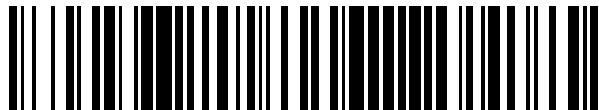


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 633 317**

51 Int. Cl.:

A01N 43/90 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.11.2010 PCT/US2010/055519**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.05.2011 WO11057022**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.11.2010 E 10829123 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.05.2017 EP 2496086**

54 Título: **Compuestos y métodos para la modulación de quinasas, e indicaciones para ello**

30 Prioridad:

06.11.2009 US 259093 P

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

20.09.2017

73 Titular/es:

**PLEXIKON, INC. (100.0%)
91 Bolivar Drive Suite A
Berkeley, CA 94710, US**

72 Inventor/es:

**ZHANG, JIAZHONG;
IBRAHIM, PRABHA, N.;
BREMER, RYAN;
SPEVAK, WAYNE y
CHO, HANNA**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 633 317 T3

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

DESCRIPCIÓN

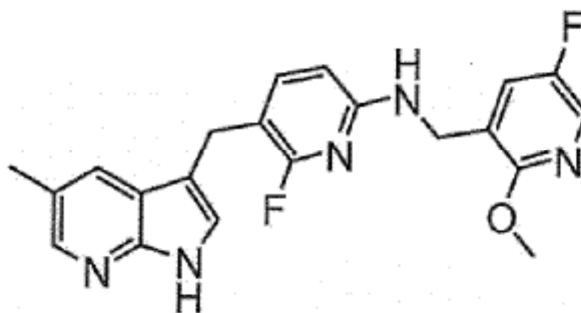
Compuestos y métodos para la modulación de quinasas, e indicaciones para ello

Campo de la invención

- 5 Se describen compuestos nuevos y usos de éstos. En determinadas realizaciones, los compuestos descritos son inhibidores de la quinasa Fms. En determinadas realizaciones, los compuestos descritos son inhibidores tanto de la quinasa Fms como Kit. En determinadas realizaciones, los compuestos descritos son inhibidores tanto de la quinasa Fms como Flt-3. US 2009/076046 A1 describe compuestos activos sobre proteínas tirosinas quinasa de receptor c-kit y/o c-fms.

Resumen de la invención

- 10 En determinados aspectos y realizaciones descritos en la presente memoria, se proporcionan compuestos, así como varias sales de éstos, formulaciones de éstos, conjugados de éstos, derivados de éstos, formas de éstos y usos de éstos. En un primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula



o una sal, un tautómero o un estereoisómero de éste.

- 15 En un segundo aspecto, la presente invención proporciona una composición que comprende un compuesto como se ha descrito anteriormente y un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

En un tercer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto como se ha descrito anteriormente para uso como un medicamento.

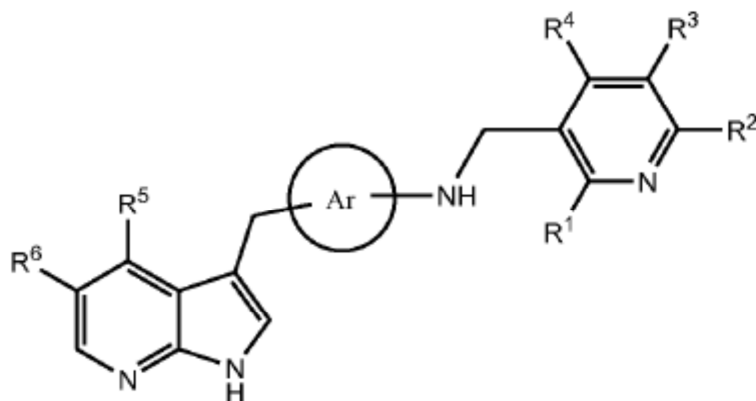
- 20 En un cuarto aspecto, la presente invención proporciona un compuesto como se ha descrito anteriormente para uso en el tratamiento de un sujeto que padece o está en riesgo de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en artritis reumatoide y osteoartritis.

- 25 En determinadas realizaciones, los compuestos inhiben la proteína quinasa Fms selectivamente respecto a otras proteínas quinasas, incluyendo las proteínas quinasas Kit y Flt-3. En determinadas realizaciones, los compuestos inhiben tanto la proteína quinasa Fms como la proteína quinasa Kit. En determinadas realizaciones, los compuestos inhiben tanto la proteína quinasa Fms como la proteína quinasa Flt-3. En determinadas realizaciones, los compuestos inhiben cada una de la proteína quinasa Fms, la proteína quinasa Kit y la proteína quinasa Flt-3.

- 30 También se contemplan según la presente invención compuestos para uso en el tratamiento de enfermedades y afecciones asociadas con la regulación de la actividad de cualquiera de proteína quinasa Fms, proteína quinasa Kit, y proteína quinasa Flt-3, incluyendo cualesquiera mutaciones de estas quinasas. Así, se proporciona el uso de compuestos para métodos terapéuticos que implican la modulación de proteínas quinasas. En determinadas realizaciones, los compuestos se usan para métodos terapéuticos que implican la modulación de la quinasa Fms, quinasas Fms y Kit, quinasas Fms y Flt-3, o quinasas Kit y Flt-3 incluyendo el tratamiento de una variedad de indicaciones, incluyendo, pero no limitado a, artritis reumatoide, osteoartritis, osteoporosis, osteolisis peri-protésica, esclerosis sistémica, trastornos desmielinizantes, esclerosis múltiple, síndrome de Charcot Marie Tooth, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, púrpura trombocitopénica inmune, aterosclerosis, lupus eritematoso sistémico, mielopreparación para trasplante autólogo, rechazo de trasplante, glomerulonefritis, nefritis intersticial, nefritis lúpica, necrosis tubular, nefropatía diabética, hipertrofia renal, diabetes tipo I, dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor neuropático, leucemia mieloide aguda, melanoma, mieloma múltiple, cáncer de mama metastásico, cáncer de próstata, cáncer pancreático, cáncer

de pulmón, cáncer de ovario, gliomas, glioblastomas, neurofibromatosis, metástasis óseas osteolíticas, metástasis de cerebro, tumores estromales gastrointestinales, y tumores de células gigantes.

En la presente memoria también se describen compuestos que tienen la estructura según la Fórmula I' siguiente:

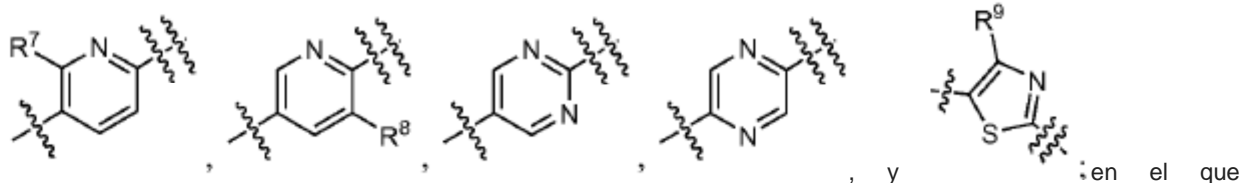


5 Fórmula I'

o una sal, un profármaco, un tautómero o un estereoisómero de éste,

en el que:

Ar se selecciona del grupo que consiste en:



10 



indica el punto de unión de Ar a -CH₂- de Fórmula I' y en el que Fórmula I';

indica el punto de unión de Ar a -NH- de

15 R¹, R², R³ y R⁴ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en -H, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, alcoxi inferior sustituido con halógeno, alquilo inferior sustituido con alcoxi, cicloalquilamino, -CN, -O-R⁴⁰, -S(O)₂-R⁴¹, -S(O)₂-N(H)-R⁴², -N(H)-R⁴², -N(R⁴²)₂, y -N(H)-S(O)₂-R⁴³, siempre que al menos dos de R¹, R², R³ y R⁴ son -H y uno de R¹, R², R³ y R⁴ es distinto de hidrógeno, en el que:

R⁴⁰ es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con fluoro, alquilo inferior sustituido con metoxi, o cicloalquilo;

R⁴¹, R⁴² y R⁴³ son alquilo inferior;

20 R⁵ se selecciona del grupo que consiste en -H, -F, -Cl, -Br, alquilo inferior, alquilo sustituido con halógeno, alqueno inferior, alquino inferior, cicloalquilo, fenilo, pirazolilo, -CN, -O-R¹⁰, -C(O)-N(H)-R¹¹, -C(O)-O-R¹¹, -S(O)₂-R¹², -S(O)₂-N(H)-R¹¹, -N(H)-C(O)-R¹², y -N(H)-S(O)₂-R¹², en el que pirazolilo está sustituido opcionalmente con alquilo inferior o heterocicloalquilo;

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo inferior, alquilo sustituido con halógeno, alqueno inferior, alquino inferior, cicloalquilo, fenilo, pirazolilo, -CN, -O-R¹³, -C(O)-N(H)-R¹⁴, -C(O)-O-R¹⁴, -S(O)₂-R¹⁵, -S(O)₂-N(H)-R¹⁴, -N(H)-C(O)-R¹⁵, y -N(H)-S(O)₂-R¹⁵, en el que pirazolilo está sustituido opcionalmente con alquilo inferior o heterocicloalquilo;

5 R⁷ es H, halógeno, o alquilo inferior;

R⁸ es H, halógeno, o alcoxi inferior;

R⁹ es H o halógeno;

R¹⁰ y R¹³ son independientemente -H, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con -O-CH₃, alquilo inferior sustituido con di-alquilamina, o alquilo inferior sustituido con heterocicloalquilo;

10 R¹¹ y R¹⁴ son independientemente hidrógeno o alquilo inferior; y

R¹² y R¹⁵ son cada uno independientemente alquilo inferior,

con la condición de que el compuesto es distinto de los mostrados en la Tabla 1.

15 En algunos compuestos, R¹, R³ y R⁴ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en -H, alcoxi inferior, halógeno, alquilo inferior sustituido con halógeno, alquilo inferior sustituido con alcoxi, cicloalquilamino, -CN, -O-R⁴⁰, -S(O)₂-R⁴¹, -S(O)₂-N(H)-R⁴², N(H)-R⁴², -N(R⁴²)₂, y -N(H)-S(O)₂-R⁴³, siempre que al menos dos de R¹, R², R³ y R⁴ son -H y R² es -F, -Cl o -Br; o R¹, R² y R³ son -H y R⁴ es -CF₃; o R¹ y R⁴ son -H, R² es -O-CH₃, y R³ es -F; o R² y R⁴ son -H, R¹ es -O-CH₃, y R³ es -F;

20 R⁵ se selecciona del grupo que consiste en -H, -F, -Cl, -Br, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con fluoro, alqueno inferior, alquino inferior, cicloalquilo, fenilo, pirazolilo, -CN, -O-R¹⁰, -C(O)-N(H)-R¹¹, -C(O)-O-R¹¹, -S(O)₂-R¹², -S(O)₂-N(H)-R¹¹, -N(H)-C(O)-R¹², y -N(H)-S(O)₂-R¹², en el que pirazolilo está sustituido opcionalmente con alquilo inferior o heterocicloalquilo;

25 R⁶ se selecciona del grupo que consiste en -H, -F, -Cl, -Br, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con fluoro, alqueno inferior, alquino inferior, cicloalquilo, fenilo, pirazolilo, -CN, -O-R¹³, -C(O)-N(H)-R¹⁴, -C(O)-O-R¹⁴, -S(O)₂-R¹⁵, -S(O)₂-N(H)-R¹⁴, -N(H)-C(O)-R¹⁵, y -N(H)-S(O)₂-R¹⁵, en el que pirazolilo está sustituido opcionalmente con alquilo inferior o heterocicloalquilo;

R⁷ es -H, -F, -Cl, o -CH₃;

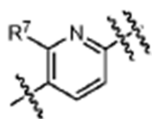
30 R⁸ es -H, -F, -CH₃, o -O-CH₃;

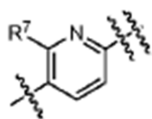
R⁹ es -H o -Cl;

R¹⁰ y R¹³ son independientemente -H, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con -O-CH₃, alquilo inferior sustituido con di-alquilamina, o alquilo inferior sustituido con heterocicloalquilo;

R¹¹ y R¹⁴ son independientemente hidrógeno o alquilo inferior; y

35 R¹² y R¹⁵ son independientemente alquilo inferior.



En algunos compuestos, Ar es: , en el que R⁷ es como se define en la presente memoria.

En algunos compuestos, R^3 es halógeno. En otros compuestos más, R^2 y R^4 son -H, R^1 es alcoxi inferior y R^3 es halógeno. En determinados casos, i) R^3 es F; o ii) R^2 y R^4 son -H, R^1 es OCH_3 y R^3 es F. Las variables R^5 , R^6 y Ar son como se definen en la presente memoria.

5 En algunos compuestos de Fórmula I', R^5 es -H, -F, -Cl, -Br, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con fluoro, alqueno inferior, alquino inferior, cicloalquilo, fenilo, pirazolilo, -CN, -O- R^{10} , -C(O)-N(H)- R^{11} , -C(O)-O- R^{11} , -S(O)₂- R^{12} , -S(O)₂-N(H)- R^{11} , -N(H)-C(O)- R^{12} , y -N(H)-S(O)₂- R^{12} , en el que pirazolilo está sustituido opcionalmente con alquilo inferior o heterocicloalquilo. En determinados casos, R^5 es H. Todas las demás variables son como se definen en la presente memoria.

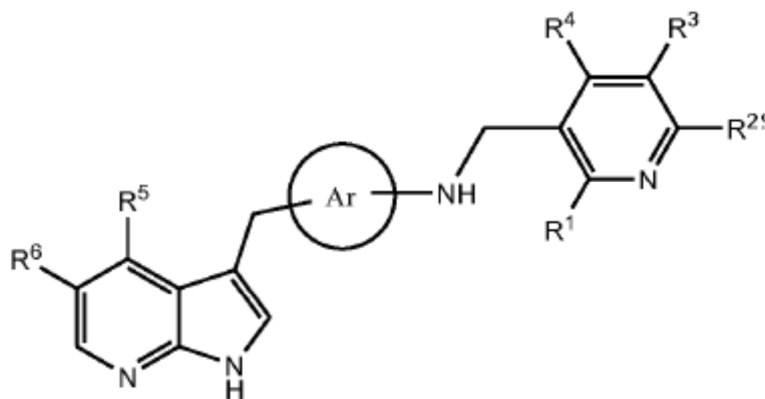
10 En algunos compuestos de Fórmula I', R^5 es -H. En algunas realizaciones, R^5 es -H y R^6 es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CF₃, -CN, -O-CH₃, -S(O)₂-CH₃, -C(O)-NH-CH₃, -C(O)-O-CH₃, -NHC(O)CH₃, -NHS(O)₂CH₃, o ciclopropilo. Todas las demás variables son como se definen en la presente memoria.

15 En algunos compuestos de Fórmula I', R^6 se selecciona del grupo que consiste en H, halo, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilo inferior sustituido con fluoro, alqueno inferior, alquino inferior, cicloalquilo, fenilo, pirazolilo, -CN, -O- R^{13} , -C(O)-N(H)- R^{14} , -C(O)-O- R^{14} , -S(O)₂- R^{15} , -S(O)₂-N(H)- R^{14} , -N(H)-C(O)- R^{15} , y -N(H)-S(O)₂- R^{15} , en el que pirazolilo está sustituido opcionalmente con alquilo inferior o heterocicloalquilo. En determinados casos, R^6 es halo, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido con fluoro. Todas las demás variables son como se definen en la presente memoria.

En algunos compuestos de Fórmula I', R^7 es H, halógeno o alquilo inferior. En otros compuestos, R^7 es H, -F, -Cl, Br o -CH₃. Todas las demás variables son como se definen en la presente memoria.

20 En algunos compuestos de Fórmula I', R^2 y R^4 son -H; R^1 es -O-CH₃; R^3 es -F; y R^5 es -H. En algunos compuestos, R^2 y R^4 son -H; R^1 es -O-CH₃; R^3 es -F; R^5 es -H; y R^6 es -H, -F, -Cl, -CH₃, -CF₃, -CN, -O-CH₃, -S(O)₂-CH₃, -C(O)-NH-CH₃, -C(O)-O-CH₃, -NHC(O)CH₃, -NHS(O)₂CH₃, o ciclopropilo. Todas las demás variables son como se definen en la presente memoria.

En la presente memoria también se describen compuestos que tienen la estructura según la Fórmula I siguiente:



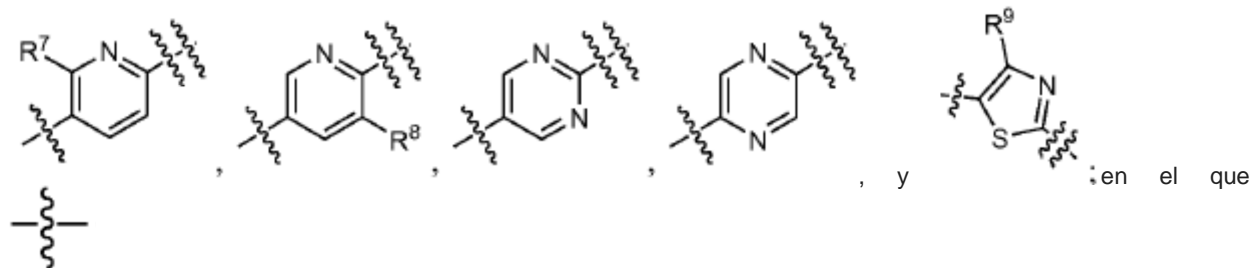
25


Fórmula I

o una sal, un profármaco, un tautómero o un estereoisómero de éste,

en el que:

Ar se selecciona del grupo que consiste en:



indica el punto de unión de Ar a $-\text{CH}_2-$ de Fórmula I y en el que  indica el punto de unión de Ar a $-\text{NH}-$ de Fórmula I;

5 R^1, R^3 y R^4 son $-\text{H}$ y R^2 es $-\text{F}$, $-\text{Cl}$ o $-\text{Br}$; o R^1, R^2 y R^3 son $-\text{H}$ y R^4 es $-\text{CF}_3$; o R^1 y R^4 son $-\text{H}$, R^2 es $-\text{O}-\text{CH}_3$, y R^3 es $-\text{F}$; o R^2 y R^4 son $-\text{H}$, R^1 es $-\text{O}-\text{CH}_3$, y R^3 es $-\text{F}$;

10 R^5 se selecciona del grupo que consiste en $-\text{H}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con fluoro, alquenilo inferior, alquinilo inferior, cicloalquilo, fenilo, pirazolilo, $-\text{CN}$, $-\text{O}-\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{H})-\text{R}^{11}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{12}$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{H})-\text{R}^{11}$, $-\text{N}(\text{H})-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{12}$, y $-\text{N}(\text{H})-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{12}$, en el que pirazolilo está sustituido opcionalmente con alquilo inferior o heterocicloalquilo;

15 R^6 se selecciona del grupo que consiste en $-\text{H}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con fluoro, alquenilo inferior, alquinilo inferior, cicloalquilo, fenilo, pirazolilo, $-\text{CN}$, $-\text{O}-\text{R}^{13}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{H})-\text{R}^{14}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{14}$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{15}$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{H})-\text{R}^{14}$, $-\text{N}(\text{H})-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{15}$, y $-\text{N}(\text{H})-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{15}$, en el que pirazolilo está sustituido opcionalmente con alquilo inferior o heterocicloalquilo;

R^7 es $-\text{H}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, o $-\text{CH}_3$;

R^8 es $-\text{H}$, $-\text{F}$, $-\text{CH}_3$, o $-\text{O}-\text{CH}_3$;

R^9 es $-\text{H}$ o $-\text{Cl}$;

20 R^{10} y R^{13} son independientemente $-\text{H}$, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con $-\text{O}-\text{CH}_3$, alquilo inferior sustituido con di-alquilamina, o alquilo inferior sustituido con heterocicloalquilo;

R^{11} y R^{14} son independientemente hidrógeno o alquilo inferior; y

R^{12} y R^{15} son independientemente alquilo inferior.

25 En algunos compuestos de Fórmula I, R^5 es $-\text{H}$. En algunos compuestos, R^5 es $-\text{H}$ y R^6 es $-\text{H}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$, o ciclopropilo.

En algunos compuestos de Fórmula I, R^2 y R^4 son $-\text{H}$; R^1 es $-\text{O}-\text{CH}_3$; R^3 es $-\text{F}$; y R^5 es $-\text{H}$. En algunos compuestos, R^2 y R^4 son $-\text{H}$; R^1 es $-\text{O}-\text{CH}_3$; R^3 es $-\text{F}$; R^5 es $-\text{H}$; y R^6 es $-\text{H}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$, o ciclopropilo.

30 En algunos compuestos de Fórmula I, R^2 y R^4 son $-\text{H}$; R^1 es $-\text{O}-\text{CH}_3$; R^3 es $-\text{F}$; y R^6 es $-\text{H}$. En algunos compuestos, R^2 y R^4 son $-\text{H}$; R^1 es $-\text{O}-\text{CH}_3$; R^3 es $-\text{F}$; R^6 es $-\text{H}$; y R^5 es $-\text{H}$, $-\text{Cl}$, $-\text{CN}$, $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{O}-\text{CH}_3$, o fenilo.

En una realización de compuestos de Fórmulas I y I' según la presente invención, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

(5-Fluoro-2-metoxi-piridin-3-ilmetil)-[6-fluoro-5-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-2049**) y cualquier sal, tautómero, o estereoisómero de éste.

ES 2 633 317 T3

En algunos compuestos de Fórmulas I y I', R⁷ es distinto de hidrógeno. Todas las demás variables son como se definen en la presente memoria.

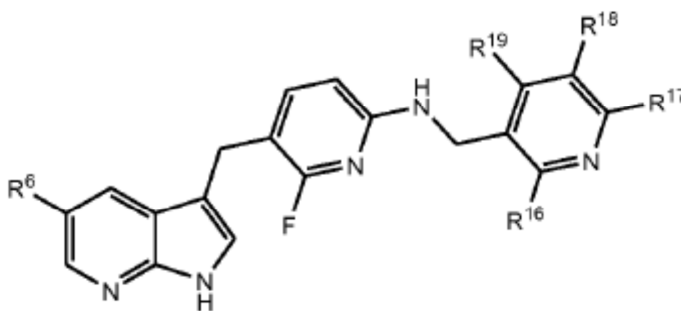
Los compuestos excluidos de la Fórmula I' y Fórmula I se listan en la Tabla I siguiente.

Tabla 1

- 5 [6-Cloro-5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0174**),
[6-Cloro-5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0176**),
{6-Cloro-5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil]-piridin-2-il}-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0179**),
[5-(5-Cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-6-fluoro-piridin-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0186**),
- 10 [6-Fluoro-5-(5-metoxi-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0187**),
[6-Fluoro-5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0188**),
3-{2-Cloro-6-[(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amino]-piridin-3-ilmetil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo (**P-0232**),
[6-Cloro-5-(5-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0233**),
[6-Cloro-5-(5-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0234**),
- 15 [6-Fluoro-5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(6-metoxi-piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0378**),
[5-(5-Cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-6-fluoro-piridin-2-il]-(6-metoxi-piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0379**),
(5-Fluoro-piridin-3-ilmetil)-[6-fluoro-5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0414**),
3-{2-Fluoro-6-[(5-fluoro-piridin-3-ilmetil)-amino]-piridin-3-ilmetil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo (**P-0415**),
3-[6-(4-Cloro-bencilamino)-2-fluoro-piridin-3-ilmetil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo (**P-0432**),
- 20 Piridin-3-ilmetil-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0094**),
(2-Metoxi-piridin-3-ilmetil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0215**),
(6-Metoxi-piridin-3-ilmetil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0219**),
(5-Metoxi-piridin-3-ilmetil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0222**),
(5-Fluoro-piridin-3-ilmetil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0230**),
- 25 3-{6-[(6-Trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amino]-piridin-3-ilmetil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo (**P-0273**),
(6-Metoxi-piridin-3-ilmetil)-[5-(5-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0282**),
3-{6-[(6-Metoxi-piridin-3-ilmetil)-amino]-piridin-3-ilmetil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo (**P-0284**),
(2-Metoxi-piridin-3-ilmetil)-[5-(5-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0285**),
[5-(5-Cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(2-metoxi-piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0286**),

- 3-{6-[(2-Metoxi-piridin-3-ilmetil)-amino]-piridin-3-ilmetil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo (**P-0287**),
- [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(5-fluoro-piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0324**),
- [5-(5-Fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(6-metoxi-piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0331**),
- (6-Metoxi-piridin-3-ilmetil)-[5-(5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0332**),
- 5 (2-Morfolin-4-il-piridin-3-ilmetil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0347**),
- (2,6-Dimetoxi-piridin-3-ilmetil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0370**),
- (6-Ciclopentiloxi-piridin-3-ilmetil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0374**),
- [5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-[2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-ilmetil]-amina (**P-0376**),
- (5-Cloro-piridin-3-ilmetil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0400**),
- 10 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-ilmetil]-amina (**P-0409**),
- [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0181**),
- [5-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0182**),
- [4-Cloro-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-piridin-3-ilmetil-amina (**P-0164**),
- [4-Cloro-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0173**),
- 15 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-piridin-3-ilmetil-amina (**P-0422**),
- [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0429**),
- 2,2-Dimetil-N-(3-{[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-metil}-piridin-2-il)-propionamida (**P-0384**),
- Metil-(3-{[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-metil}-piridin-2-il)-amina (**P-0385**),
- Dimetil-(3-{[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-metil}-piridin-2-il)-amina (**P-0399**),
- 20 [4-Cloro-5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(3-fluoro-piridin-4-ilmetil)-amina (**P-0200**),
- [4-Cloro-5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-piridin-3-ilmetil-amina (**P-0236**),
- [4-Cloro-5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(5-metoxi-piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0241**),
- [4-Cloro-5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0242**),
- [4-Cloro-5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(2-metoxi-piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0247**), y
- 25 [4-Cloro-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(5-metoxi-piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0207**).

En la presente memoria también se describen compuestos que tienen la Fórmula II':



Fórmula II'

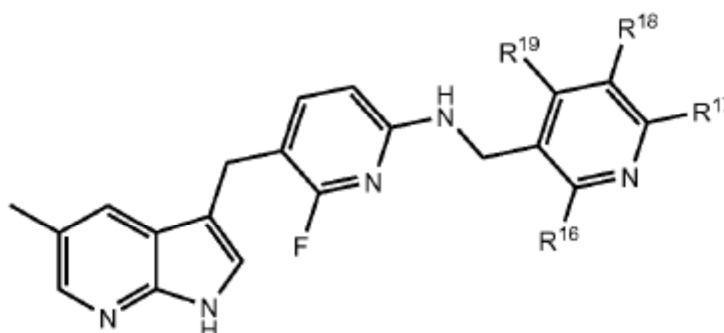
o una sal, un profármaco, un tautómero o un estereoisómero de éste,

en el que:

- 5 R^{16} , R^{17} , R^{18} y R^{19} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilo inferior sustituido con halo, alquilo inferior sustituido con alcoxi, cicloalquilamino, -CN, -O- R^{20} , -S(O)₂- R^{21} , -S(O)₂-N(H)- R^{22} , -N(H)- R^{22} , -N(R^{22})₂, y -N(H)-S(O)₂- R^{23} , siempre que al menos dos de R^{16} , R^{17} , R^{18} y R^{19} son -H;
- 10 R^{20} es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con fluoro, alquilo inferior sustituido con metoxi, o cicloalquilo; R^{21} es alquilo inferior; R^{22} es alquilo inferior; y R^{23} es alquilo inferior.

- 15 En algunos compuestos de Fórmula II', R^6 se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con fluoro, alqueno inferior, alquino inferior, cicloalquilo, fenilo, pirazolilo, -CN, -O- R^{13} , -C(O)-N(H)- R^{14} , -C(O)-O- R^{14} , -S(O)₂- R^{15} , -S(O)₂-N(H)- R^{14} , -N(H)-C(O)- R^{15} , y -N(H)-S(O)₂- R^{15} , en el que pirazolilo está sustituido opcionalmente con alquilo inferior o heterocicloalquilo. En determinados casos, R^6 es F, Cl, Br, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con fluoro, alqueno inferior, -CN, -C(O)-N(H)- R^{14} , -N(H)-C(O)- R^{15} , -C(O)-O- R^{14} , -S(O)₂- R^{15} , -S(O)₂-N(H)- R^{14} o -N(H)-S(O)₂- R^{15} . En otros casos, R^6 es metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo. Todas las demás variables son como se definen en la presente memoria.

En la presente memoria también se describen compuestos que tienen la estructura según la Fórmula II siguiente:



Fórmula II

o una sal, un profármaco, un tautómero o un estereoisómero de éste,

en el que:

- 25 R^{16} , R^{17} , R^{18} y R^{19} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -H, -F, -Cl, -Br, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con fluoro, alquilo inferior sustituido con metoxi, cicloalquilamino, -CN, -O- R^{20} , -S(O)₂- R^{21} , -S(O)₂-N(H)- R^{22} , -N(H)- R^{22} , -N(R^{22})₂, y -N(H)-S(O)₂- R^{23} , siempre que al menos dos de R^{16} , R^{17} , R^{18} y R^{19} son -H;
- R^{20} es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con fluoro, alquilo inferior sustituido con metoxi, o cicloalquilo;

R²¹ es alquilo inferior;

R²² es alquilo inferior; y

R²³ es alquilo inferior.

5 En algunos compuestos de Fórmulas II y II', R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸ y R¹⁹ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en -H, -F, -Cl, -Br, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con fluoro, alquilo inferior sustituido con metoxi, cicloalquilamino, -CN, -O-R²⁰, -S(O)₂-R²¹, -S(O)₂-N(H)-R²², -N(H)-R²², -N(R²²) y -N(H)-S(O)₂-R²³, siempre que al menos dos de R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸ y R¹⁹ son -H. En algunos compuestos, R¹⁷ y R¹⁹ son H, halógeno o alquilo inferior. Todas las demás variables son como se definen en la presente memoria.

10 En otros compuestos de Fórmulas II y II', R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸ y R¹⁹ se seleccionan cada uno independientemente de H, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilo inferior sustituido con halo, -OR²⁰, o alquilo inferior sustituido con alcoxi, siempre que al menos dos de R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸ y R¹⁹ son -H. Todas las demás variables son como se definen en la presente memoria.

15 En algunos compuestos de Fórmula II, R¹⁷ y R¹⁹ son H; y R¹⁶ y R¹⁸ son independientemente -F, -Cl, -Br, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con fluoro, alquilo inferior sustituido con metoxi, cicloalquilamino, -CN, -O-R²⁰, -S(O)₂-R²¹, -N(H)-R²², -N(R²²)₂, o -N(H)-S(O)₂-R²³. En algunos compuestos, R¹⁷ y R¹⁹ son H; y R¹⁶ y R¹⁸ son independientemente -F, -Cl, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con fluoro, cicloalquilamino, -O-R²⁰, -N(H)-R²², o -N(R²²)₂. En algunos compuestos, R¹⁷ y R¹⁹ son H; y R¹⁶ y R¹⁸ son independientemente -F, -Cl, CF₃, -O-CH₃, o -N(CH₃)₂. En algunos compuestos, R¹⁷ y R¹⁹ son H; y R¹⁶ y R¹⁸ son independientemente -F, -Cl, o -O-CH₃. Todas las demás variables son como se definen en la presente memoria.

20

En una realización de compuestos de Fórmulas II y II' según la invención, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

(5-Fluoro-2-metoxi-piridin-3-ilmetil)-[6-fluoro-5-(5-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-2049**), y cualquier sal, tautómero, o estereoisómero de éste.

25 En referencia a los compuestos de la presente memoria, a no ser que se indique claramente lo contrario, la especificación de un compuesto o grupo de compuestos incluye sales de dicho(s) compuesto(s) (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables), formulaciones de dicho(s) compuesto(s) (incluyendo formulaciones farmacéuticamente aceptables), conjugados de éstos, derivados de éstos, formas de éstos, y todos los estereoisómeros de éstos.

30 Se describen métodos para tratar cualquiera de una enfermedad o afección mediada por proteína quinasa Fms y/o Kit y/o Flt-3 en un sujeto animal que lo necesite, en el que el método implica administrar al sujeto una cantidad efectiva de uno cualquiera o más compuesto(s) como se describe en la presente memoria. Como se describe en la presente memoria, el método implica administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto como se describe en la presente memoria en combinación con una o más otras terapias para la enfermedad o afección.

35 Se describen métodos para tratar una enfermedad o afección mediada por proteína quinasa Fms en un sujeto animal que lo necesite, en el que el método implica administrar al sujeto una cantidad efectiva de uno cualquiera o más compuesto(s) como se describe en la presente memoria. Como se describe en la presente memoria, el método implica administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto como se describe en la presente memoria en combinación con una o más otras terapias para la enfermedad o afección.

40 Se describen métodos para tratar una enfermedad o afección mediada por proteína quinasa Kit en un sujeto animal que lo necesite, en el que el método implica administrar al sujeto una cantidad efectiva de uno cualquiera o más compuesto(s) como se describe en la presente memoria. Como se describe en la presente memoria, el método implica administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto como se describe en la presente memoria en combinación con una o más otras terapias para la enfermedad o afección.

45 En un quinto aspecto, un compuesto como se describe en la presente memoria tendrá una CI₅₀ de menos de 500 nM, menos de 100 nM, menos de 50 nM, menos de 20 nM, menos de 10 nM, menos de 5 nM, o menos de 1 nM como se determina en un ensayo de actividad quinasa Fms aceptado generalmente. En algunas realizaciones, el compuesto es selectivo respecto a otras proteínas quinasas, de manera que la relación de CI₅₀ para otra quinasa evaluada de manera comparable, dividida por la CI₅₀ para la quinasa Fms es >20, también >30, también >40,

también >50, también >60, también >70, también >80, también >90, también >100, en el que la otra proteína quinasa incluye, pero no está limitada a, CSK, quinasa del receptor de insulina, AMPK, PDGFR o VEGFR.

5 En un sexto aspecto, un compuesto como se describe en la presente memoria tendrá una CI_{50} de menos de 500 nM, menos de 100 nM, menos de 50 nM, menos de 20 nM, menos de 10 nM, menos de 5 nM, o menos de 1 nM como se determina en un ensayo de actividad quinasa Kit aceptado generalmente. En algunas realizaciones, el compuesto es selectivo respecto a otras proteínas quinasas, de manera que la relación de CI_{50} para otra quinasa evaluada de manera comparable, dividida por la CI_{50} para la quinasa Kit es >20, también >30, también >40, también >50, también >60, también >70, también >80, también >90, también >100, en el que la otra proteína quinasa incluye, pero no está limitada a, CSK, quinasa del receptor de insulina, AMPK, PDGFR o VEGFR.

10 En un séptimo aspecto, un compuesto como se describe en la presente memoria es un inhibidor dual de Fms/Kit, es decir será aproximadamente equipotente respecto a la inhibición de la quinasa Fms y quinasa Kit. En algunas realizaciones, el compuesto tendrá una CI_{50} de menos de 500 nM, menos de 100 nM, menos de 50 nM, menos de 20 nM, menos de 10 nM, menos de 5 nM, o menos de 1 nM como se determina en un ensayo de actividad quinasa Fms aceptado generalmente y tendrá una CI_{50} de menos de 500 nM, menos de 100 nM, menos de 50 nM, menos de 20 nM, menos de 10 nM, menos de 5 nM, o menos de 1 nM como se determina en un ensayo de actividad quinasa Kit aceptado generalmente comparable, en el que la relación de CI_{50} para la quinasa Kit dividida por la CI_{50} para la quinasa Fms está en el intervalo de 20 a 0,05, también 10 a 0,1, también 5 a 0,2. En algunas realizaciones, el compuesto es selectivo respecto a proteínas quinasas otras que Kit, de manera que la relación de CI_{50} para otra quinasa evaluada de manera comparable, dividida por la CI_{50} para la quinasa Fms es >20, también >30, también >40, también >50, también >60, también >70, también >80, también >90, también >100, en el que la otra proteína quinasa incluye, pero no está limitada a, CSK, quinasa del receptor de insulina, AMPK, PDGFR o VEGFR.

25 En un octavo aspecto, un compuesto como se describe en la presente memoria es un inhibidor selectivo de Fms, es decir, inhibirá selectivamente la quinasa Fms respecto a la quinasa Kit. En algunas realizaciones, el compuesto tendrá una CI_{50} de menos de 500 nM, menos de 100 nM, menos de 50 nM, menos de 20 nM, menos de 10 nM, menos de 5 nM, o menos de 1 nM como se determina en un ensayo de actividad quinasa Fms aceptado generalmente y cuando se determina en un ensayo de actividad quinasa Kit aceptado generalmente comparable tendrá una relación de CI_{50} para la quinasa Kit dividida por la CI_{50} para la quinasa Fms de >20, también >30, también >40, también >50, también >60, también >70, también >80, también >90, también >100. En algunas realizaciones, el compuesto también es selectivo respecto a proteínas quinasas distintas de Kit, de manera que la relación de CI_{50} para otra quinasa evaluada de manera comparable, dividida por la CI_{50} para la quinasa Fms es >20, también >30, también >40, también >50, también >60, también >70, también >80, también >90, también >100, en el que la otra proteína quinasa incluye, pero no está limitada a Flt-3, CSK, quinasa del receptor de insulina, AMPK, PDGFR o VEGFR. En una realización según la invención, el inhibidor selectivo de Fms es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

35 (5-Fluoro-2-metoxi-piridin-3-ilmetil)-[6-fluoro-5-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-2049**), y cualquier sal, tautómero, o estereoisómero de éste.

40 En un noveno aspecto, un compuesto como se describe en la presente memoria es un inhibidor dual de Fms/Flt-3, es decir, será aproximadamente equipotente respecto a la inhibición de la quinasa Fms y quinasa Flt-3. En algunas realizaciones, el compuesto tendrá una CI_{50} de menos de 500 nM, menos de 100 nM, menos de 50 nM, menos de 20 nM, menos de 10 nM, menos de 5 nM, o menos de 1 nM como se determina en un ensayo de actividad quinasa Fms aceptado generalmente y tendrá una CI_{50} de menos de 500 nM, menos de 100 nM, menos de 50 nM, menos de 20 nM, menos de 10 nM, menos de 5 nM, o menos de 1 nM como se determina en un ensayo de actividad quinasa Flt-3 aceptado generalmente comparable, en el que la relación de CI_{50} para la quinasa Flt-3 dividida por la CI_{50} para la quinasa Fms está en el intervalo de 20 a 0,05, también 10 a 0,1, también 5 a 0,2. En algunas realizaciones, el compuesto es selectivo respecto a proteínas quinasas distintas de Flt-3, de manera que la relación de CI_{50} para otra quinasa evaluada de manera comparable, dividida por la CI_{50} para la quinasa Fms es >20, también >30, también >40, también >50, también >60, también >70, también >80, también >90, también >100, en el que la otra proteína quinasa incluye, pero no está limitada a, CSK, quinasa del receptor de insulina, AMPK, PDGFR o VEGFR. En algunas realizaciones, el inhibidor dual de Fms/Flt-3 también inhibe Kit.

50 Además de cualquiera de los aspectos y realizaciones referidos en la presente memoria, un compuesto como se describe en la presente memoria también inhibe los efectos de una mutación de la quinasa (por ejemplo, mutante de Fms, mutante de Kit, mutante de Flt-3), incluyendo, pero no limitado a, una mutación que está relacionada con un estado de enfermedad, tal como un cáncer

55 En un décimo aspecto, se proporcionan composiciones que incluyen una cantidad terapéuticamente efectiva de uno cualquiera o más compuesto(s) como se describe en la presente memoria y al menos un vehículo, excipiente, y/o diluyente farmacéuticamente aceptable, incluyendo combinaciones de cualquier dos o more compuestos como se

describe en la presente memoria. La composición puede incluir además una pluralidad de diferentes compuestos farmacológicamente activos, que pueden incluir una pluralidad de compuestos como se describe en la presente memoria. En determinadas realizaciones, la composición puede incluir uno cualquiera o más compuesto(s) como se describe en la presente memoria junto con uno o más compuestos que son terapéuticamente efectivos para la misma indicación de enfermedad. En un aspecto, la composición incluye uno cualquiera o más compuesto(s) como se describe en la presente memoria junto con uno o más compuestos que son terapéuticamente efectivos para la misma indicación de enfermedad, en el que los compuestos tienen un efecto sinérgico en la indicación de enfermedad. En una realización, la composición incluye uno cualquiera o más compuesto(s) como se describe en la presente memoria efectivos para tratar un cáncer y uno o más otros compuestos que son efectivos para tratar el mismo cáncer, además en el que los compuestos son efectivos sinérgicamente para tratar el cáncer.

Se describen métodos para modular la actividad de una proteína quinasa Fms y/o Kit y/o Flt-3, incluyendo cualesquiera mutaciones de éstas, poniendo en contacto la proteína quinasa con una cantidad efectiva de uno cualquiera o más compuesto(s) como se describe en la presente memoria.

Se describen métodos para tratar una enfermedad o afección mediada por Fms y/o Kit y/o Flt-3, incluyendo cualesquiera mutaciones de éstas, en un sujeto que lo necesite mediante la administración al sujeto de una cantidad efectiva de una composición incluyendo uno cualquiera o más compuesto(s) como se describe en la presente memoria. En un caso, se describen métodos para tratar una enfermedad o afección mediada por Fms y/o Kit, incluyendo cualesquiera mutaciones de éstas, en un sujeto que lo necesite mediante la administración al sujeto de una cantidad efectiva de una composición incluyendo uno cualquiera o más compuesto(s) como se describe en la presente memoria en combinación con una o más otras terapias adecuadas para tratar la enfermedad.

Se describen métodos para tratar una enfermedad o afección mediada por Fms, incluyendo cualesquiera mutaciones de ésta, en un sujeto que lo necesite mediante la administración al sujeto de una cantidad efectiva de una composición incluyendo uno cualquiera o más compuesto(s) como se describe en la presente memoria. En un caso, se describen métodos para tratar una enfermedad o afección mediada por Fms, incluyendo cualesquiera mutaciones de ésta, en un sujeto que lo necesite mediante la administración al sujeto de una cantidad efectiva de una composición incluyendo uno cualquiera o más compuesto(s) como se describe en la presente memoria en combinación con una o más otras terapias adecuadas para tratar la enfermedad.

Se describen métodos para tratar una enfermedad o afección mediada por Kit, incluyendo cualesquiera mutaciones de ésta, en un sujeto que lo necesite mediante la administración al sujeto de una cantidad efectiva de una composición incluyendo uno cualquiera o más compuesto(s) como se describe en la presente memoria. En un caso, se describen métodos para tratar una enfermedad o afección mediada por Kit, incluyendo cualesquiera mutaciones de ésta, en un sujeto que lo necesite mediante la administración al sujeto de una cantidad efectiva de una composición incluyendo uno cualquiera o más compuesto(s) como se describe en la presente memoria en combinación con una o más otras terapias adecuadas para tratar la enfermedad.

Se describen métodos para tratar una enfermedad o afección mediada por Flt-3, incluyendo cualesquiera mutaciones de ésta, en un sujeto que lo necesite mediante la administración al sujeto de una cantidad efectiva de una composición incluyendo uno cualquiera o más compuesto(s) como se describe en la presente memoria. En un caso, se describen métodos para tratar una enfermedad o afección mediada por Flt-3, incluyendo cualesquiera mutaciones de ésta, en un sujeto que lo necesite mediante la administración al sujeto de una cantidad efectiva de una composición incluyendo uno cualquiera o más compuesto(s) como se describe en la presente memoria en combinación con una o más otras terapias adecuadas para tratar la enfermedad.

Se describen métodos para tratar una enfermedad o afección mediada por Fms y Flt-3, incluyendo cualesquiera mutaciones de éstas, en un sujeto que lo necesite mediante la administración al sujeto de una cantidad efectiva de una composición incluyendo uno cualquiera o más compuesto(s) como se describe en la presente memoria. En un caso, se describen métodos para tratar una enfermedad o afección mediada por Fms y Flt-3, incluyendo cualesquiera mutaciones de éstas, en un sujeto que lo necesite mediante la administración al sujeto de una cantidad efectiva de una composición incluyendo uno cualquiera o más compuesto(s) como se describe en la presente memoria en combinación con una o más otras terapias adecuadas para tratar la enfermedad.

Se describen métodos para tratar una enfermedad o afección mediada por Fms y Kit, incluyendo cualesquiera mutaciones de éstas, en un sujeto que lo necesite mediante la administración al sujeto de una cantidad efectiva de una composición incluyendo uno cualquiera o más compuesto(s) como se describe en la presente memoria. En un caso, se describen métodos para tratar una enfermedad o afección mediada por Fms y Kit, incluyendo cualesquiera mutaciones de éstas, en un sujeto que lo necesite mediante la administración al sujeto de una cantidad efectiva de una composición incluyendo uno cualquiera o más compuesto(s) como se describe en la presente memoria en combinación con una o más otras terapias adecuadas para tratar la enfermedad.

En la presente memoria se describe un método para tratar un cáncer en un sujeto que lo necesite mediante la administración al sujeto de una cantidad efectiva de una composición incluyendo uno cualquiera o más compuesto(s) como se describe en la presente memoria, en combinación con una o más otras terapias o procedimientos médicos efectivos para tratar el cáncer. Otras terapias o procedimientos médicos incluyen terapia anticáncer adecuada (por ejemplo, terapia con fármacos, terapia con vacunas, terapia génica, terapia fotodinámica) o procedimiento médico (por ejemplo, cirugía, tratamiento con radiación, calentamiento con hipertermia, trasplante de médula ósea o células madre). En un caso, la una o más terapias anticáncer adecuadas o procedimientos médicos se selecciona de tratamiento con un agente quimioterapéutico (por ejemplo, fármaco quimioterapéutico), tratamiento con radiación (por ejemplo, rayos x, rayos γ , o haz de electrones, protones, neutrones o partículas α), calentamiento con hipertermia (por ejemplo, microondas, ultrasonidos, ablación con radiofrecuencia), terapia con vacunas (por ejemplo, vacuna de carcinoma hepatocelular génica AFP, vacuna de vector adenoviral AFP, AG-858, vacuna de cáncer de mama de secreción GM-CSF alogénica, vacunas de péptido de células dendríticas), terapia génica (por ejemplo, vector Ad5CMV-p53, adenovector que codifica MDA7, adenovirus 5-factor de necrosis tumoral alfa), terapia fotodinámica (por ejemplo, ácido aminolevulínico, motexafina lutecio), cirugía, o trasplante de médula ósea y células madre.

En la presente memoria se describe un método para tratar un cáncer en un sujeto que lo necesite mediante la administración al sujeto de una cantidad efectiva de una composición incluyendo uno cualquiera o más compuesto(s) como se describe en la presente memoria, en combinación con uno o más agentes quimioterapéuticos adecuados. En un caso, el uno o más agentes quimioterapéuticos adecuados se selecciona de un agente alquilante, incluyendo, pero no limitado a, adozelesina, altretamina, bendamustina, bizelesina, busulfán, carboplatino, carboquona, carmofur, carmustina, clorambucilo, cisplatino, ciclofosfamida, dacarbazina, estramustina, etoglucid, fotemustina, hepsulfam, ifosfamida, improsulfán, irifolvenol, lomustina, manosulfán, mecloretamina, melfalán, mitobronitol, nedaplatino, nimustina, oxaliplatino, piosulfán, prednimustina, procarbazona, ranimustina, satraplatino, semustina, estreptozocina, temozolomida, tiotepa, treosulfán, triaziquona, trietilenmelamina, triplatino tetranitrato, trofosfamida, y uramustina; un antibiótico, incluyendo, pero no limitado a, aclarubicina, amrubicina, bleomicina, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina, elsamitrucina, epirubicina, idarubicina, menogaril, mitomicina, neocarzinostatina, pentostatina, pirarubicina, plicamicina, valrubicina, y zorubicina; un antimetabolito, incluyendo, pero no limitado a, aminopterina, azacitidina, azatioprina, capecitabina, cladribina, clofarabina, citarabina, decitabina, flouxuridina, fludarabina, 5-fluorouracilo, gemcitabina, hidroxiaurea, mercaptopurina, metotrexato, nelarabina, pemetrexed, raltitrexed, tegafur-uracilo, tioguanina, trimetoprim, trimetrexato, y vidarabina; una inmunoterapia, incluyendo, pero no limitado a, alemtuzumab, bevacizumab, cetuximab, galiximab, gemtuzumab, panitumumab, pertuzumab, rituximab, tositumomab, trastuzumab, 90 Y ibritumomab tiuxetán, ipilimumab, y tremelimumab; una hormona o antagonista de hormona, incluyendo, pero no limitado a, anastrozol, andrógenos, buserelina, dietilstilbestrol, exemestano, flutamida, fulvestrant, goserelina, idoxifeno, letrozol, leuprolida, magestrol, raloxifeno, tamoxifeno, y toremifeno; un taxano, incluyendo, pero no limitado a, DJ-927, docetaxel, TPI 287, larotaxel, ortataxel, paclitaxel, DHA-paclitaxel, y tesetaxel; un retinoide, incluyendo, pero no limitado a, alitretinoína, bexaroteno, fenretinida, isotretinoína, y tretinoína; un alcaloide, incluyendo, pero no limitado a, demecolcina, homoharringtonina, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, y vinorelbina; un agente antiangiogénico, incluyendo, pero no limitado a, AE-941 (GW786034, Neovastat), ABT-510, 2-metoxiestradiol, lenalidomida, y talidomida; un inhibidor de topoisomerasa, incluyendo, pero no limitado a, amsacrina, belotecán, edotecarina, etopósido, fosfato de etopósido, exatecán, irinotecán (también metabolito activo SN-38 (7-etil-10-hidroxi-camptotecina)), lucontona, mitoxantrona, pixantrona, rubitecán, tenipósido, topotecán, y 9-aminocamptotecina; un inhibidor de quinasa, incluyendo, pero no limitado a, axitinib (AG 013736), dasatinib (BMS 354825), erlotinib, gefitinib, flavopiridol, mesilato de imatinib, lapatinib, difosfato de motesanib (AMG 706), nilotinib (AMN107), seliciclib, sorafenib, malato de sunitinib, AEE-788, BMS-599626, UCN-01 (7-hidroxiestaurosporina), y vatalanib; un inhibidor de la transducción de la señal dirigido incluyendo, pero no limitado a, bortezomib, geldanamicina, y rapamicina; un modificador de la respuesta biológica, incluyendo, pero no limitado a, imiquimod, interferón- α , e interleuquina-2; y otros quimioterapéuticos, incluyendo, pero no limitado a 3-AP (3-amino-2-carboxialdehído tiosemicarbazona), altrasentán, aminoglutetimida, anagrelida, asparaginasa, briostatina-1, cilengitida, elesclomol, mesilato de eribulina (E7389), ixabepilona, lonidamina, masoprocol, mitoguanazona, oblimersenol, sulindac, testolactona, tiazofurina, inhibidores de mTOR (por ejemplo, temsirolimus, everolimus, deforolimus), inhibidores de PI3K (por ejemplo, BEZ235, GDC-0941, XL147, XL765), inhibidores de Cdk4 (por ejemplo, PD-332991), inhibidores de Akt, inhibidores de Hsp90 (por ejemplo, tanespimicina) e inhibidores de farnesiltransferasa (por ejemplo, tipifarnib). Preferiblemente, el método para tratar un cáncer implica administrar al sujeto una cantidad efectiva de una composición incluyendo uno cualquiera o más compuesto(s) de Fórmulas I o I' en combinación con un agente quimioterapéutico seleccionado de capecitabina, 5-fluorouracilo, carboplatino, dacarbazina, gefitinib, oxaliplatino, paclitaxel, SN-38, temozolomida, vinblastina, bevacizumab, cetuximab, interferón- α , interleuquina-2, o erlotinib.

En la presente memoria se describe un método para tratar una enfermedad o afección en un sujeto que lo necesite, mediante la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente efectiva de uno cualquiera o más compuesto(s) como se describe en la presente memoria, un profármaco de dicho compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o profármaco, o una formulación farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o profármaco. El compuesto puede estar solo o puede formar parte de una composición. En un caso, se describe un método para tratar una enfermedad o afección en un sujeto que lo necesite, mediante la

administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente efectiva de uno cualquiera o más compuesto(s) como se describe en la presente memoria, un profármaco de dicho compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o profármaco, o una formulación farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o profármaco en combinación con una o más otras terapias adecuadas para la enfermedad o afección.

- 5 En un décimo primer aspecto, la invención proporciona kits que incluyen un compuesto o composición de éste como se describe en la presente memoria. En algunas realizaciones, el compuesto o composición se envasa, por ejemplo, en un vial, botella, frasco, que puede envasarse además, por ejemplo, en una caja, sobre, o bolsa; el compuesto o composición está aprobado por la Administración de Alimentos y Fármacos de los EE.UU o agencia reguladora similar para administración a un mamífero, por ejemplo, un ser humano; el compuesto o composición está aprobado para administración a un mamífero, por ejemplo, un ser humano, para una enfermedad o afección mediada por la proteína quinasa Fms y/o Kit; el kit de la invención incluye instrucciones escritas para uso y/u otra indicación de que el compuesto o composición es adecuado o está aprobado para administración a un mamífero, por ejemplo, un ser humano, para una enfermedad o afección mediada por la proteína quinasa Fms y/o Kit; y el compuesto o composición está envasado en forma de dosis unitaria o dosis única, por ejemplo, píldoras de dosis única, cápsulas, o sementales.

En aspectos y realizaciones que implican tratamiento de una enfermedad o afección con uno o más de los compuestos descritos en la presente memoria, la invención proporciona compuestos para uso en métodos para tratar una enfermedad o afección mediada por Kit en un sujeto que lo necesite (por ejemplo, un mamífero tal como un ser humano, otros primates, animales deportivos, animales con interés comercial tales como ganado, animales de granja tales como caballos, o mascotas tales como perros y gatos), por ejemplo, una enfermedad o afección caracterizada por actividad anormal de Kit (por ejemplo, actividad quinasa). En algunas realizaciones, los métodos pueden implicar administrar al sujeto que padece o está en riesgo de una enfermedad o afección mediada por c-kit una cantidad efectiva de uno o más compuesto(s) como se describe en la presente memoria. En una realización, la enfermedad mediada por Kit se selecciona del grupo que consiste en malignidades, incluyendo, pero no limitado a, tumores de mastocitos, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cáncer testicular, cáncer pancreático, cáncer de mama, carcinoma de células de merkel, carcinomas del tracto genital femenino, sarcomas de origen neuroectodérmico, carcinoma colorrectal, carcinoma in situ, tumores estromales gastrointestinales (GIST), angiogénesis tumoral, glioblastoma, astrocitoma, neuroblastoma, neurofibromatosis (incluyendo neoplasia de células de Schwann asociada con neurofibromatosis), leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide crónica, mastocitosis, melanoma, y tumores de mastocitos caninos; enfermedad cardiovascular, incluyendo pero no limitado a aterosclerosis, cardiomiopatía, fallo cardíaco, hipertensión arterial pulmonar y fibrosis pulmonar; indicaciones inflamatorias y autoinmunes, incluyendo, pero no limitado a, alergia, anafilaxis, asma, artritis reumatoide, rinitis alérgica, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, rechazo de trasplante, hipereosinofilia, urticaria y dermatitis; indicaciones gastrointestinales, incluyendo pero no limitado a enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD), esofagitis, y úlceras del tracto gastrointestinal; indicaciones oftálmicas, incluyendo pero no limitado a uveítis y retinitis; e indicaciones neurológicas, incluyendo pero no limitado a migraña.

En aspectos y realizaciones que implican el tratamiento de una enfermedad o afección con uno o más de los compuestos descritos en la presente memoria, la invención proporciona compuestos para uso en métodos para tratar una enfermedad o afección mediada por Fms en un sujeto que lo necesite (por ejemplo, un mamífero tal como un ser humano, otros primates, animales deportivos, animales con interés comercial tales como ganado, animales de granja tales como caballos, o mascotas tales como perros y gatos), por ejemplo, una enfermedad o afección caracterizada por actividad anormal de Fms (por ejemplo, actividad quinasa). En algunas realizaciones, los métodos pueden implicar administrar al sujeto que padece o está en riesgo de una enfermedad o afección mediada por Fms una cantidad efectiva de uno o más compuesto(s) como se describe en la presente memoria. En una realización, la enfermedad mediada por Fms se selecciona del grupo que consiste en indicaciones inflamatorias y autoinmunes, incluyendo, pero no limitado a, artritis reumatoide, osteoartritis, artritis psoriásica, psoriasis, dermatitis, espondilitis anquilosante, polimiositis, dermatomiositis, esclerosis sistémica, artritis juvenil idiopática, polimialgia reumática, enfermedad de Sjogren, histiocitosis de células de Langerhan (LCH), enfermedad de Still, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, lupus eritematoso sistémico (SLE), púrpura trombocitopénica inmune (ITP), mielopreparación para trasplante autólogo, rechazo de trasplante, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema, enfermedad de Kawasaki, síndrome hemofagocítico (síndrome de activación de macrófagos), reticulohistiocitosis multicéntrica, y aterosclerosis; trastornos metabólicos, incluyendo, pero no limitado a, diabetes tipo I, diabetes tipo II, resistencia a insulina, hiperglucemia, obesidad, y lipolisis; trastornos de la estructura ósea, mineralización y formación y resorción ósea, incluyendo, pero no limitado a, osteoporosis, osteodistrofia, riesgo de fractura incrementado, enfermedad de Paget, hipercalcemia, osteolisis mediada por infección (por ejemplo, osteomielitis), y osteolisis peri-protésica o mediada por restos de desgaste; enfermedades renales y genitourinarias, incluyendo, pero no limitado a, endometriosis, nefritis (por ejemplo, glomerulonefritis, nefritis intersticial, nefritis lúpica), necrosis tubular, complicaciones renales asociada con diabetes (por ejemplo, nefropatía diabética), e hipertrofia renal; trastornos del sistema nervioso, incluyendo, pero no limitado a, trastornos desmielinizantes (por ejemplo, esclerosis múltiple, síndrome de Charcot Marie Tooth), esclerosis lateral amiotrófica (ALS), miastenia grave, polineuropatía desmielinizante crónica, otros trastornos desmielinizantes, ictus, enfermedad

- de Alzheimer y enfermedad de Parkinson; dolor, incluyendo, pero no limitado a, dolor crónico, dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor óseo; malignidades, incluyendo, pero no limitado a, mieloma múltiple, leucemia mieloide aguda (AML), leucemia mieloide crónica (CML), cáncer de pulmón, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, neuroblastoma, sarcoma, osteosarcoma, tumores de células gigantes, (por ejemplo, tumor de células gigantes del hueso, tumor de células gigantes de la vaina tendinosa (TGCT)), sinovitis vilonodular pigmentada (PVNS), angiogénesis tumoral, melanoma, glioblastoma multiforme, glioma, otros tumores del sistema nervioso central, metástasis de tumores a otros tejidos, metástasis óseas osteolíticas, y otras enfermedades mieloproliferativas crónicas tales como mielofibrosis; vasculitis, incluyendo pero no limitado a enfermedad vascular de colágeno, poliarteritis nodosa, enfermedad de Behcet, sarcoidosis, fiebre mediterránea familiar, vasculitis de Churg-Strauss, arteritis temporal, arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu; indicaciones oftálmicas, incluyendo pero no limitado a uveitis, escleritis, retinitis, degeneración macular relacionada con la edad, neovascularización corooidal, retinopatía diabética; trastornos hereditarios, incluyendo pero no limitado a querubismo, neurofibromatosis; indicaciones de enfermedades infecciosas, incluyendo pero no limitado a infecciones asociadas con virus de la inmunodeficiencia humana, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, anaplasmosis granulocítica humana; trastornos de almacenamiento lisosomal, incluyendo pero no limitado a enfermedad de Gaucher, enfermedad de Fabry, enfermedad de Niemann-Pick; indicaciones gastrointestinales, incluyendo pero no limitado a cirrosis hepática; indicaciones pulmonares, incluyendo pero no limitado a fibrosis pulmonar, daño pulmonar agudo (por ejemplo, inducidas por ventilador, humo o toxinas); e indicaciones quirúrgicas, incluyendo pero no limitado a cirugía de bypass (cardiopulmonar), cirugía vascular, e injertos vasculares.
- En aspectos y realizaciones que implican el tratamiento de una enfermedad o afección con uno o más de los compuestos descritos en la presente memoria, la invención proporciona compuestos para uso en métodos para tratar una enfermedad o afección mediada por Fms y Kit en un sujeto que lo necesite (por ejemplo, un mamífero tal como un ser humano, otros primates, animales deportivos, animales con interés comercial tales como ganado, animales de granja tales como caballos, o mascotas tales como perros y gatos), por ejemplo, una enfermedad o afección caracterizada por actividad anormal de Fms y actividad anormal de Kit (por ejemplo, actividad quinasa). En algunas realizaciones, los métodos pueden implicar administrar a un sujeto que padece o está en riesgo de una enfermedad o afección mediada por Fms y Kit una cantidad efectiva de uno o más compuesto(s) como se describe en la presente memoria. En una realización, la afección mediada por Fms y Kit e selecciona del grupo que consiste en artritis reumatoide, osteoartritis, artritis psoriásica, psoriasis, dermatitis, alergia, anafilaxis, asma, rinitis alérgica, espondilitis anquilosante, polimiositis, dermatomiositis, esclerosis sistémica, artritis juvenil idiopática, polimialgia reumática, enfermedad de Sjogren, histiocitosis de células de Langerhan, enfermedad de Still, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, lupus eritematoso sistémico, púrpura trombocitopénica inmune, mielopreparación para trasplante autólogo, rechazo de trasplante, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfisema, enfermedad de Kawasaki, síndrome hemofagocítico, reticulohistiocitosis multicéntrica, hipereosinofilia, y urticaria diabetes tipo I, diabetes tipo II, resistencia a insulina, hiperglucemia, obesidad, y lipolisis, osteoporosis, osteodistrofia, riesgo de fractura incrementado, enfermedad de Paget, hipercalcemia, osteolisis mediada por infección, y osteolisis peri-protésica o mediada por restos de desgaste, endometriosis, nefritis, necrosis tubular, complicaciones renales asociadas con la diabetes, e hipertrofia renal, esclerosis múltiple, síndrome de Charcot Marie Tooth, esclerosis lateral amiotrófica, miastenia grave, polineuropatía desmielinizante crónica, otros trastornos desmielinizantes, ictus, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson, dolor agudo, dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor crónico, migraña, mieloma múltiple, leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, tumores de mastocitos, tumores de mastocitos caninos, cáncer de pulmón, cáncer testicular, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, carcinoma de células de merkel, carcinomas del tracto genital femenino, carcinoma colorrectal, carcinoma in situ, tumores estromales gastrointestinales, angiogénesis tumoral, astrocitoma, neuroblastoma, sarcoma, osteosarcoma, sarcomas de origen neuroectodérmico, tumor de células gigantes del hueso, tumor de células gigantes de la vaina tendinosa, sinovitis vilonodular pigmentada, melanoma, glioblastoma, glioblastoma multiforme, glioma, otros tumores del sistema nervioso central, neurofibromatosis (incluyendo neoplasia de células de Schwann asociada con neurofibromatosis), mastocitosis, metástasis de tumores a otros tejidos, metástasis óseas osteolíticas, y otras enfermedades mieloproliferativas crónicas tales como mielofibrosis, enfermedad vascular de colágeno, poliarteritis nodosa, enfermedad de Behcet, sarcoidosis, fiebre mediterránea familiar, vasculitis de Churg-Strauss, arteritis temporal, arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu, uveitis, escleritis, retinitis, degeneración macular relacionada con la edad, neovascularización corooidal, retinopatía diabética, querubismo, neurofibromatosis, infecciones asociadas con virus de la inmunodeficiencia humana, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, anaplasmosis granulocítica humana, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Fabry, enfermedad de Niemann-Pick, cirrosis hepática, enfermedad de reflujo gastroesofágico, esofagitis, y úlceras del tracto gastrointestinal, fibrosis pulmonar, daño pulmonar agudo, cirugía de bypass, cirugía vascular, e injertos vasculares, aterosclerosis, cardiomiopatía, fallo cardíaco, e hipertensión arterial pulmonar.
- En aspectos y realizaciones que implican el tratamiento de una enfermedad o afección con uno o más de los compuestos descritos en la presente memoria, la invención proporciona compuestos para uso en métodos para tratar una enfermedad o afección mediada por Fms y Flt-3 en un sujeto que lo necesite (por ejemplo, un mamífero tal como un ser humano, otros primates, animales deportivos, animales con interés comercial tales como ganado, animales de granja tales como caballos, o mascotas tales como perros y gatos), por ejemplo, una enfermedad o

afección caracterizada por actividad anormal de Fms y actividad anormal de Flt-3 (por ejemplo, actividad quinasa). En algunas realizaciones, los métodos pueden implicar administrar al sujeto que padece o está en riesgo de una enfermedad o afección mediada por Fms y Flt-3 una cantidad efectiva de uno o más compuesto(s) como se describe en la presente memoria. En una realización, la afección mediada por Fms y Flt-3 es leucemia mieloide aguda.

5 En aspectos y realizaciones que implican el tratamiento de una enfermedad o afección con uno o más de los compuestos descritos en la presente memoria, los métodos pueden implicar administrar una cantidad efectiva de uno o más compuesto(s) como se describe en la presente memoria a un sujeto que lo necesite que padece o está en riesgo de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en artritis reumatoide, osteoartritis, osteoporosis, osteolisis peri-protésica, esclerosis sistémica, trastornos desmielinizantes, esclerosis múltiple, 10 síndrome de Charcot Marie Tooth, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, púrpura trombocitopénica inmune, aterosclerosis, lupus eritematoso sistémico, mielopreparación para trasplante autólogo, rechazo de trasplante, glomerulonefritis, nefritis intersticial, nefritis lúpica, necrosis tubular, nefropatía diabética, hipertrofia renal, diabetes tipo I, dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor neuropático, leucemia mieloide aguda, melanoma, mieloma múltiple, cáncer de mama metastásico, cáncer de próstata, cáncer pancreático, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, gliomas, glioblastomas, neurofibromatosis, metástasis óseas osteolíticas, metástasis de cerebro, tumores estromales gastrointestinales, y 15 tumores de células gigantes.

En aspectos y realizaciones que implican el tratamiento de una enfermedad o afección con uno o más de los compuestos descritos en la presente memoria, los métodos pueden implicar administrar una cantidad efectiva de uno o más compuesto(s) como se describe en la presente memoria a un sujeto que lo necesite que padece o está 20 en riesgo de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en artritis reumatoide, tumores estromales gastrointestinales, melanoma, y neurofibromatosis, en el que el compuesto es un inhibidor de Kit, es decir, tiene una CI_{50} de menos de 500 nM, menos de 100 nM, menos de 50 nM, menos de 20 nM, menos de 10 nM, menos de 5 nM, o menos de 1 nM como se determina en un ensayo de actividad quinasa Kit aceptado generalmente. 25

En aspectos y realizaciones que implican el tratamiento de una enfermedad o afección con uno o más de los compuestos descritos en la presente memoria, los métodos pueden implicar administrar una cantidad efectiva de uno o más compuesto(s) como se describe en la presente memoria a un sujeto que lo necesite que padece o está en riesgo de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en esclerosis múltiple, glioblastoma, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, artritis reumatoide, osteoartritis, aterosclerosis, lupus eritematoso sistémico, glomerulonefritis, nefritis intersticial, nefritis lúpica, necrosis tubular, nefropatía diabética, e hipertrofia renal, en el que el compuesto es un inhibidor selectivo de Fms, es decir, tiene una CI_{50} de menos de 500 nM, menos de 100 nM, menos de 50 nM, menos de 20 nM, menos de 10 nM, menos de 5 nM, o menos de 1 nM como se determina en un ensayo de actividad quinasa Fms aceptado generalmente y cuando se determina en un 30 ensayo de actividad quinasa Kit aceptado generalmente comparable tendrá una relación de CI_{50} para la quinasa Kit dividida por la CI_{50} para la quinasa Fms de >20, también >30, también >40, también >50, también >60, también >70, también >80, también >90, también >100; en algunas realizaciones, el compuesto también es selectivo respecto a proteínas quinasas distintas de Kit, de manera que la relación de CI_{50} para otra quinasa evaluada de manera comparable, dividida por la CI_{50} para la quinasa Fms es >20, también >30, también >40, también >50, también >60, 35 también >70, también >80, también >90, también >100, en el que la otra proteína quinasa incluye, pero no está limitada a, Flt-3, CSK, quinasa del receptor de insulina, AMPK, PDGFR o VEGFR. 40

En aspectos y realizaciones que implican el tratamiento de una enfermedad o afección con uno o más de los compuestos descritos en la presente memoria, los métodos pueden implicar administrar una cantidad efectiva de uno o más compuesto(s) como se describe en la presente memoria a un sujeto que lo necesite que padece o está en riesgo de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en esclerosis múltiple, glioblastoma, enfermedad de Alzheimer, y enfermedad de Parkinson, en el que el compuesto es un inhibidor selectivo de Fms, es decir, tiene una CI_{50} de menos de 500 nM, menos de 100 nM, menos de 50 nM, menos de 20 nM, menos de 10 nM, menos de 5 nM, o menos de 1 nM como se determina en un ensayo de actividad quinasa Fms aceptado generalmente y cuando se determina en un ensayo de actividad quinasa Kit aceptado generalmente comparable 45 tendrá una relación de CI_{50} para la quinasa Kit dividida por la CI_{50} para la quinasa Fms de >20, también >30, también >40, también >50, también >60, también >70, también >80, también >90, también >100, y en el que el compuesto cruza efectivamente la barrera hematoencefálica; en algunas realizaciones, el compuesto también es selectivo respecto a proteína quinasa distinta de Kit, de manera que la relación de CI_{50} para otra quinasa evaluada de manera comparable, dividida por la CI_{50} para la quinasa Fms es >20, también >30, también >40, también >50, también >60, 50 también >70, también >80, también >90, también >100, en el que la otra proteína quinasa incluye, pero no está limitada a, Flt-3, CSK, quinasa del receptor de insulina, AMPK, PDGFR o VEGFR. 55

En aspectos y realizaciones que implican el tratamiento de una enfermedad o afección con uno o más de los compuestos descritos en la presente memoria, los métodos pueden implicar administrar una cantidad efectiva de uno o más compuesto(s) como se describe en la presente memoria a un sujeto que lo necesite que padece o está

5 en riesgo de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en artritis reumatoide, osteoartritis, aterosclerosis, lupus eritematoso sistémico, glomerulonefritis, nefritis intersticial, nefritis lúpica, necrosis tubular, nefropatía diabética, e hipertrofia renal, en el que el compuesto es un inhibidor selectivo de Fms, es decir, tiene una CI_{50} de menos de 500 nM, menos de 100 nM, menos de 50 nM, menos de 20 nM, menos de 10 nM, menos de 5 nM, o menos de 1 nM como se determina en un ensayo de actividad quinasa Fms aceptado generalmente y cuando se determina en un ensayo de actividad quinasa Kit aceptado generalmente comparable tendrá una relación de CI_{50} para la quinasa Kit dividida por la CI_{50} para la quinasa Fms de >20, también >30, también >40, también >50, también >60, también >70, también >80, también >90, también >100, y en el que el compuesto no cruza efectivamente la barrera hematoencefálica; en algunas realizaciones, el compuesto también es selectivo respecto a proteína quinasa distinta de Kit, de manera que la relación de CI_{50} para otra quinasa evaluada de manera comparable, dividida por la CI_{50} para la quinasa Fms es >20, también >30, también >40, también >50, también >60, también >70, también >80, también >90, también >100, en el que la otra proteína quinasa incluye, pero no está limitada a, Flt-3, CSK, quinasa del receptor de insulina, AMPK, PDGFR o VEGFR

15 En aspectos y realizaciones que implican el tratamiento de una enfermedad o afección con uno o más de los compuestos descritos en la presente memoria, los métodos pueden implicar administrar una cantidad efectiva de uno o más compuesto(s) como se describe en la presente memoria a un sujeto que lo necesite que padece o está en riesgo de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en cáncer de mama metastásico, cáncer de próstata, mieloma múltiple, melanoma, metástasis de cerebro, neurofibromatosis, tumores estromales gastrointestinales, artritis reumatoide, y esclerosis múltiple, en el que el compuesto es un inhibidor dual de Fms/Kit, es decir, tiene una CI_{50} de menos de 500 nM, menos de 100 nM, menos de 50 nM, menos de 20 nM, menos de 10 nM, menos de 5 nM, o menos de 1 nM como se determina en un ensayo de actividad quinasa Fms aceptado generalmente y tendrá una CI_{50} de menos de 500 nM, menos de 100 nM, menos de 50 nM, menos de 20 nM, menos de 10 nM, menos de 5 nM, o menos de 1 nM como se determina en un ensayo de actividad quinasa Kit aceptado generalmente comparable, en el que la relación de CI_{50} para la quinasa Kit dividida por la CI_{50} para la quinasa Fms está en el intervalo de 20 a 0,05, también 10 a 0,1, también 5 a 0,2; en algunas realizaciones, el compuesto también es selectivo respecto a proteína quinasa distinta de Kit, de manera que la relación de CI_{50} para otra quinasa evaluada de manera comparable, dividida por la CI_{50} para la quinasa Fms es >20, también >30, también >40, también >50, también >60, también >70, también >80, también >90, también >100, en el que la otra proteína quinasa incluye, pero no está limitada a CSK, quinasa del receptor de insulina, AMPK, PDGFR o VEGFR.

30 En aspectos y realizaciones que implican el tratamiento de una enfermedad o afección con uno o más de los compuestos descritos en la presente memoria, los métodos pueden implicar administrar una cantidad efectiva de uno o más compuesto(s) como se describe en la presente memoria a un sujeto que lo necesite que padece o está en riesgo de leucemia mieloide aguda, en el que el compuesto es un inhibidor dual de Fms/Flt-3, es decir, tiene una CI_{50} de menos de 500 nM, menos de 100 nM, menos de 50 nM, menos de 20 nM, menos de 10 nM, menos de 5 nM, o menos de 1 nM como se determina en un ensayo de actividad quinasa Fms aceptado generalmente y tendrá una CI_{50} de menos de 500 nM, menos de 100 nM, menos de 50 nM, menos de 20 nM, menos de 10 nM, menos de 5 nM, o menos de 1 nM como se determina en un ensayo de actividad quinasa Flt-3 aceptado generalmente comparable, en el que la relación de CI_{50} para la quinasa Flt-3 dividida por la CI_{50} para la quinasa Fms está en el intervalo de 20 a 0,05, también 10 a 0,1, también 5 a 0,2; en algunas realizaciones, el compuesto también es selectivo respecto a proteína quinasa distinta de Flt-3, de manera que la relación de CI_{50} para otra quinasa evaluada de manera comparable, dividida por la CI_{50} para la quinasa Fms es >20, también >30, también >40, también >50, también >60, también >70, también >80, también >90, también >100, en el que la otra proteína quinasa incluye, pero no está limitada a CSK, quinasa del receptor de insulina, AMPK, PDGFR o VEGFR.

45 En un décimo segundo aspecto, uno o más compuestos o composiciones como se describe en la presente memoria pueden usarse en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por Kit seleccionada del grupo que consiste en malignidades, incluyendo, pero no limitado a, tumores de mastocitos, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer testicular, cáncer pancreático, cáncer de mama, carcinoma de células de merkel, carcinomas del tracto genital femenino, sarcomas de origen neuroectodérmico, carcinoma colorrectal, carcinoma in situ, tumores estromales gastrointestinales, angiogénesis tumoral, glioblastoma, astrocitoma, neuroblastoma, neurofibromatosis (incluyendo neoplasia de células de Schwann asociada con neurofibromatosis), leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide crónica, mastocitosis, melanoma, y tumores de mastocitos caninos; enfermedad cardiovascular, incluyendo pero no limitado a aterosclerosis, cardiomiopatía, fallo cardíaco, hipertensión arterial pulmonar, y fibrosis pulmonar; indicaciones inflamatorias y autoinmunes, incluyendo, pero no limitado a, alergia, anafilaxis, asma, artritis reumatoide, rinitis alérgica, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, rechazo de trasplante, hipereosinofilia, urticaria y dermatitis; indicaciones gastrointestinales, incluyendo pero no limitado a enfermedad de reflujo gastroesofágico, esofagitis, y úlceras del tracto gastrointestinal; indicaciones oftálmicas, incluyendo pero no limitado a uveítis y retinitis; e indicaciones neurológicas, incluyendo pero no limitado a migraña. La invención proporciona además uno o más compuestos o composiciones como se describe en la presente memoria para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por Kit como se describe en la presente memoria.

En un décimo tercer aspecto, uno o más compuestos como se describe en la presente memoria pueden usarse en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por Fms seleccionada del grupo que consiste en indicaciones inflamatorias y autoinmunes, incluyendo, pero no limitado a, artritis reumatoide, osteoartritis, artritis psoriásica, psoriasis, dermatitis, espondilitis anquilosante, polimiositis, dermatomiositis, esclerosis sistémica, artritis juvenil idiopática, polimialgia reumática, enfermedad de Sjogren, histiocitosis de células de Langerhan (LCH), enfermedad de Still, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, lupus eritematoso sistémico (SLE), púrpura trombocitopénica inmune (ITP), mielopreparación para trasplante autólogo, rechazo de trasplante, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema, enfermedad de Kawasaki, síndrome hemofagocítico (síndrome de activación de macrófagos), reticulohistiocitosis multicéntrica, y aterosclerosis; trastornos metabólicos, incluyendo, pero no limitado a, diabetes tipo I, diabetes tipo II, resistencia a insulina, hiperglucemia, obesidad, y lipolisis; trastornos de estructura ósea, mineralización y formación y resorción ósea, incluyendo, pero no limitado a, osteoporosis, osteodistrofia, riesgo de fractura incrementado, enfermedad de Paget, hipercalcemia, osteolisis mediada por infección (por ejemplo, osteomielitis), y osteolisis peri-protésica o mediada por restos de desgaste; enfermedades renales y genitourinarias, incluyendo, pero no limitado a, endometriosis, nefritis (por ejemplo, glomerulonefritis, nefritis intersticial, nefritis lúpica), necrosis tubular, complicaciones renales asociadas con diabetes (por ejemplo, nefropatía diabética), e hipertrofia renal; trastornos del sistema nervioso, incluyendo, pero no limitado a, trastornos desmielinizantes (por ejemplo, esclerosis múltiple, síndrome de Charcot Marie Tooth), esclerosis lateral amiotrófica (ALS), miastenia grave, polineuropatía desmielinizante crónica, otros trastornos desmielinizantes, ictus, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson; dolor, incluyendo, pero no limitado a, dolor crónico, dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor óseo; malignidades, incluyendo, pero no limitado a, mieloma múltiple, leucemia mieloide aguda (AML), leucemia mieloide crónica (CML), cáncer de pulmón, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, neuroblastoma, sarcoma, osteosarcoma, tumores de células gigantes, (por ejemplo, tumor de células gigantes del hueso, tumor de células gigantes de la vaina tendinosa (TGCT)), sinovitis vilonodular pigmentada (PVNS), angiogénesis tumoral, melanoma, glioblastoma multiforme, glioma, otros tumores del sistema nervioso central, metástasis de tumores a otros tejidos, metástasis óseas osteolíticas, y otras enfermedades mieloproliferativas crónicas tales como mielofibrosis; vasculitis, incluyendo pero no limitado a enfermedad vascular de colágeno, poliarteritis nodosa, enfermedad de Behcet, sarcoidosis, fiebre mediterránea familiar, vasculitis de Churg-Strauss, arteritis temporal, arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu; indicaciones oftálmicas, incluyendo pero no limitado a uveitis, escleritis, retinitis, degeneración macular relacionada con la edad, neovascularización coroidal, retinopatía diabética; trastornos hereditarios, incluyendo pero no limitado a querubismo, neurofibromatosis; indicaciones de enfermedades infecciosas, incluyendo pero no limitado a infecciones asociadas con virus de la inmunodeficiencia humana, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, anaplasmosis granulocítica humana; trastornos del almacenamiento lisosomal, incluyendo pero no limitado a enfermedad de Gaucher, enfermedad de Fabry, enfermedad de Niemann-Pick; indicaciones gastrointestinales, incluyendo pero no limitado a cirrosis hepática; indicaciones pulmonares, incluyendo pero no limitado a fibrosis pulmonar, daño pulmonar agudo (por ejemplo, inducido por ventilador, inducido por humo o toxinas); e indicaciones quirúrgicas, incluyendo pero no limitado a cirugía bypass (cardiopulmonar), cirugía vascular, e injertos vasculares. La invención proporciona además uno o más compuestos o composiciones como se describe en la presente memoria para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por Fms como se describe en la presente memoria.

En un décimo cuarto aspecto, uno o más compuestos como se describe en la presente memoria pueden usarse en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por Fms y mediada por Kit seleccionada del grupo que consiste en artritis reumatoide, osteoartritis, artritis psoriásica, psoriasis, dermatitis, alergia, anafilaxia, asma, rinitis alérgica, espondilitis anquilosante, polimiositis, dermatomiositis, esclerosis sistémica, artritis juvenil idiopática, polimialgia reumática, enfermedad de Sjogren, histiocitosis de células de Langerhan, enfermedad de Still, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, lupus eritematoso sistémico, púrpura trombocitopénica inmune, mielopreparación para trasplante autólogo, rechazo de trasplante, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfisema, enfermedad de Kawasaki, síndrome hemofagocítico, reticulohistiocitosis multicéntrica, hipereosinofilia, y urticaria diabetes tipo I, diabetes tipo II, resistencia a insulina, hiperglucemia, obesidad, y lipolisis, osteoporosis, osteodistrofia, riesgo de fractura incrementado, enfermedad de Paget, hipercalcemia, osteolisis mediada por infección, y osteolisis peri-protésica o mediada por restos de desgaste, endometriosis, nefritis, necrosis tubular, complicaciones renales asociadas con diabetes, e hipertrofia renal, esclerosis múltiple, síndrome de Charcot Marie Tooth, esclerosis lateral amiotrófica, miastenia grave, polineuropatía desmielinizante crónica, otros trastornos desmielinizantes, ictus, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson, dolor agudo, dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor crónico, migraña, mieloma múltiple, leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, tumores de mastocitos, tumores de mastocitos caninos, cáncer de pulmón, cáncer testicular, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, carcinoma de células de merkel, carcinomas del tracto genital femenino, carcinoma colorrectal, carcinoma in situ, tumores estromales gastrointestinales, angiogénesis tumoral, astrocitoma, neuroblastoma, sarcoma, osteosarcoma, sarcomas de origen neuroectodérmico, tumor de células gigantes del hueso, tumor de células gigantes de la vaina tendinosa, sinovitis vilonodular pigmentada, melanoma, glioblastoma, glioblastoma multiforme, glioma, otros tumores del sistema nervioso central, neurofibromatosis (incluyendo neoplasia de células de Schwann asociada con neurofibromatosis), mastocitosis, metástasis de tumores a otros tejidos, metástasis óseas osteolíticas, y otras enfermedades mieloproliferativas crónicas tales como mielofibrosis, enfermedad vascular de

5 colágeno, poliarteritis nodosa, enfermedad de Behcet, sarcoidosis, fiebre mediterránea familiar, vasculitis de Churg-Strauss, arteritis temporal, arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu, uveitis, escleritis, retinitis, degeneración macular relacionada con la edad, neovascularización coroidal, retinopatía diabética, querubismo, neurofibromatosis, infecciones asociadas con virus de la inmunodeficiencia humana, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, anaplasmosis granulocítica humana, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Fabry, enfermedad de Niemann-Pick, cirrosis hepática, enfermedad de reflujo gastroesofágico, esofagitis, y úlceras del tracto gastrointestinal, fibrosis pulmonar, daño pulmonar agudo, cirugía de bypass, cirugía vascular, e injertos vasculares, aterosclerosis, cardiomiopatía, fallo cardíaco, e hipertensión arterial pulmonar. La invención proporciona además uno o más compuestos o composiciones como se describe en la presente memoria para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por Fms y mediada por Kit como se describe en la presente memoria.

15 En un décimo quinto aspecto, uno o más compuestos como se describe en la presente memoria pueden usarse en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en artritis reumatoide, osteoartritis, osteoporosis, osteolisis peri-protésica, esclerosis sistémica, trastornos desmielinizantes, esclerosis múltiple, síndrome de Charcot Marie Tooth, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, púrpura trombocitopénica inmune, mielopreparación para trasplante autólogo, rechazo de trasplante, glomerulonefritis, nefritis intersticial, nefritis lúpica, necrosis tubular, nefropatía diabética, hipertrofia renal, diabetes tipo I, dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor neuropático, leucemia mieloide aguda, melanoma, mieloma múltiple, cáncer de mama metastásico, cáncer de próstata, cáncer pancreático, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, gliomas, glioblastomas, neurofibromatosis, metástasis óseas osteolíticas, metástasis de cerebro, tumores estromales gastrointestinales, y tumores de células gigantes.

20 En un décimo sexto aspecto, uno o más compuestos como se describe en la presente memoria que son inhibidores de Kit pueden usarse en la preparación de un medicamento para el tratamiento de artritis reumatoide, tumores estromales gastrointestinales, melanoma o neurofibromatosis.

25 En un décimo séptimo aspecto, uno o más compuestos como se describe en la presente memoria que son inhibidores selectivos de Fms pueden usarse en la preparación de un medicamento para el tratamiento de esclerosis múltiple, glioblastoma, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, artritis reumatoide, osteoartritis, aterosclerosis, lupus eritematoso sistémico, glomerulonefritis, nefritis intersticial, nefritis lúpica, necrosis tubular, nefropatía diabética, o hipertrofia renal.

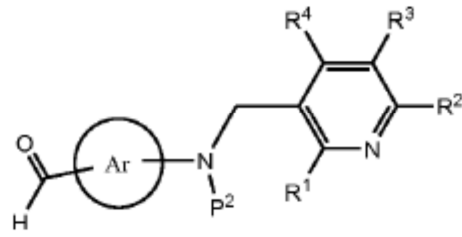
30 En un décimo octavo aspecto, uno o más compuestos como se describe en la presente memoria que son inhibidores selectivos de Fms que cruzan efectivamente la barrera hematoencefálica pueden usarse en la preparación de un medicamento para el tratamiento de esclerosis múltiple, glioblastoma, enfermedad de Alzheimer, o enfermedad de Parkinson.

35 En un décimo noveno aspecto, uno o más compuestos como se describe en la presente memoria que son inhibidores selectivos de Fms que no cruzan efectivamente la barrera hematoencefálica pueden usarse en la preparación de un medicamento para el tratamiento de artritis reumatoide, osteoartritis, aterosclerosis, lupus eritematoso sistémico, glomerulonefritis, nefritis intersticial, nefritis lúpica, necrosis tubular, nefropatía diabética, o hipertrofia renal.

40 En un vigésimo aspecto, uno o más compuestos como se describe en la presente memoria que son inhibidores duales de Fms/Kit pueden usarse en la preparación de un medicamento para el tratamiento de cáncer de mama metastásico, cáncer de próstata, mieloma múltiple, melanoma, leucemia mieloide aguda, metástasis de cerebro, neurofibromatosis, tumores estromales gastrointestinales, artritis reumatoide, o esclerosis múltiple.

45 En un vigésimo primer aspecto, uno o más compuestos como se describe en la presente memoria que son inhibidores duales de Fms/Flt-3 pueden usarse en la preparación de un medicamento para el tratamiento de leucemia mieloide aguda.

En la presente memoria se describe un compuesto intermedio de Fórmula V:



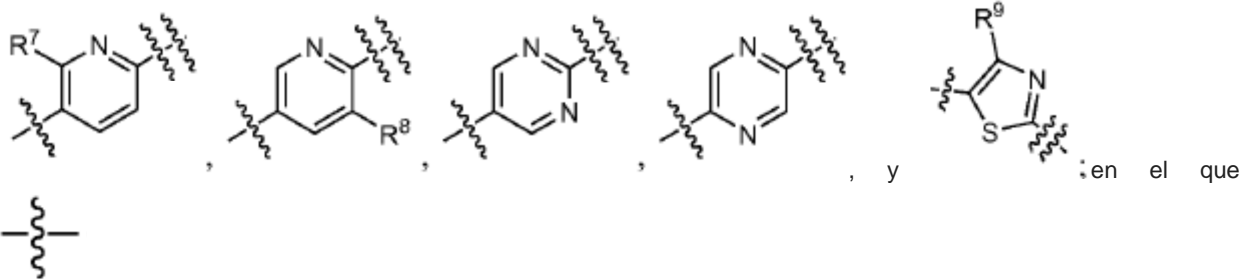
Fórmula V


o un estereoisómero de éste,

en el que:

5 P² es un grupo protector de amino;

Ar se selecciona del grupo que consiste en:



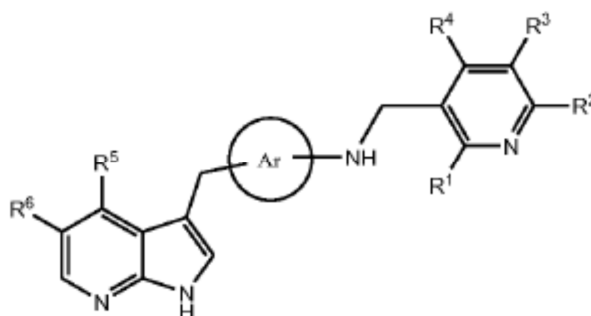
10 indica el punto de unión de Ar a -CH₂- de Fórmula I y en el que  indica el punto de unión de Ar a -NH- de Fórmula I;

R¹, R², R³ y R⁴ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, alquilo inferior sustituido con alcoxi, cicloalquilamino, -CN, -O-R⁴⁰, -S(O)₂-R⁴¹, -S(O)₂-N(H)-R⁴², -N(H)-R⁴², -N(R⁴²)₂, y -N(H)-S(O)₂-R⁴³, siempre que al menos dos de R¹, R², R³ y R⁴ son -H y uno de R¹, R², R³ y R⁴ es distinto de hidrógeno, en el que:

15 R⁴⁰ es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con fluoro, alquilo inferior sustituido con metoxi, o cicloalquilo;

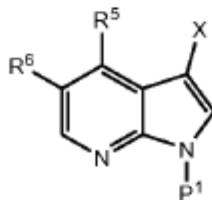
R⁴¹, R⁴² y R⁴³ son alquilo inferior. En algunas realizaciones, las variables Ar, R⁷, R⁸, R⁹, R¹, R², R³ y R⁴ son como se definen en la presente memoria.

Se describe un método para preparar un compuesto de Fórmula I':



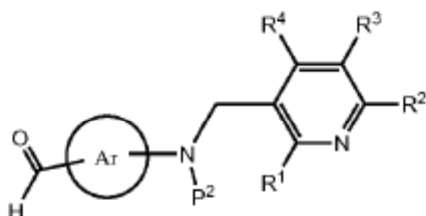
Fórmula I'

El método incluye poner en contacto un compuesto de Fórmula IV:



Fórmula IV

5 con un compuesto de Fórmula V:



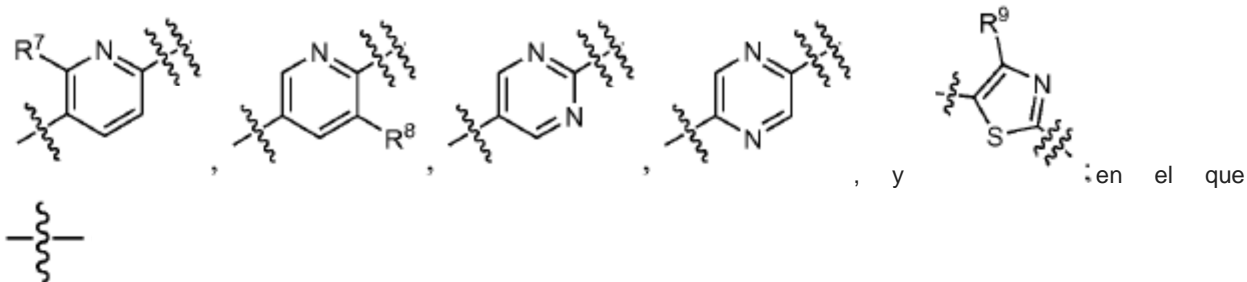
Fórmula V

en condiciones suficientes para formar el compuesto de Fórmula I, en el que:

P¹ y P² son cada uno independientemente un grupo protector de amino;

10 X es H o un halógeno;

Ar se selecciona del grupo que consiste en:



15 indica el punto de unión de Ar a -CH₂- de Fórmula I y en el que Fórmula I; indica el punto de unión de Ar a -NH- de

R¹, R², R³ y R⁴ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en -H, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, alquilo inferior sustituido con alcoxi, cicloalquilamino, -CN, -O-R⁴⁰, -S(O)₂-R⁴¹, -S(O)₂-N(H)-R⁴², -N(H)-R⁴², -N(R⁴²)₂, y -N(H)-S(O)₂-R⁴³, siempre que al menos dos de R¹, R², R³ y R⁴ son -H y uno de R¹, R², R³ y R⁴ es distinto de hidrógeno, en el que:

20 R⁴⁰ es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con fluoro, alquilo inferior sustituido con metoxi, o cicloalquilo;

R⁴¹, R⁴² y R⁴³ son alquilo inferior;

5 R⁵ se selecciona del grupo que consiste en -H, -F, -Cl, -Br, alquilo inferior, alquilo sustituido con halógeno, alqueno inferior, alquino inferior, cicloalquilo, fenilo, pirazolilo, -CN, -O-R¹⁰, -C(O)-N(H)-R¹¹, C(O)-O-R¹¹, -S(O)₂-R¹², -S(O)₂-N(H)-R¹¹, -N(H)-C(O)-R¹², y -N(H)-S(O)₂-R¹², en el que pirazolilo está sustituido opcionalmente con alquilo inferior o heterocicloalquilo;

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo inferior, alquilo sustituido con halógeno, alqueno inferior, alquino inferior, cicloalquilo, fenilo, pirazolilo, -CN, -O-R¹³, -C(O)-N(H)-R¹⁴, -C(O)-O-R¹⁴, -S(O)₂-R¹⁵, -S(O)₂-N(H)-R¹⁴, -N(H)-C(O)-R¹⁵, y -N(H)-S(O)₂-R¹⁵, en el que pirazolilo está sustituido opcionalmente con alquilo inferior o heterocicloalquilo;

10 R⁷ es H, halógeno o alquilo inferior;

R⁸ es H, halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior;

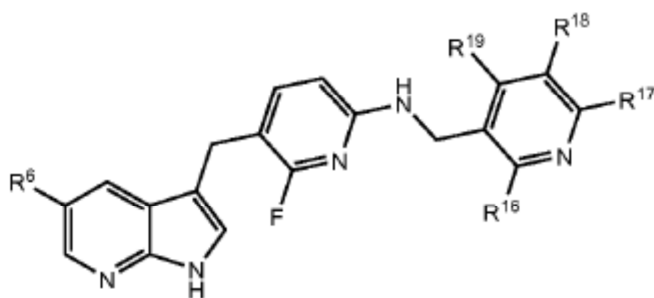
R⁹ es H o halógeno;

R¹⁰ y R¹³ son independientemente -H, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con -O-CH₃, alquilo inferior sustituido con di-alquilamina, o alquilo inferior sustituido con heterocicloalquilo;

15 R¹¹ y R¹⁴ son independientemente hidrógeno o alquilo inferior; y

R¹² y R¹⁵ son cada uno independientemente alquilo inferior, con la condición de que el compuesto es distinto de los mostrados en la Tabla 1. P¹ y P² son grupos protectores de amino como se describe en la presente memoria. En una realización, P² es t-butoxicarbonilo. En otra realización, P¹ es fenilsulfonilo. En una realización, el contacto se realiza haciendo reaccionar los compuestos de Fórmula IV con los compuestos de Fórmula V en presencia de una base fuerte, tal como hidróxido de metal alcalino. Los hidróxidos de metal alcalino ejemplares incluyen NaOH, KOH y LiOH. En otra realización, el contacto incluye la formación de un reactivo de Grignard de compuestos de Fórmula IV y hacer reaccionar además el reactivo de Grignard de compuestos de Fórmula IV con los compuestos de Fórmula V. En otra realización más, el contacto incluye hacer reaccionar los compuestos de Fórmula IV con los compuestos de Fórmula V en presencia de un complejo de paladio. En algunas realizaciones, las variables R⁵ y R⁶ son como se define en cualquiera de las realizaciones anteriores para compuestos de Fórmula I. En algunas realizaciones, las variables R¹, R², R³ y R⁴ son como se define en cualquiera de las realizaciones anteriores para compuestos de Fórmula I.

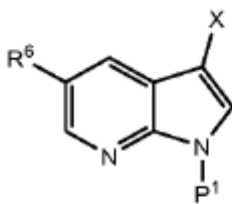
En algunos casos, la presente descripción describe un método para preparar un compuesto de Fórmula II':



30

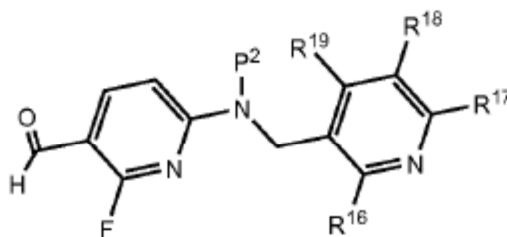
Fórmula II'

El método incluye poner en contacto un compuesto de Fórmula VI:



Fórmula VI

con un compuesto de Fórmula VII:



Fórmula VII

5

en condiciones suficientes para formar el compuesto de Fórmula II', en el que P¹ y P² son cada uno independientemente un grupo protector de amino; X es H o un halógeno; R⁶ se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo inferior, alquilo sustituido con halógeno, alqueno inferior, alquino inferior, cicloalquilo, fenilo, pirazolilo, -CN, -O-R¹³, -C(O)-N(H)-R¹⁴, -C(O)-O-R¹⁴, -S(O)₂-R¹⁵, -S(O)₂-N(H)-R¹⁴, -N(H)-C(O)-R¹⁵, y -N(H)-S(O)₂-R¹⁵, en el que pirazolilo está sustituido opcionalmente con alquilo inferior o heterocicloalquilo. R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸ y R¹⁹ se seleccionan cada uno independientemente de H, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilo inferior sustituido con halo, -OR²⁰, o alquilo inferior sustituido con alcoxi. En una realización, R⁶ es alquilo inferior. En otra realización, R⁶ es CH₃ o CN. En otra realización, R⁶ es metilo, etilo o propilo. P¹ y P² son grupos protectores de amino como se describe en la presente memoria. En una realización, P² es t-butoxicarbonilo. En otra realización, P¹ es fenilsulfonilo.

15

En una realización, el contacto se realiza haciendo reaccionar los compuestos de Fórmula VI con los compuestos de Fórmula VII en presencia de una base fuerte, tal como hidróxido de metal alcalino. Los hidróxidos de metal alcalino ejemplares incluyen NaOH, KOH y LiOH. En otra realización, el contacto incluye la formación de un reactivo de Grignard de compuestos de Fórmula VI y hacer reaccionar además el reactivo de Grignard de compuestos de Fórmula VI con los compuestos de Fórmula VII.

20

Descripción detallada de la invención

Tal y como se usan en la presente memoria se aplican las definiciones siguientes a no ser que se indique claramente otra cosa:

Todos los átomos designados en una Fórmula descrita en la presente memoria, bien en una estructura proporcionada, o en las definiciones de variables relacionadas con la estructura, se pretende que incluyan cualquier isótopo de éstos, a no ser que se indique claramente lo contrario. Se entiende que, para cualquier átomo dado, los isótopos pueden estar presentes esencialmente en relaciones según su aparición natural, o uno o más átomos particulares pueden estar aumentados respecto a uno o más isótopos usando métodos sintéticos conocidos para un experto en la técnica. Así, hidrógeno incluye por ejemplo ¹H, ²H, ³H; carbono incluye por ejemplo ¹¹C, ¹²C, ¹³C, ¹⁴C; oxígeno incluye por ejemplo ¹⁶O, ¹⁷O, ¹⁸O; nitrógeno incluye por ejemplo ¹³N, ¹⁴N, ¹⁵N; azufre incluye por ejemplo ³²S, ³³S, ³⁴S, ³⁵S, ³⁶S, ³⁷S, ³⁸S; flúor incluye por ejemplo ¹⁷F, ¹⁸F, ¹⁹F; cloro incluye por ejemplo ³⁵Cl, ³⁶Cl, ³⁷Cl, ³⁸Cl, ³⁹Cl; y semejantes.

30

“Halógeno” o “Halo” se refiere a todos los halógenos, esto es, cloro (Cl), flúor (F), bromo (Br), o yodo (I).

“Alquilo inferior” solo o en combinación significa un radical derivado de alcano que contiene de 1 a 6 átomos de carbono (a no ser que se defina específicamente) que incluye un alquilo de cadena lineal o alquilo ramificado. En muchas realizaciones, un alquilo inferior es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 1-6, 1-4, ó 1-2, átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, y semejantes. Un alquilo inferior puede estar sustituido independientemente como se describe en la presente memoria, a no ser que se indique otra cosa, con uno o más, preferiblemente 1, 2, 3, 4 ó 5, también 1, 2, ó 3 sustituyentes, en el que los sustituyentes son como se indica. Además, las posibles sustituciones están unidas a cualquier átomo disponible para producir un compuesto estable. Por ejemplo, “alquilo inferior sustituido con halo” indica un grupo alquilo inferior sustituido con uno o más átomos de halógeno, en el que preferiblemente el alquilo inferior está sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 átomos de halógeno, también 1, 2, ó 3 átomos de halógeno. Además, las posibles sustituciones están unidas a cualquier átomo disponible para producir un compuesto estable. Por ejemplo, “alquilo inferior sustituido con fluoro” indica un grupo alquilo inferior sustituido con uno o más átomos de flúor, tal como perfluoroalquilo, en el que preferiblemente el alquilo inferior está sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 átomos de flúor, también 1, 2, ó 3 átomos de flúor. El alquilo inferior sustituido con flúor ejemplar incluye, pero no está limitado a, CF₃, CF₂CF₃, CH₂CF₃, y semejantes. Se entiende que las sustituciones son químicamente factibles y están unidas a cualquier átomo disponible para proporcionar un compuesto estable.

“Alcoxi inferior” se refiere a aquellos grupos alquilo inferior como se define en la presente memoria unidos al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno. Los grupos alcoxi representativos incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, n-pentoxi, n-heptoxi, y semejantes, así como isómeros de éstos.

“Alquenilo inferior” solo o en combinación significa un hidrocarburo lineal o ramificado que contiene 2-6 átomos de carbono (a no ser que se defina específicamente) y al menos un, preferiblemente 1-3, más preferiblemente 1-2, lo más preferiblemente un, enlace doble carbono a carbono. Los enlaces dobles carbono a carbono pueden estar contenidos bien en una cadena lineal o una parte ramificada. El grupo alquenilo inferior de cadena lineal o ramificado es químicamente factible y está unido a cualquier punto disponible para proporcionar un compuesto estable. Los ejemplos de grupos alquenilo inferior incluyen etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, y semejantes.

“Alquinilo inferior” solo o en combinación significa un hidrocarburo lineal o ramificado que contiene 2-6 átomos de carbono (a no ser que se defina específicamente) que contiene al menos un, preferiblemente un, enlace triple carbono a carbono. El grupo alquinilo inferior de cadena lineal o ramificado es químicamente factible y está unido a cualquier punto disponible para proporcionar un compuesto estable. Los ejemplos de grupos alquinilo inferior incluyen etinilo, propinilo, butinilo, y semejantes.

“Cicloalquilo” se refiere a sistemas de anillos de carbono saturados o insaturados, no aromáticos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos de 3-10, también 3-8, más preferiblemente 3-6, miembros en el anillo por anillo, tal como ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, adamantilo, y semejantes.

“Heterocicloalquilo” se refiere a un grupo cicloalquilo no aromático saturado o insaturado que tiene de 5 a 10 átomos en el que de 1 a 3 átomos de carbono en el anillo están reemplazados por heteroátomos de O, S o N, y están fusionados opcionalmente con benzo o heteroarilo de 5-6 miembros en el anillo. También se pretende que heterocicloalquilo incluya S o N oxidados, tal como sulfínico, sulfonilo y N-óxido de un nitrógeno de anillo terciario. También se pretende que heterocicloalquilo incluya compuestos en los que un carbono del anillo puede estar sustituido con oxo, es decir, el carbono en el anillo es un grupo carbonilo, tal como lactonas y lactamas. El punto de unión del anillo heterocicloalquilo es en un átomo de carbono o nitrógeno de manera que se retiene un anillo estable. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen, pero no están limitados a, morfolino, tetrahidrofuranilo, dihidropiridinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, piperazinilo, dihidrobenzofurilo, y dihidroindolilo.

“Cicloalquilamino” indica el grupo -NR^aR^b, en el que R^a y R^b se combinan con el nitrógeno para formar un heterocicloalquilo de 5-7 miembros, en el que el heterocicloalquilo puede contener un heteroátomo adicional en el anillo, tal como O, N, o S, y también puede estar además sustituido con alquilo inferior. Los ejemplos de heterocicloalquilo de 5-7 miembros incluyen, pero no están limitados a, piperidina, piperazina, 4-metilpiperazina, morfolina, y tiomorfolina. Se entiende que cuando el cicloalquilamino es un sustituyente en otros restos, éstos son químicamente factibles y están unidos a cualquier átomo disponible para proporcionar un compuesto estable.

Tal y como se usa en la presente memoria “grupo protector” se refiere a una agrupación de átomos que cuando están unidos a un grupo reactivo en una molécula, enmascara, reduce o previene esa reactividad. Los ejemplos de grupos protectores pueden encontrarse en T. W. Greene y P. G. Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN INORGANIC CHEMISTRY, (Wiley, 4ª ed. 2006), Beaucage e Iyer, *Tetrahedron* 48:2223-2311 (1992), y Harrison y Harrison *et al.*, COMPENDIUM OF SYNTHETIC ORGANIC METHODS, Vols. 1-8 (John Wiley and Sons. 1971-1996). Los grupos protectores de amino representativos incluyen formilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, benciloxicarbonilo (CBZ), *tert*-butoxicarbonilo (Boc), trimetil sililo (TMS), 2-trimetilsilil-etanosulfonilo (SES), tritilo y grupos tritilo sustituidos, aliloxicarbonilo, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (FMOC), nitro-veratriloxicarbonilo (NVOC), tri-

isopropilsililo (TIPS), fenilsulfonilo y semejantes (véase también, Boyle, A. L. (Editor), CURRENT PROTOCOLS IN NUCLEIC ACID CHEMISTRY, John Wiley and Sons, Nueva York, Volumen 1, 2000).

5 Tal y como se usa en la presente memoria, "grupo saliente" tiene el significado asociado convencionalmente con éste en química orgánica sintética, es decir, un átomo o un grupo capaz de ser desplazado por un nucleófilo e incluye halo (tal como cloro, bromo, y yodo), alcanosulfonilo, arenosulfonilo, alquilcarbonilo (por ejemplo, acetoxi), arilcarbonilo, mesilo, tosil, trifluorometanosulfonilo, arilo (por ejemplo, 2,4-dinitrofenilo), metoxi, N,O-dimetilhidroxilamino, y semejantes.

10 Tal y como se usan en la presente memoria, los términos "tratar", "tratando", "terapia", "terapias", y términos semejantes se refieren a la administración de material, por ejemplo, uno cualquiera o más compuesto(s) como se describe en la presente memoria en una cantidad efectiva para prevenir, aliviar, o mejorar uno o más síntomas de una enfermedad o afección, es decir, indicación, y/o para prolongar la supervivencia del sujeto que se está tratando.

15 Tal y como se usa en la presente memoria, el término "enfermedad o afección mediada por proteína quinasa Fms y/o Kit" se refiere a una enfermedad o afección en la que la función biológica de una proteína quinasa Fms, incluyendo cualquier mutación de ésta, una proteína quinasa Kit, incluyendo cualquier mutación de ésta, o tanto una proteína quinasa Fms como Kit, incluyendo cualesquiera mutaciones de éstas, afecta el desarrollo, curso, y/o síntomas de la enfermedad o afección, y/o en la que la modulación de la proteína quinasa Fms y/o Kit altera el desarrollo, curso, y/o síntomas de la enfermedad o afección. Una enfermedad o afección mediada por proteína quinasa Fms y/o Kit incluye una enfermedad o afección para la que la modulación proporciona un beneficio terapéutico, por ejemplo, en la que el tratamiento con inhibidor(es) de la proteína quinasa Fms y/o Kit, incluyendo uno o más compuesto(s) descritos en la presente memoria, proporciona un beneficio terapéutico al sujeto que padece o está en riesgo de la enfermedad o afección.

25 Tal y como se usan en la presente memoria, los términos "enfermedad o afección mediada por proteína quinasa Fms," "enfermedad o afección mediada por c-fms," y semejantes se refieren a una enfermedad o afección en la que la función biológica de una proteína quinasa Fms, incluyendo cualesquiera mutaciones de ésta, afecta el desarrollo, curso, y/o síntomas de la enfermedad o afección, y/o en la que la modulación de la proteína quinasa Fms altera el desarrollo, curso, y/o síntomas de la enfermedad o afección. La enfermedad o afección mediada por proteína quinasa Fms incluye una enfermedad o afección para la que la inhibición de Fms proporciona un beneficio terapéutico, por ejemplo, en la que el tratamiento con inhibidor(es) de Fms, incluyendo uno o más compuesto(s) descritos en la presente memoria, proporciona un beneficio terapéutico al sujeto que padece o está en riesgo de la enfermedad o afección.

35 Tal y como se usan en la presente memoria, los términos "enfermedad o afección mediada por proteína quinasa Kit," "enfermedad o afección mediada por c-kit," y semejantes se refieren a una enfermedad o afección en la que la función biológica de una proteína quinasa Kit, incluyendo cualesquiera mutaciones de ésta, afecta el desarrollo, curso, y/o síntomas de la enfermedad o afección, y/o en la que la modulación de la proteína quinasa Kit altera el desarrollo, curso, y/o síntomas de la enfermedad o afección. La enfermedad o afección mediada por proteína quinasa Kit incluye una enfermedad o afección para la que la inhibición de Kit proporciona un beneficio terapéutico, por ejemplo, en la que el tratamiento con inhibidor(es) de Kit, incluyendo uno o más compuesto(s) descritos en la presente memoria, proporciona un beneficio terapéutico al sujeto que padece o está en riesgo de la enfermedad o afección.

40 Tal y como se usa en la presente memoria, el término "inhibidor dual de Fms/Kit" se refiere a un compuesto que inhibe ambas proteínas quinasas Fms y Kit, es decir, un compuesto que tiene una CI_{50} de menos de 500 nM, menos de 100 nM, menos de 50 nM, menos de 20 nM, menos de 10 nM, menos de 5 nM, o menos de 1 nM como se determina en un ensayo de actividad quinasa Fms aceptado generalmente y que tiene una CI_{50} de menos de 500 nm, menos de 100 nM, menos de 50 nM, menos de 20 nM, menos de 10 nM, menos de 5 nM, o menos de 1 nM como se determina en un ensayo de actividad quinasa Kit aceptado generalmente comparable, en el que la actividad es aproximadamente equipotente en cada uno. Los compuestos se consideran aproximadamente equipotentes si la relación de CI_{50} para la actividad quinasa Kit dividida por la CI_{50} para la actividad quinasa Fms está en el intervalo de 20 a 0,05, también 10 a 0,1, también 5 a 0,2. Dichos compuestos son efectivos en el tratamiento de una enfermedad o afección que es bien una o ambas de una enfermedad o afección mediada por proteína quinasa Fms y mediada por proteína quinasa Kit. Dichos compuestos son preferiblemente, pero no necesariamente, selectivos respecto a otras proteínas quinasas, es decir, cuando se compara con otra proteína quinasa, la CI_{50} para la otra quinasa dividida por la CI_{50} para la quinasa Fms es >20, también >30, también >40, también >50, también >60, también >70, también >80, también >90, también >100. Preferiblemente, los compuestos son selectivos respecto a otras proteínas quinasas incluyendo, pero no limitado a, CSK, quinasa del receptor de insulina, AMPK, PDGFR o VEGFR. Aunque se entiende que un inhibidor dual de Fms/Kit puede usarse para tratar cualquier enfermedad o afección mediada por proteína quinasa Fms, la inhibición dual de Fms y Kit proporciona efectos beneficiosos en el tratamiento de determinadas enfermedades o afecciones, incluyendo, pero no limitado a, cáncer de mama metastásico, cáncer de

próstata, mieloma múltiple, melanoma, leucemia mieloide aguda, metástasis de cerebro, neurofibromatosis, tumores estromales gastrointestinales, artritis reumatoide, o esclerosis múltiple.

5 Tal y como se usa en la presente memoria, el término “inhibidor dual de Fms/Flt-3” se refiere a un compuesto que inhibe ambas proteínas quinasas Fms y Flt-3, es decir, un compuesto que tiene una CI_{50} de menos de 500 nm, menos de 100 nM, menos de 50 nM, menos de 20 nM, menos de 10 nM, menos de 5 nM, o menos de 1 nM como se determina en un ensayo de actividad quinasa Fms aceptado generalmente y que tiene una CI_{50} de menos de 500 nm, menos de 100 nM, menos de 50 nM, menos de 20 nM, menos de 10 nM, menos de 5 nM, o menos de 1 nM como se determina en un ensayo de actividad quinasa Flt-3 aceptado generalmente comparable, en el que la actividad es aproximadamente equipotente en cada uno. Los compuestos se consideran aproximadamente equipotentes si la relación de CI_{50} para la actividad quinasa Flt-3 dividida por la CI_{50} para la actividad quinasa Fms está en el intervalo de 20 a 0,05, también 10 a 0,1, también 5 a 0,2. Dichos compuestos son efectivos en el tratamiento de una enfermedad o afección que es bien una o ambas de una enfermedad o afección mediada por proteína quinasa Fms y mediada por proteína quinasa Flt-3. Dichos compuestos son preferiblemente, pero no necesariamente, selectivos respecto a otras proteínas quinasas, es decir, cuando se compara con otra proteína quinasa, la CI_{50} para la otra quinasa dividida por la CI_{50} para la quinasa Fms es >20, también >30, también >40, también >50, también >60, también >70, también >80, también >90, también >100. Preferiblemente, los compuestos son selectivos respecto a otras proteínas quinasas incluyendo, pero no limitado a, CSK, quinasa del receptor de insulina, AMPK, PDGFR o VEGFR. Aunque se entiende que un inhibidor dual de Fms/Flt-3 puede usarse para tratar cualquier enfermedad o afección mediada por proteína quinasa Fms, la inhibición dual de Fms y Flt-3 proporciona efectos beneficiosos en el tratamiento de determinadas enfermedades o afecciones, incluyendo, pero no limitado a, leucemia mieloide aguda.

25 Tal y como se usa en la presente memoria, el término “inhibidor selectivo de Fms” se refiere a un compuesto que inhibe selectivamente la quinasa Fms respecto a la quinasa Kit, es decir, un compuesto que tiene una CI_{50} de menos de 500 nm, menos de 100 nM, menos de 50 nM, menos de 20 nM, menos de 10 nM, menos de 5 nM, o menos de 1 nM como se determina en un ensayo de actividad quinasa Fms aceptado generalmente y cuando se determina en un ensayo de actividad quinasa Kit aceptado generalmente comparable tendrá una relación de CI_{50} para la quinasa Kit dividida por la CI_{50} para la quinasa Fms de >20, también >30, también >40, también >50, también >60, también >70, también >80, también >90, también >100. Dichos compuestos son efectivos en el tratamiento de una enfermedad o afección que está mediada por la proteína quinasa Fms, sin afectar la proteína quinasa Kit. Dichos compuestos son preferiblemente, pero no necesariamente, selectivos respecto a otras proteínas quinasas, es decir, cuando se compara con otra proteína quinasa, la CI_{50} para la otra quinasa dividida por la CI_{50} para la quinasa Fms es >20, también >30, también >40, también >50, también >60, también >70, también >80, también >90, también >100. Preferiblemente, los compuestos son selectivos respecto a otras proteínas quinasas incluyendo, pero no limitado a, CSK, quinasa del receptor de insulina, AMPK, PDGFR o VEGFR. Aunque se entiende que un inhibidor selectivo de Fms puede usarse para tratar cualquier enfermedad o afección mediada por proteína quinasa Fms, la selectividad para Fms proporciona efectos beneficiosos en el tratamiento de determinadas enfermedades o afecciones, incluyendo, pero no limitado a, artritis reumatoide, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, osteoartritis, nefritis, nefropatía diabética, o hipertrofia renal.

40 Tal y como se usa en la presente memoria, el término “barrera hematoencefálica” se refiere a la barrera física en el sistema circulatorio que previene la entrada de muchas sustancias, incluyendo determinados fármacos que son moléculas pequeñas, en el sistema nervioso central (SNC). Los fármacos que se pretende que interaccionen con dianas moleculares en el SNC deben cruzar la barrera hematoencefálica para alcanzar sus dianas pretendidas. A la inversa, los agentes que actúan periféricamente no deben cruzar la barrera hematoencefálica de manera que se evitan cualesquiera efectos secundarios relacionados con el SNC. La capacidad de un compuesto de penetrar la barrera hematoencefálica se expresa como la permeabilidad de la barrera hematoencefálica o la relación de las concentraciones en estado estacionario del compuesto en el cerebro y en la sangre. La permeabilidad experimental de la barrera hematoencefálica puede medirse por métodos *in vivo*. Pueden emplearse varios métodos para medir la fracción de compuesto transportado desde la sangre al tejido cerebral, incluyendo reparto cerebro sangre, perfusión cerebral, índice de captación cerebral, y microdiálisis intracerebral. Sin embargo, estos métodos *in vivo* son laboriosos y con naturaleza de bajo rendimiento. En la práctica, se usan frecuentemente métodos computacionales *in silico* para predecir la permeabilidad de la barrera hematoencefálica antes de la confirmación *in vivo*. La mayor parte de los modelos de barrera hematoencefálica que se han construido hasta ahora se basan en la asunción de que la mayoría de los compuestos son transportados a través de la barrera hematoencefálica por difusión pasiva. De todas las propiedades físico-químicas, el área de superficie polar (PSA) muestra la mejor correlación con la permeabilidad de la barrera hematoencefálica para compuestos que difunden pasivamente. La evidencia empírica sugiere que los compuestos que tienen un área de superficie polar de 100 o mayor tienen típicamente una baja probabilidad de cruzar la barrera hematoencefálica. El área de superficie polar se calcula fácilmente a partir de la estructura del compuesto usando un algoritmo publicado (Ertl et al., J. Med. Chem. 2000, 43:3714-3717). Aunque se entiende que un inhibidor selectivo de Fms puede usarse para tratar cualquier enfermedad o afección mediada por proteína quinasa Fms, los compuestos que cruzan efectivamente la barrera hematoencefálica proporcionan efectos beneficiosos en el tratamiento de determinadas enfermedades o afecciones, incluyendo, pero no limitado a, esclerosis múltiple, glioblastoma, enfermedad de Alzheimer, y enfermedad de Parkinson, mientras los compuestos

que no cruzan efectivamente la barrera hematoencefálica proporcionan efectos beneficiosos en el tratamiento de determinadas enfermedades o afecciones, incluyendo, pero no limitado a, artritis reumatoide, osteoartritis, aterosclerosis, lupus eritematoso sistémico, glomerulonefritis, nefritis intersticial, nefritis lúpica, necrosis tubular, nefropatía diabética, o hipertrofia renal.

5 Tal y como se usa en la presente memoria, el término “forma sólida” se refiere a una preparación sólida (es decir, una preparación que no es gas ni líquido) de un compuesto farmacéuticamente activo que es adecuado para administración a un sujeto animal pretendido para propósitos terapéuticos. La forma sólida incluye cualquier complejo, tal como una sal, co-cristal o un complejo amorfo, así como cualquier polimorfo del compuesto. La forma
10 sólida puede ser sustancialmente cristalina, semi-cristalina o sustancialmente amorfa. La forma sólida puede administrarse directamente o usarse en la preparación de una composición adecuada que tiene propiedades farmacéuticas mejoradas. Por ejemplo, la forma sólida puede usarse en una formulación que comprende al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término material “sustancialmente cristalino” engloba material que tiene más de aproximadamente 90% de cristalinidad; y material “cristalino” engloba material que tiene más de
15 aproximadamente 98% de cristalinidad.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término material “sustancialmente amorfo” engloba material que tiene no más de aproximadamente 10% de cristalinidad; y material “amorfo” engloba material que tiene no más de aproximadamente 2% de cristalinidad.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término material “semi-cristalino” engloba material que es mayor de
20 10% de cristalinidad, pero no mayor de 90% de cristalinidad; preferiblemente material “semi-cristalino” engloba material que es mayor de 20% de cristalinidad, pero no mayor de 80% de cristalinidad. En un aspecto de la presente invención, puede prepararse una mezcla de formas sólidas de un compuesto, por ejemplo, una mezcla de formas sólidas amorfa y cristalina, por ejemplo, para proporcionar una forma sólida “semi-cristalina”. Dicha forma sólida “semi-cristalina” puede prepararse por métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, mezclando una forma sólida
25 amorfa con una forma sólida cristalina en la relación deseada. En algunos casos, un compuesto mezclado con formas ácidas o básicas forma un complejo amorfo; puede prepararse un sólido semi-cristalino empleando una cantidad de componente de compuesto en exceso de la estequiometría del compuesto y ácido o base en el complejo amorfo, resultando de esta manera en una cantidad del complejo amorfo que se basa en la estequiometría de éste, con compuesto en exceso en una forma cristalina. La cantidad de compuesto en exceso usada en la preparación del
30 complejo puede ajustarse para proporcionar la relación deseada de complejo amorfo a compuesto cristalino en la mezcla resultante de formas sólidas. Por ejemplo, cuando el complejo amorfo de ácido o base y compuesto tiene una estequiometría 1:1, la preparación de dicho complejo con una relación molar 2:1 de compuesto a ácido o base resultará en una forma sólida de 50% complejo amorfo y 50% compuesto cristalino. Dicha mezcla de formas sólidas puede ser beneficiosa como un producto de fármaco, por ejemplo, proporcionando un componente amorfo que tiene propiedades biofarmacéuticas mejoradas junto con el componente cristalino. El componente amorfo será más fácilmente biodisponible mientras que el componente cristalino tendrá una biodisponibilidad retardada. Dicha mezcla puede proporcionar tanto exposición rápida como prolongada al compuesto activo.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término “complejo” se refiere a una combinación de un compuesto farmacéuticamente activo y una especie molecular adicional que forma o produce una especie química nueva en
40 una forma sólida. En algunos casos, el complejo puede ser una sal, es decir, en el que la especie molecular adicional proporciona un contraión de ácido/base a un grupo de ácido/base del compuesto resultando en una interacción ácido:base que forma una sal típica. Aunque dichas formas de sal son típicamente sustancialmente cristalinas, también pueden ser parcialmente cristalinas, sustancialmente amorfas, o formas amorfas. En algunos casos, la especie molecular adicional, en combinación con el compuesto farmacéuticamente activo, forma un co-cristal no de sal, es decir, el compuesto y la especie molecular no interaccionan mediante una interacción ácido:base
45 típica, sino que todavía forman una estructura sustancialmente cristalina. También pueden formarse co-cristales a partir de una sal del compuesto y una especie molecular adicional. En algunos casos, el complejo es un complejo sustancialmente amorfo, que puede contener interacciones ácido:base semejantes a sal que no forman cristales de sal típicos, sino que forman en su lugar un sólido sustancialmente amorfo, es decir, un sólido cuyo patrón de difracción de rayos X en polvo no presenta picos nítidos (por ejemplo, presenta un halo amorfo).
50

Tal y como se usa en la presente memoria, el término “estequiometría” se refiere a la relación molar de dos o más reactivos que se combinan para formar un complejo, por ejemplo, la relación molar de ácido o base a compuesto que forma un complejo amorfo. Por ejemplo, una mezcla 1:1 de ácido o base con compuesto (es decir, 1 mol de ácido o base por mol de compuesto) que resulta en una forma sólida amorfa tiene una estequiometría 1:1.

55 Tal y como se usa en la presente memoria, el término “composición” se refiere a una preparación farmacéutica adecuada para administración a un sujeto pretendido para propósitos terapéuticos que contiene al menos un

compuesto farmacéuticamente activo, incluyendo cualquier forma sólida de éste. La composición puede incluir al menos un componente farmacéuticamente aceptable para proporcionar una formulación mejorada del compuesto, tal como un vehículo o excipiente adecuado.

5 Tal y como se usa en la presente memoria, el término “sujeto” se refiere a un organismo vivo que se trata con compuestos como se describe en la presente memoria, incluyendo, pero no limitado a, cualquier mamífero, tal como un ser humano, otros primates, animales deportivos, animales con interés comercial tal como ganado, animales de granja tales como caballos, o mascotas tales como perros y gatos.

10 Tal y como se usa en la presente memoria, el término “propiedades biofarmacéuticas” se refiere a la acción farmacocinética de un compuesto o complejo de la presente invención, incluyendo la disolución, absorción y distribución del compuesto después de la administración a un sujeto. Como tales, determinadas formas sólidas de compuestos de la invención, tales como complejos amorfos de compuestos de la invención, se pretenden para proporcionar una disolución y absorción mejoradas del compuesto activo, que se refleja típicamente en C_{max} mejorada (es decir, la concentración máxima conseguida en el plasma después de la administración del fármaco) y AUC mejorada (es decir, área bajo la curva de concentración plasmática de fármaco frente a tiempo después de la administración del fármaco).

El término “farmacéuticamente aceptable” indica que el material indicado no tiene propiedades que causarían que un médico razonablemente prudente evitara la administración del material a un paciente, teniendo en consideración la enfermedad o afecciones que se van a tratar y la ruta de administración respectiva. Por ejemplo, se requiere comúnmente que dicho material sea esencialmente estéril, por ejemplo, para inyectables.

20 Determinados compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas, así como formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas. “Hidrato” se refiere a un complejo formado por combinación de moléculas de agua con moléculas o iones del soluto. “Solvato” se refiere a un complejo formado por combinación de moléculas de disolvente con moléculas o iones del soluto. El disolvente puede ser un compuesto orgánico, un compuesto inorgánico, o una mezcla de ambos. Se pretende que solvato incluya hidrato. Algunos ejemplos de disolventes incluyen, pero no están limitados a, metanol, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, y agua. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas y están englobadas en el alcance de la presente invención. Determinados compuestos de la presente invención pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados por la presente invención y se pretende que estén en el alcance de la presente invención.

30 En el presente contexto, el término “terapéuticamente efectivo” o “cantidad efectiva” indica que los materiales o cantidad de material es efectiva para prevenir, aliviar o mejorar uno o más síntomas de una enfermedad o afección médica, y/o para prolongar la supervivencia del sujeto que se está tratando.

35 En el presente contexto, los términos “sinérgicamente efectivo” o “efecto sinérgico” indican que dos o más compuestos que son terapéuticamente efectivos, cuando se usan en combinación, proporcionan efectos terapéuticos mejorados mayores que el efecto aditivo que se esperaría sobre la base del efecto de cada compuesto usado por sí mismo.

40 Mediante “ensayar” se quiere decir la creación de condiciones experimentales y la recogida de datos respecto a un resultado particular de las condiciones experimentales. Por ejemplo, las enzimas pueden ensayarse sobre la base de su capacidad de actuar sobre un sustrato detectable. Un compuesto puede ensayarse sobre la base de su capacidad de unirse a una molécula o moléculas diana particulares.

45 Tal y como se usa en la presente memoria, el término “que modula” o “modula” se refiere a un efecto de alterar una actividad biológica, especialmente una actividad biológica asociada con una biomolécula particular tal como una proteína quinasa. Por ejemplo, un inhibidor de una biomolécula particular modula la actividad de esa biomolécula, por ejemplo, una enzima, disminuyendo la actividad de la biomolécula, tal como una enzima. Dicha actividad se indica típicamente en términos de una concentración inhibidora (CI_{50}) del compuesto para un inhibidor respecto a, por ejemplo, una enzima.

50 En el contexto del uso, ensayo, o cribado de compuestos que son o pueden ser moduladores, el término “poner en contacto” significa que el o los compuestos se fuerzan a estar en proximidad suficiente a una molécula particular, complejo, célula, tejido, organismo, u otro material especificado de manera que pueden ocurrir interacciones de unión potenciales y/o reacciones químicas entre el compuesto y otro material especificado.

“Dolor” o una “afección de dolor” puede ser dolor agudo y/o crónico, incluyendo, sin limitación, aracnoiditis; artritis (por ejemplo, osteoartritis, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, gota); dolor de espalda (por ejemplo, ciática,

rotura de disco, espondilolistesis, radiculopatía); dolor de quemadura; dolor de cáncer; dismenorrea; cefaleas (por ejemplo, migraña, cefalea en racimos, cefaleas por tensión); dolor de cabeza y facial (por ejemplo, neuralgia craneana, neuralgia del trigémino); hiperalgesia; hiperpatía; dolor inflamatorio (por ejemplo, dolor asociado con síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, cistitis, dolor de infección bacteriana, fúngica o viral); formación de tejido queloide o cicatricial; dolor de parto o alumbramiento; dolor muscular (por ejemplo, como resultado de polimiositis, dermatomiositis, miositis por cuerpos de inclusión, daño por estrés repetitivo (por ejemplo, calambre del escritor, síndrome del túnel carpiano, tendinitis, tenosinovitis)); síndromes de dolor miofascial (por ejemplo, cortos, fibromialgia); dolor neuropático (por ejemplo, neuropatía diabética, causalgia, neuropatía por atrapamiento, avulsión del plexo braquial, neuralgia occipital, gota, síndrome de distrofia refleja simpática, dolor por extremidad fantasma o post-amputación, neuralgia postherpética, síndrome de dolor central, o dolor nervioso que resulta de trauma (por ejemplo, daño nervioso), enfermedad (por ejemplo, diabetes, esclerosis múltiple, síndrome de Guillan-Barre, miastenia grave, enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, o tratamiento de cáncer); dolor asociado con trastornos de la piel (por ejemplo, herpes zóster, herpes simple, tumores de la piel, quistes, neurofibromatosis); lesiones deportivas (por ejemplo, cortes, esguinces, distensiones, magulladuras, dislocaciones, fracturas, médula espinal, cabeza); estenosis espinal; dolor quirúrgico; alodinia táctil; trastornos temporomandibulares; enfermedad o daño vascular (por ejemplo, vasculitis, enfermedad de arterias coronarias, daño por reperfusión (por ejemplo, después de isquemia, ictus, o infarto de miocardio)); otro dolor de órgano o tejido específico (por ejemplo, dolor ocular, dolor corneal, dolor óseo, dolor de corazón, dolor visceral (por ejemplo, riñón, vesícula biliar, gastrointestinal), dolor articular, dolor dental, hipersensibilidad pélvica, dolor pélvico, cólico nefrítico, incontinencia urinaria); otro dolor asociado a enfermedad (por ejemplo, anemia falciforme, SIDA, herpes zóster, psoriasis, endometriosis, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), silicosis, sarcoidosis pulmonar, esofagitis, pirosis, trastorno de reflujo gastroesofágico, úlceras de estómago y duodenales, dispepsia funcional, enfermedad de resorción ósea, osteoporosis, malaria cerebral, meningitis bacteriana); o dolor debido a rechazo de injerto frente a huésped o rechazos de aloinjertos.

Dianas quinasa e indicaciones

Las proteínas quinasas juegan papeles clave en la propagación de señales bioquímicas en diversas rutas biológicas. Se han descrito más de 500 quinasas, y quinasas específicas se han implicado en un rango amplio de enfermedades o afecciones (es decir, indicaciones), incluyendo, por ejemplo, sin limitación, cáncer, enfermedad cardiovascular, enfermedad inflamatoria, enfermedad neurológica, y otras enfermedades. Como tales, las quinasas representan puntos de control importantes para intervención terapéutica con moléculas pequeñas. Las proteínas quinasas diana específicas, es decir, quinasa Fms y quinasa Kit, contempladas por la presente invención están descritas en la técnica, incluyendo, sin limitación, como se describe en la Solicitud de Patente US. Número de serie 11/473.347 (véase también, la publicación PCT WO2007002433), así como lo siguiente:

Fms: la quinasa diana Fms (es decir, sarcoma felino de McDonough) es un miembro de la familia de genes aislada originalmente de la cepa Susan McDonough de virus de sarcoma felino. Fms es una tirosina quinasa transmembrana de 108,0 kDa codificada por el cromosoma 5q33.2-q33.3 (símbolo: CSF1R). La estructura del receptor transmembrana Fms comprende dos dominios semejantes a Ig, un dominio semejante a IgC2, dos dominios semejantes a Ig adicionales, un dominio TM, y el dominio TK.

Fms es el receptor para el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF), y es crucial para el crecimiento y diferenciación del linaje monocito-macrófago. Después de la unión de M-CSF al dominio extracelular de Fms, el receptor dimeriza y trans-autofosforila residuos de tirosina citoplásmicos.

M-CSF, descrito en primer lugar por Robinson y colaboradores (Blood. 1969, 33:396-9), es una citoquina que controla la producción, diferenciación, y función de los macrófagos. M-CSF estimula la diferenciación de células progenitoras a monocitos maduros, y prolonga la supervivencia de los monocitos. Además, M-CSF aumenta la citotoxicidad, producción de superóxido, fagocitosis, quimiotaxis, y producción de citoquina secundaria de factores adicionales en monocitos y macrófagos. Los ejemplos de dichos factores adicionales incluyen factor estimulante de las colonias de granulocitos (G-CSF), interleuquina-6 (IL-6), e interleuquina-8 (IL-8). M-CSF estimula la hematopoyesis, promueve la diferenciación y proliferación de células progenitoras de osteoclastos, y tiene efectos importantes en el metabolismo de lípidos. Además, M-CSF es importante en el embarazo. Fisiológicamente, grandes cantidades de M-CSF se producen en la placenta, y se cree que M-CSF juega un papel esencial en la diferenciación de trofoblastos (Motoyoshi, Int J Hematol. 1998, 67:109-22). Los niveles séricos elevados de M-CSF en el embarazo temprano pueden participar en los mecanismos inmunológicos responsables del mantenimiento del embarazo (Flanagan y Lader, Curr Opin Hematol. 1998, 5:181-5).

La expresión y/o activación aberrante de Fms se ha implicado en leucemia mieloide aguda, AML (Ridge et al, Proc. Nat. Acad. Sci., 1990, 87:1377-1380). Se cree que las mutaciones en el codón 301 dan lugar a transformación neoplásica por independencia de ligando y actividad tirosina quinasa constitutiva del receptor. El residuo de tirosina en el codón 969 se ha mostrado que está implicado en una actividad reguladora negativa, que se interrumpe por

sustituciones de aminoácidos. De acuerdo con esto, las mutaciones en Fms son lo más prevalentes (20%) en leucemia mielomonocítica crónica y AML tipo M4 (23%), ambas de las cuales se caracterizan por diferenciación monocítica.

Una afección relacionada con AML es leucemia mieloide crónica (CML). Durante la crisis de blastos mieloides (BC) de CML, ocurren anomalías cromosómicas adicionales no aleatorias en más del 80% de los pacientes. Sin embargo, se ha reportado que estos cambios citogenéticos preceden los signos clínicos de CML-BC varios meses a años lo que sugiere que otros eventos biológicos pueden participar en el proceso de múltiples etapas de la transformación aguda de CML. La producción autocrina de factores de crecimiento se ha mostrado que ocurre en varias malignidades hematológicas y particularmente en AML. Specchia et al [Br J Haematol. 1992 mar; 80(3):310-6] han demostrado que el gen de IL-1 beta se expresa en casi todos los casos de CML en crisis de blastos mieloides, y que una alta proporción de casos mostró expresión constitutiva del gen de M-CSF. Muchos de los mismos pacientes en el estudio de Specchia et al demostraron la co-expresión simultánea de Fms. Después de la exposición de células leucémicas a forbol miristato acetato (PMA), la liberación de proteína M-CSF se documentó en tres de cinco pacientes estudiados; sin embargo, no se detectó interleuquina-3 (IL-3) significativa, factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) o factor estimulante de las colonias de granulocitos (G-CSF), en esos pacientes. Esto demuestra que existen patrones diferentes de secreción de factores de crecimiento en AML y CML, y que probablemente estén implicados distintos eventos moleculares en el control de la proliferación leucémica.

La observación de que la producción de M-CSF, el factor de crecimiento principal de macrófagos, está incrementada en tejidos durante la inflamación (Le Meur et al, J. Leukocyte Biology. 2002; 72:530-537) proporciona un papel para Fms en determinadas enfermedades. Por ejemplo, COPD se caracteriza por una limitación en el flujo de aire que no es totalmente reversible. La limitación en el flujo de aire es habitualmente progresiva y está asociada con una respuesta inflamatoria anormal de los pulmones a partículas o gases nocivos. La inflamación crónica de COPD se observa a través de las vías aéreas, parenquima, y vasculatura pulmonar. La población de células inflamatorias consiste en neutrófilos, macrófagos, y linfocitos T, junto con eosinófilos en algunos pacientes. Se postula que los macrófagos juegan un papel de organización en la inflamación de COPD mediante la liberación de mediadores tales como TNF- α , IL-8 y LTB₄, que son capaces de dañar las estructuras pulmonares y/o sostener la inflamación neutrofílica.

Además, la señalización M-CSF/fms es crítica para la formación de osteoclastos y supervivencia de precursores de osteoclastos. Por ejemplo, la pérdida de estrógeno en la menopausia resulta en M-CSF incrementado y así número de osteoclastos y resorción ósea incrementados que da lugar a riesgo de fractura incrementado y osteoporosis. De acuerdo con esto, el bloqueo de esta señal es una diana para la inhibición de la resorción ósea (Teitelbaum, Science. 2000; 289:1504; Rohan, Science. 2000; 289:1508).

La aterosclerosis, una enfermedad inflamatoria de las paredes de los vasos, está asociada con morbilidad y mortalidad significativa. Un efecto para la inhibición de Fms en el tratamiento y prevención de la aterosclerosis, depende de varias observaciones (Libby, Nature. 2002; 420:868-874). En primer lugar, los monocitos residentes en la íntima arterial incrementan la expresión de receptores secuestradores e internalizan lipoproteínas modificadas. Los macrófagos cargados con lípidos resultantes se desarrollan en células espumosas características de la lesión aterosclerótica. Los macrófagos en el ateroma secretan citoquinas y factores de crecimiento implicados en la progresión de la lesión. Adicionalmente, los macrófagos se replican en la íntima. A través de Fms, M-CSF activa la transición de monocito a macrófago cargado con lípidos y aumenta la expresión de receptor A secuestrador. De hecho, las placas ateroscleróticas sobreexpresan M-CSF que es crítico para la progresión aterosclerótica. Se ha encontrado que los ratones deficientes en M-CSF experimentan una aterosclerosis menos severa que los ratones con M-CSF normal (Rajavashisth, et. al., J. Clin. Invest. 1998; 101:2702-2710; Qiao, et. al., Am. J. Path. 1997; 150:1687-1699). De acuerdo con esto, los inhibidores de Fms interrumpen la señalización de M-CSF, comprometiendo la progresión de monocito a célula espumosa de macrófago, supervivencia y replicación de macrófagos, y señalización de citoquinas que participa en la progresión de la lesión.

El papel de M-CSF y Fms en enfisema parece implicar la regulación del metabolismo de elastina a través del control de metaloproteínas de matriz. M-CSF tiene un papel en la modulación de la acumulación y función de los macrófagos alveolares (AM) in vivo (Shibata et al, Blood 2001, 98: p. 2845-2852). Los ratones osteoporóticos (Op/Op) no tienen M-CSF detectable y muestran reducciones específicas de tejido variables en los números de macrófagos. De acuerdo con esto, se estableció la hipótesis de que los AM estarían disminuidos en número y tendrían una función alterada en ratones Op/Op debido a la ausencia de M-CSF. Shibata et al encontraron que los macrófagos pulmonares identificados en secciones de pulmón estaban disminuidos en número en ratones Op/Op de 20 días de edad, pero no en ratones Op/Op mayores de 4 meses comparado con descubrimientos en controles de camada con edad equivalente. Los números de AM recuperados por lavado broncoalveolar (BAL) también estaban reducidos en ratones Op/Op jóvenes pero no adultos comparado con controles. De forma importante, los AM de ratones Op/Op liberan espontáneamente niveles mayores de metaloproteinasas de matriz (MMP) que los AM de controles. Consistente con una liberación incrementada de MMP, los ratones Op/Op tienen una deposición de

elastina anormal y desarrollan espontáneamente enfisema en ausencia de evidencia molecular o celular de inflamación pulmonar. De acuerdo con esto, la modulación de la actividad metaloelastasa en macrófagos por M-CSF puede controlar la degradación de fibras de elastina en los pulmones o vasos sanguíneos.

5 Las células cancerosas metastásicas causan la destrucción del hueso, con fractura, dolor, deformación, e hipercalcemia asociadas, debido a la producción de factores osteoclastogénicos incluyendo M-CSF por las células tumorales (Clohisy et al, Clin. Orthop. 2000, 373: 104-14). La unión de M-CSF al producto Fms estimula la formación de osteoclastos y actividad osteolítica (Kodama et al, J. Exp. Med. 1991, 173: 269-72; Feng et al, Endocrinology 2002, 143: 4868-74). De acuerdo con esto, la inhibición de la actividad de los osteoclastos al nivel de Fms ofrece una diana convincente para la mejora de las metástasis óseas. Fms también es una diana para la mejora de cáncer de mama metastásico (Lawicki et al., Clin Chim Acta. 2006, sep, 371(1-2):112-6; Wyckoff et al., Cancer Res. 2007, mar. 15, 67(6):2649-56).

15 La nefritis es inflamación de los riñones. Puede estar causada por ejemplo por una infección bacteriana de los riñones o exposición a una toxina. Sin embargo, la nefritis se desarrolla más comúnmente a partir de una reacción inmune anormal, que puede ocurrir, por ejemplo, cuando un anticuerpo ataca bien el riñón en sí mismo o un antígeno unido a las células renales, o cuando un complejo antígeno-anticuerpo formado en otro lugar en el cuerpo se une a las células en el riñón. Algunos tipos de nefritis implican la infiltración de tejidos renales por células sanguíneas blancas y depósitos de anticuerpos. En otros tipos de nefritis, la inflamación puede consistir en la inflamación o cicatrización de tejido sin células sanguíneas blancas o anticuerpos. Además, la nefritis puede ocurrir en cualquier lugar de los riñones. Respecto a los glomérulos, el daño progresivo a los glomérulos causa una disminución en la producción de orina y la acumulación de productos de desecho metabólico en la sangre. Cuando el daño en los glomérulos es grave, las células inflamatorias y las células de los glomérulos dañadas se acumulan, comprimiendo los capilares en el glomérulo e interfiriendo con la filtración. Puede desarrollarse cicatrización, alterando la función renal y reduciendo la producción de orina. En algunos casos, pueden formarse microtrombos en los vasos sanguíneos pequeños, disminuyendo adicionalmente la función renal. Menos comúnmente, la nefritis implica a los tejidos tubulointersticiales; dicha inflamación se denomina nefritis tubulointersticial. Cuando la inflamación daña los túbulos y los tejidos tubulointersticiales, los riñones pueden ser incapaces de concentrar la orina, eliminar (excretar) productos de desecho metabólico del cuerpo, o equilibrar la excreción de sodio y otros electrolitos, tales como potasio. Cuando los túbulos y tejidos tubulointersticiales están dañados, frecuentemente se desarrolla fallo renal. De acuerdo con esto, la inhibición de Fms ofrece una diana para la intervención terapéutica en nefritis debido a la modulación de la respuesta inflamatoria que comprende la etiología de la enfermedad.

35 La nefritis lúpica, es decir, implicación renal en el lupus eritematoso sistémico (SLE), es una manifestación común de la enfermedad con un mal pronóstico. Al menos tres mecanismos potencialmente inmuno-patogénicos superpuestos para la nefritis lúpica están apoyados por datos experimentales. En primer lugar, complejos inmunes circulantes que consisten principalmente en ADN y anti-ADN se depositan en el riñón. La activación del complemento y quimiotaxis de neutrófilos resultantes dan lugar a un proceso inflamatorio local. En segundo lugar, la formación in situ de complejos de antígeno y anticuerpo puede dar lugar de manera similar a la activación del complemento y daño mediado por leucocitos. En tercer lugar, los anticuerpos frente a dianas celulares específicas pueden producir daño renal. Se observa un mecanismo adicional en pacientes con SLE con el síndrome del anticuerpo antifosfolípido. La trombosis glomerular puede resultar de la hipercoagulabilidad que acompaña a los anticuerpos dirigidos frente a complejos de fosfolípido-proteína cargados negativamente (por ejemplo, VDRL falso positivo biológico, anticuerpos anticardiolipina, y anticoagulante de lupus). La nefritis lúpica mesangial está acompañada por descubrimientos de diagnóstico normales o con un grado suave de proteinuria, pero típicamente ausencia de hipertensión o sedimento urinario anormal. La glomerulonefritis lúpica proliferativa focal y difusa está asociada frecuentemente con un peor pronóstico para la supervivencia renal y puede estar acompañada de síndrome nefrótico, hipertensión significativa y sedimento de orina anormal. La nefritis lúpica membranosa se presenta frecuentemente con proteinuria, de grado moderado a alto, pero habitualmente sedimento urinario normal en ausencia de hipertensión. La nefropatía lúpica mesangial está asociada generalmente con un pronóstico excelente, mientras la nefropatía lúpica proliferativa, especialmente la variante difusa, se caracteriza frecuentemente por hipertensión, sedimentos de células rojas y deterioro significativo de la función renal. El síndrome nefrótico en ausencia de hipertensión, sedimento urinario activo o hipocomplementemia significativa sugiere la variante membranosa de nefropatía lúpica. La nefropatía membranosa está asociada generalmente con un buen pronóstico y conservación relativa de la función renal. Sin embargo, en presencia de proteinuria en intervalo nefrótico persistente, la nefropatía lúpica membranosa puede, de hecho, dar lugar a pérdida de la función renal y enfermedad renal de estadio terminal (ESRD). De acuerdo con esto, la inhibición de Fms ofrece una diana para la intervención terapéutica en lupus debido a la modulación de la respuesta inflamatoria que comprende la etiología de la enfermedad.

60 La acumulación de macrófagos es una característica prominente en muchas formas de glomerulonefritis. La proliferación local de macrófagos en el riñón se ha descrito en glomerulonefritis humana y experimental y puede tener un papel importante en el aumento de la respuesta inflamatoria. Isbel et al (Nephrol Dial Transplant 2001, 16: 1638-1647) examinaron la relación entre la proliferación local de macrófagos y la expresión renal de M-CSF. Se encontró que la expresión glomerular y tubulointersticial de M-CSF estaba regulada al alza en glomerulonefritis

humana, siendo lo más prominente en las formas proliferativas de la enfermedad. Debido a que esto se correlaciona con la proliferación local de macrófagos, sugiere que la producción renal de M-CSF incrementada juega un papel importante en la regulación de la proliferación local de macrófagos en la glomerulonefritis humana. En un modelo de inflamación renal (UUO-obstrucción uretérica unilateral) el tratamiento con anticuerpo anti-Fms redujo la acumulación de macrófagos (Le Meur et. al., J Leukocyte Biology, 2002, 72: 530-537). De acuerdo con esto, la inhibición de Fms ofrece una diana para la intervención terapéutica en glomerulonefritis.

La resistencia a insulina y la obesidad son características distintivas de la diabetes tipo II y existe una fuerte correlación entre la resistencia a insulina y la acumulación de grasa visceral abdominal (Bjorntrop, Diabetes Metab. Res. Rev., 1999, 15: 427-441). La evidencia actual indica que los macrófagos que se acumulan en el tejido adiposo liberan TNF- α y otros factores que causan cambios en los adipocitos (hipertrofia, lipólisis, sensibilidad a insulina reducida) y también estimulan la resistencia a insulina en los tejidos circundantes. Por lo tanto, la acumulación de macrófagos en la diabetes tipo 2 es importante para la progresión de la enfermedad. De acuerdo con esto, la inhibición de Fms tiene potencial para prevenir el desarrollo de la resistencia a insulina e hiperglucemia.

De forma similar, la observación de que la producción de M-CSF, el factor de crecimiento principal de macrófagos, está incrementada en tejidos durante la inflamación resalta un papel para Fms en enfermedades, tales como por ejemplo enfermedades inflamatorias. Más particularmente, debido a que se encuentran niveles elevados de M-CSF en el estado de enfermedad, la modulación de la actividad de Fms puede mejorar la enfermedad asociada con niveles incrementados de M-CSF.

Un inhibidor de Fms puede ser útil en el tratamiento de indicaciones inflamatorias y autoinmunes, incluyendo, pero no limitado a, artritis reumatoide, osteoartritis, artritis psoriásica, psoriasis, dermatitis, espondilitis anquilosante, polimiositis, dermatomiositis, esclerosis sistémica, artritis juvenil idiopática, polimialgia reumática, enfermedad de Sjogren, histiocitosis de células de Langerhan (LCH), enfermedad de Still, síndrome inflamatorio del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, lupus eritematoso sistémico (SLE), rechazo de trasplante, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema, enfermedad de Kawasaki, síndrome hemofagocítico (síndrome de activación de macrófagos), reticulohistiocitosis multicéntrica, y aterosclerosis; trastornos metabólicos, incluyendo, pero no limitado a, diabetes tipo I, diabetes tipo II, resistencia a insulina, hiperglucemia, obesidad, y lipólisis; trastornos de estructura ósea, mineralización y formación y resorción ósea, incluyendo, pero no limitado a, osteoporosis, osteodistrofia, riesgo de fractura incrementado, enfermedad de Paget, hipercalcemia, osteolisis mediada por infección (por ejemplo, osteomielitis), y osteolisis peri-protésica o mediada por restos de desgaste; enfermedades renales y genitourinarias, incluyendo, pero no limitado a, endometriosis, nefritis (por ejemplo, glomerulonefritis, nefritis intersticial, nefritis lúpica), necrosis tubular, complicaciones renales asociadas con diabetes (por ejemplo, nefropatía diabética), e hipertrofia renal; trastornos del sistema nervioso central, incluyendo, pero no limitado a, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), miastenia grave, polineuropatía desmielinizante crónica, otros trastornos desmielinizantes, ictus, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson; dolor inflamatorio y crónico, incluyendo, pero no limitado a, dolor óseo; malignidades, incluyendo, pero no limitado a, mieloma múltiple, leucemia mieloide aguda (AML), leucemia mieloide crónica (CML), cáncer de pulmón, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, neuroblastoma, sarcoma, osteosarcoma, tumor de células gigantes del hueso, tumor de células gigantes de la vaina tendinosa (TGCT), sinovitis vilonodular pigmentada (PVNS), angiogénesis tumoral, melanoma, glioblastoma multiforme, glioma, otros tumores del sistema nervioso central, metástasis de tumores a otros tejidos, y otras enfermedades mieloproliferativas crónicas tales como mielofibrosis; vasculitis, incluyendo pero no limitado a enfermedad vascular de colágeno, poliarteritis nodosa, enfermedad de Behcet, sarcoidosis, fiebre mediterránea familiar, vasculitis de Churg-Strauss, arteritis temporal, arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu; indicaciones oftálmicas, incluyendo pero no limitado a uveítis, escleritis, retinitis, degeneración macular relacionada con la edad, neovascularización coroidal, retinopatía diabética; trastornos hereditarios, incluyendo pero no limitado a querubismo, neurofibromatosis; indicaciones de enfermedades infecciosas, incluyendo pero no limitado a infecciones asociadas con virus de la inmunodeficiencia humana, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, anaplasmosis granulocítica humana; trastornos del almacenamiento lisosomal, incluyendo pero no limitado a enfermedad de Gaucher, enfermedad de Fabry, enfermedad de Niemann-Pick; indicaciones gastrointestinales, incluyendo pero no limitado a cirrosis hepática; indicaciones pulmonares, incluyendo pero no limitado a fibrosis pulmonar, daño pulmonar agudo (por ejemplo, inducido por ventilador, inducido por humo o toxinas); e indicaciones quirúrgicas, incluyendo pero no limitado a cirugía bypass (cardiopulmonar), cirugía vascular, e injertos vasculares.

Kit: la quinasa diana Kit (es decir, oncogén viral del sarcoma felino Hardy-Zuckerman 4) es una tirosina quinasa transmembrana de 109,9 kDa codificada por el cromosoma 4q12 (símbolo: KIT). Las proteínas tirosinas quinasas del receptor (RPTK) regulan cascadas de transducción de la señal claves que controlan el crecimiento y proliferación celulares. El receptor del factor de células madre (SCF) Kit es una RPTK transmembrana de tipo III que incluye cinco dominios de inmunoglobulina (IG) extracelulares, un único dominio transmembrana, y un dominio de quinasa citoplásmico dividido separado por un segmento de inserto de quinasa. Kit juega un papel importante en el desarrollo de los melanocitos, mastocitos, células germinales, y hematopoyéticas.

El factor de células madre (SCF) es una proteína codificada por el locus S1, y también se ha denominado ligando kit (KL) y factor de crecimiento de mastocitos (MGF), sobre la base de las propiedades biológicas usadas para identificarlo (revisado en Tsujimura, *Pathol Int* 1996, 46:933-938; Loveland, et al., *J. Endocrinol* 1997, 153:337-344; Vliagoftis, et al., *Clin Immunol* 1997, 100:435-440; Broudy, *Blood* 1997, 90:1345-1364; Pignon, *Hematol Cell Ther* 1997, 39:114-116; y Lyman, et al., *Blood* 1998, 91:1101-1134.). En la presente memoria, la abreviatura SCF se refiere al ligando para Kit.

SCF se sintetiza como una proteína transmembrana con un peso molecular de 220 ó 248 Dalton, dependiendo del corte y empalme alternativo del ARNm para codificar el exón 6. La proteína mayor puede escindirse proteolíticamente para formar una proteína glicosilada soluble que se dimeriza de forma no covalente. Tanto las formas solubles como unidas a membrana de SCF pueden unirse a y activar Kit. Por ejemplo, en la piel, SCF se expresa predominantemente por fibroblastos, queratinocitos, y células endoteliales, que modulan la actividad de los melanocitos y mastocitos que expresan Kit. En el hueso, las células estromales de la médula expresan SCF y regulan la hematopoyesis de las células madre que expresan Kit. En el tracto gastrointestinal, las células epiteliales intestinales expresan SCF y afectan las células intersticiales de linfocitos Cajal e intraepiteliales. En los testículos, las células de sertoli y células de granulosa expresan SCF que regula la espermatogénesis por interacción con Kit en células germinales.

Según OMIM, la señalización desde Kit es esencial para el crecimiento de las células germinales primordiales tanto in vivo como in vitro. Muchos efectores aguas abajo de la ruta de señalización de KIT se han identificado en otros tipos celulares, pero se desconoce cómo estas moléculas controlan la supervivencia y proliferación de células germinales primordiales. La determinación de los efectores de KIT que actúan en las células germinales primordiales se ha dificultado por la ausencia de métodos efectivos para manipular fácilmente la expresión génica en estas células. De Miguel et al. (2002) superaron este problema ensayando la eficacia de la transferencia génica mediada por retrovirus para manipular la expresión génica en células germinales de mamíferos. Encontraron que las células germinales primordiales pueden infectarse con éxito con una variedad de tipos de retrovirus. Usaron este método para demostrar un papel importante del AKT1 en la regulación del crecimiento de las células germinales primordiales (OMIM MIM Número: [164920](#): 17 de abr., 2006).

La expresión y/o activación aberrante de Kit se ha implicado en una variedad de estados patológicos. Por ejemplo, la evidencia para una contribución de Kit para la patología neoplásica incluye su asociación con leucemias y tumores de mastocitos, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer testicular, y algunos cánceres del tracto gastrointestinal y sistema nervioso central. Además, Kit se ha implicado en jugar un papel en la carcinogénesis en los sarcomas del tracto genital femenino de origen neuroectodérmico, y neoplasia de células de Schwann asociada con neurofibromatosis. Se encontró que los mastocitos están implicados en la modificación del microentorno tumoral y el aumento del crecimiento tumoral (Yang et al., *J Clin Invest.* 2003, 112:1851-1861; Viskochil, *J Clin Invest.* 2003, 112:1791-1793). Los inhibidores de Kit también pueden usarse para tomar como diana el melanoma (Smalley et al., *Histol Histopathol.* 2009, mayo, 24(5):643-50), tumores estromales gastrointestinales (Demetri, G D, *Semin Oncol.* 2001, oct., 28(5 Supl 17):19-26), neurofibromatosis (Yang et al., *Cell*, 2008, 31 de oct., 135(3):437-48), y esclerosis múltiple (Secor et al., *J Exp Med.* 2000, 6 de mar., 191(5):813-22).

Un inhibidor de Kit puede ser útil en el tratamiento de malignidades, incluyendo, pero no limitado a, tumores de mastocitos, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cáncer testicular, cáncer pancreático, cáncer de mama, carcinoma de células de merkel, carcinomas del tracto genital femenino, sarcomas de origen neuroectodérmico, carcinoma colorrectal, carcinoma in situ, tumores estromales gastrointestinales (GIST), angiogénesis tumoral, glioblastoma, astrocitoma, neuroblastoma, neurofibromatosis (incluyendo neoplasia de células de Schwann asociada con neurofibromatosis), leucemia mielocítica aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielógena crónica, mastocitosis, melanoma, y tumores de mastocitos caninos; enfermedad cardiovascular, incluyendo pero no limitado a aterosclerosis, cardiomiopatía, fallo cardíaco, hipertensión arterial pulmonar, y fibrosis pulmonar; indicaciones inflamatorias y autoinmunes, incluyendo, pero no limitado a, alergia, anafilaxis, asma, artritis reumatoide, rinitis alérgica, esclerosis múltiple, síndrome inflamatorio del intestino, rechazo de trasplante, hipereosinofilia, urticaria y dermatitis; indicaciones gastrointestinales, incluyendo pero no limitado a enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD), esofagitis, y úlceras del tracto gastrointestinal; indicaciones oftálmicas, incluyendo pero no limitado a uveítis y retinitis; e indicaciones neurológicas, incluyendo pero no limitado a migraña.

Flt3: la quinasa diana Flt3 (es decir, tirosina quinasa 3 semejante a Fms) es una tirosina quinasa transmembrana de 112,8 kDa codificada por el cromosoma 13q12 (símbolo: FLT3). Según OMIM, Rosnet et al. (*Genomics* 1991, 9: 380-385) aislaron un nuevo miembro de la clase 3 de receptores discutido anteriormente. Demostraron que este gen de la familia tirosina quinasa, denominado FLT3, tiene fuertes similitudes de secuencia con otros miembros del grupo. Las células madre linfohematopoyéticas sirven como un reservorio para virtualmente todas las células sanguíneas, pero representan sólo aproximadamente el 0,01% de las células de la médula humana o murina. La capacidad de aislar y expandir esta población tiene aplicaciones clínicas en trasplantes de médula ósea para cáncer y enfermedades genéticas. Small et al. (*Proc. Nat. Acad. Sci.* 1994, 91: 459-463) clonaron el ADNc para la tirosina

- quinasa 1 de células madre, el homólogo humano de Flk2/Flt3 murino, a partir de una biblioteca enriquecida en células madre hematopoyéticas CD34+. El ADNc codificaba una proteína de 993 aminoácidos con un 85% de identidad y 92% de similitud al homólogo murino. STK1, que es idéntico a FLT3, es un miembro del tipo III de la familia de tirosina quinasa de receptor que incluye KIT, FMS, y receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas. La expresión de STK1 en la sangre y médula humanas está restringida a células CD34+, una población altamente enriquecida por células madre/progenitoras. Los oligonucleótidos antisentido dirigidos frente a secuencias de STK1 inhibieron la formación de colonias hematopoyéticas, lo más fuertemente en cultivos a largo plazo de médula ósea. Los datos sugirieron que STK1 puede funcionar como un receptor de factor de crecimiento en las células madre y/o progenitoras hematopoyéticas (OMIM MIM Número: [136351](#): 03/03/2005).
- 5
- 10 Levis et al., afirman que mutaciones de duplicación en tándem internas (ITD) de la tirosina quinasa de receptor FLT3 se han encontrado en 20% a 30% de pacientes con leucemia mieloide aguda (AML). Estas mutaciones activan constitutivamente el receptor y parece que están asociadas con un mal pronóstico. En su estudio, se realizaron ensayos citotóxicos de respuesta a la dosis con AG1295, un inhibidor de tirosina quinasa activo frente a FLT3, en blastos primarios de pacientes con AML, y encontraron que AG1295 era específicamente citotóxico para los blastos de AML que albergaban mutaciones FLT3/ITD. Sugieren que estas mutaciones contribuyen al proceso leucémico y que el receptor FLT3 representa una diana terapéutica en AML (Levis et al., Blood 2001, 98:885-887). Un inhibidor de Flt3 puede ser útil en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico, leucemia linfoblástica aguda.
- 15

Ensayos de actividad quinasa

- 20 Pueden utilizarse varios ensayos diferentes para actividad quinasa para ensayar moduladores activos y/o determinar la especificidad de un modulador para una quinasa particular o grupo de quinasas. Además de los ensayos mencionados en los Ejemplos siguientes, un experto en la técnica puede identificar fácilmente otros ensayos que pueden utilizarse y puede modificar un ensayo para una aplicación particular. Por ejemplo, numerosos artículos que se refieren a quinasas describen ensayos que pueden usarse.
- 25 Los ensayos alternativos adicionales pueden emplear determinaciones de unión. Por ejemplo, esta clase de ensayos pueden ponerse en formato bien en formato de transferencia de energía de resonancia de fluorescencia (FRET), o usando un formato AlphaScreen (ensayo homogéneo de proximidad luminiscente amplificado) variando los reactivos donante y aceptor que están unidos a estreptavidina o el anticuerpo específico de fósforo.

Técnicas sintéticas orgánicas

- 30 Existe un amplio rango de técnicas sintéticas orgánicas en la técnica para facilitar la construcción de moduladores potenciales. Muchos de estos métodos sintéticos orgánicos se describen con detalle en fuentes de referencia estándar utilizadas por los expertos en la técnica. Un ejemplo de dicha referencia es March, 1994, Advanced Organic Chemistry; Reactions, Mechanisms and Structure, Nueva York, McGraw Hill. Así, las técnicas útiles para sintetizar un modulador potencial de la función quinasa están disponibles fácilmente para los expertos en la técnica de la síntesis química orgánica.
- 35

Formas o derivados de compuestos alternativos

- Los compuestos contemplados en la presente memoria se describen con referencia tanto a fórmulas genéricas como compuestos específicos. Además, los compuestos de la invención pueden existir en varias formas o derivados diferentes, todos en el alcance de la presente invención. Las formas o derivados alternativos, incluyen, por ejemplo,
- 40 (a) profármacos, y metabolitos activos (b) tautómeros, isómeros (incluyendo estereoisómeros y regioisómeros), y mezclas racémicas (c) sales farmacéuticamente aceptables y (d) formas sólidas, incluyendo diferentes formas de cristal, sólidos polimórficos o amorfos, incluyendo hidratos y solvatos de éstos, y otras formas.

(a) Profármacos y metabolitos

- Además de las presentes fórmulas y compuestos descritos en la presente memoria, también se describen profármacos (generalmente profármacos farmacéuticamente aceptables), derivados metabólicos activos (metabolitos activos), y sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 45

- Los profármacos son compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de éstos que, cuando se metabolizan bajo condiciones fisiológicas o cuando se convierten por solvolisis, rinden el compuesto activo deseado. Los profármacos incluyen, sin limitación, ésteres, amidas, carbamatos, carbonatos, ureidos, solvatos, o hidratos del compuesto activo.
- 50 Típicamente, el profármaco es inactivo, o menos activo que el compuesto activo, pero puede proporcionar una o más propiedades ventajosas de manejo, administración, y/o metabólicas. Por ejemplo, algunos profármacos son ésteres del compuesto activo; durante la metabolización, el grupo éster se escinde para rendir el fármaco activo. Los

ésteres incluyen, por ejemplo, ésteres de un grupo ácido carboxílico, o derivados S-acilo o O-acilo de grupos tiol, alcohol, o fenol. En este contexto, un ejemplo común es un éster alquilo de un ácido carboxílico. Los profármacos también pueden incluir variantes en las que un grupo -NH del compuesto ha experimentado acilación, tal como la posición 7 de anillo pirrolo[2,3-d]pirimidina o la posición 1 del anillo 1H-pirrolo[2,3-b]piridina de compuestos como se describe en la presente memoria, en la que la escisión del grupo acilo proporciona el grupo -NH libre del fármaco activo. Algunos profármacos se activan enzimáticamente para rendir el compuesto activo, o un compuesto puede experimentar una reacción química adicional para rendir el compuesto activo. Los profármacos pueden proceder de forma profármaco a forma activa en una única etapa o pueden tener una o más formas intermedias que pueden en sí mismas tener actividad o pueden ser inactivas.

Como se describe en *The Practice of Medicinal Chemistry*, Cap. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001), los profármacos pueden dividirse conceptualmente en dos categorías no exclusivas, profármacos bioprecusores y profármacos vehiculares. Generalmente, los profármacos bioprecusores son compuestos que son inactivos o tienen una actividad baja comparados con el compuesto fármaco activo correspondiente, que contienen uno o más grupos protectores y se convierten en una forma activa por metabolismo o solvolisis. Tanto la forma de fármaco activo como cualesquiera productos metabólicos liberados deben tener una toxicidad aceptablemente baja. Típicamente, la formación de compuesto fármaco activo implica un proceso o reacción metabólica que es de uno de los tipos siguientes:

Reacciones oxidativas: las reacciones oxidativas se ejemplifican sin limitación por reacciones tales como oxidación de funcionalidades alcohol, carbonilo, y ácido, hidroxilación de carbonos alifáticos, hidroxilación de átomos de carbono alicíclicos, oxidación de átomos de carbono aromáticos, oxidación de dobles enlaces carbono-carbono, oxidación de grupos funcionales que contienen nitrógeno, oxidación de silicio, fósforo, arsénico, y azufre, N-desalquilación oxidativa, O- y S-desalquilación oxidativa, desaminación oxidativa, así como otras reacciones oxidativas.

Reacciones reductoras: las reacciones reductoras se ejemplifican sin limitación por reacciones tales como reducción de funcionalidades carbonilo, reducción de funcionalidades alcohol y enlaces dobles carbono-carbono, reducción de grupos funcionales que contienen nitrógeno, y otras reacciones de reducción.

Reacciones sin cambio en el estado de oxidación: las reacciones sin cambio en el estado de oxidación se ejemplifican sin limitación a reacciones tales como hidrólisis de ésteres y éteres, escisión hidrolítica de enlaces sencillos carbono-nitrógeno, escisión hidrolítica de heterociclos no aromáticos, hidratación y deshidratación en múltiples enlaces, nuevas uniones atómicas que resultan de reacciones de deshidratación, deshalogenación hidrolítica, eliminación de molécula de haluro de hidrógeno, y otras de dichas reacciones.

Los profármacos vehiculares son compuestos fármacos que contienen un resto de transporte, por ejemplo, que mejora la captación y/o administración localizada a un sitio(s) de acción. De forma deseable, para dicho profármaco vehicular, la unión entre el resto de fármaco y el resto de transporte es un enlace covalente, el profármaco es inactivo o menos activo que el compuesto fármaco, el profármaco y cualquier resto de transporte de liberación son aceptablemente no tóxicos. Para los profármacos en los que el resto de transporte se pretende que aumente la captación, típicamente la liberación del resto de transporte debe ser rápida. En otros casos, es deseable utilizar un resto que proporcione una liberación lenta, por ejemplo, determinados polímeros u otros restos, tales como ciclodextrinas. (Véase, por ejemplo, Cheng et al., Publ. Patente U.S. No. 20040077595, Solic. No. 10/656.838.) Dichos profármacos vehiculares son frecuentemente ventajosos para fármacos administrados oralmente. En algunos casos, el resto de transporte proporciona la administración dirigida del fármaco, por ejemplo, el fármaco puede conjugarse con un anticuerpo o fragmento de anticuerpo. Los profármacos vehiculares pueden, por ejemplo, usarse para mejorar una o más de las propiedades siguientes: lipofilicidad incrementada, duración incrementada de los efectos farmacológicos, especificidad de sitio incrementada, toxicidad y reacciones adversas disminuidas, y/o mejora en la formulación del fármaco (por ejemplo, estabilidad, solubilidad en agua, supresión de una propiedad organoléptica o físico-química no deseada). Por ejemplo, la lipofilicidad puede incrementarse por esterificación de grupos hidroxilo con ácidos carboxílicos lipofílicos, o de grupos ácido carboxílico con alcoholes, por ejemplo, alcoholes alifáticos. Wermuth, *supra*.

Los metabolitos, por ejemplo, metabolitos activos, se superponen con los profármacos como se ha descrito anteriormente, por ejemplo, profármacos bioprecusores. Así, dichos metabolitos son compuestos farmacológicamente activos o compuestos que se metabolizan adicionalmente a compuestos farmacológicamente activos que son derivados que resultan de procesos metabólicos en el cuerpo de un sujeto. De éstos, los metabolitos activos son dichos compuestos derivados farmacológicamente activos. Para los profármacos, el compuesto profármaco es generalmente inactivo o tiene una actividad menor que el producto metabólico. Para los metabolitos activos, el compuesto parental puede ser bien un compuesto activo o puede ser un profármaco inactivo. Por ejemplo, en algunos compuestos, uno o más grupos alcoxi pueden metabolizarse a grupos hidroxilo mientras retienen actividad farmacológica y/o los grupos carboxilo pueden esterificarse, por ejemplo, glucuronidación. En algunos casos, puede haber más de un metabolito, en el que uno o unos metabolitos intermedios se metabolizan

adicionalmente para proporcionar un metabolito activo. Por ejemplo, en algunos casos, un compuesto derivado que resulta de glucuronidación metabólica puede ser inactivo o tener baja actividad, y puede metabolizarse adicionalmente para proporcionar un metabolito activo.

5 Los metabolitos de un compuesto pueden identificarse usando técnicas rutinarias conocidas en la técnica, y sus actividades determinarse usando ensayos tales como los descritos en la presente memoria. Véase, por ejemplo, Bertolini et al., 1997, *J. Med. Chem.*, 40:2011-2016; Shan et al., 1997, *J Pharm Sci* 86(7):756-757; Bagshawe, 1995, *Drug Dev. Res.*, 34:220-230; Wermuth, *supra*.

(b) Tautómeros, estereoisómeros, y regioisómeros

10 Se entiende que algunos compuestos pueden presentar tautomerismo. En dichos casos, las fórmulas proporcionadas en la presente memoria representan expresamente sólo una de las formas tautoméricas posibles. Por lo tanto, se entiende que se pretende que las fórmulas proporcionadas en la presente memoria representan cualquier forma tautomérica de los compuestos representados y no deben limitarse meramente a la forma tautomérica específica representada por los dibujos de las fórmulas.

15 Asimismo, algunos de los compuestos según la presente invención pueden existir como estereoisómeros, es decir, tienen la misma conectividad atómica de átomos unidos covalentemente, pero se diferencian en la orientación espacial de los átomos. Por ejemplo, los compuestos pueden ser estereoisómeros ópticos, que contienen uno o más centros quirales, y por lo tanto, pueden existir en dos o más formas estereoisoméricas (por ejemplo, enantiómeros o diastereómeros). Así, dichos compuestos pueden estar presentes como estereoisómeros únicos (es decir, carecen esencialmente de otros estereoisómeros), racematos, y/o mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros. Como otro
20 ejemplo, los estereoisómeros incluyen isómeros geométricos, tal como orientación *cis* o *trans* de sustituyentes en carbonos adyacentes de un doble enlace. Todos dichos estereoisómeros únicos, racematos y mezclas de éstos se pretende que estén en el alcance de la presente invención. A no ser que se especifique lo contrario, todas dichas formas estereoisoméricas están incluidas en las fórmulas proporcionadas en la presente memoria.

25 En algunas realizaciones, un compuesto quiral de la presente invención está en una forma que contiene al menos 80% de un único isómero (60% exceso enantiomérico ("e.e.") o exceso diastereomérico ("d.e."), o al menos 85% (70% e.e. o d.e.), 90% (80% e.e. o d.e.), 95% (90% e.e. o d.e.), 97,5% (95% e.e. o d.e.), o 99% (98% e.e. o d.e.). Como entienden generalmente los expertos en la técnica, un compuesto ópticamente puro que tiene un centro quiral es uno que consiste esencialmente en uno de los dos posibles enantiómeros (es decir, es enantioméricamente puro), y un compuesto ópticamente puro que tiene más de un centro quiral es uno que es tanto
30 diastereoméricamente puro como enantioméricamente puro. En algunas realizaciones, el compuesto está presente en forma ópticamente pura, preparándose y/o aislándose dicha forma ópticamente pura por métodos conocidos en la técnica (por ejemplo, por técnicas de recristalización, técnicas sintéticas quirales (incluyendo síntesis a partir de materiales de partida ópticamente puros), y separación cromatográfica usando una columna quiral.

(c) Sales farmacéuticamente aceptables

35 A no ser que se especifique lo contrario, la especificación de un compuesto en la presente memoria incluye sales farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto. Así, los compuestos descritos en la presente memoria pueden estar en la forma de sales farmacéuticamente aceptables, o pueden formularse como sales farmacéuticamente aceptables. Las formas de sal farmacéuticamente aceptable contempladas incluyen, sin limitación, mono, bis, tris, tetraquis, y así sucesivamente. Las sales farmacéuticamente aceptables no son tóxicas en las cantidades y
40 concentraciones a las que se administran. La preparación de dichas sales puede facilitar el uso farmacológico mediante la alteración de las características físicas de un compuesto sin evitar que ejerza su efecto fisiológico. Las alteraciones útiles en las propiedades físicas incluyen la disminución del punto de fusión para facilitar la administración transmucosal y el incremento de la solubilidad para facilitar la administración de concentraciones mayores del fármaco. Un compuesto de la invención puede poseer grupos suficientemente ácidos, suficientemente
45 básicos, o ambos grupos funcionales, y de acuerdo con esto puede reaccionar con cualquiera de un número de bases inorgánicas u orgánicas, y ácidos inorgánicos y orgánicos, para formar una sal farmacéuticamente aceptable.

Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido tales como aquellas que contienen cloruro, bromuro, yoduro, hidrocloreto, acetato, fenilacetato, acrilato, ascorbato, aspartato, benzoato, 2-
50 fenoxibenzoato, 2-acetoxibenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, metilbenzoato, bicarbonato, butino-1,4 dioato, hexino-1,6-dioato, caproato, caprilato, clorobenzoato, cinamato, citrato, decanoato, formato, fumarato, glicolato, gluconato, glucarato, glucuronato, glucosa-6-fosfato, glutamato, heptanoato, hexanoato, isetonato, isobutirato, gamma-hidroxiisobutirato, fenilbutirato, lactato, malato, maleato, hidroximaleato, metilmaleato, malonato, mandelato, nicotinato, nitrato, isonicotinato, octanoato, oleato, oxalato, pamoato, fosfato, monohidrógenofosfato, dihidrógenofosfato, ortofosfato, metafosfato, pirofosfato, 2-fosfoglicerato, 3-fosfoglicerato,
55 ftalato, propionato, fenilpropionato, propiolato, piruvato, quinato, salicilato, 4-aminosalicilato, sebacato, estearato,

5 suberato, succinato, sulfato, piro sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, sulfamato, sulfonato, bencenosulfonato (es decir, besilato), etanosulfonato (es decir, esilato), etano-1,2-disulfonato, 2-hidroxietanosulfonato (es decir, isetionato), metanosulfonato (es decir, mesilato), naftalen-1-sulfonato, naftalen-2-sulfonato (es decir, napsilato), propanosulfonato, *p*-toluenosulfonato (es decir, tosilato), xilenosulfonatos, ciclohexilsulfamato, tartrato, y trifluoroacetato. Estas sales de adición a ácido farmacéuticamente aceptables pueden prepararse usando el ácido apropiado correspondiente.

10 Cuando están presentes grupos funcionales ácidos, tales como ácido carboxílico o fenol, las sales farmacéuticamente aceptables también incluyen sales de adición básicas tales como aquellas que contienen benzatina, cloroprocaína, colina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, *t*-butilamina, dicitohexilamina, etilendiamina, *N,N'*-dibenciletildiamina, meglumina, hidroxietilpirrolidina, piperidina, morfolina, piperazina, procaína, aluminio, calcio, cobre, hierro, litio, magnesio, manganeso, potasio, sodio, cinc, amoniaco, y mono-, di-, o tri-alkilaminas (por ejemplo, dietilamina), o sales derivadas de aminoácidos tales como L-histidina, L-glicina, L-lisina, y L-arginina. Por ejemplo, véase *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 19^a ed., Mack Publishing Co., Easton, Pa., Vol. 2, p. 1457, 1995. Estas sales de adición a base farmacéuticamente aceptables pueden prepararse usando la base apropiada correspondiente.

15 Las sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse por técnicas estándar. Por ejemplo, la forma de base libre de un compuesto puede disolverse en un disolvente adecuado, tal como una disolución acuosa o acuosa-alcohol que contiene el ácido apropiado y después aislarse evaporando la disolución. En otro ejemplo, una sal puede prepararse haciendo reaccionar la base y ácido libre en un disolvente orgánico. Si el compuesto particular es un ácido, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse por cualquier método adecuado, por ejemplo, tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica apropiada.

(d) Otras formas de compuesto

25 En el caso de agentes que son sólidos, se entiende por los expertos en la técnica que los compuestos y sales pueden existir en diferentes formas de cristal o polimórficas, o pueden formularse como co-cristales, o pueden estar en una forma amorfa, o pueden ser cualquier combinación de éstos (por ejemplo, parcialmente cristalina, parcialmente amorfa, o mezclas de polimorfos) todos los cuales se pretende que estén en el alcance de la presente invención y fórmulas especificadas. Mientras las sales se forman por adición de ácido/base, es decir, una base libre o ácido libre del compuesto de interés forma una reacción ácido/base con una base de adición o ácido de adición correspondiente, respectivamente, resultando en una interacción de carga iónica, los co-cristales son una especie química nueva que se forma entre compuestos neutros, resultando en el compuesto y una especie molecular adicional en la misma estructura de cristal.

30 En algunos casos, los compuestos de la invención forman complejos con un ácido o una base, incluyendo sales de adición a base tales como amoniaco, dietilamina, etanolamina, etilendiamina, dietanolamina, *t*-butilamina, piperazina, meglumina; sales de adición a ácido, tales como acetato, acetilsalicilato, besilato, camsilato, citrato, formato, fumarato, glutarato, hidrocloreto, maleato, mesilato, nitrato, oxalato, fosfato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato y tosilato; y aminoácidos tales como alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glutamina, ácido glutámico, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina. Combinando el compuesto de la invención con el ácido o base, se forma preferiblemente un complejo amorfo en lugar de un material cristalino tal como una sal o co-cristal típico. En algunos casos, la forma amorfa del complejo se facilita por procesamiento adicional, tal como por secado por pulverización, métodos mecanoquímicos tales como compactación con rodillo, o irradiación con microondas del compuesto parental mezclado con el ácido o base. Dichos métodos también pueden incluir la adición de sistemas de polímeros iónicos y/o no iónicos, incluyendo, pero no limitado a, copolímero de hidroxipropil metil celulosa acetato succinato (HPMCAS) y ácido metacrílico (por ejemplo, Eudragit® L100-55), que estabiliza adicionalmente la naturaleza amorfa del complejo. Dichos complejos amorfos proporcionan varias ventajas. Por ejemplo, la disminución de la temperatura de fusión respecto a la base libre facilita el procesamiento adicional, tal como extrusión por fusión en caliente, para mejorar más las propiedades biofarmacéuticas del compuesto. También, el complejo amorfo es fácilmente friable, lo que proporciona compresión mejorada para la carga del sólido en forma de cápsula o comprimido.

45 Adicionalmente, se pretende que las fórmulas abarquen formas hidratadas o solvatadas, así como no hidratadas o no solvatadas de las estructuras identificadas. Por ejemplo, los compuestos indicados incluyen tanto formas hidratadas como no hidratadas. Otros ejemplos de solvatos incluyen las estructuras en combinación con un disolvente adecuado, tal como isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético, o etanolamina.

Formulaciones y administración

55 Los métodos y compuestos se usarán típicamente en terapia para sujetos humanos. Sin embargo, también pueden usarse para tratar indicaciones similares o idénticas en otros sujetos animales. Los compuestos descritos en la presente memoria pueden administrarse por diferentes rutas, incluyendo inyección (es decir, parenteral, incluyendo

intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, e intramuscular), oral, transdérmica, transmucosal, rectal, o inhalante. Dichas formas de dosificación deben permitir que el compuesto alcance las células diana. Otros factores son muy conocidos en la técnica, e incluyen consideraciones tales como toxicidad y formas de dosificación que retardan al compuesto o composición de ejercer sus efectos. Las técnicas y formulaciones pueden encontrarse generalmente en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21^a edición, Lippincott, Williams and Wilkins, Filadelfia, Pa., 2005.

En algunas realizaciones, las composiciones comprenderán vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como rellenos, aglutinantes, disgregantes, deslizantes, lubricantes, agentes formadores de complejos, solubilizantes, y tensioactivos, que pueden elegirse para facilitar la administración del compuesto por una ruta particular. Los ejemplos de vehículos incluyen carbonato de calcio, fosfato de calcio, varios azúcares tales como lactosa, glucosa, o sacarosa, tipos de almidón, derivados de celulosa, gelatina, lípidos, liposomas, nanopartículas, y semejantes. Los vehículos también incluyen líquidos fisiológicamente compatibles como disolventes o para suspensiones, incluyendo, por ejemplo, disoluciones estériles de agua para inyección (WFI), disolución salina, disolución de dextrosa, disolución de Hank, disolución de Ringer, aceites vegetales, aceites minerales, aceites animales, polietilén glicoles, parafina líquida, y semejantes. Los excipientes también pueden incluir, por ejemplo, dióxido de silicio coloidal, gel de sílice, talco, silicato de magnesio, silicato de calcio, aluminosilicato de sodio, trisilicato de magnesio, celulosa en polvo, celulosa macrocristalina, carboximetil celulosa, carboximetilcelulosa de sodio entrecruzada, benzoato de sodio, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, ácido esteárico, estearato de aluminio, estearato de calcio, estearato de magnesio, estearato de cinc, estearil fumarato de sodio, siloide, stearrowet C, óxido de magnesio, almidón, glicolato sódico de almidón, monoestearato de glicerilo, dibehenato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, aceite vegetal hidrogenado, aceite de semilla de algodón hidrogenado, aceite mineral, aceite de semilla de ricino, polietilén glicol (por ejemplo, PEG 4000-8000), polioxietilén glicol, poloxámeros, povidona, crospovidona, croscarmelosa de sodio, ácido algínico, caseína, copolímero ácido metacrílico divinilbenceno, docusato de sodio, ciclodextrinas (por ejemplo, 2-hidroxi-propil-.delta.-ciclodextrina), polisorbatos (por ejemplo, polisorbato 80), cetrimida, TPGS (d-alfa-tocoferil polietilén glicol 1000 succinato), lauril sulfato de magnesio, lauril sulfato de sodio, éteres de polietilén glicol, éster de di-ácido graso de polietilén glicoles, o un éster de ácido graso polioxialquilen sorbitán (por ejemplo, éster de polioxietilén sorbitán Tween®), ésteres de ácido graso polioxietilén sorbitán, éster de ácido graso sorbitán, por ejemplo, un éster de ácido graso sorbitán a partir de un ácido graso tal como ácido oleico, esteárico o palmítico, manitol, xilitol, sorbitol, maltosa, lactosa, lactosa monohidrato o lactosa secada por pulverización, sacarosa, fructosa, fosfato de calcio, fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico, sulfato de calcio, dextratos, dextrano, dextrina, dextrosa, acetato de celulosa, maltodextrina, simeticona, polidextrose, quitosán, gelatina, HPMC (hidroxipropil metil celulosa), HPC (hidroxipropil celulosa), hidroxietil celulosa, y semejantes.

En algunas realizaciones, puede usarse la administración oral. Las preparaciones farmacéuticas para uso oral pueden formularse en formas de dosificación oral convencional tales como cápsulas, comprimidos, y preparaciones líquidas tales como jarabes, elixires, y gotas concentradas. Los compuestos descritos en la presente memoria pueden combinarse con excipientes sólidos, opcionalmente moliendo una mezcla resultante, y procesando la mezcla de gránulos, después añadir auxiliares adecuados, si se desea, para obtener, por ejemplo, comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas duras, cápsulas blandas, disoluciones (por ejemplo, disoluciones acuosas, alcohólicas, o aceitosas) y semejantes. Los excipientes adecuados son, en particular, rellenos tales como azúcares, incluyendo lactosa, glucosa, sacarosa, manitol, o sorbitol; preparaciones de celulosa, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de tragacanto, metil celulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, carboximetilcelulosa de sodio (CMC), y/o polivinilpirrolidona (PVP: povidona); excipientes aceitosos, incluyendo aceites vegetales y animales, tales como aceite de girasol, aceite de oliva, o aceite de hígado de bacalao. Las formulaciones de dosificación oral también pueden contener agentes disgregantes, tales como la polivinilpirrolidona entrecruzada, agar, o ácido algínico, o una sal de éste tal como alginato de sodio; un lubricante, tal como talco o estearato de magnesio; un plastificante, tal como glicerol o sorbitol; un edulcorante tal como sacarosa, fructosa, lactosa, o aspartamo; un agente saporífero natural o artificial, tal como menta, aceite de gaulteria, o sabor a cereza; o tintes o pigmentos, que pueden usarse para la identificación o caracterización de diferentes dosis o combinaciones. También se proporcionan núcleos de grageas con recubrimientos adecuados. Para este propósito, pueden usarse disoluciones de azúcar concentradas, que pueden contener opcionalmente, por ejemplo, goma arábiga, talco, poli-vinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilén glicol, y/o dióxido de titanio, disoluciones de laca, y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes.

Las preparaciones farmacéuticas que pueden usarse oralmente incluyen cápsulas de ajuste a presión hechas de gelatina ("gelcaps"), así como cápsulas blandas selladas hechas de gelatina, y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de ajuste a presión pueden contener los ingredientes activos en mezcla con relleno tal como lactosa, aglutinantes tales como almidones, y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los compuestos activos pueden disolverse o suspenderse en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida, o polietilén glicoles líquidos.

En algunas realizaciones, puede usarse la inyección (administración parenteral), por ejemplo, intramuscular, intravenosa, intraperitoneal, y/o subcutánea. Los compuestos descritos en la presente memoria para inyección pueden formularse en disoluciones líquidas estériles, preferiblemente en tampones o disoluciones fisiológicamente compatibles, tales como disolución salina, disolución de Hank, o disolución de Ringer. También pueden prepararse dispersiones en disoluciones no acuosas, tales como glicerol, propilén glicol, etanol, polietilén glicoles líquidos, triacetina, y aceites vegetales. Las disoluciones también pueden contener un conservante, tal como metilparabeno, propilparabeno, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal, y semejantes. Además, los compuestos pueden formularse en forma sólida, incluyendo, por ejemplo, formas liofilizadas, y redisolverse o suspenderse antes del uso.

En algunas realizaciones, puede usarse la administración transmucosal, tópica o transdérmica. En dichas formulaciones de compuestos descritos en la presente memoria, se usan penetrantes apropiados para la barrera que se quiere permear. Dichos penetrantes son conocidos generalmente en la técnica e incluyen, por ejemplo, para administración transmucosal, derivados de sales biliares y ácido fusídico. Además, pueden usarse detergentes para facilitar la permeación. La administración transmucosal, por ejemplo, puede ser a través de pulverizadores nasales o supositorios (rectal o vaginal). Las composiciones de compuestos descritos en la presente memoria para administración tópica pueden formularse como aceites, cremas, lociones, pomadas, y semejantes mediante la elección de vehículos apropiados conocidos en la técnica. Los vehículos adecuados incluyen aceites vegetales o minerales, petrolato blanco (parafina blanda blanca), grasa o aceites de cadena ramificada, grasas animales y alcohol de alto peso molecular (mayor de C₁₂). En algunas realizaciones, los vehículos se seleccionan de manera que el ingrediente activo es soluble. También pueden incluirse emulsionantes, estabilizantes, humectantes y antioxidantes, así como agentes que imparten color o fragancia, si se desea. Las cremas para aplicación tópica se formulan preferiblemente a partir de una mezcla de aceite mineral, cera de abeja auto-emulsionante y agua y en dicha mezcla se mezcla el ingrediente activo, disuelto en una pequeña cantidad de disolvente (por ejemplo, un aceite). Adicionalmente, la administración por medios transdérmicos puede comprender un parche o vendaje transdérmico tal como un apósito impregnado con un ingrediente activo y opcionalmente uno o más vehículos o diluyentes conocidos en la técnica. Para administrarse en la forma de un sistema de administración transdérmico, la administración de dosificación será continua en lugar de intermitente a lo largo del régimen de dosificación.

En algunas realizaciones, los compuestos se administran como inhalantes. Los compuestos descritos en la presente memoria pueden formularse como polvo seco o una disolución, suspensión, o aerosol adecuado. Los polvos y disoluciones pueden formularse con aditivos adecuados conocidos en la técnica. Por ejemplo, los polvos pueden incluir una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón, y las disoluciones pueden comprender propilén glicol, agua estéril, etanol, cloruro de sodio y otros aditivos, tales como sales de ácido, álcali y tampón. Dichas disoluciones o suspensiones pueden administrarse mediante inhalación mediante un pulverizador, bomba, atomizador, o nebulizador, y semejantes. Los compuestos descritos en la presente memoria también pueden usarse en combinación con otras terapias inhaladas, por ejemplo corticosteroides tales como propionato de fluticasona, dipropionato de beclometasona, acetónido de triamcinolona, budesónido, y furoato de mometasona; agonistas beta tales como albuterol, salmeterol, y formoterol; agentes anticolinérgicos tales como bromuro de ipratropio o tiotropio; vasodiladores tales como treprostinal e iloprost; enzimas tales como ADNasa; proteínas terapéuticas; anticuerpos inmunoglobulina; un oligonucleótido, tal como un ADN o ARN mono o bicatenario, ARNs; antibióticos tales como tobramicina; antagonistas del receptor muscarínico; antagonistas de leucotrieno; antagonistas de citoquina; inhibidores de proteasa; cromolin sodio; nedocril sodio; y cromoglicato de sodio.

Las cantidades de varios compuestos a administrar pueden determinarse por procedimientos estándar teniendo en cuenta factores tales como la actividad del compuesto (*in vitro*, por ejemplo, la CI₅₀ del compuesto frente a la diana, o actividad *in vivo* en modelos de eficacia en animales), resultados farmacocinéticos en modelos animales (por ejemplo, vida media biológica o biodisponibilidad), la edad, tamaño, y peso del sujeto, y el trastorno asociado con el sujeto. La importancia de éstos y otros factores es muy conocida para los expertos en la técnica. Generalmente, una dosis estará en el intervalo de aproximadamente 0,01 a 50 mg/kg, también aproximadamente 0,1 a 20 mg/kg del sujeto que se está tratando. Pueden usarse múltiples dosis.

Los compuestos descritos en la presente memoria también pueden usarse en combinación con otras terapias para tratar la misma enfermedad. Dicho uso de combinación incluye la administración de los compuestos y uno o más de otros terapéuticos a diferentes tiempos, o la co-administración del compuesto y una o más otras terapias. En algunas realizaciones, la dosificación puede modificarse para uno o más de los compuestos de la invención u otros terapéuticos usados en combinación, por ejemplo, reducción en la cantidad dosificada respecto a un compuesto o terapia usado solo, por métodos muy conocidos para los expertos en la técnica.

Se entiende que el uso en combinación incluye el uso con otras terapias, fármacos, procedimientos médicos etc., en el que la otra terapia o procedimiento puede administrarse a diferentes tiempos (por ejemplo, en un tiempo corto, tal como en horas (por ejemplo, 1, 2, 3, 4-24 horas), o en un tiempo más largo (por ejemplo, 1-2 días, 2-4 días, 4-7 días, 1-4 semanas)) que un compuesto descrito en la presente memoria, o al mismo tiempo que un compuesto descrito en la presente memoria. El uso en combinación también incluye el uso con una terapia o procedimiento médico que se administra una vez o infrecuentemente, tal como cirugía, junto con un compuesto descrito en la presente memoria

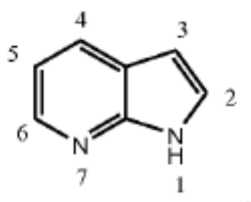
administrado en un tiempo corto o tiempo más largo antes o después de la otra terapia o procedimiento. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona la administración de un compuesto descrito en la presente memoria y uno o más de otros fármacos terapéuticos administrados por una ruta diferente de administración o por la misma ruta de administración. El uso en combinación para cualquier ruta de administración incluye la administración de un compuesto descrito en la presente memoria y uno o más de otros fármacos terapéuticos administrados por la misma ruta de administración juntos en cualquier formulación, incluyendo formulaciones en las que los dos compuestos están unidos químicamente de manera tal que mantienen su actividad terapéutica cuando se administran. En un aspecto, la otra terapia de fármaco puede co-administrarse con un compuesto descrito en la presente memoria. El uso en combinación por co-administración incluye la administración de co-formulaciones o formulaciones de compuestos unidos químicamente, o la administración de dos o más compuestos en formulaciones separadas en un tiempo corto una de otra (por ejemplo, en una hora, 2 horas, 3 horas, hasta 24 horas), administradas por la misma o diferentes rutas. La co-administración de formulaciones separadas incluye la co-administración por administración a través de un dispositivo, por ejemplo, el mismo dispositivo inhalante, la misma jeringa, etc., o la administración a partir de dispositivos separados en un tiempo corto una de otra. Las co-formulaciones de un compuesto descrito en la presente memoria y una o más terapias de fármaco adicionales administrados por la misma ruta incluye la preparación de los materiales juntos de manera que puedan administrarse mediante un dispositivo, incluyendo los compuestos separados combinados en una formulación, o compuestos que se modifican de manera que se unen químicamente, manteniendo aún así su actividad biológica. Dichos compuestos unidos químicamente pueden tener una unión que se mantiene sustancialmente *in vivo*, o la unión puede romperse *in vivo*, separando los dos componentes activos.

Ejemplos

A continuación, se describen ejemplos relacionados con la presente invención. En la mayor parte de los casos, pueden usarse técnicas alternativas. Se pretende que los ejemplos sean ilustrativos y no limitativos o restrictivos del alcance de la invención. En algunos ejemplos, el resultado de la espectrometría de masa indicado para un compuesto puede tener más de un valor debido a la distribución de isótopos de un átomo en la molécula, tal como un compuesto que tiene un sustituyente bromo o cloro. Los compuestos en los ejemplos siguientes se caracterizan por espectroscopía ^1H y ^{13}C RMN, así como espectrometría de masa.

A no ser que se indique específicamente otra cosa, la enumeración de las Fórmulas y enumeración de los grupos R usadas en los ejemplos siguientes no está relacionada con la enumeración en otras secciones de esta solicitud. Los reactivos y disolventes usados en estos ejemplos pueden sustituirse fácilmente con alternativas apropiadas como se conocen en la técnica y el aislamiento de los productos se consigue fácilmente por métodos conocidos en la técnica, incluyendo, pero no limitado a, métodos de extracción, cristalización, y cromatográficos.

La numeración del anillo para la 1H-pirrolo[2,3-b]piridina en los Ejemplos siguientes es como sigue:



En los Ejemplos siguientes, el compuesto P-2049 es un compuesto de la invención. Los compuestos restantes son compuestos de referencia.

Ejemplo 1: Síntesis de 5-cloro-3-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina 2.

Se preparó 5-cloro-3-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina 2 en una etapa a partir de 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina 1 como se muestra en el Esquema 1.

Esquema 1

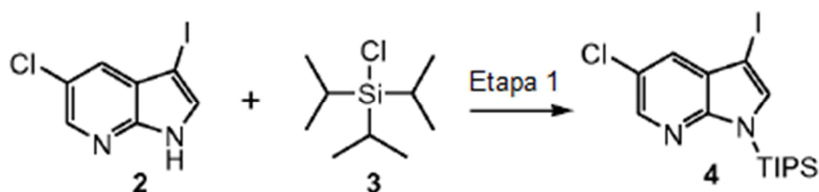


Etapa 1-Preparación de 5-cloro-3-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (2):

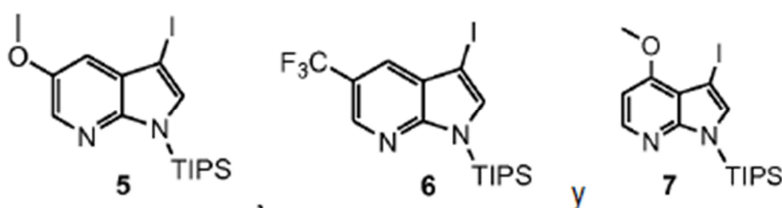
A una disolución de 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**1**, 15,00 g, 98,31 mmoles) en 300 mL de diclorometano bajo nitrógeno, se añadieron piridina (7,951 mL, 98,31 mmoles) y monocloruro de yodo (110 mL, 1,0 M en diclorometano, 110 mmoles) lentamente durante 20 minutos. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se paró con 100 mL de tiosulfato de sodio pentahidrato acuoso 1 M. Las capas se separaron, los sólidos se recogieron de la capa acuosa por filtración y se combinaron con la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, después se concentraron en vacío. El sólido resultante se lavó con acetato de etilo al 20% en hexano para proporcionar el compuesto deseado. 5-fluoro-3-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina se prepara de manera similar a partir de 5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina.

Ejemplo 2: Síntesis de 5-cloro-3-yodo-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina 4.

Se preparó 5-cloro-3-yodo-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **4** en una etapa a partir de 5-cloro-3-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **2** como se muestra en el Esquema 2.

Esquema 2*Etapa 1-Preparación de 5-cloro-3-yodo-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (4):*

A 5-cloro-3-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**2**, 16,50 g, 59,25 mmoles) en 250,0 mL de N,N-dimetilformamida, se añadió hidruro de sodio (3,10 g, 60% en aceite mineral, 77,5 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos, después se añadió cloruro de triisopropilsililo (**3**, 13,00 mL, 61,36 mmoles) lentamente. La reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche, después se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el filtrado se concentró en vacío. El material resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 20-100% acetato de etilo en hexano. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron en vacío para proporcionar el compuesto deseado (**4**, 10,0 g). 5-fluoro-3-yodo-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina se prepara de manera similar a partir de 5-fluoro-3-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina.

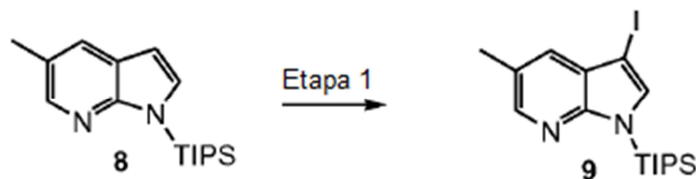
3-Yodo-5-metoxi-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina 5, 3-yodo-5-trifluorometil-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina 6, y 3-yodo-4-metoxi-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina 7

se preparan de manera similar al protocolo del Esquema 2, reemplazando 5-cloro-3-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **2** con 3-yodo-5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina, 3-yodo-5-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina, y 3-yodo-4-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina, respectivamente. MS (ESI) $[M+H]^+$ = 431,2 (compuesto **5**) y 469,4 (compuesto **6**).

Ejemplo 3: Síntesis de 3-yodo-5-metil-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina 9.

Se preparó 3-yodo-5-metil-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **9** en una etapa a partir de 5-metil-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **8** como se muestra en el Esquema 3.

Esquema 3



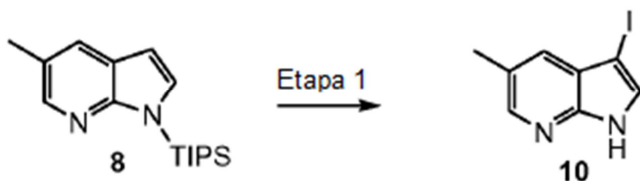
Etapa 1-Preparación de 3-yodo-5-metil-1-triisopropilsilanil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (9)

Se combinaron 5-metil-1-triisopropilsilanil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**8**, 1,1 g, 3,8 mmoles) y 10 mL de diclorometano en un matraz de fondo redondo y se agitó durante 10 minutos. Se añadió una suspensión de sólidos de N-yodosuccinimida (1,0 g, 4,6 mmoles) en 5 mL de diclorometano y se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se paró con tiosulfato de sodio (20 mL, 1M en agua) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y el filtrado se concentró en vacío. El material resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo y hexanos. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron en vacío para proporcionar el compuesto deseado como un aceite amarillo claro (**9**, 1,2 g, 75%). MS (ESI) $[M+H]^+$ = 415,08.

Ejemplo 4: Síntesis de 3-yodo-5-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridina 10.

Se preparó 3-yodo-5-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridina **10** en una etapa a partir de 5-metil-1-triisopropilsilanil-1H-pirrol[2,3-b]piridina **8** como se muestra en el Esquema 4.

15 Esquema 4



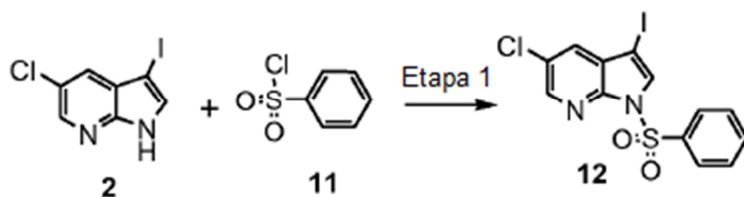
Etapa 1-Preparación de 3-yodo-5-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (10):

A una disolución de 5-metil-1-triisopropilsilanil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**8**, 1 g, 2,0 mmoles) en 10 mL de tetrahidrofurano, se añadió yodo (0,43 g, 1,7 mmoles) en 5 mL de tetrahidrofurano. La reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche, después se paró con 20 mL de tiosulfato de sodio acuoso 1M y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el filtrado se concentró en vacío. El material resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo y hexanos. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron en vacío para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (**10**, 20 mg). MS (ESI) $[M+H]^+$ = 258,70.

Ejemplo 5: Síntesis de 1-bencenosulfonil-5-cloro-3-yodo-1H-pirrol[2,3-b]piridina 12.

Se preparó 1-bencenosulfonil-5-cloro-3-yodo-1H-pirrol[2,3-b]piridina **12** en 1 etapa a partir de 5-cloro-3-yodo-1H-pirrol[2,3-b]piridina **2** y cloruro de bencenosulfonilo **11** como se muestra en el Esquema 5.

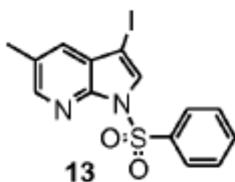
Esquema 5



30

Etapa 1-Preparación de 1-bencenosulfonil-5-cloro-3-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (12):

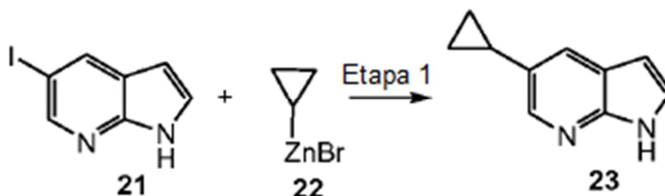
A una disolución de 5-cloro-3-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**2**, 5,00 g, 18,0 mmoles) en 80,0 mL de N,N-dimetilformamida, se añadió hidruro de sodio (1,1 g, 60% en aceite mineral, 27,0 mmoles) lentamente. Se añadió gota a gota una disolución de cloruro de bencenosulfonilo (**11**, 2,40 mL, 18,8 mmoles) en 10,0 mL de N,N-dimetilformamida a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas, después se vertió en agua helada y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el filtrado se concentró en vacío. El sólido resultante se lavó con acetato de etilo al 5% en hexano, se aisló por filtración y se secó para proporcionar el compuesto deseado (**12**, 5,9 g). La ¹H RMN fue consistente con la estructura del compuesto. 1-Bencenosulfonil-3-yodo-5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **13**



se preparó de manera similar a este protocolo, reemplazando 5-cloro-3-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **2** con 3-yodo-5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **10**. 1-Bencenosulfonil-5-fluoro-3-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina se prepara de manera similar a partir de 5-fluoro-3-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina.

Ejemplo 6: Síntesis de 5-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina 23.

Se preparó 5-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **23** en una etapa a partir de 5-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **21** como se muestra en el Esquema 6.

Esquema 6*Etapa 1-Preparación de 5-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (23):*

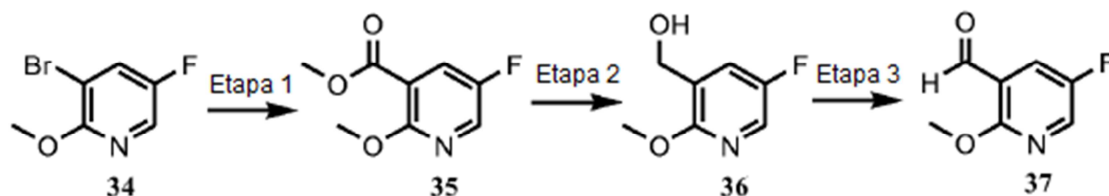
Se combinaron 5-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**21**, 0,343 g, 1,40 mmoles), bromuro de ciclopropilcinc (**22**, 12,6 mL, 0,500 M en tetrahidrofurano, 6,32 mmoles) y [1,3-bis(difenilfosfino)propano]cloruro de níquel(II) (76,2 mg, 0,14 mmoles) y 5,37 mL de 1,4-dioxano en un recipiente de reacción. La reacción se calentó a 100°C. toda la noche, después se añadió metanol y la reacción se concentró en vacío. Se añadieron acetato de etilo y agua al residuo, después se filtró a través de un lecho de celite y el lecho de celite se lavó con acetato de etilo. El filtrado se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el filtrado se concentró en vacío. El material resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo y hexano. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron en vacío para proporcionar el compuesto deseado. MS (ESI) [M+H]⁺ = 159,0.

Ejemplo 7: Síntesis de reactivos aldehído.

Los reactivos aldehído que se usan para preparar los compuestos se preparan según los protocolos siguientes.

Se preparó 5-fluoro-2-metoxi-piridina-3-carbaldehído **37** en tres etapas a partir de 3-bromo-5-fluoro-2-metoxi-piridina **34** como se muestra en el Esquema 7a.

Esquema 7a



Etapa 1-Preparación de éster metílico del ácido 5-fluoro-2-metoxi-nicotínico (35):

5 En una bomba Parr de 2L, se combinaron 3-bromo-5-fluoro-2-metoxi-piridina (**34**, 14 g, 68,0 mmoles), trietilamina (19,10 mL, 136 mmoles) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio(II) (1,443 g, 1,767 mmoles) con 300 mL de metanol y se calentó a 100°C. bajo 100 psi de monóxido de carbono toda la noche. La reacción se concentró en vacío, el residuo se disolvió en diclorometano, y se pasó a través de un tapón de sílice, eluyendo con acetato de etilo para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (**35**, 10 g, 54,0 mmoles, 79%).

Etapa 2-Preparación de (5-fluoro-2-metoxi-piridin-3-il)-metanol (36):

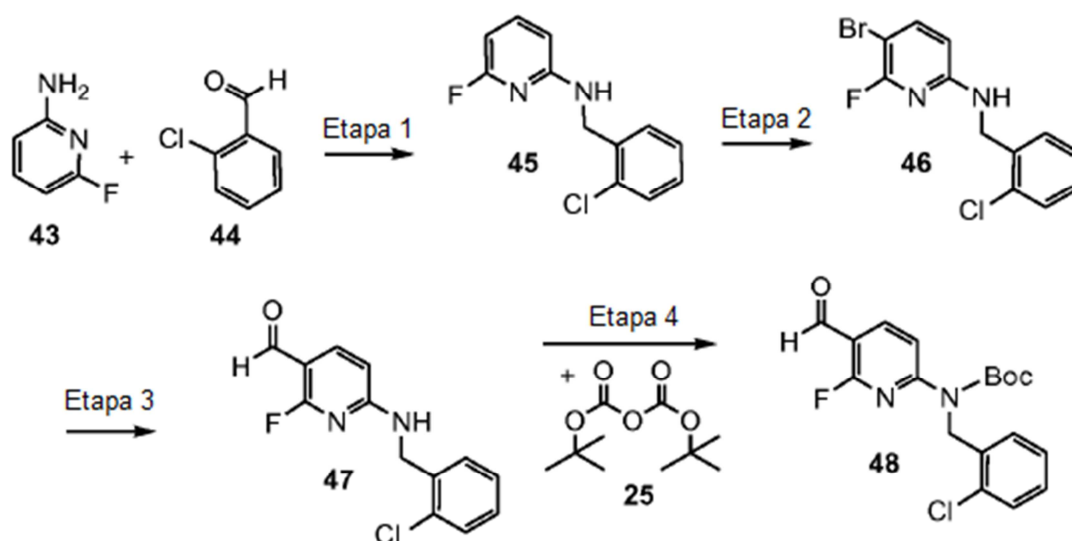
10 A éster metílico del ácido 5-fluoro-2-metoxi-nicotínico (**35**, 10 g, 54,0 mmoles) en 200 mL de tetrahidrofurano, se añadió hidruro de litio y aluminio (81 mL, 1 M en tetrahidrofurano, 81 mmoles) gota a gota a -78°C y se agitó durante varias horas. La reacción se paró con la adición gota a gota de 3 mL de agua, 3 mL de hidróxido de sodio acuoso al 15%, y 10 mL de agua secuencialmente, después se añadieron 200 mL de metil t-butil éter. Los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se concentró en vacío para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (**36**,
 15 8 g, 50,9 mmoles, 94%).

Etapa 3-Preparación de 5-fluoro-2-metoxi-piridina-3-carbaldehído (37):

A (5-fluoro-2-metoxi-piridin-3-il)-metanol (**36**, 8 g, 50,9 mmoles) en 300 mL de acetato de etilo, se añadió óxido de manganeso(IV) (39,8 g, 458 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de
 20 reacción se filtró a través de celite, y el lecho de celite se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró en vacío, después se pasó a través de un tapón de sílice, eluyendo con 50% acetato de etilo en heptano para proporcionar el compuesto deseado como un sólido amarillo claro (**37**, 4,5 g, 29,0 mmoles, 57,0% de rendimiento).

Se preparó éster terc-butílico del ácido (2-cloro-bencil)-(6-fluoro-5-formil-piridin-2-il)-carbámico **48** en cuatro etapas a partir de 6-fluoro-piridin-2-ilamina **43** y 2-cloro-benzaldehído **44** como se muestra en el Esquema 7b.

Esquema 7b



25

Etapa 1-Preparación de (2-cloro-bencil)-(6-fluoro-piridin-2-il)-amina (45):

5 A 6-fluoro-piridin-2-ilamina (**43**, 2,47 g, 22,0 mmoles) en 60,0 mL de acetonitrilo, se añadieron 2-cloro-benzaldehído (**44**, 3,09 g, 22,0 mmoles), trietilsilano (14,0 mL, 87,6 mmoles) y ácido trifluoroacético (7,00 mL, 90,9 mmoles). La reacción se agitó a 80°C durante 4 horas, después los disolventes se eliminaron en vacío, y el residuo se combinó con carbonato de potasio acuoso y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el filtrado se concentró en vacío para proporcionar el compuesto deseado, que se usó en la etapa siguiente sin más purificación. MS (ESI) $[M+H]^+$ = 272,1.

Etapa 2-Preparación de (5-bromo-6-fluoro-piridin-2-il)-(2-cloro-bencil)-amina (46):

10 A (2-cloro-bencil)-(6-fluoro-piridin-2-il)-amina (**45**, 4,70 g, 19,8 mmoles) en 100,0 mL de acetonitrilo, se añadió lentamente N-bromosuccinimida (3,53 g, 19,8 mmoles) en 20,0 mL de acetonitrilo a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, después se vertió en carbonato de potasio acuoso y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el filtrado se concentró en vacío. El material resultante se lavó con acetato de etilo en hexano para proporcionar el compuesto deseado (**46**, 5,0 g).

Etapa 3-Preparación de 6-(2-cloro-bencilamino)-2-fluoro-piridina-3-carbaldehído (47):

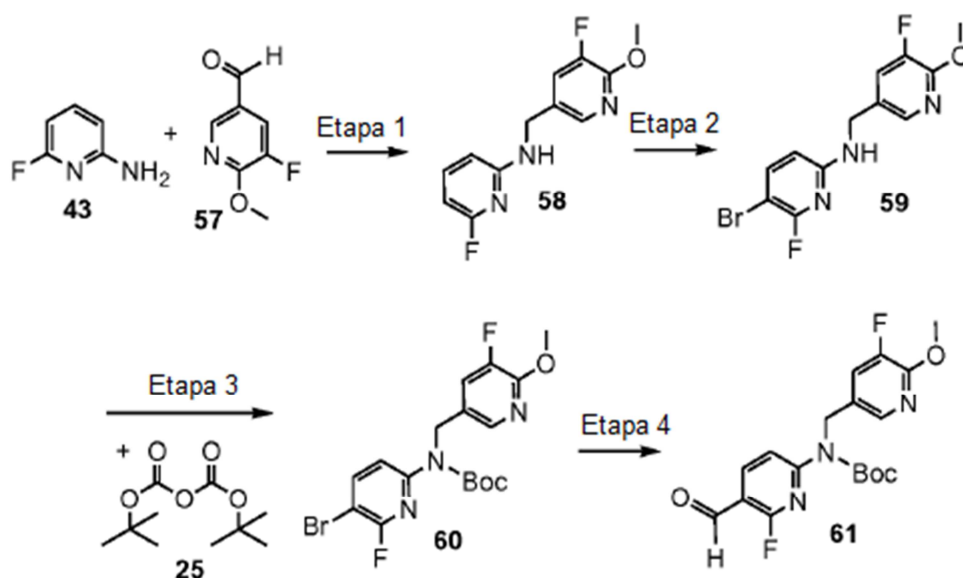
20 A (5-bromo-6-fluoro-piridin-2-il)-(2-cloro-bencil)-amina (**46**, 1,85 g, 5,86 mmoles) en 25,0 mL de tetrahidrofurano bajo nitrógeno a -78°C, se añadió cloruro de isopropilmagnesio (3,00 mL, 2,00 M en tetrahidrofurano, 6,00 mmoles) durante 10 minutos. Después de 50 minutos, se añadió terc-butil litio (7,80 mL, 1,70 M en hexano, 13,3 mmoles) durante 5 minutos. Después de 20 minutos, se añadió N,N-dimetilformamida (1,09 mL, 14,0 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 20 minutos, después se llevó hasta temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el filtrado se concentró en vacío. El material resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 35% acetato de etilo en hexano. Las fracciones apropiadas se combinaron y los disolventes se eliminaron en vacío para proporcionar el compuesto deseado (**47**, 1,45 g). MS (ESI) $[M+H]^+$ = 265,4.

Etapa 4-Preparación de éster terc-butílico del ácido (2-cloro-bencil)-(6-fluoro-5-formil-piridin-2-il)-carbámico (48):

30 A 6-(2-cloro-bencilamino)-2-fluoro-piridina-3-carbaldehído (**47**, 1,45 g, 5,48 mmoles) en 31,4 mL de tetrahidrofurano, se añadieron di-terc-butildicarbonato (**25**, 1,79 g, 8,22 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (78,6 mg, 0,643 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después se concentró en vacío. El material resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 15-35% acetato de etilo en hexano. Las fracciones apropiadas se combinaron y los disolventes se eliminaron en vacío para proporcionar el compuesto deseado como un aceite incoloro (**48**, 1,60 g).

35 Se preparó éster terc-butílico del ácido (6-fluoro-5-formil-piridin-2-il)-(5-fluoro-6-metoxi-piridin-3-ilmetil)-carbámico **61** en cuatro etapas a partir de 6-fluoro-piridin-2-ilamina **43** y 5-fluoro-6-metoxi-piridina-3-carbaldehído **57** como se muestra en el Esquema 7c.

Esquema 7c

*Etapa 1-Preparación de (5-fluoro-6-metoxi-piridin-3-ilmetil)-(6-fluoro-piridin-2-il)-amina (58):*

5 A 6-fluoro-piridin-2-ilamina (**43**, 1,50 g, 13,4 mmoles) en 52,9 mL de acetonitrilo, se añadieron 5-fluoro-6-metoxi-piridina-3-carbaldehído (**57**, 2,00 g, 12,9 mmoles), trietilsilano (10,6 mL, 66,3 mmoles), y ácido trifluoroacético (5,3 mL, 69,0 mmoles). La reacción se agitó a 80°C toda la noche, después se concentró en vacío, se combinó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el filtrado se concentró en vacío. El material resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 15-100% acetato de etilo en hexano. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron en vacío para proporcionar el compuesto deseado como sólido blanco (**58**, 3,21 g).

Etapa 2-Preparación de (5-bromo-6-fluoro-piridin-2-il)-(5-fluoro-6-metoxi-piridin-3-ilmetil)-amina (59):

15 A (5-fluoro-6-metoxi-piridin-3-ilmetil)-(6-fluoro-piridin-2-il)-amina (**58**, 3,21 g, 12,8 mmoles) en 100 mL de acetonitrilo, se añadió lentamente N-bromosuccinimida (2,30 g, 12,9 mmoles) en 30 mL de acetonitrilo a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, después se vertió en carbonato de potasio acuoso y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el filtrado se concentró en vacío. El material resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 20% acetato de etilo en hexano. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron en vacío para proporcionar el compuesto deseado (**59**, 3,60 g).

Etapa 3-Preparación de éster terc-butílico del ácido (5-bromo-6-fluoro-piridin-2-il)-(5-fluoro-6-metoxi-piridin-3-ilmetil)-carbámico (60):

25 A (5-bromo-6-fluoro-piridin-2-il)-(5-fluoro-6-metoxi-piridin-3-ilmetil)-amina (**59**, 2,70 g, 8,18 mmoles) en 58,7 mL de tetrahidrofurano, se añadieron di-terc-butildicarbonato (**25**, 2,2 g, 9,9 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (0,29 g, 2,4 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos, después se concentró en vacío. El material resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 20-100% acetato de etilo en hexano. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron en vacío para proporcionar el compuesto deseado como un aceite incoloro (**60**, 3,0 g).

Etapa 4-Preparación de éster terc-butílico del ácido (6-fluoro-5-formil-piridin-2-il)-(5-fluoro-6-metoxi-piridin-3-ilmetil)-carbámico (61):

30 A éster terc-butílico del ácido (5-bromo-6-fluoro-piridin-2-il)-(5-fluoro-6-metoxi-piridin-3-ilmetil)-carbámico (**60**, 2,90 g, 6,74 mmoles) en 25,0 mL de tetrahidrofurano a -35°C bajo nitrógeno, se añadió cloruro de isopropilmagnesio (3,54 mL, 2,00 M en tetrahidrofurano, 7,08 mmoles) y la reacción se dejó llegar hasta 0°C durante una hora. La reacción se enfrió hasta -45°C y se añadió N,N-dimetilformamida (1,0 mL, 13,0 mmoles). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 2 horas, después se vertió en cloruro de amonio acuoso y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el filtrado se concentró en vacío. El material resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 20% acetato de etilo en

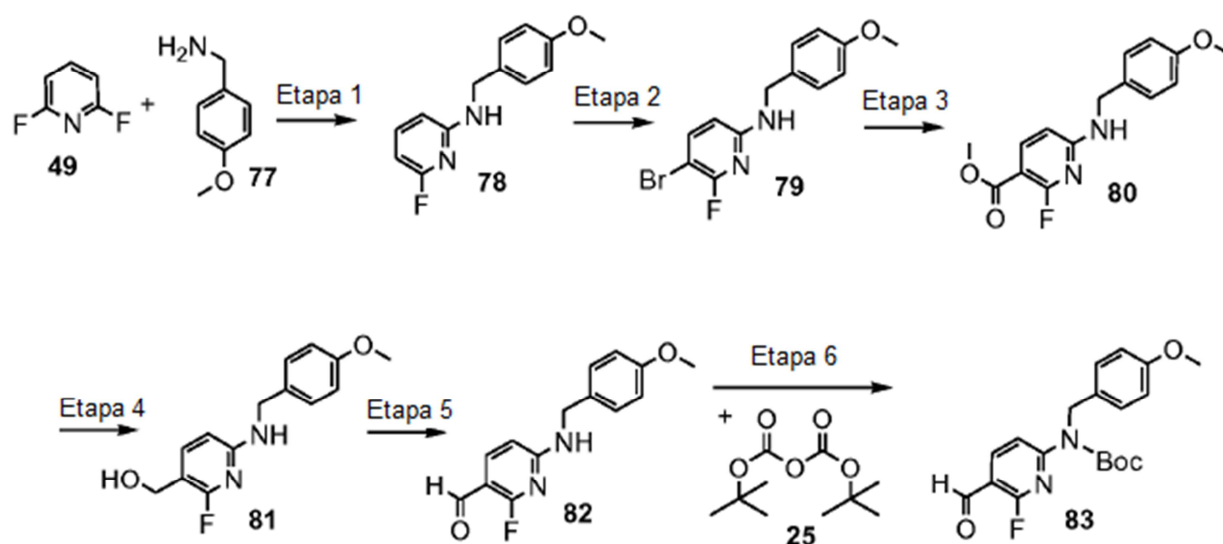
hexano. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron en vacío para proporcionar el compuesto deseado (**61**, 1,80 g).

Los aldehídos adicionales se preparan de manera similar al protocolo del Esquema 7c, como se muestra en la tabla siguiente, en la que los reactantes de la Etapa 1, Etapa 2, Etapa 3 y Etapa 4 se proporcionan en las columnas 1, 2, 3, y 4, respectivamente, con el aldehído protegido con Boc resultante proporcionado en la columna. En algunos casos, el compuesto deseado es el compuesto bromo protegido con Boc aislado después de la etapa 3 para uso en reacciones posteriores. Las condiciones de reacción son similares a aquellas descritas para el Esquema 7c, y pueden variar ligeramente para cada etapa, por ejemplo, cualquiera de los disolventes, reactivos, tiempos de reacción, temperaturas, condiciones de procesamiento, u otros parámetros de reacción pueden variarse empleando disolventes, reactivos, tiempos de reacción, temperaturas, condiciones de procesamiento, y semejantes alternativos, como están disponibles fácilmente para un experto en la técnica. Por ejemplo, sin limitación, la etapa 2 se realiza bajo nitrógeno; la etapa 3 incluye N,N-diisopropiletilamina. Los compuestos en la tabla siguiente se caracterizaron por espectroscopía ^1H y ^{13}C RMN, así como espectrometría de masa.

Etapa 1	Etapa 2	Etapa 3	Etapa 4	Aldehído final

Se preparó éster terc-butílico del ácido (6-fluoro-5-formil-piridin-2-il)-(4-metoxi-bencil)-carbámico **83** en seis etapas a partir de 2,6-difluoro-piridina **49** como se muestra en el Esquema 7d.

Esquema 7d



Etapa 1-Preparación de (6-fluoro-piridin-2-il)-(4-metoxi-bencil)-amina (**78**):

A 2,6-difluoro-piridina (**49**, 100 g, 869 mmoles) en 500 mL de N-metilpirrolidinona, se añadieron 4-metoxi-bencilamina (**77**, 136 mL, 1,043 moles) y N,N-diisopropiletilamina (304 mL, 1,738 moles). La reacción se agitó a 90°C toda la noche, después se vertió en 8 L de agua. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua, después se recogió en acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el filtrado se concentró en vacío. El material resultante se trituró con heptano y se recogió por filtración para proporcionar el compuesto deseado (**78**, 151 g, 650 mmoles, 74,8% de rendimiento).

25

Etapas 2-Preparación de (5-bromo-6-fluoro-piridin-2-il)-(4-metoxi-bencil)-amina (79):

5 A (6-fluoro-piridin-2-il)-(4-metoxi-bencil)-amina (**78**, 151 g, 650 mmoles) en 4 L de acetonitrilo bajo nitrógeno, se añadió N-bromosuccinimida (116 g, 650 mmoles) en partes. Después de reaccionar durante 2 horas, el disolvente se eliminó en vacío y el residuo se recogió en acetato de etilo, después se vertió en tiosulfato de sodio acuoso. La capa orgánica se lavó con agua templada, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el filtrado se concentró en vacío. El material resultante se cristalizó de heptano para proporcionar el compuesto deseado (**79**, 172 g, 553 mmoles, 85% de rendimiento).

Etapas 3-Preparación de éster metílico del ácido 2-fluoro-6-(4-metoxi-bencilamino)-nicotínico (80):

10 A (5-bromo-6-fluoro-piridin-2-il)-(4-metoxi-bencil)-amina (**79**, 85 g, 273 mmoles) en 1,5 L de metanol en un matraz Parr de 2 L, se añadieron trietilamina (77 mL, 546 mmoles) y [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio(II) (5,80 g, 7,10 mmoles). La reacción se calentó a 100°C bajo 100 psi de monóxido de carbono toda la noche. La reacción se enfrió y se filtró a través de celite y el filtrado se concentró en vacío. El material resultante se disolvió en diclorometano y se pasó a través de un tapón de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo. El disolvente se eliminó en vacío para proporcionar el compuesto deseado como un sólido con color melocotón (**80**, 70 g, 241 mmoles, 88% de rendimiento).

Etapas 4-Preparación de [2-fluoro-6-(4-metoxi-bencilamino)-piridin-3-il]-metanol (81):

20 A éster metílico del ácido 2-fluoro-6-(4-metoxi-bencilamino)-nicotínico (**80**, 70 g, 241 mmoles) en 350 mL de tetrahidrofurano, se añadió hidruro de litio y aluminio (362 mL, 1 M en tetrahidrofurano, 362 mmoles) gota a gota mientras se enfriaba. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se paró con la adición gota a gota de 14 mL de agua, 14 mL de hidróxido de sodio acuoso al 15%, y 42 mL de agua, secuencialmente. Se añadió metil terc-butil éter (500 mL) y los sólidos se retiraron por filtración. El filtrado se concentró en vacío y el sólido resultante se disolvió en diclorometano, se pasó a través de un tapón de gel de sílice y se eluyó con 50-100% acetato de etilo en heptano. El disolvente se eliminó en vacío para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanquecino (**81**, 63 g, 240 mmoles, 100% de rendimiento).

Etapas 5-Preparación de 2-fluoro-6-(4-metoxi-bencilamino)-piridina-3-carbaldehído (82):

30 A [2-fluoro-6-(4-metoxi-bencilamino)-piridin-3-il]-metanol (**81**, 63 g, 240 mmoles) en 1,25 L de acetato de etilo, se añadió óxido de manganeso(IV) (210 g, 2,416 moles). La reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente, después se filtró a través de celite y el celite se lavó con acetato de etilo. Los filtrados combinados se concentraron en vacío y el sólido resultante se trituró con heptano y se recogió por filtración para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (**82**, 62 g, 238 mmoles, 99% de rendimiento).

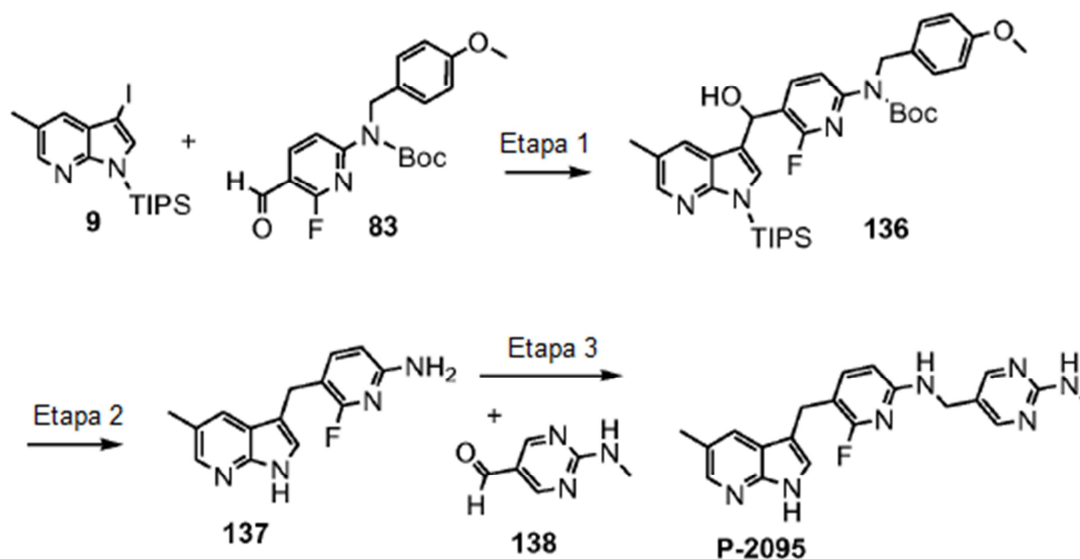
Etapas 6-Preparación de éster terc-butílico del ácido (6-fluoro-5-formil-piridin-2-il)-(4-metoxi-bencil)-carbámico (83):

35 Se combinaron 2-fluoro-6-(4-metoxi-bencilamino)-piridina-3-carbaldehído (**82**, 62 g, 238 mmoles), 600 mL de terc-butil alcohol, di-terc-butildicarbonato (**25**, 83 mL, 357 mmoles) y dimetilaminopiridina (2,91 g, 23,82 mmoles) en un matraz de fondo redondo. La reacción se agitó a 30°C toda la noche y después se concentró en vacío. El material resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 0-20% acetato de etilo en hexano. Las fracciones apropiadas se combinaron y los disolventes se eliminaron en vacío para proporcionar el compuesto deseado (**83**, 54 g, 150 mmoles, 62,9% de rendimiento).

Ejemplo 8: Síntesis de (5-[[6-fluoro-5-(5-metil-1H-pirroló[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-metil]-pirimidin-2-il)-metil-amina P-2095.

40 Se preparó (5-[[6-Fluoro-5-(5-metil-1H-pirroló[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-metil]-pirimidin-2-il)-metil-amina **P-2095** en tres etapas a partir de 3-yodo-5-metil-1-triisopropilsilanil-1H-pirroló[2,3-b]piridina **9** y éster terc-butílico del ácido (6-fluoro-5-formil-piridin-2-il)-(4-metoxi-bencil)-carbámico **83** como se muestra en el Esquema 8.

Esquema 8



Etapa 1-Preparación de éster terc-butílico del ácido {6-fluoro-5-[hidroxi-(5-metil-1-triisopropilsilanil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-metil]-piridin-2-il)-(4-metoxi-bencil)-carbámico (136):

- 5 A 3-yodo-5-metil-1-triisopropilsilanil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**9**, 40 g, 97,0 mmoles) en 400 mL de tetrahidrofurano bajo nitrógeno a -20°C , se añadió cloruro de isopropilmagnesio (54,8 mL, 2 M en tetrahidrofurano, 110 mmoles) y la reacción se dejó calentar hasta 0°C durante 30 minutos. La reacción se enfrió hasta -40°C y se añadió éster terc-butílico del ácido (6-fluoro-5-formil-piridin-2-il)-(4-metoxi-bencil)-carbámico (**83**, 15,81 g, 43,9 mmoles) en tetrahidrofurano. La reacción se dejó calentar hasta 0°C durante una hora, después se paró con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el filtrado se concentró en vacío. El material resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 0-40% acetato de etilo en hexano. Las fracciones apropiadas se combinaron y los disolventes se eliminaron en vacío para proporcionar el compuesto deseado (**136**, 21 g, 32,4 mmoles, 73,8% de rendimiento).

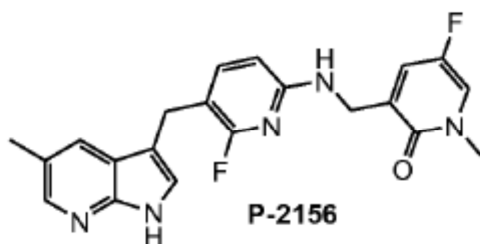
- 15 *Etapa 2-Preparación de 6-fluoro-5-(5-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-ilamina (137):*

A éster terc-butílico del ácido {6-fluoro-5-[hidroxi-(5-metil-1-triisopropilsilanil-1H-pirrol [2,3-b]piridin-3-il)-metil]-piridin-2-il)-(4-metoxi-bencil)-carbámico (**136**, 21 g, 32,4 mmoles) en 500 mL de acetonitrilo, se añadieron trietilsilano (51,7 mL, 324 mmoles) y ácido trifluoroacético (24,93 mL, 324 mmoles). La reacción se agitó a 50°C durante varias horas, los disolventes se eliminaron en vacío, y el residuo se recogió en 250 mL de diclorometano y se añadieron 250 mL de ácido trifluoroacético. La mezcla se agitó a reflujo durante varias horas, después se concentró en vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo y se vertió en carbonato de potasio acuoso. La capa orgánica se separó, se concentró en vacío y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 0-5% metanol en diclorometano. Las fracciones apropiadas se combinaron y los disolventes se eliminaron en vacío para proporcionar el compuesto deseado (**137**, 5,2 g, 20,29 mmoles, 62,7% de rendimiento).

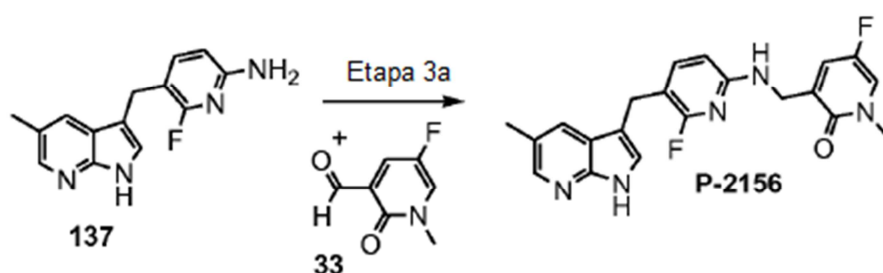
- 25 *Etapa 3-Preparación de (5-[[6-fluoro-5-(5-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-metil]-pirimidin-2-il)-metil-amina (P-2095):*

En un vial de microondas de 2 mL, se disolvieron 6-fluoro-5-(5-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-ilamina (**137**, 9,72 mg, 0,04 mmoles) y 2-metilamino-pirimidina-5-carbaldehído (**138**, 11,0 mg, 0,08 mmoles) en 600 μL de 95:5 etanol:ácido acético, y se añadió cianoborohidruro soportado en sílice (50 mg, 1 mmol/g, 0,05 mmoles). La reacción se irradió durante 10 minutos a 160°C en un microondas. El vial se centrifugó para condensar la sílice y el sobrenadante se retiró con pipeta en otro vial. La sílice residual se lavó con 500 μL de etanol, se centrifugó y el sobrenadante se añadió al primer sobrenadante. Los disolventes se eliminaron en vacío y el material resultante se disolvió en 400 μL de dimetil sulfóxido para purificación por HPLC. Las muestras se purificaron en columna Phenomenex C18 (50 mmx10 mm DI) con fase móvil A de 0,1% ácido trifluoroacético en agua, fase móvil B de 0,1% ácido trifluoroacético en acetonitrilo, 20-100% B durante 16 minutos a una velocidad de flujo de 6 mL/min. Las fracciones apropiadas se recogieron y los disolventes se eliminaron en vacío para proporcionar el compuesto deseado. MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}^+]^+ = 378,3$.

5-Fluoro-3-{{[6-fluoro-5-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-metil}-1-metil-1H-piridin-2-ona **P-2156**



5 se preparó de manera similar al protocolo del Esquema 8, en el que la etapa 3 se reemplazó por la etapa 3a siguiente:



*Etapa 3a-Preparación de 5-fluoro-3-{{[6-fluoro-5-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-metil}-1-metil-1H-piridin-2-ona (**P-2156**):*

10 A 6-fluoro-5-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-ilamina (**137**, 3,99 g, 15,59 mmoles) y 5-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-3-carbaldehído (**33**, 2,66 g, 17,15 mmoles) en 50 mL de acetonitrilo, se añadieron trietilsilano (9,96 mL, 62,4 mmoles) y ácido trifluoroacético (4,80 mL, 62,4 mmoles). La reacción se agitó a 80°C durante varias horas, después se concentró en vacío y el residuo se recogió en acetato de etilo y se vertió en carbonato de potasio acuoso. La capa orgánica se separó, se concentró en vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 0-5% metanol en diclorometano. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron en vacío, y el residuo se trituró con metanol para proporcionar el compuesto deseado (**P-2156**, 3,1 g, 7,84 mmoles, 50,3% de rendimiento).

20 Los compuestos de la presente invención se preparan según el protocolo del Esquema 8 (la etapa 3a puede sustituirse por la etapa 3) en el que las condiciones pueden variar, por ejemplo, cualquiera de los disolventes, tiempos de reacción, reactivos, temperaturas, condiciones de procesamiento, u otros parámetros de la reacción pueden variarse empleando disolventes, reactivos, tiempos de reacción, temperaturas, condiciones de procesamiento, y semejantes alternativos, como está disponible fácilmente para un experto en la técnica. Los compuestos se preparan opcionalmente sustituyendo 3-yodo-5-metil-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **9** con una 1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina adecuada en la etapa 1; opcionalmente reemplazando éster terc-butílico del ácido (6-fluoro-5-formil-piridin-2-il)-(4-metoxi-bencil)-carbámico **83** con éster terc-butílico del ácido (5-formil-pirimidin-2-il)-(4-metoxi-bencil)-carbámico en la etapa 1; y opcionalmente reemplazando 2-metilamino-pirimidina-5-carbaldehído **138** con un aldehído adecuado en la etapa 3. Los compuestos siguientes se preparan usando este procedimiento. Los compuestos en la tabla siguiente se caracterizaron por espectroscopía ¹H y ¹³C RMN, así como espectrometría de masa.

(5-Fluoro-2-metoxi-piridin-3-ilmetil)-[6-fluoro-5-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-2049**).

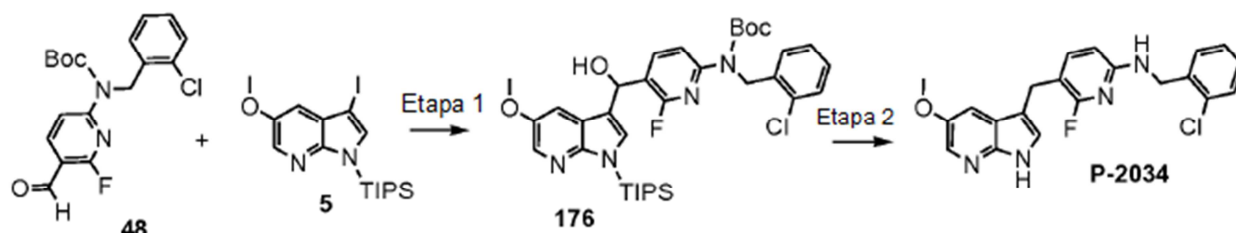
30 La tabla siguiente indica la 1H-pirrolo[2,3-b]piridina (columna 2) y aldehído protegido con Boc (columna 3) usados en la etapa 1, y el compuesto aldehído (columna 4) usado en la etapa 3 (o 3a si se indica en la columna 1) para rendir el compuesto deseado (columna 5). El número de compuesto se proporciona en la columna 1, y la masa observada está en la columna 6.

Número de comp.	pirrolo[2,3-b]piridina	Aldehído Boc	Etapa 3 aldehído	Compuesto	MS (ESI) [M+H] ⁺
P-2049 (3a)					396,0

Ejemplo 9: Síntesis de (2-cloro-bencil)-[6-fluoro-5-(5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina P-2034.

5 Se preparó (2-cloro-bencil)-[6-fluoro-5-(5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina **P-2034** en dos etapas a partir de éster terc-butílico del ácido (2-cloro-bencil)-(6-fluoro-5-formil-piridin-2-il)-carbámico **48** y 3-yodo-5-metoxi-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **5** como se muestra en el Esquema 9.

Esquema 9



10 *Etapa 1-Preparación de éster terc-butílico del ácido (2-cloro-bencil)-6-fluoro-5-[hidroxi-(5-metoxi-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metil]-piridin-2-il)-carbámico (176):*

15 A 3-yodo-5-metoxi-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**5**, 0,49 g, 1,14 mmoles) en 6,8 mL de tetrahidrofurano at -50°C bajo nitrógeno, se añadió cloruro de isopropilmagnesio (0,569 mL, 2,0 M en tetrahidrofurano, 1,14 mmoles) lentamente. La reacción se dejó calentar hasta 5°C durante 70 minutos, después se enfrió hasta -60°C y se añadió éster terc-butílico del ácido (2-cloro-bencil)-(6-fluoro-5-formil-piridin-2-il)-carbámico (**48**, 0,23 g, 0,63 mmoles) en 30,0 mL de tetrahidrofurano. La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 1 hora, después se vertió en cloruro de amonio acuoso y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el filtrado se concentró en vacío. El material resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 20-100% acetato de etilo en hexano. Las fracciones apropiadas se combinaron y los disolventes se eliminaron en vacío para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (**176**, 0,400 g). MS (ESI) [M+H]⁺ = 669,4.

20 *Etapa 2-Preparación de (2-cloro-bencil)-[6-fluoro-5-(5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (P-2034):*

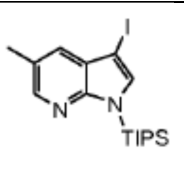
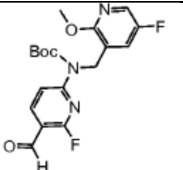
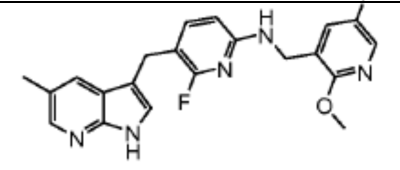
25 A éster terc-butílico del ácido (2-cloro-bencil)-(6-fluoro-5-[hidroxi-(5-metoxi-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metil]-piridin-2-il)-carbámico (**176**, 400 mg, 0,598 mmoles) en 20,0 mL de diclorometano, se añadieron trietilsilano (2,00 mL, 12,5 mmoles) y ácido trifluoroacético (1,00 mL, 13,0 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, después se vertió en carbonato de potasio acuoso y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el filtrado se concentró en vacío. El material resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 20-100% acetato de etilo en hexano. Las fracciones apropiadas se combinaron y los disolventes se eliminaron en vacío para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (**P-2034**, 60,7 mg). MS (ESI) [M+H]⁺ = 397,1.

30 Los compuestos de la presente invención se preparan según el protocolo del Esquema 9, en el que las condiciones pueden variar, por ejemplo, cualquiera de los disolventes, tiempos de reacción, reactivos, temperaturas, condiciones de procesamiento, u otros parámetros de reacción pueden variarse empleando disolventes, reactivos, tiempos de

reacción, temperaturas, condiciones de procesamiento, y semejantes alternativos, como están disponibles fácilmente para un experto en la técnica. Los compuestos se preparan usando una 3-yodo-1-triisopropilsilanil-1H-pirrollo[2,3-b]piridina adecuada en lugar de 3-yodo-5-metoxi-1-triisopropilsilanil-1H-pirrollo[2,3-b]piridina **5** y aldehído adecuado en lugar de éster terc-butílico del ácido (2-cloro-bencil)-(6-fluoro-5-formil-piridin-2-il)-carbámico **48** en la etapa 1. Los compuestos siguientes se preparan usando este procedimiento. Los compuestos en la tabla siguiente se caracterizaron por espectroscopía ¹H y ¹³C RMN, así como espectrometría de masa.

(5-Fluoro-2-metoxi-piridin-3-ilmetil)-[6-fluoro-5-(5-metil-1H-pirrollo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-2049**).

La tabla siguiente indica el compuesto 1H-pirrollo[2,3-b]piridina (columna 2) y compuesto aldehído (columna 3) usados en la etapa 1 para rendir el compuesto deseado (columna 4). El número de compuesto se proporciona en la columna 1, y la masa observada está en la columna 5.

Número de comp.	1H-pirrollo[2,3-b]piridina	Aldehído	Estructura del compuesto	MS (ESI) [M+H] ⁺
P-2049				396,0

Ejemplo 10: Formas y formulaciones de compuesto

Los compuestos descritos en la presente memoria pueden prepararse en formas adicionales, tales como polimorfos, formas de sal y complejos. Dichas formas sólidas pueden mejorar además las propiedades biofarmacéuticas, y pueden formularse además para aumentar las propiedades biofarmacéuticas. Por ejemplo, los compuestos de la invención forman sales de adición a ácido tales como sales hidrocloreto o tosilato o forman un complejo con ácidos polipróticos, tales como ácido cítrico, preferiblemente en el que el complejo es sustancialmente amorfo. Dicho complejo amorfo también puede procesarse con adición de un polímero, tal como HPMCAS, que estabiliza adicionalmente la forma amorfa. El proceso también puede incluir secado por pulverización del material. El compuesto se disuelve en 400-500 mL de acetona y se añade con agitación y calor a 1 equivalente de ácido cítrico disuelto en etanol. La disolución seca por pulverización para proporcionar el complejo seco. El material adicional se formula con adición del complejo compuesto/citrato a polímero en la misma relación de acetona/etanol, por ejemplo, usando bien HPMCAS o una mezcla de Eudragit® L100-55 y Poloxámero 407. En una muestra, los componentes se combinan en las relaciones de peso de 40-50% compuesto, 15-25% ácido cítrico, 25-35% Eudragit® L100-55 y 1-10% Poloxámero 407. En una muestra, los componentes se combinan en las relaciones de peso de 40-50% compuesto, 15-25% ácido cítrico, y 30-40% HPMCAS. La naturaleza amorfa del complejo o formulación del complejo resultante puede determinarse por Difracción de Rayos X en Polvo (XRPD), espectrometría de infrarrojos, y calorimetría de barrido diferencial. Por ejemplo, usando un difractómetro de rayos X en polvo ShimadzuXRD-6000 usando radiación Cu Kα. El voltaje y amperaje del tubo se ajustan a 40 kV y 40 mA, respectivamente. Las ranuras de divergencia y dispersión se ajustan a 1° y la ranura receptora se ajustó a 0,15 mm. La radiación difractada se detecta por un detector de centelleo NaI. Se usa un barrido continuo θ-2θ a 3°/min (0,4 seg/0,02° etapa) de 2,5° a 40° 2θ. Un estándar de silicio se analiza para comprobar la alineación del instrumento. Los datos se recogen y analizan usando XRD-6100/7000 v.5.0. La muestra se prepara para análisis poniéndola en un soporte de aluminio con inserto de silicio. La DSC se usa para demostrar que los complejos carecen de una transición característica y se han fundido completamente antes de cualquier transición base libre cristalina, apoyando adicionalmente que estos complejos son amorfos.

Ejemplo 11: Propiedades de los compuestos

Aunque la actividad inidora de los compuestos en cualquiera de quinasas Fms, Flt-3 y Kit es importante para su actividad en el tratamiento de enfermedad, los compuestos descritos en la presente memoria muestran propiedades favorables que también proporcionan ventajas como un farmacéutico. En algunos casos, la selectividad para Fms respecto a Kit y otras quinasas proporciona una actividad preferida para tratar determinadas enfermedades, tales como artritis reumatoide, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, osteoartritis, glomerulonefritis, nefritis intersticial, nefritis lúpica, necrosis tubular, nefropatía diabética, o hipertrofia renal. En algunos casos, la selectividad para Fms de los compuestos en combinación con la incapacidad de los compuestos de cruzar la barrera hematoencefálica proporciona una actividad preferida para tratar determinadas enfermedades, tales como osteoartritis, glomerulonefritis, nefritis intersticial, nefritis lúpica, necrosis tubular, nefropatía diabética, o hipertrofia renal. En algunos casos, la selectividad para Fms de los compuestos en combinación con la capacidad de los compuestos de cruzar efectivamente la barrera hematoencefálica proporciona una actividad preferida para tratar determinadas enfermedades, tales como artritis reumatoide, enfermedad de Alzheimer, o enfermedad de Parkinson.

- En algunos casos, la actividad dual Fms/Kit proporciona una actividad preferida para tratar determinadas enfermedades, tales como cáncer de mama metastásico, cáncer de próstata, mieloma múltiple, melanoma, leucemia mieloide aguda, metástasis de cerebro, neurofibromatosis, tumores estromales gastrointestinales, artritis reumatoide, o esclerosis múltiple. En algunos casos, la actividad dual Fms/Flt-3 proporciona una actividad preferida para tratar determinadas enfermedades, tales como leucemia mieloide aguda. Además de demostrar actividad inhibidora de quinasa frente a Fms, Kit, Flt-3 o al menos ambas de Fms y Kit o al menos ambas de Fms y Flt-3 tanto en ensayos bioquímicos como basados en células, los compuestos tienen una solubilidad mejorada, propiedades farmacocinéticas mejoradas, y baja inhibición de Cyp. Los compuestos se evalúan en los ensayos siguientes o ensayos similares disponibles para un experto en la técnica.
- 5
- 10 Los ensayos para la actividad bioquímica y basada en células se conocen en la técnica, por ejemplo, Publicación de Solicitud de Patente U.S. Número 2009/0076046. En un ensayo, los valores CI_{50} de actividad bioquímica se determinan respecto a la inhibición de la actividad quinasa c-Kit, en el que la inhibición de la fosforilación de un sustrato peptídico se mide como una función de la concentración de compuesto. Los compuestos que se van a ensayar se disuelven en DMSO hasta una concentración de 20 mM. Éstos se diluyen 30 μ L en 120 μ L de DMSO (4 mM) y se añade 1 μ L a una placa de ensayo. Éstos se diluyen de manera seriada 1:2 (50 μ L a 100 μ L DMSO) para un total de 8 puntos. Las placas se preparan de manera que cada reacción de quinasa es 20 μ L en 1x tampón de quinasa (25 mM HEPES, pH 7,5, 2 mM $MgCl_2$, 2 mM $MnCl_2$, 0,01% Tween-20, 1 mM DTT, 0,01% BSA), 5% DMSO y 100 μ M ATP. El sustrato es 30 nM biotina-(E4Y)₁₀ (Millipore). La quinasa c-kit (obtenida de Millipore (#14-559) o se prepara como se describe en la Publicación de Solicitud de Patente U.S. Número 2009/0076046) es a 0,75 ng por muestra. Después de incubar la reacción de quinasa durante 1 hora a temperatura ambiente, se añaden 5 μ L de lechos de donante (lechos recubiertos de estreptavidina (Perkin Elmer Life Science) concentración final 10 μ g/mL) en tampón de parada (25 mM Hepes pH 7,5, 100 mM EDTA, 0,01% BSA), la muestra se mezcla y se incuba durante 20 minutos a temperatura ambiente antes de añadir 5 μ L de lechos de aceptor (lechos recubiertos de PY20 (Perkin Elmer Life Science) concentración final 10 μ g/mL) en tampón de parada. Las muestras se incuban durante 60 minutos a temperatura ambiente y la señal por pocillo se lee en un lector Envision. El sustrato fosforilado resulta en la unión del anticuerpo PY20 y la asociación de los lechos de donante y aceptor de manera que la señal se correlaciona con la actividad quinasa. La señal frente a la concentración de compuesto se usa para determinar la CI_{50} .
- 15
- 20
- 25
- 30 En un ensayo, los valores CI_{50} de la actividad bioquímica se determinan respecto a la inhibición de la actividad quinasa Fms, en el que la inhibición de la fosforilación de un sustrato peptídico se mide como una función de la concentración de compuesto. Los compuestos que se van a ensayar, disueltos en DMSO (1 μ L), se añaden a una placa blanca de 384 pocillos (Costar #3705). Las preparaciones madre de trabajo de quinasa Fms (Invitrogen #PV3249), sustrato biotina-(E4Y)₁₀ (Upstate Biotech, Cat#12-440), y ATP (Sigma, Cat#A-3377) se preparan en 25 mM Hepes pH 7,5, 0,5 mM $MgCl_2$, 2 mM $MnCl_2$, 2 mM DTT, 0,01% BSA, y 0,01% Tween-20. Todos los componentes se añaden a la placa de 384 pocillos para una concentración final de 1 ng/pocillo Fms, 30 nM biotina-(E4Y)₁₀ (Upstate Biotechnology) y 100 μ M ATP en un volumen de 20 μ L. Cada muestra es a 5% DMSO. La placa se incuba durante 20 minutos a 30°C. Justo antes del uso, las preparaciones madre de trabajo de lechos de donante y aceptor del Kit de Detección AlphaScreen PY20 (PerkinElmer, Cat#676601M) se preparan en 25 mM Hepes pH 7,5, pH 7,4, 100 mM EDTA, 0,01% BSA. Para parar la reacción, la placa se descubre en oscuridad y se añaden 5 μ L de disolución de Lechos de Donante (lechos de estreptavidina) a cada pocillo. La placa se incuba a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añaden entonces cinco microlitros de disolución de Lechos de Aceptor (lechos recubiertos de PY20) a cada pocillo. La concentración final de cada lecho es 10 μ g/mL. Las placas se incuban a temperatura ambiente durante 60 minutos. La señal de fluorescencia se registra en el lector Envision. El sustrato fosforilado resulta en la unión del anticuerpo PY20 y la asociación de los lechos de donante y aceptor de manera que la señal se correlaciona con la actividad quinasa. La señal frente a la concentración de compuesto se usa para determinar la CI_{50} .
- 35
- 40
- 45
- 50 En un ensayo, los valores CI_{50} de la actividad bioquímica se determinan respecto a la inhibición de la actividad quinasa Flt-3, en el que la inhibición de la fosforilación de un sustrato peptídico se mide como una función de la concentración de compuesto. Los compuestos que se van a ensayar, disueltos en DMSO (1 μ L), se añaden a una placa blanca de 384 pocillos (Costar #3705). Las preparaciones madre de trabajo de quinasa Flt-3 (Invitrogen), sustrato biotina-(E4Y)₁₀ (Upstate Biotech, Cat#12-440), y ATP (Sigma, Cat#A-3377) se preparan en 25 mM Hepes pH 7,5, 5 mM $MgCl_2$, 5 mM $MnCl_2$, 1 mM DTT, y 0,01% Tween-20. Todos los componentes se añaden a la placa de 384 pocillos para una concentración final de 1 ng/pocillo Flt-3, 30 nM biotina-(E4Y)₁₀ y 100 μ M ATP en un volumen de 20 μ L. Cada muestra es a 5% DMSO. La placa se incuba durante 1 hora a temperatura ambiente. Justo antes del uso, las preparaciones madre de trabajo de lechos de donante y aceptor del Kit de Detección AlphaScreen PY20 (PerkinElmer, Cat#676601M) se preparan en 25 mM Hepes pH 7,5, pH 7,4, 100 mM EDTA, 0,3% BSA. Para parar la reacción, la placa se descubre en oscuridad y se añaden 5 μ L de disolución de Lechos de Donante (lechos de estreptavidina) a cada pocillo. La placa se incuba a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añaden entonces cinco microlitros de disolución de Lechos de Aceptor (lechos recubiertos de PY20) a cada pocillo. La concentración final de cada lecho es 10 μ g/mL. Las placas se incuban a temperatura ambiente durante 60 minutos. La señal de fluorescencia se registra en el lector Envision. El sustrato fosforilado resulta en la unión del anticuerpo PY20 y la
- 55
- 60

ES 2 633 317 T3

asociación de los lechos de donante y aceptor de manera que la señal se correlaciona con la actividad quinasa. La señal frente a la concentración de compuesto se usa para determinar la CI_{50} .

- 5 Los compuestos se evalúan en una variedad de ensayos basados en células. Por ejemplo, se usan los ensayos de proliferación celular BCR-FMS/BaF3, BCR-KIT/BaF3, M-NFS-60, M-07e, y BAC1.2F5 para evaluar la actividad inhibidora de Fms o Kit y se usa el ensayo de proliferación celular MV-4-11 para evaluar la actividad inhibidora en Flt-3. Los reactivos y condiciones de los ensayos son como sigue:

Células BCR-FMS/BaF3 y BCR-KIT/BaF3:

Mantenidas en RPMI que contiene 10% FBS, 1% PenEstrep, 1% NEAA, y 1% L-Glutamina, suplementado con 1 mg/mL G418 y 5% WEHI-CM (o IL-3 murina recombinante).

- 10 Las células confluentes se subcultivan 1:50 a 1:100 cada 3-4 días.

Células M-NFS-60 (ATCC #CRL-1838):

Mantenidas en RPMI que contiene 10% FBS, 1% Hepes, 1% NaPiruvato, y 0,45% Glucosa, suplementado con 62 ng/mL de M-CSF murino.

Las células confluentes se subcultivan 1:20 cada 3-4 días.

- 15 Células M-07e (DSMZ #ACC 104):

Mantenidas en IMDM que contiene 10% FBS, suplementado bien con 200 ng/mL de SCF humano ó 75 ng/L de SCF (R&D Systems 255-SC).

Las células confluentes se subcultivan 1:5 a 1:10 cada 3-4 días.

Células BAC1.2F5:

- 20 Mantenidas en Alpha-MEM que contiene 10% Suero de Ternera Recién nacida (Invitrogen #26010-074) suplementado con 36 ng/mL de M-CSF murino.

Las células confluentes se subcultivan 1:4 cada 3-4 días.

Células MV-4-11:

Mantenidas en Medio de Dulbecco Modificado por Iscove que contiene 10% FBS.

- 25 Las células confluentes se subcultivan 1:4 cada 3-4 días.

En el día 1, las células se cuentan, después se centrifugan en un tubo cónico durante 5 minutos a 1.000 rpm. El sobrenadante se retira y las células se resuspenden como sigue:

BCR-FMS/BaF3 y BCR-KIT/BaF3: resuspender en medio de crecimiento + 1 mg/mL de G418 (sin WEHI/IL-3) hasta 2×10^5 células/mL.

- 30 M-NFS-60: resuspender en medio de crecimiento + 62 ng/mL de M-CSF murino hasta 5×10^5 células/mL.

M-07e: resuspender en medio de crecimiento + 200 ng/mL de SCF humano hasta 5×10^5 células/mL.

BAC1.2F5: resuspender en medio de crecimiento + 36 ng/mL de M-CSF murino hasta $1,4 \times 10^5$ células/mL.

MV-4-11: resuspender en medio de crecimiento + 10% FBS hasta 5×10^5 células/mL.

- 35 Las células se plaquean (50 μ L) en cada pocillo de una placa de 96 pocillos (Corning 3610) y se incuban a 37°C en 5% CO_2 toda la noche, las células se plaquean hasta una concentración final de células como sigue:

ES 2 633 317 T3

BCR-FMS/BaF3 y BCR-KIT/BaF3: 10.000 células por pocillo.

M-NFS-60: 25.000 células por pocillo.

M-07e: 25.000 células por pocillo.

BAC1.2F5: 7.000 células por pocillo.

5 MV-4-11: 25.000 células por pocillo.

En el día 2, el compuesto a una concentración máxima de 5 mM se diluye de manera seriada 1:3 para un total de una titulación de 8 puntos con DMSO como un control. Se añade una alícuota de 1 µL de cada punto de dilución a 249 µL de medio de crecimiento y se añaden 50 µL a un pocillo que contiene células, proporcionando 10 µM de compuesto para el punto de concentración máxima. Las células se incuban durante 3 días a 37°C en 5% CO₂.

10 En el día 5, se lleva hasta temperatura ambiente el Sistema de Ensayo de Luminiscencia de 1 etapa ATPlite (Perkin Elmer #6016739) junto con los cultivos celulares. Se añade ATPlite a cada pocillo como sigue:

BCR-FMS/BaF3 y BCR-KIT/BaF3: 25 µL por pocillo.

M-NFS-60: 25 µL por pocillo.

M-07c: 40 µL por pocillo.

15 BAC1.2F5: 50 µL por pocillo.

MV-4-11: 40 µL por pocillo.

Las células se incuban a temperatura ambiente durante 10 minutos, después se lee la luminiscencia en lector Safire. La luminiscencia medida se correlaciona directamente con el número de células, de manera que la lectura como una función de la concentración de compuesto se usa para determinar el valor CI₅₀.

20 Además, se usa un ensayo de diferenciación de osteoclastos para evaluar la eficacia de los inhibidores de Fms para tratar una enfermedad ósea tal como osteoartritis. En el día 0, se descongela Medio de Osteoclastos BulletKit (Lonza catálogo #PT-8001, que contiene Medio, FBS, L-Glutamina, PenEstrep, RANKL, y M-CSF) y el FBS, L-glutamina y PenEstrep del kit se añade a 100 mL de medio Basal Precursor de Osteoclastos para proporcionar el Medio de Crecimiento Precursor de Osteoclastos (OPGM). Éste se calienta hasta 37°C. Las células precursoras de

25 osteoclastos (Lonza catálogo #2T-110) congeladas en crioviales se calientan hasta 37°C y se transfieren a un tubo cónico de 50 mL. El criovial se lava con OPGM y se añade gota a gota al tubo cónico de células con rotación, después el volumen se ajusta a 20-30 mL con la adición de OPGM. Las células se centrifugan a 200×g durante 15 minutos a temperatura ambiente y todo excepto aproximadamente 3 mL de sobrenadante se retiran a un nuevo tubo cónico. Las células se suspenden en el sobrenadante restante y el volumen se ajusta a 10-15 mL con OPGM

30 añadido gota a gota con rotación. Las células se centrifugan a 200×g durante 15 minutos a temperatura ambiente y todo excepto aproximadamente 1 mL de sobrenadante se retira. Las células se resuspenden en el sobrenadante restante, se cuentan, y el volumen se ajusta con una cantidad apropiada de OPGM para proporcionar aproximadamente 1×10⁵ células/mL. Una alícuota de 0,1 mL de células se añade a cada pocillo de una placa de 96 pocillos. El compuesto que se va a ensayar se prepara en DMSO para plaquear a una alta concentración de 2,5 mM, con diluciones seriadas 1:3 de 8 puntos. Una alícuota de 1 µL de cada dilución de compuesto se añade a una placa de polipropileno con fondo en v de 96 pocillos y se añaden 0,124 mL de OPGM al compuesto. Después, se añaden 50 µL del compuesto en OPGM a las células precursoras de osteoclastos en la placa de 96 pocillos (proporcionando la concentración de ensayo más alta de 5 µM). Se reconstituye RANKL (2 µg) del BulletKit en 1 mL de OPGM, después se agita con vórtex y se centrifuga brevemente. Una alícuota de 792 µL de RANKL se añade a 6 mL de

40 OPGM y se añaden 50 µL a los pocillos de control bajo. Después, se añaden 76,6 µL de M-CSF (10 µg/mL) del BulletKit a los 5,8 mL restantes de disolución de OPGM/RANKL (4×RANKL/M-CSF/OPGM). Una alícuota de 50 µL de esto se añade a los pocillos restantes, y el resto se almacena a 4°C para uso posterior. La placa se incubaba a 37°C durante 6 días, después la disolución de OPGM/RANKL/M-CSF restante se calienta hasta 37°C. Los aproximadamente 198 µL restantes se combinan con 6 mL de OPGM. El medio se aspira de los pocillos de osteoclastos y se añaden 100 µL de RANKL/OPGM a los controles bajos. El RANKL/OPGM restante se combina con los aproximadamente 18,5 µL de M-CSF restantes. El 4×RANKL/M-CSF/OPGM restante del día 0 se diluye hasta 1X y se combina con la disolución recién preparada. Una alícuota de 0,1 mL de esto se añade a cada pocillo de osteoclastos y se incubaba a 37°C durante 1 día. El kit de Fosfatasa Ácida (Cayman Chemical catálogo #10008051) se

5 calienta hasta temperatura ambiente. El tampón de ensayo se diluye 5 mL con 45 mL de agua. Para cada placa, se disuelven dos pastillas de sustrato en 4,5 mL del tampón de ensayo, mezclando con vórtex para romper la pastilla. La disolución de parada se diluye 12 mL con 36 mL de agua. En una campana de cultivo tisular, se transfieren 20 µL de cada sobrenadante de los pocillos de osteoclastos a una placa de 96 pocillos. Una alícuota de 30 µL de la disolución de sustrato se añade a cada pocillo y se incuba a 37°C durante 20 minutos, después se añaden 100 µL de disolución de parada a cada pocillo. La absorbancia de cada pocillo se lee a 405 nm en un lector de placas Safire. La lectura de absorbancia se representa frente a la concentración para proporcionar la CI_{50} para cada compuesto.

10 La tabla siguiente indica la actividad inhibidora y selectividad bioquímica para Fms y Kit (CI_{50} Kit/ CI_{50} Fms) y la actividad inhibidora y selectividad basada en células BCR-FMS/BaF3 y BCR-KIT/BaF3 (CI_{50} Kit/ CI_{50} Fms) para compuestos ejemplares según la invención como se indica:

Número de compuesto	Actividad bioquímica (CI_{50} µM)			BCR/BaF3 (CI_{50} µM)		
	Fms	Kit	selectividad	Fms	Kit	selectividad
P-2049	<0,1	>0,1	>20	<0,1	>0,1	>20

El compuesto P-2049 demostró una CI_{50} por debajo de 0,1 µM en el ensayo de diferenciación de osteoclastos.

15 Como una indicación de la solubilidad relativa, se evalúa la turbidez de los compuestos en disoluciones acuosas. Para evaluar las posibles propiedades del compuesto en diferentes compartimentos fisiológicos, tales como estómago, intestino, y sangre, se usa una serie de tampones acuosos con pH variados. Así, cada compuesto se diluye en cuatro tampones fisiológicamente relevantes diferentes y se mide la turbidez de la disolución por espectrofotometría. La concentración de compuesto que demuestra turbidez mediante la formación de suspensión suficientemente insoluble como para elevar la densidad óptica promedio por encima de 0,01 a tres longitudes de onda (490, 535, y 650 nm) se usa para definir el límite de la solubilidad del compuesto en ese tampón.

20 Los compuestos se disuelven a una concentración de 25 mM en dimetil sulfóxido, después se diluyen de manera seriada 1:1 en una placa de 96 pocillos, diluyendo 10 veces en dimetil sulfóxido puro, con el pocillo final de cada fila siendo un blanco de dimetil sulfóxido. En una placa de ensayo, se añaden 99 µL del tampón apropiado a cada pocillo, y se añade 1 µL de cada dilución de muestra al tampón, alcanzando un intervalo de concentraciones totales finales en disoluciones acuosas que tienen un pH diferente. Los tampones usados son Fluido Gástrico Simulado (SGF-pH 1,5) 0,5M NaCl, pH 1,5; Fluido Intestinal Simulado (SIF-pH 4,5 y pH 6,8) 0,05M NaH_2PO_4 , pH 4,5 y 6,8; y Tampón Hepes (HEPES-pH 7,4) 10 mM HEPES, 150 mM NaCl, pH 7,4. También se avalúan los compuestos control pireno, estriol y propranolol HCl. Las placas se centrifugan y después se mezclan durante 1 minuto, y la absorbancia se lee usando un Tecan Safire II para leer longitudes de onda en el rango visible (490, 535, y 650 nm) en cuatro localizaciones por pocillo, lo que refleja el grado de turbidez presente. La densidad óptica promedio para cada longitud de onda en cada pocillo se representa gráficamente frente a la concentración del compuesto, y la concentración a la que la curva cruza una D.O. umbral de 0,01 para cada longitud de onda se reporta como el resultado del ensayo de turbidez de punto final. El promedio de las tres longitudes de onda se usa para comparar la turbidez de los compuestos. Se considera que los compuestos tienen una baja solubilidad si la concentración umbral es <31,3 µM, solubilidad moderada si la concentración umbral es 31,3 µM a 250 µM, y alta solubilidad si la concentración umbral es >250 µM.

La tabla siguiente indica la solubilidad relativa (L=baja, M=moderada, H=alta) sobre la base de la concentración umbral de turbidez a cada pH para compuestos ejemplares según la invención como se indica:

Número de compuesto	umbral de turbidez (L, M, H)			
	1,4	4,5	6,8	7,4
P-2049	M	L	L	L

40 Las enzimas CYP (Citocromo P450) son las principales enzimas que metabolizan fármacos presentes en el hígado. La inhibición de la actividad enzimática de CYP (CI_{50}) para una de CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4(BFC) y CYP3A4(BQ) se determina para los compuestos, en el que la inhibición del metabolismo de un sustrato conocido da lugar a una disminución en la fluorescencia del producto metabolizado. La fluorescencia del producto se monitoriza como una función de la concentración de compuesto.

45 Los compuestos se disuelven en DMSO hasta una concentración de 100 mM. Éstos se diluyen 1 µL en 82 µL de acetonitrilo. Una alícuota de 11 µL de esta disolución se añade a 204 µL de mezcla de cofactor (1,3% Sistema de regeneración NADPH Disolución A, 1,04% Sistema de regeneración NADPH Disolución B de BD Biosciences, 5% acetonitrilo y 0,05% DMSO). Éstos se diluyen de manera seriada 1:1 (160 µL a 160 µL de mezcla de co-factor) para un total de 10 puntos. Una alícuota de 10 µL de esta mezcla final se dispensa en placas de ensayo de 384 pocillos y

5 se incuban durante 10 minutos a 37°C. La mezcla de enzima y sustrato (10 µL; 0,5 µmoles CYP1A2/5 µM CEC; 1,0 µmol CYP2C9/75 µM MFC; 0,5 µmoles CYP2C19/25 µM CEC; 1,5 µmoles CYP2D6/1,5 µM AMMC; 1,0 µmol CYP3A4/50 µM BFC; ó 1,0 µmol CYP3A4/40 µM BQ) se añade a estas placas de ensayo. Las placas de ensayo se incuban a 37°C. (CYP1A2-15 min; CYP2C9-45 min; CYP2C19, 2D6 y 3A4-30 min) y se leen en un lector de placas Tecan Safire 2 (CYP1A2, 2C19 y 3A4 409 ex/460 em; CYP2C9 y 2D6 409 ex/530 em). La señal frente a la concentración de compuesto se usa para determinar la Cl_{50} . Las enzimas y sustratos para este ensayo se obtienen de BD Biosciences. Aunque están implicados otros factores en la determinación de los efectos de CYP in vivo, los compuestos preferiblemente tienen valores de Cl_{50} de >5 µM, más preferiblemente valores de Cl_{50} de >10 µM.

La tabla siguiente indica la inhibición de Cyp para compuestos ejemplares según la invención como se indica:

Número de compuesto	Cyp Cl_{50} (µM)					
	1A2	2C19	2C9	2D6	3A4(BFC)	3A4(BQ)
P-2049	>10	5-10	5-10	>10	5-10	>10

10 Las propiedades farmacocinéticas de los compuestos (incluyendo cualesquiera formas sólidas o formulaciones de éstas) se evalúan en ratas macho Sprague Dawley o perros hembra Beagle. Las ratas se dosifican diariamente con compuesto bien por inyecciones IV a través de catéteres yugulares implantados quirúrgicamente o por sonda oral (PO). Cada compuesto se prepara como una disolución madre 20 mg/mL en dimetil sulfoxido, que se diluye
15 adicionalmente para proporcionar la preparación madre de dosificación a la concentración deseada para las formulaciones IV o PO. Para la dosificación IV, la preparación madre de dosificación se diluye en una mezcla 1:1:8 de Solutol®:etanol:agua. Para la dosificación PO, la preparación madre de dosificación se diluye en 1% metilcelulosa. En un formato de casete (o cada compuesto, forma sólida de éste o formulación de éste se hace individualmente), los compuestos se diluyen hasta 0,5 mg/mL cada uno para dosificación IV y 0,4 mg/mL cada uno para dosificación PO y se dosifican a 1 mg/kg (2 mL/kg) ó 2 mg/kg (5 mL/kg), respectivamente. Para los animales dosificados IV, se recogen muestras de sangre de la vena de la cola con anticoagulante heparina de litio a los 5, 15, 30, y 60 minutos y 4, 8, y 24 horas después de la dosificación cada día. Para los animales dosificados PO, se recogen muestras de sangre de la vena de la cola con anticoagulante heparina de litio a los 30 minutos, 1, 2, 4, 8 y 24 horas después de la dosificación cada día. Los perros se dosifican diariamente con cápsulas orales en una formulación adecuada a 50 mg/mL. Se recogen muestras de sangre de la vena cefálica con anticoagulante heparina de litio a los 30 minutos, 1, 2, 4, 8 y 24 horas después de la dosificación cada día. Todas las muestras se procesan a plasma y se congelan para análisis posterior de cada compuesto por LC/MS/MS. Los niveles plasmáticos como una función del tiempo se representan para evaluar la AUC (ng*hr/mL). Los compuestos según la presente invención preferiblemente muestran propiedades farmacocinéticas mejoradas respecto a los compuestos descritos previamente, es decir, tienen valores sustancialmente más altos para uno o más de AUC, C_{max} y vida media respecto a los compuestos descritos previamente.
30

El análisis de la penetración del compuesto en el cerebro puede evaluarse de manera similar. Cada compuesto se prepara como una disolución madre de 100 mg/mL en dimetil sulfoxido, así como compuestos control atenolol a 100 mg/mL y antipirina a 50 mg/mL. En un formato de casete, hasta tres compuestos de ensayo, junto con atenolol y antipirina, se combinan, 180 µL cada uno, y se añaden a 17,1 mL de 1% metilcelulosa. Los compuestos están en una suspensión que se administra en una única dosis (10 mL por kg de peso corporal) a 2 grupos de ratas CD (8-9 semanas, n=3 por grupo) por sonda oral, un grupo adicional de ratas se dosificó sólo con vehículo. Un grupo de ratas tratadas con compuesto se sacrifica a las 2 horas después de la dosificación, el otro grupo a las 6 horas. El plasma se recoge en Li-heparina y los cerebros se recogen, se cortan en hemisferios derecho e izquierdo, se pesan y se congelan rápidamente. Se evalúan muestras de homogenado de cerebro (30%) y plasma por diálisis en equilibrio usando un aparato de diálisis en equilibrio de 96 pocillos con una membrana con un punto de corte de 5K MW (The Nest Group, Inc.) según el protocolo del proveedor con las muestras en un lado de la membrana de diálisis y un volumen igual de 1XPBS en el otro lado. El aparato se incubaba toda la noche a 37°C. en un rotador de placas (The Nest Group, Inc.). Las concentraciones de compuesto en ambos lados se analizan por LC/MS/MS para calcular la recuperación del equilibrio de masa. La concentración en el lado de PBS se calcula usando una curva estándar generada para cada compuesto. La concentración de PBS es la concentración del compuesto libre, mientras el lado con la muestra biológica proporciona la concentración en plasma o cerebro.
45

Pueden usarse características adicionales del complejo para demostrar propiedades mejoradas, tales como comparación de la velocidad de disolución intrínseca de un complejo citrato sustancialmente amorfo preparado de manera similar o formulación de éste comparado con la de una forma cristalina del compuesto o formulación similar de éste en fluido gástrico simulado (SGF) sin enzima y en fluido intestinal simulado (SIF). Un sedimento de muestra de ensayo se disuelve en el fluido apropiado, y la absorbancia UV como una función del tiempo se mide a 254 nm (SGF) ó 310 nm (SIF) y se representa.
50

Ejemplo 12: Ensayo en sistema de modelo *in vivo*

Para el ensayo *in vivo*, puede seleccionarse para uso un sistema de modelo animal adecuado. Por ejemplo, para esclerosis múltiple, se usa comúnmente el sistema de encefalomiелitis alérgica experimental (EAE) en roedores. Este sistema se describe, por ejemplo, en Steinman, 1996, Cell 85:299-302 y Secor et al., 2000, J. Exp. Med. 5:813-821. Para artritis reumatoide (RA), puede usarse para ensayo el modelo de artritis reumatoide (RA) de artritis inducida por colágeno tipo II (CIA) en animales pequeños. Este modelo se describe, por ejemplo, en Wooley, et al. Current Rheumatology Reviews, 2008, 4: 277-287.

De manera similar, pueden usarse otros sistemas de modelos de modelos descritos en la presente memoria. Numerosos compuestos descritos en la presente memoria, incluyendo P-2049, y los compuestos escritos en los Ejemplos, o composiciones de éstos, hidratos o solvatos de éstos, se ensayan en ratones para el tratamiento de varias enfermedades y afecciones como se describe en la presente memoria.

Modelo de artritis reumatoide (RA) inducida por colágeno en ratones.

Métodos: las inyecciones intradérmicas con colágeno-CFA, seguido de un refuerzo de colágeno por inyección intraperitoneal (ip) en el día 21 induce artritis reumatoide en una variedad de cepas de ratón, especialmente el genotipo DBA/1 usado en este estudio (Brand et al., 2004; Wooley et al., 1981). La enfermedad se cuantifica y registra por puntuaciones clínicas usando una escala 0-4 por pata. La puntuación registra el grado y magnitud de hinchazón y enrojecimiento en cada dedo y articulación y culmina en ausencia del uso de patas individuales frontales o traseras. Las puntuaciones se acumulan por animal resultando en una puntuación máxima de 16, que indica que los animales evitan el uso de todas las patas. Los grupos se equilibraron para la puntuación de la enfermedad en el día 21 después de la inmunización inicial cuando la puntuación clínica promedio era 2,5 para todos los animales. El tratamiento fue durante 21 días con dosificación oral diaria con los grupos de dosificación siguientes: vehículo, y 10 mg/kg, 20 mg/kg y 50 mg/kg de los compuestos de la invención.

Resultados

La administración oral de los compuestos de la invención inhibió el desarrollo clínico de la enfermedad en el modelo CIA murino de una forma dependiente de la dosis con respuestas significativas a todas las dosis ensayadas (10, 20 y 50 mg/kg cd). El análisis histopatológico de las articulaciones mostró inhibición de inflamación, resorción ósea, daño en el cartílago y formación de pannus por los compuestos del tratamiento de la invención. El mecanismo de acción de los compuestos de la invención se confirmó por las puntuaciones disminuidas para macrófagos y células osteoclastos en las articulaciones.

La administración oral diaria de inhibidores de la quinasa Fms descritos en la presente memoria mostró a todos los niveles de dosis ensayados (10, 20 y 50 mg/kg) un beneficio rápido comparado con el control de vehículo, como se evidencia por puntuaciones clínicas disminuidas, reflejando menos hinchazón y enrojecimiento de las extremidades. Este beneficio clínico se confirmó por puntuaciones histopatológicas disminuidas para inflamación, daño en el cartílago, formación de pannus y destrucción ósea. Las puntuaciones tanto para macrófagos como células osteoclastos estaban disminuidas en los tejidos articulares confirmando que el modo de acción de los compuestos descritos en la presente memoria es mediante la inhibición de la tirosina quinasa del receptor Fms, que es crucial para la proliferación y diferenciación de estos linajes celulares. Las concentraciones plasmáticas de los grupos de dosificación recogidas en el punto de tiempo de 2 hr después de la dosificación mostraron una clara respuesta proporcional a la dosis.

Todas las patentes y otras referencias citadas en la especificación son indicativas del nivel de experiencia de los expertos en la técnica a la que la invención pertenece.

Un experto en la técnica apreciará fácilmente que la presente invención está bien adaptada para obtener los objetivos y ventajas mencionados, así como aquellos inherentes a éstos. Los métodos, variaciones, y composiciones descritos en la presente memoria como representativos presentemente de realizaciones preferidas son ejemplares y no se pretenden como limitaciones del alcance de la invención. A los expertos en la técnica se les ocurrirán cambios a éstos y otros usos, que están englobados en el espíritu de la invención, se definen por el alcance de las reivindicaciones.

La invención descrita de manera ilustrativa en la presente memoria puede ponerse en práctica adecuadamente en ausencia de cualquier elemento o elementos, limitación o limitaciones que no están descritos específicamente en la presente memoria. Así, por ejemplo, en cada caso en la presente memoria cualquiera de los términos "que comprende", "que consiste esencialmente en" y "que consiste en" pueden reemplazarse con cualquiera de los otros dos términos. Así, para una realización de la invención que usa uno de los términos, la invención también incluye otra realización en la que uno de estos términos se reemplaza con otro de estos términos. En cada realización, los términos tienen su significado establecido. Así, por ejemplo, una realización puede englobar un método "que comprende" una serie de etapas, otra realización englobaría un método "que consiste esencialmente en" las mismas etapas, y una tercera realización englobaría un método "que consiste en" las mismas etapas. Los términos y

5 expresiones que se han empleado se usan como términos de descripción y no de limitación, y no existe intención de que en el uso de dichos términos y expresiones se excluya cualesquiera equivalentes de las características mostradas y descritas o partes de éstas, sino que se reconoce que son posibles varias modificaciones en el alcance de la invención reivindicada. Así, debe entenderse que, aunque la presente invención se ha descrito específicamente por realizaciones preferidas y características opcionales, los expertos en la técnica pueden recurrir a la modificación y variación de los conceptos descritos en la presente memoria, y que se considera que dichas modificaciones y variaciones están en el alcance de esta invención como se define por las reivindicaciones adjuntas.

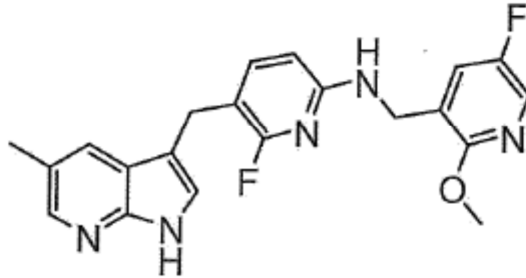
10 Además, cuando las características o aspectos de la invención se describen en términos de grupos de Markush u otro agrupamiento de alternativas, los expertos en la técnica reconocerán que la invención también se describe de esta manera en términos de cualquier miembro o subgrupo de miembros individual del grupo de Markush u otro grupo.

También, a no ser que se indique lo contrario, cuando se proporcionan varios valores numéricos para realizaciones, se describen realizaciones adicionales tomando cualesquiera 2 valores diferentes como los puntos finales de un intervalo. Dichos intervalos también están en el alcance de la invención descrita.

15 Así, las realizaciones adicionales están en el alcance de la invención y en las reivindicaciones siguientes.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula



o una sal, un tautómero o un estereoisómero de éste.

- 5 2. Una composición que comprende un compuesto según la reivindicación 1 y un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
3. Un compuesto según la reivindicación 1 para uso como un medicamento.
4. Un compuesto según la reivindicación 1 para uso en el tratamiento de un sujeto que padece o está en riesgo de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en artritis reumatoide y osteoartritis.