + 1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,95 - 9,06 (m, 1H), 8,28 - 8,38 (m, 1H), 7,47 - 7,58 (m, 1H), 7,14 (d, J = 2,5 Hz, 3H), 7,07 (br s, 1H), 4,61 (br s, 1H), 4,06 - 4,27 (m, 3H), 4,02 (br s, 2H), 3,75 - 3,96 (m, 1H), 3,51 - 3,71 (m, 5H), 2,92 - 3,10 (m, 1H), 2,70 - 2,87 (m, 1H), 1,84 - 2,01 (m, 1H), 1,60 (br d, J = 15,0 Hz, 1H).

35 **Ejemplo 2:** (6-bromo-8-((S)-1-metoxietil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)((3R,3'R)-3'-hidroxi-1,4-dihidro-2H-espiro[isoquinolin-3,4'-piperidin]-1'-il)metanona

**Ejemplo 3:** (6-bromo-8-((R)-1-metoxietil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)((3R,3'R)-3'-hidroxi-1,4-dihidro-2H-espiro[isoquinolin-3,4'-piperidin]-1'-il)metanona



40 A una mezcla de ácido 6-bromo-8-(1-metoxietil)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico (70 mg, 0,23 mmol) en DMF (3 ml) se añadió HATU (107 mg, 0,281 mmol), DIEA (90,7 mg, 0,702 mmol) y (3R,3'R)-1,4-dihidro-2H-espiro[isoquinolin-3,4'-piperidin]-3'-ol (51,1 mg, 0,234 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se purificó por HPLC preparativa (agua/MeCN, NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 10 mM) para producir (6-bromo-8-((S)-1-metoxietil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)((3R,3'R)-3'-hidroxi-1,4-dihidro-2H-espiro[isoquinolin-3,4'-piperidin]-1'-il)metanona. Pico 1: MS: 499 y 501 (M + 1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,62-8,71 (m, 1H), 8,13-8,22 (m, 1H), 7,35-7,44 (m, 1H), 7,12 (d, J = 2,2 Hz, 3H), 7,05 (br s, 1H), 4,95 (br t, J = 6,4 Hz, 1H), 3,83-4,26 (m, 5H), 3,49-3,80 (m, 2H), 3,33-3,39 (m, 3H), 2,90-3,10 (m, 1H), 2,64-2,85 (m, 1H), 1,84-1,96 (m, 1H), 1,46-1,62 (m, 4H). (6-bromo-8-((R)-1-metoxietil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)((3R,3'R)-3'-hidroxi-1,4-dihidro-2H-espiro[isoquinolin-3,4'-piperidin]-1'-il)metanona. Pico 2: MS: 499 y 501 (M + 1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,67 (br s, 1H), 8,10-8,23 (m, 1H), 7,32-7,47 (m, 1H), 7,11 (br s, 3H), 7,05 (br s, 1H), 4,92-4,99 (m, 1H), 3,82-4,24 (m, 5H), 3,49-3,81 (m, 2H), 3,32-3,39 (m, 3H), 2,90-3,08 (m, 1H), 2,66-2,84 (m, 1H), 1,83-1,99 (m, 1H),

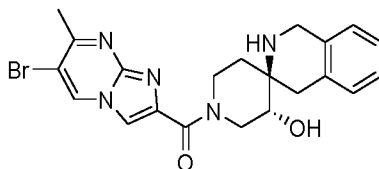
45

50

1,43-1,62 (m, 4H).

**Ejemplo 4:** (6-bromo-7-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)[(3R,3'R)-3'-hidroxi-1,4-dihidro-1'H,2H-espiro[isoquinolin-3,4'-piperidin]-1'-il]metanona

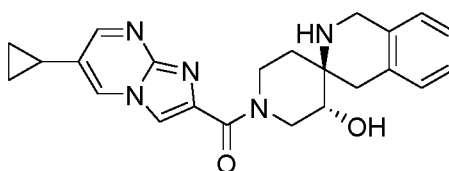
5



A una mezcla de ácido 6-bromo-7-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico (70 mg, 0,27 mmol) en DMF (2 ml) se añadieron HATU (125 mg, 0,328 mmol), DIEA (0,143 ml, 0,820 mmol) y (3R,3'R)-1,4-dihidro-2H-espiro[isoquinolin-3,4'-piperidin]-3'-ol (60 mg, 0,27 mmol) a 15 °C. La mezcla se agitó a 15 °C durante 10 min y se purificó por HPLC preparativa (agua/MeCN, NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 10 mM) para producir (6-bromo-7-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)[(3R,3'R)-3'-hidroxi-1,4-dihidro-1'H,2H-espiro[isoquinolin-3,4'-piperidin]-1'-il]metanona. MS: 456 y 458 (M + 1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9,13 (br s, 1H), 7,99-8,08 (m, 1H), 7,11 (br d, J = 2,6 Hz, 3H), 7,05 (br s, 1H), 4,04-4,23 (m, 2H), 3,53-4,03 (m, 5H), 2,90-3,05 (m, 1H), 2,67-2,84 (m, 4H), 1,77-1,96 (m, 1H), 1,55 (br d, J = 16,2 Hz, 1H).

15

**Ejemplo 5:** (6-ciclopropilimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)[(3R,3'R)-3'-hidroxi-1,4-dihidro-1'H,2H-espiro[isoquinolin-3,4'-piperidin]-1'-il]metanona



20

A una solución de ácido 6-ciclopropilimidazo[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico (250 mg, 1,23 mmol) en DMF (5 ml) se añadieron HATU (468 mg, 1,23 mmol), DIEA (0,645 ml, 3,69 mmol) y (3R,3'R)-1,4-dihidro-2H-espiro[isoquinolin-3,4'-piperidin]-3'-ol (215 mg, 0,984 mmol). La mezcla se agitó a 15 °C durante 0,5 h, se concentró y se purificó por HPLC preparativa (agua/MeCN, NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 10 mM) para producir (6-ciclopropilimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)[(3R,3'R)-3'-hidroxi-1,4-dihidro-1'H,2H-espiro[isoquinolin-3,4'-piperidin]-1'-il]metanona. MS: 404 (M + 1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,41 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,96-7,94 (m, 1H), 7,11 (m, 3H), 7,01-6,99 (m, 1H), 4,58-4,54 (m, 1H), 4,34-4,31 (m, 1H), 4,05-3,92 (m, 3H), 3,59-3,58 (m, 1H), 3,32-3,29 (m, 1H), 2,92-2,72 (m, 2H), 1,98-1,90 (m, 2H), 1,57-1,53 (m, 1H), 1,07-1,05 (m, 2H), 0,74-0,73 (m, 2H).

25

### 30 Ensayo de metilación de enzima PRMT5-MEP50

El ensayo bioquímico PRMT5-MEP50 es una medida directa de la actividad de metilación del complejo enzimático en un sustrato peptídico corto derivado del extremo N de la histona H4. El experimento de metilación se realizó con el complejo de proteína PRMT5-MEP50 recombinante. La evaluación del efecto inhibitorio de las moléculas pequeñas se midió por la eficacia de los compuestos para inhibir esta reacción (EC<sub>50</sub>).

35

En este ensayo, la potencia (EC<sub>50</sub>) de cada compuesto se determinó a partir de una curva de valoración de veinte puntos (dilución en serie 1:2; concentración superior del compuesto de 100000 nM) usando el siguiente procedimiento descrito. A cada cavidad de una placa de 384 cavidades blanca ProxiPlus, se dispensaron 100 nL de compuesto (1 % DMSO en un volumen de ensayo final de 10 µl), seguido de la adición de 8 µl de amortiguador de ensayo 1x (Bicina 50 mM pH 8,0, DTT 1 mM, 0,004 % Tween 20, 0,01 % BSA) que contenía 1,25 nM de complejo enzimático (FL)-PRMT5-MEP50 de longitud completa (proteínas recombinantes de células Sf21 transfectadas con baculovirus: FL-PRMT5; PM = 73837 kDa y FL-MEP50; PM = 38614) y 1 µl de Cloruro de S-(5'-Adenosil)-L-Metionina (SAM) 150 µM. Las placas se sellaron y se colocaron en una cámara humidificada a 37 °C para una preincubación de 60 minutos con el compuesto. Posteriormente, cada reacción se inició mediante la adición de 1 µl de amortiguador de ensayo 1x que contenía péptido H4R3(Me1) biotinilado 750 nM. La reacción final en cada cavidad de 10 µl consiste en PRMT5-MEP50 1,0 nM, péptido biotinilado 75 nM y SAM 15 µM. Se permitió que las reacciones de metilación continuaran durante 150 minutos en una placa sellada a 37 °C. Las reacciones se apagaron inmediatamente por la adición de 1 µl de 5 % ácido fórmico. Luego, las placas se congelaron y enviaron a SAMDITM Tech Inc. para determinar el porcentaje de conversión de H4R3(Me1) a H4R3(Me2). Las curvas de dosis-respuesta se generaron graficando el porcentaje de efecto (% de conversión de producto; eje Y) vs. concentraciones de compuesto Log<sub>10</sub> (eje X). Los valores de EC<sub>50</sub> se determinaron por regresión no lineal de acuerdo con modelos para curvas de dosis-respuesta sigmoideas (4 parámetros).

40

45

50

### 55 Ensayo de acoplamiento objetivo (TE) de células PRMT5

El ensayo de TE de PRMT5 es un ensayo de biomarcadores para identificar compuestos que inhiben la dimetilación simétrica de arginina (SDMA) de sustratos de PRMT5. Se han informado los siguientes sustratos para PRMT5: histona H2A y H4 R3, histona H3 R2, histona H3 R8, proteínas Sm de esliceosoma, proteína ribosómica RPS 10, p53, FEN1, nucleoplasmina, nucleolina, EGFR y EBNA. El ensayo se centra en la detección de proteínas nucleares simétricamente dimetiladas usando tecnología de imágenes de alto contenido. La detección de la expresión de proteínas nucleares simétricamente dimetiladas se realiza mediante una mezcla de anticuerpos monoclonales primarios de conejo contra SDMA (CST 13222), que a su vez son reconocidos por un anticuerpo secundario de IgG anti-conejo conjugado con tinte Alexafluor 488. El IN Cell Analyzer 2200 u Opera-Phenix mide la intensidad del tinte fluorescente nuclear Alexafluor 488 que está directamente relacionado con el nivel de expresión de proteínas nucleares simétricamente dimetiladas a nivel de una sola célula. Las intensidades del tinte AF488 nuclear se comparan con el valor medio de las células tratadas con DMSO (MIN) para informar el porcentaje de inhibición para cada cavidad tratada con el compuesto.

En este ensayo, la potencia celular ( $EC_{50}$ ) de cada compuesto se determinó a partir de una curva de valoración de diez puntos (dilución en serie 1:3; concentración superior del compuesto de 10000 nM) usando el siguiente procedimiento descrito. Cada cavidad de una placa de 384 cavidades de fondo negro/transparente recubierta con colágeno BD falcon se sembró con 4000 células MCF-7 en 30  $\mu$ l de medio y se dejó adherir durante 5 h. El medio es el Medio Esencial Mínimo de Eagle formulado por la ATCC, n.º de catálogo 30-2003. Para preparar el medio de cultivo completo, se añadieron los siguientes componentes al medio base: 0,01 mg/ml de insulina recombinante humana; suero bovino fetal hasta una concentración final de 10 %. Se añadieron a cada cavidad 30  $\mu$ l adicionales de medios que contenían 2x compuestos. Las células se trataron durante 3 días en una incubadora con  $CO_2$  a 37 °C. El día 3, las células se fijaron con Cytifix, se permeabilizaron con 0,4 % Triton-X-100/Cytifix y se lavaron con D-PBS sin Ca/Mg. Las células se bloquearon con reactivo de bloqueo Licor Odessey durante 1 h a temperatura ambiente, seguido de incubación con anticuerpo anti-SDMA (1:1000) a 4 °C durante la noche. Se eliminó el 1<sup>er</sup> anticuerpo, seguido de tres lavados con DPBS sin Ca/Mg y 0,05 % Tween 20. Se añadió Hoechst (5  $\mu$ g/ml), tinción profunda Cell Mask (1:2000) e IgG anti-conejo de cabra conjugada con Alexa488 (2  $\mu$ g/ml) durante 1 h a temperatura ambiente. Se realizó una etapa de lavado final (tres lavados) antes de sellar la placa para obtener imágenes en el In Cell Analyzer 2200 u Opera-Phenix. Las imágenes del analizador se cargaron en Columbus (en WP o BOS) para el análisis de imágenes. Los valores de  $IC_{50}$  se determinaron por un ajuste robusto de 4 parámetros de porcentaje de unidades de fluorescencia vs. concentraciones de compuesto ( $Log_{10}$ ).

Los compuestos representativos de la presente invención se analizaron usando el protocolo de ensayo descrito en este ejemplo. Los resultados se proporcionan en la Tabla 3 a continuación.

Tabla 3:

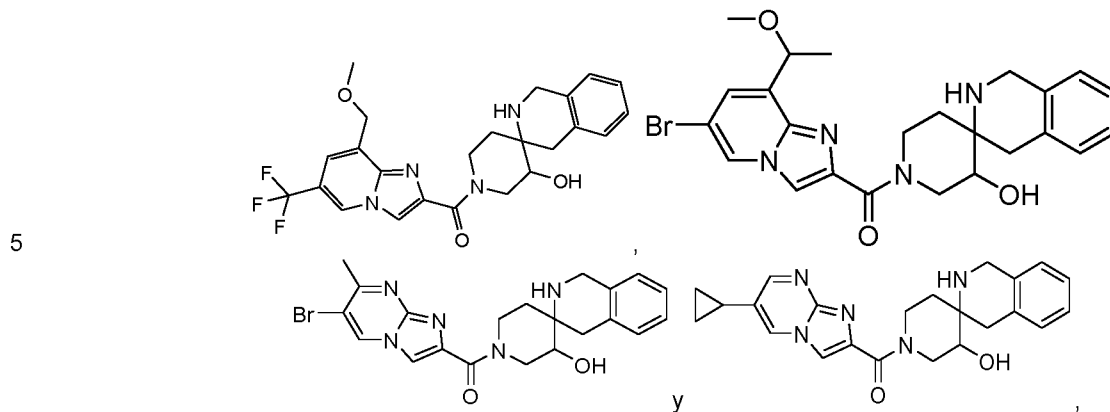
<u>Ej. n.º</u>	Ensayo de metilación de enzima ( $EC_{50}$ , nM)	Ensayo de TE ( $EC_{50}$ , nM)
1	0,525, 223,9	6,226
2	0,3693, 113,9	2,11
3	0,5807	1,572
4	0,6523, 280	13,99
5	0,2164, 72,44	4,425

Quando solo se muestra una  $EC_{50}$ , los datos se ajustaron a un modelo sigmodal de sitio único de 4 parámetros.

Quando se muestran dos  $EC_{50}$ , los datos se ajustaron a un modelo bifásico de 7 parámetros.

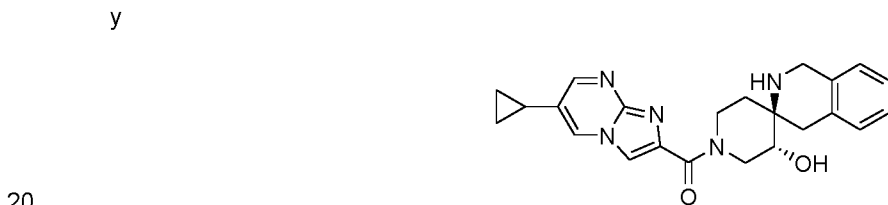
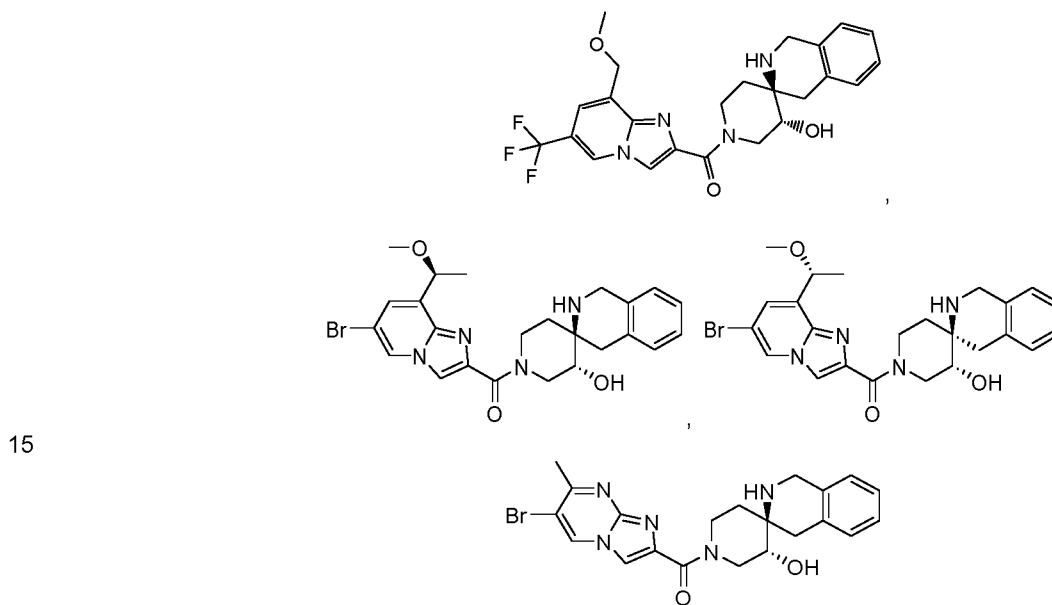
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado de:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 2. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

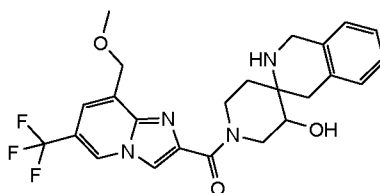
3. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es:

25  
 30

((3R,3'R)-3'-hidroxi-1,4-dihidro-1'H,2H-espiro[isoquinolin-3,4'-piperidin]-1'-il)[8-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]metanona,  
 (6-bromo-8-((S)-1-metoxietil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)((3R,3'R)-3'-hidroxi-1,4-dihidro-2H-espiro[isoquinolin-3,4'-piperidin]-1'-il)metanona,  
 (6-bromo-8-((R)-1-metoxietil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)((3R,3'R)-3'-hidroxi-1,4-dihidro-2H-espiro[isoquinolin-3,4'-piperidin]-1'-il)metanona,

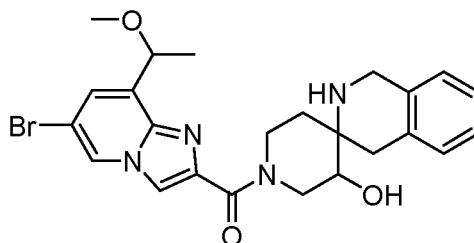
(6-bromo-7-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)[(3R,3'R)-3'-hidroxi-1,4-dihidro-1'H,2H-espiro[isoquinolin-3,4'-piperidin]-1'-il]metanona, o (6-ciclopropilimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)[(3R,3'R)-3'-hidroxi-1,4-dihidro-1'H,2H-espiro[isoquinolin-3,4'-piperidin]-1'-il]metanona.

5 4. El compuesto de la reivindicación 1, que es:



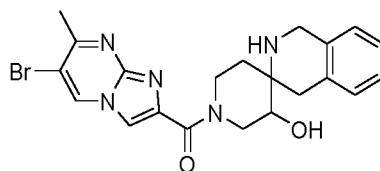
10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de la reivindicación 1, que es:



15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de la reivindicación 1, que es:



20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto de la reivindicación 1, que es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 8. El compuesto de la reivindicación 1, que es: ((3R,3'R)-3'-hidroxi-1,4-dihidro-1'H,2H-espiro[isoquinolin-3,4'-piperidin]-1'-il)[8-(metoximetil)-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]metanona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 9. El compuesto de la reivindicación 1, que es: (6-bromo-8-((S)-1-metoxietil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)((3R,3'R)-3'-hidroxi-1,4-dihidro-2H-espiro[isoquinolin-3,4'-piperidin]-1'-il)metanona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 10. El compuesto la reivindicación 1, que es: (6-bromo-8-((R)-1-metoxietil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)((3R,3'R)-3'-hidroxi-1,4-dihidro-2H-espiro[isoquinolin-3,4'-piperidin]-1'-il)metanona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. El compuesto de la reivindicación 1, que es: (6-bromo-7-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)[(3R,3'R)-3'-hidroxi-1,4-

dihidro-1'H,2H-espiro[isoquinolin-3,4'-piperidin]-1'-il]metanona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. El compuesto de la reivindicación 1, que es: (6-ciclopropilimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)[(3R,3'R)-3'-hidroxi-1,4-dihidro-1'H,2H-espiro[isoquinolin-3,4'-piperidin]-1'-il]metanona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

10 14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para tratar el cáncer.

15. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar el cáncer, la enfermedad de células falciformes o la persistencia hereditaria de mutaciones de la hemoglobina fetal (HPFH).