

Inhibidores de Mnk Sustituidos con Piperidina y Métodos Relacionados con los Mismos

CAMPO

5 **[001]** La presente invención se refiere en general a compuestos que tienen actividad como inhibidores de quinasa que interactúan con MAP quinasa (Mnk), así como a composiciones y métodos relacionados que contienen o utilizan los mismos. Tales compuestos encuentran utilidad en cualquier número de
10 aplicaciones terapéuticas, incluido el tratamiento del cáncer.

ANTECEDENTES

[002] El factor de iniciación eucariota 4E (eIF4E) es un factor de traducción general, pero tiene el potencial de mejorar
15 preferentemente la traducción de ARN mensajeros (ARNm) que conducen a la producción de proteínas asociadas a la malignidad. Esta selectividad puede estar relacionada con un mayor requerimiento de eIF4E y sus compañeros de unión para la traducción de ARNm que contienen una estructura secundaria
20 extensa en sus regiones 5' no traducidas (5'-UTR). Estos ARNm incluyen aquellos que codifican ciertas proteínas que controlan la progresión del ciclo celular y la tumorigénesis. En condiciones celulares normales, la traducción de estos ARNm asociados a la malignidad se suprime ya que la disponibilidad

del eIF4E activo es limitada; sin embargo, sus niveles pueden aumentar cuando eIF4E está sobreexpresado o hiperactivado. Se han encontrado niveles elevados de eIF4E en muchos tipos de tumores y líneas celulares de cáncer, incluidos los cánceres de colon, seno, vejiga, pulmón, próstata, tracto gastrointestinal, cabeza y cuello, linfomas de Hodgkin y neuroblastomas.

[003] Se cree que el inicio de la traducción dependiente de cap depende del ensamblaje de eIF4F, un complejo de factores de iniciación que incluye eIF4E, la proteína de andamiaje eIF4G y la helicasa de ARN eIF4A. Debido a que eIF4E es la única de estas proteínas que se une directamente a la estructura cap del ARNm, es el factor clave para el ensamblaje de eIF4F en el cap del 5'. La proteína de andamiaje, eIF4G, también recluta la subunidad ribosómica 40S al ARNm a través de su interacción con eIF3 y se une a eIF4B, una proteína que ayuda a la función ARN-helicasa de eIF4A, facilitando así la traducción del ARNm que contienen 5'-UTRs estructurados. La disponibilidad de eIF4E como parte del complejo eIF4F es un factor limitante para controlar la tasa de traducción y, por lo tanto, eIF4E es un regulador importante de la traducción de ARNm.

[004] La regulación de la actividad de eIF4E forma un nodo de convergencia de las vías de señalización PI3K/Akt/mTOR y Ras/Raf/MAPK. La vía PI3K (fosfoinositida 3-quinasa/PTEN

(homólogo de fosfatasa y tensina eliminado en el cromosoma diez)/Akt/mTOR (diana de rapamicina en células de mamífero) a menudo está involucrada en la tumorigénesis y en la sensibilidad y la resistencia al tratamiento contra el cáncer.

5 La señalización desregulada a través de la vía PI3K/PTEN/Akt/mTOR a menudo es el resultado de alteraciones genéticas en componentes críticos de esta vía y/o mutaciones en los receptores del factor de crecimiento corriente arriba o componentes de señalización. PI3K inicia una cascada de eventos
10 cuando se activa, por ejemplo, por factores de crecimiento extracelular, mitógenos, citoquinas y/o receptores, PDK1 activa Akt, que a su vez fosforila e inactiva el complejo supresor de tumores que comprende TSC1 y 2 (complejo de esclerosis tuberosa 1/2), lo que resulta en la activación de
15 mTORC1 (diana del complejo 1 de rapamicina) por Rheb-GTP. La activación de PDK1 y Akt por PI3K está regulada negativamente por PTEN.

[005] PTEN es un gen supresor tumoral crítico y a menudo está mutado o silenciado en cánceres humanos. Su pérdida resulta en
20 la activación de Akt y aumenta la señalización de mTORC1 corriente abajo. La participación del complejo 1 de mTOR (mTORC1) en la transformación neoplásica parece depender de su papel regulador hacia el complejo eIF4F; la sobreexpresión de eIF4E puede conferir resistencia a la rapamicina. mTORC1 regula

el ensamblaje del complejo eIF4F que es crítico para la traducción de ARNm asociados con el crecimiento celular, la prevención de la apoptosis y la transformación. mTORC1 logra esto mediante la fosforilación e inactivación de 4E-BP y la posterior disociación de 4E-BP de eIF4E. Esto permite luego que eIF4E interactúe con la proteína de andamiaje eIF4G, permitiendo el ensamblaje del complejo eIF4F para la traducción de ARNm estructurados. mTORC1 también promueve la activación del activador traduccional, S6K, que fosforila la proteína ribosómica S6 y otros sustratos, incluido eIF4B. La señalización de mTORC1 es inhibida por la rapamicina y sus análogos (rapalogs), aunque estos compuestos actúan de forma alostérica, en lugar de inhibir de manera directa la actividad quinasa de mTOR.

[006] Dada la importancia de la vía PI3K/Akt/mTOR en la regulación de la traducción de ARNm de genes que codifican proteínas pro-oncogénicas y la señalización activada de mTORC1 en una alta proporción de cánceres, estas quinasas se han perseguido activamente como dianas farmacológicas oncológicas. Se han identificado varios inhibidores farmacológicos, algunos de los cuales han alcanzado etapas clínicas avanzadas. Sin embargo, recientemente ha quedado claro que la vía mTOR participa en un complicado circuito de retroalimentación que puede afectar la activación de Akt. Se ha demostrado que el

tratamiento prolongado de células cancerosas o pacientes con inhibidores de mTOR provoca una actividad elevada de PI3K que conduce a la fosforilación de Akt y eIF4E, y promueve la supervivencia de las células cancerosas. eIF4E, actuando
5 corriente abajo de Akt y mTOR, recapitula la acción de Akt en la tumorigénesis y la resistencia a fármacos, y la señalización de Akt a través de eIF4E es un mecanismo importante de oncogénesis y resistencia a fármacos *in vivo*.

[007] Además de la ruta PI3K/Akt/mTOR, eIF4E también es la
10 diana de la cascada de señalización Ras/Raf/MAP que se activa por factores de crecimiento y para la vía de la quinasa MAP p38 activada por el estrés. Erk1/2 y p38 luego fosforilan la quinasa 1 que interactúa con MAP quinasa (Mnk1) y la quinasa 2 que interactúa con MAP quinasa (Mnk2). La vía de Erk también
15 se activa en muchos tipos de cáncer, lo que refleja, por ejemplo, las mutaciones activadoras en Ras (que se encuentra en alrededor del 20% de los tumores) o la pérdida de la función de la proteína NF1 activadora de Ras GTPasa. Mnk1 y Mnk2 son proteínas quinasas treonina/serina y específicamente
20 fosforilan la serina 209 (Ser209) de eIF4E dentro del complejo eIF4F, en virtud de la interacción entre eIF4E y Mnks, que sirve para reclutar Mnks para actuar sobre eIF4E. Los ratones con eIF4E mutado, en el que Ser209 se reemplaza por alanina, no muestran fosforilación de eIF4E y atenúan significativamente

el crecimiento tumoral. Significativamente, aunque la actividad Mnk es necesaria para la transformación oncogénica mediada por eIF4E, es prescindible para el desarrollo normal. La inhibición farmacológica de Mnk presenta una estrategia
5 terapéutica atractiva para el cáncer.

[008] A pesar de una mayor comprensión de la estructura y función de Mnk, se han realizado pocos progresos con respecto al descubrimiento de inhibidores farmacológicos de Mnk y se han informado relativamente pocos inhibidores de Mnk: CGP052088
10 (Tschopp *et al.*, *Mol Cell Biol Res Commun.* 3 (4): 205-211, 2000); CGP57380 (Rowlett *et al.*, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 294 (2): G452-459, 2008); y Cercosporamida (Konicek *et al.*, *Cancer Res.* 71 (5): 1849-1857, 2011). Sin embargo, estos compuestos se han utilizado principalmente con
15 el objetivo de la validación de las dianas de Mnk. Más recientemente, los investigadores han propuesto compuestos adicionales para el tratamiento de enfermedades influenciadas por la inhibición de la actividad quinasa de Mnk1 y/o Mnk2, incluidos, por ejemplo, los compuestos descritos en la
20 Publicación de Solicitud de Patente Internacional WO 2014/044691 y los diversos documentos de patente citados en el mismo, las 4- (dihidropiridinon-3-il)amino-5-metiltieno[2,3,-d]pirimidinas descritas por Yu *et al.*, *European Journal of Med. Chem.*, 95: 116-126, 2015, y el 6'-((6-aminopirimidin-4-il)

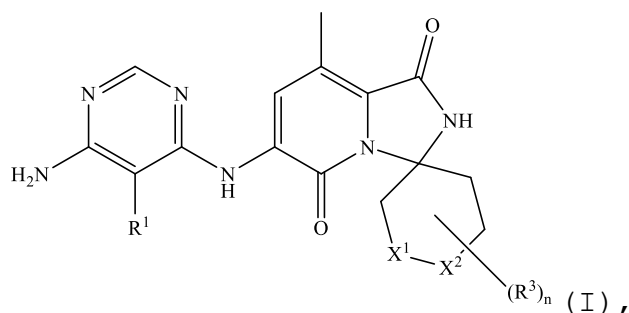
amino)-8'-metil-2'*H*-espiro[ciclohexano-1,3'-imidazo[1,5-
α]piridina]-1',5'-diona y los diversos compuestos descritos en
la Publicación de Solicitud de Patente Internacional WO
2015/200481.

5 **[009]** Por consiguiente, si bien se han realizado avances en
este campo, sigue existiendo una necesidad significativa en la
técnica para compuestos que tengan una solubilidad mejorada
mientras retienen la potencia para inhibir específicamente Mnk
y otra actividad del receptor. La presente invención satisface
10 esta necesidad y proporciona otras ventajas relacionadas.

RESUMEN

[010] La presente invención está dirigida a los compuestos que
inhiben o modulan la actividad de Mnk, así como a
15 estereoisómeros, tautómeros y sales farmacéuticamente
aceptables de tales compuestos como agentes terapéuticos
candidatos. La presente invención también está dirigida a
composiciones que contienen dichos compuestos y métodos
asociados para tratar condiciones que se beneficiarían de la
20 inhibición de Mnk, como el cáncer.

[011] En una realización, la invención se dirige a compuestos
que se ajustan a la Fórmula (I) así como a un estereoisómero,
tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de tales
compuestos:



Donde:

X^1 es CH_2 y X^2 es NR^2 o X^1 es NR^2 y X^2 es CH_2 ;

R^1 es H, (C_1-C_4) alquilo, halógeno o ciano;

5 R^2 es H, (C_1-C_8) alquilo o (C_1-C_8) haloalquilo;

R^3 es (C_1-C_8) alquilo, o R^2 y un adyacente R^3 , o R^3 y un adyacente R^3 , junto con los átomos del anillo al que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo o heterociclo de cinco o seis miembros fusionado; y

10 n es 0, 1, 2, 3 o 4;

en donde alquilo, heterociclo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con OH, CN, NH_2 , NO_2 , halógeno, alquilo y alcoxi.

[012] En otra realización, se describen composiciones que
15 comprenden un compuesto de estructura (I) en combinación con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

[013] En una realización adicional, se proporcionan métodos para tratar una condición dependiente de Mnk en un mamífero
20 que lo necesita. Tales métodos comprenden administrar una cantidad eficaz de un compuesto de estructura (I), o

composiciones que lo comprenden, al mamífero. Dichas condiciones incluyen, pero no se limitan a, diversas formas de cáncer como se discute con más detalle a continuación.

[014] Estos y otros aspectos de la invención serán evidentes
5 con referencia a la siguiente descripción detallada. Con este fin, se establecen varias referencias en el presente documento que describen con más detalle cierta información de antecedentes, procedimientos, compuestos y/o composiciones, y cada una de ellas se incorpora por la presente como referencia
10 en su totalidad.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[015] En la siguiente descripción, se exponen ciertos detalles específicos con el fin de proporcionar una comprensión profunda
15 de diversas realizaciones de la invención. Sin embargo, un experto en la materia comprenderá que la invención se puede practicar sin estos detalles. A menos que el contexto requiera lo contrario, a lo largo de la presente especificación y las reivindicaciones, la palabra "comprender" y sus variaciones,
20 como "comprende" y "que comprende" deben interpretarse en un sentido abierto e inclusivo (es decir, como "que incluyen, pero no se limitan a").

[016] La referencia a lo largo de esta especificación a "una realización" o "realización" significa que un distintivo,

estructura o característica particular descrita en relación con la realización se incluye en al menos una realización de la presente invención. Por lo tanto, las apariencias de las frases "en una realización" o "en la realización" en varios
5 lugares a lo largo de esta especificación no se refieren necesariamente a la misma realización. Además, los distintivos, estructuras o características particulares se pueden combinar de cualquier manera adecuada en una o más realizaciones.

10 **Definiciones**

[017] Como se usa en este documento, y a menos que se indique lo contrario, los siguientes términos y frases tienen el significado que se indica a continuación.

[018] "Amino" se refiere al sustituyente -NH₂.

15 [019] "Carboxilo" se refiere al sustituyente -CO₂H.

[020] "Carbonilo" se refiere a un grupo -C(O)- o -C(=O)-. Ambas anotaciones se usan indistintamente dentro de la especificación.

[021] "Ciano" se refiere al sustituyente -C≡N.

20 [022] "Acetilo" se refiere al sustituyente -C(O)CH₃.

[023] "Hidroxi" o "hidroxilo" se refiere al sustituyente OH.

[024] "Oxo" se refiere a un oxígeno del sustituyente -O-.

[025] La frase "quinasa que interactúa con MAP quinasa" o el término "Mnk" se refiere a todas las isoformas de la proteína

quinasa que interactúa con MAP quinasa, incluidas Mnk-1 y Mnk-2.

[026] "Alquilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo saturado, lineal o ramificado que consiste únicamente de átomos de carbono e hidrógeno, que tiene de uno a doce átomos de carbono (alquilo C₁-C₁₂), de uno a ocho átomos de carbono (alquilo C₁-C₈) o de uno a seis átomos de carbono (alquilo C₁-C₆), y que está unido al resto de la molécula por un enlace simple. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (iso-propilo), n-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetiletilo (t-butilo), 3-metilhexilo, 2-metilhexilo y similares.

[027] "Alquilo inferior" tiene el mismo significado que el alquilo definido anteriormente pero que tiene de uno a cuatro átomos de carbono (alquilo C₁-C₄).

[028] "Alquileno" o "cadena de alquileno" se refiere a una cadena de hidrocarburo (alquilo) divalente lineal o ramificada que une el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente de carbono e hidrógeno, respectivamente. Los alquilenos pueden tener de uno a doce átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, n butileno y similares. La cadena de alquileno está unida al resto de la molécula a través de un enlace simple o doble. Los puntos de unión de la cadena de alquileno al resto de la molécula pueden ser a través

de un carbono o cualquiera de los dos carbonos dentro de la cadena. "Alquileo opcionalmente sustituido" se refiere a alquileo o alquileo sustituido.

[029] "Alcoxi" se refiere a un radical de la fórmula $-OR_a$ donde
5 R_a es un alquilo que tiene indicado el número de átomos de carbono como se definió anteriormente. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, sin limitación, -O-metilo (metoxi), -O-etilo (etoxi), -O-propilo (propoxi), -O-isopropilo (isopropoxi) y similares.

10 **[030]** "Acilo" se refiere a un radical de la fórmula $-C(O)R_a$ donde R_a es un alquilo que tiene indicado el número de átomos de carbono.

[031] "Ariilo" se refiere a un radical del sistema de anillos de hidrocarburo que comprende hidrógeno, de 6 a 18 átomos de
15 carbono y al menos un anillo aromático. Los ejemplos de ariilos son radicales del sistema de anillos de hidrocarburo que comprenden hidrógeno y de 6 a 9 átomos de carbono y al menos un anillo aromático; radical del sistema de anillos de hidrocarburo que comprende hidrógeno y de 9 a 12 átomos de
20 carbono y al menos un anillo aromático; radical del sistema de anillos de hidrocarburo que comprende hidrógeno y de 12 a 15 átomos de carbono y al menos un anillo aromático; o radical del sistema de anillos de hidrocarburo que comprende hidrógeno y de 15 a 18 átomos de carbono y al menos un anillo aromático.

Para los fines de esta invención, el radical arilo puede ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillos fusionados o puenteados. Los radicales arilos incluyen, pero no se limitan a, radicales arilos derivados de aceantrileno, acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, fluoranteno, fluoreno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, fenaleno, fenantreno, pleianetano, pireno y trifenileno. "Arilo opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo arilo o un grupo arilo sustituido.

[032] "Cicloalquilo" se refiere a un radical hidrocarburo monocíclico o policíclico no aromático estable que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que puede incluir sistemas de anillos fusionados o puenteados, que tienen de tres a quince átomos de carbono, preferiblemente de tres a diez átomos de carbono, tres a nueve átomos de carbono, tres a ocho átomos de carbono, tres a siete átomos de carbono, tres a seis átomos de carbono, tres a cinco átomos de carbono, un anillo con cuatro átomos de carbono o un anillo con tres átomos de carbono. El anillo de cicloalquilo puede estar saturado o insaturado y unido al resto de la molécula por un enlace simple. Los radicales monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los radicales policíclicos

incluyen, por ejemplo, adamantilo, norbornilo, decalinilo, 7,7-dimetil-biciclo[2.2.1]heptanilo y similares.

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

[034] "Halo" o "halógeno" se refiere a bromo (bromo), cloro (cloro), flúor (flúor) o yodo (yodo).

[035] "Haloalquilo" se refiere a un radical alquilo que tiene indicado el número de átomos de carbono, como se define en el presente documento, en el que uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo están sustituidos con un halógeno (radical halo), como se definió anteriormente. Los átomos de halógeno pueden ser iguales o diferentes. Ejemplos de haloalquilos son trifluorometilo, difluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo, 1,2-dibromoetilo y similares.

[036] "Heterociclilo", heterociclo "o" anillo heterocíclico "se refiere a un radical saturado o insaturado estable de 3 a

18 miembros que consta de dos a doce átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos, por ejemplo, uno a cinco heteroátomos, uno a cuatro heteroátomos, uno a tres heteroátomos, o uno a dos heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Ejemplos de heterociclos incluyen, sin limitación, radicales estables saturados o insaturados de 3 a 15 miembros, radicales estables saturados o insaturados de 3 a 12 miembros, radicales estables saturados o insaturados de 3 a 9 miembros, radicales estables saturados o insaturados de 8 miembros, radicales estables saturados o insaturados de 7 miembros, radicales estables saturados o insaturados de 6 miembros, o radicales estables saturados o insaturados de 5 miembros.

[037] A menos que se indique lo contrario de manera específica en la especificación, el radical heterociclilo puede ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillos fusionados o puenteados; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heterociclilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical heterociclilo puede estar parcial o totalmente saturado. Ejemplos de radicales heterociclilo no aromáticos incluyen, pero no se limitan a, azetidínilo, dioxolanilo, tienilo [1,3]ditianilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo,

imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, 5 pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tietanilo, tritiano, tetrahidropirano, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo, y 1,1-dioxo tiomorfolinilo. Los heterociclos incluyen heteroarilos como se define en el presente documento, y los ejemplos de 10 heterociclos aromáticos se enumeran en la definición de heteroarilos a continuación.

[038] "Heteroarilo" o "heteroarileno" se refiere a un radical del sistema de anillos de 5 a 14 miembros que comprende átomos de hidrógeno, uno a trece átomos de carbono, uno a seis 15 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y al menos un anillo aromático. Para los fines de esta invención, el radical heteroarilo puede ser un anillo estable de 5-12 miembros, un anillo estable de 5-10 miembros, un anillo estable de 5-9 miembros, un anillo estable 20 de 5-8 miembros, un anillo estable de 5-7 miembros, o un anillo estable de 6 miembros que comprende al menos 1 heteroátomo, al menos 2 heteroátomos, al menos 3 heteroátomos, al menos 4 heteroátomos, al menos 5 heteroátomos o al menos 6 heteroátomos. Los heteroarilos pueden ser un sistema de anillos

monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillos fusionados o puenteados; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heteroarilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno
5 puede estar opcionalmente cuaternizado. El heteroátomo puede ser un miembro de un anillo aromático o no aromático, siempre y cuando al menos un anillo en el heteroarilo sea aromático. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, azepinilo, acridinilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzindolilo,
10 benzodioxolilo, benzofuranilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[b][1,4]dioxepinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopiranilo, benzopiranonilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienilo
15 (benzotiofenilo), benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, carbazolilo, cinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furanonilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizininilo,
20 isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, 1-oxidopiridinilo, 1-oxidopirimidinilo, 1-oxidopirazininilo, 1-oxidopiridazinilo, 1-fenilo-1H pirrolilo, fenazinilo, fenotiazininilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, piridinilo,

pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, quinuclidinilo, isoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo y tiofenilo (es decir, tienilo).

5 **[039]** El compuesto de la invención puede existir en diversas formas isoméricas, así como en una o más formas tautoméricas, que incluyen tanto tautómeros individuales como mezclas de tautómeros. El término "isómero" pretende abarcar todas las formas isoméricas de un compuesto de esta invención, incluidas
10 las formas tautoméricas del compuesto.

[040] Algunos compuestos descritos aquí pueden tener centros asimétricos y, por lo tanto, existen en diferentes formas enantioméricas y diastereoméricas. Un compuesto de la invención puede estar en forma de un isómero óptico o un diastereómero.
15 Por consiguiente, la invención abarca los compuestos de la invención y sus usos como se describe en el presente documento en la forma de sus isómeros ópticos, diastereoisómeros y mezclas de los mismos, incluida una mezcla racémica. Los isómeros ópticos de los compuestos de la invención pueden
20 obtenerse mediante técnicas conocidas tales como la síntesis asimétrica, cromatografía quiral o mediante separación química de estereoisómeros mediante el empleo de agentes de resolución ópticamente activos.

[041] A menos que se indique lo contrario, "estereoisómero" significa un estereoisómero de un compuesto que está sustancialmente libre de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por lo tanto, un compuesto estereoméricamente puro que tiene un centro quiral estará sustancialmente libre del enantiómero opuesto del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro que tenga dos centros quirales estará sustancialmente libre de otros diastereómeros del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro típico comprende más de aproximadamente el 80% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 20% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, por ejemplo más de aproximadamente el 90% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 10% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, o más de aproximadamente el 95% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 5% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, o más de aproximadamente el 97 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 3% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto.

[042] Si hay una discrepancia entre una estructura representada y un nombre dado a esa estructura, entonces la estructura representada manda. Además, si la estereoquímica de una estructura o una parte de una estructura no se indica con, por

ejemplo, líneas en negrita o discontinuas, la estructura o parte de la estructura debe interpretarse como que abarca todos los estereoisómeros de la misma. Sin embargo, en algunos casos, donde existe más de un centro quiral, las estructuras y los nombres pueden representarse como enantiómeros individuales para ayudar a describir la estereoquímica relativa. Los expertos en la materia de la síntesis orgánica sabrán si los compuestos se preparan como enantiómeros individuales a partir de los métodos utilizados para prepararlos.

10 **[043]** En esta descripción, una "sal farmacéuticamente aceptable" es una sal o ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención. Las sales farmacéuticamente aceptables representativas incluyen, por ejemplo, sales de metales alcalinos, sales
15 alcalinotérreas, sales de amonio, sales solubles e insolubles en agua, tales como el acetato, amsonato (4,4-diaminostilbeno-2,2-disulfonato), bencenosulfonato, benzonato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, butirato, calcio, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, citrato,
20 clavulariato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fiunarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexafluorofosfato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidrobromuro, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato,

maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, N-metilglucamino sal de amonio, 3-hidroxi-2-naftoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato (1,1-metano-bis-2-hidroxi-3-naftoato, einbonato),
5 pantotenato, fosfato/difosfato, picrato, poligalacturonato, propionato, p-toluenosulfonato , salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, sulfosaliculato, suramato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietioduro y sales de valerato. Una sal farmacéuticamente aceptable puede tener más
10 de un átomo cargado en su estructura. En este caso, la sal farmacéuticamente aceptable puede tener múltiples contraiones. Por lo tanto, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener uno o más átomos cargados y/o uno o más contraiones.

[044] Los términos "tratar", "que trata" y "tratamiento" se
15 refieren a la mejora o erradicación de una enfermedad o síntomas asociados con una enfermedad. En ciertas realizaciones, dichos términos se refieren para minimizar la propagación o empeoramiento de la enfermedad resultante de la administración de uno o más agentes profilácticos o
20 terapéuticos a un paciente con dicha enfermedad.

[045] El término "cantidad efectiva" se refiere a una cantidad de un compuesto de la invención u otro ingrediente activo suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico o profiláctico en el tratamiento o prevención de una enfermedad

o para retrasar o minimizar los síntomas asociados con una enfermedad. Además, una cantidad terapéuticamente efectiva con respecto a un compuesto de la invención significa que esa cantidad de agente terapéutico solo, o en combinación con otras
5 terapias, que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento o la prevención de una enfermedad. Utilizado en relación con un compuesto de la invención, el término puede abarcar una cantidad que mejora la terapia global, reduce o evita los síntomas o causas de la enfermedad, o aumenta la
10 eficacia terapéutica o las sinergias con otro agente terapéutico.

[046] Los términos “modular”, “modulación” y similares se refieren a la capacidad de un compuesto para aumentar o disminuir la función o actividad de, por ejemplo, la quinasa
15 que interactúa con MAP quinasa (Mnk). La “modulación”, en sus diversas formas, pretende abarcar inhibición, antagonismo, antagonismo parcial, activación, agonismo y/o agonismo parcial de la actividad asociada con Mnk. Los inhibidores de Mnk son compuestos que se unen a, bloquean parcial o totalmente la
20 estimulación, disminuyen, previenen, retrasan la activación, inactivan, desensibilizan o regulan negativamente la transducción de señales. La capacidad de un compuesto para modular la actividad de Mnk puede demostrarse en un ensayo enzimático o un ensayo basado en células.

[047] Un "paciente" o "sujeto" incluye un animal, como un ser humano, vaca, caballo, oveja, cordero, cerdo, pollo, pavo, codorniz, gato, perro, ratón, rata, conejo o cobayo. El animal puede ser un mamífero tal como un no primate y un primate (por ejemplo, mono y humano). En una realización, un paciente es un ser humano, como un bebé humano, niño, adolescente o adulto.

[048] El término "profármaco" se refiere a un precursor de un fármaco que es un compuesto que, tras la administración a un paciente, debe someterse a conversión química por procesos metabólicos antes de convertirse en un agente farmacológico activo. Ejemplos de profármacos de compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) son ésteres, acetamidas y amidas.

Compuestos de la Invención

[049] La presente invención se dirige generalmente a compuestos abarcados por el género de la Fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[050] En una realización, X^1 es CH_2 y X^2 es NR^2 . En otra realización, X^1 es NR^2 y X^2 es CH_2 .

[051] En una realización, R^1 es H. En otra realización, R^1 es metilo. En otra realización, R^1 es Cl. En otra realización más, R^1 es ciano.

[052] En una realización, R^2 es H.

[053] En una realización, R^2 es metilo. En otra realización, R^2 es etilo. En otra realización, R^2 es isopropilo. En otra realización, R^2 es terc-butilo.

[054] En una realización, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo. En otra
5 realización, R^2 es 2,2-difluoroetilo.

[055] En otra realización, R^2 es metilciclopropano.

[056] En una realización, R^3 es H o metilo.

[057] En una realización, un compuesto de acuerdo con la
Fórmula (I), o un estereoisómero, tautómero o una sal
10 farmacéuticamente aceptable del mismo se selecciona de los
compuestos 3D, 3K, 3L, 3X, 3Y, rac-1F, 1F α , 1Fb, rac-2F, 2F α y
2Fb.

[058] Los compuestos de la invención de acuerdo con la Fórmula
(I) pueden marcarse isotópicamente al reemplazar uno o más
15 átomos por un átomo que tenga una masa atómica o un número de
masa diferente. Los ejemplos de isótopos que pueden
incorporarse en compuestos de acuerdo con la Fórmula (I)
incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno,
fósforo, flúor, cloro o yodo. Ilustrativos de tales isótopos
20 son ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F ,
 ^{36}Cl , ^{123}I , y ^{125}I , respectivamente. Estos compuestos
radiomarcados se pueden usar para medir la biodistribución, la
concentración de tejidos y la cinética de transporte y
excreción de tejidos biológicos, incluido un sujeto al que se

administra dicho compuesto marcado. Los compuestos marcados también se usan para determinar la efectividad terapéutica, el sitio o modo de acción y la afinidad de unión de un candidato terapéutico a una diana farmacológicamente importante. Ciertos
5 compuestos marcados radiactivamente de acuerdo con la Fórmula (I), por lo tanto, son útiles en estudios de distribución de fármacos y/o tejidos. Los isótopos radiactivos tritio, es decir, ^3H , y carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de
10 incorporación y medios de detección preparados.

[059] La sustitución con isótopos más pesados como el deuterio, es decir, ^2H , proporciona ciertas ventajas terapéuticas resultantes de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una vida media in vivo aumentada de los compuestos que
15 contienen deuterio. La sustitución de hidrógeno con deuterio puede reducir la dosis requerida para el efecto terapéutico y, por lo tanto, puede preferirse en un contexto clínico o de descubrimiento.

[060] La sustitución con isótopos emisores de positrones, como
20 ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , proporciona análogos marcados de los compuestos de la invención que son útiles en estudios de Tomografía por Emisión de Positrones (PET), por ejemplo, para examinar la ocupación del receptor por sustrato. Los compuestos marcados isotópicamente de acuerdo con la Fórmula (I)

generalmente pueden prepararse mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o mediante procesos análogos a los descritos en la sección Preparaciones y Ejemplos que se exponen a continuación usando
5 un reactivo de marcado isotópico apropiado.

[061] Las realizaciones de la invención descritas en el presente documento también pretenden abarcar los productos metabólicos in vivo de compuestos de acuerdo con la Fórmula (I). Dichos productos pueden resultar, por ejemplo, de la
10 oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación y procesos similares principalmente debido a la actividad enzimática tras la administración de un compuesto de la invención. Por consiguiente, la invención incluye compuestos que se producen como productos derivados de la actividad
15 enzimática o no enzimática en un compuesto de la invención después de la administración de dicho compuesto a un mamífero durante un período de tiempo suficiente para producir un producto metabólico. Los productos metabólicos, particularmente los metabolitos farmacéuticamente activos, se
20 identifican típicamente mediante la administración de un compuesto radiomarcado de la invención en una dosis detectable a un sujeto, como una rata, ratón, cobayo, mono o humano, durante un período de tiempo suficiente durante el cual ocurre el metabolismo, y aislar los productos metabólicos de orina,

sangre u otras muestras biológicas que se obtienen del sujeto que recibe el compuesto radiomarcado.

[062] La invención también proporciona formas de sal farmacéuticamente aceptables de compuestos de la Fórmula (I).

5 Se incluyen dentro del alcance de la invención las sales de adición de ácido y base que se forman poniendo en contacto un ácido farmacéuticamente adecuado o una base farmacéuticamente adecuada con un compuesto de la invención.

[063] Para este fin, una "sal de adición de ácido
10 farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de las bases libres, que no son biológicamente o de otra manera indeseables, y que se forman con ácidos inorgánicos tales como, pero no se limitan a, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico,
15 ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos tales como, pero no se limitan a, ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico,
20 ácido alcanfórico, ácido alcanfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido fórmico,

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

[064] De manera similar, una "sal de adición de base farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de los ácidos libres, que no son biológicamente o de otra manera indeseables. Estas sales se preparan mediante la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, pero no se limitan a, las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y similares.

Las sales inorgánicas preferidas son las sales de amonio, sodio, potasio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que
5 incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico, como amoníaco, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, dietanolamina, etanolamina, deanol, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, diciclohexilamina,
10 lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, benetamina, benzatina, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, trietanolamina, trometamina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, resinas de poliamina y similares. Las bases
15 orgánicas particularmente preferidas son isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, diciclohexilamina, colina y cafeína.

[065] A menudo las cristalizaciones producen un solvato del compuesto de la invención. Como se usa en el presente
20 documento, el término "solvato" se refiere a un agregado que comprende una o más moléculas de un compuesto de la invención con una o más moléculas de solvente. El solvente puede ser agua, en cuyo caso el solvato puede ser un hidrato. De manera alternativa, el solvente puede ser un solvente orgánico. Por

lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden existir como un hidrato, que incluye un monohidrato, dihidrato, hemihidrato, sesquihidrato, trihidrato, tetrahidrato y similares, así como las formas solvatadas correspondientes.

5 Los compuestos de la invención pueden ser verdaderos solvatos, mientras que en otros casos los compuestos de la invención pueden simplemente retener agua adventicia o ser una mezcla de agua más algún solvente adventicio.

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

[067] Los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden contener uno o más centros asimétricos y pueden de este modo dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden
20 definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R) o (S) o, como (D) o (L) para aminoácidos. La presente invención pretende incluir todos los isómeros posibles, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Los isómeros ópticamente activos (+) y (-), (R) y (S), o (D) y (L) pueden prepararse

usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada. Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales

5 incluyen la síntesis quiral a partir de un precursor adecuado ópticamente puro o la resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) quiral. Cuando los compuestos descritos en este documento contienen dobles enlaces olefínicos

10 u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan ambos isómeros geométricos E y Z. Asimismo, todas las formas tautoméricas también están destinadas a ser incluidas.

[068] El término "tautómero" se refiere a un cambio de protones

15 de un átomo de una molécula a otro átomo de la misma molécula. Ejemplos no limitativos de tautómeros incluyen las formas enol/ceto, lactama/lactima, amida/imídica y amina/imina.

[069] Existen tautómeros similares para los compuestos de la Fórmula (I). Los compuestos de la invención se sintetizan

20 usando métodos sintéticos convencionales, y más específicamente usando los métodos generales que se indican a continuación. Los protocolos sintéticos específicos para varios compuestos de acuerdo con la presente invención se describen en los Ejemplos.

Formulaciones Farmacéuticas

[070] En una realización, un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) se formula como composiciones farmacéuticamente aceptables que contienen un compuesto de la Fórmula (I) en una
5 cantidad efectiva para tratar una enfermedad o condición particular de interés tras la administración de la composición farmacéutica a un mamífero. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención pueden comprender un compuesto de la Fórmula (I) en combinación con un vehículo,
10 diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

[071] A este respecto, un "vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye, sin limitación, cualquier adyuvante, vehículo, excipiente, deslizante, agente edulcorante, diluyente, conservante, tinte/colorante,
15 potenciador del sabor, surfactante, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, estabilizador, agente isotónico, solvente o emulsionante que ha sido aprobado por la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos como aceptable para uso en humanos o animales
20 domésticos.

[072] Además, un "mamífero" incluye humanos y animales domésticos tales como animales de laboratorio y mascotas domésticas (por ejemplo, gatos, perros, cerdos, ganado, ovejas,

cabras, caballos, conejos) y animales no domésticos como de vida silvestre y similares.

[073] Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse combinando un compuesto de la invención con un
5 vehículo, diluyente o excipiente adecuado farmacéuticamente aceptable, y pueden formularse en preparaciones en formas sólidas, semisólidas, líquidas o gaseosas, tales como tabletas, cápsulas, polvos, gránulos, pomadas, soluciones, supositorios, inyecciones, inhalantes, geles, microesferas y aerosoles. Las
10 rutas típicas de administración de tales composiciones farmacéuticas incluyen, sin limitación, oral, tópica, transdérmica, inhalación, parenteral, sublingual, bucal, rectal, vaginal e intranasal. El término parenteral como se usa en el presente documento incluye inyecciones subcutáneas,
15 inyección intravenosa, intramuscular, intraesternal o técnicas de infusión. Las composiciones farmacéuticas de la invención se formulan para permitir que los ingredientes activos contenidos en los mismos estén biodisponibles tras la administración de la composición a un paciente. Las
20 composiciones que se administrarán a un sujeto o paciente toman la forma de una o más unidades de dosificación, donde, por ejemplo, una tableta puede ser una única unidad de dosificación, y un recipiente de un compuesto de la invención en forma de aerosol puede contener una pluralidad de unidades

de dosificación. Los métodos reales de preparación de tales formas de dosificación son conocidos, o serán evidentes, para los expertos en esta materia; por ejemplo, ver Remington: La Ciencia y Práctica de la Farmacia, Edición N°20 (Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000). La composición a administrar contendrá, en cualquier caso, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de una enfermedad o condición de interés de acuerdo con las enseñanzas de esta invención.

[074] Una composición farmacéutica de la invención puede estar en forma de un sólido o líquido. En un aspecto, los vehículos son particulados, de modo que las composiciones están, por ejemplo, en forma de tableta o polvo. El (los) vehículo (s) pueden ser líquidos, siendo las composiciones, por ejemplo, un jarabe oral, líquido inyectable o un aerosol, que es útil, por ejemplo, en la administración inhalatoria. Cuando está destinado a la administración oral, la composición farmacéutica está preferiblemente en forma sólida o líquida, donde las formas semi-sólidas, semi-líquidas, en suspensión y en gel se incluyen dentro de las formas consideradas aquí como sólidas o líquidas.

[075] Como composición sólida para la administración oral, la composición farmacéutica puede formularse en forma de polvo,

gránulo, pastilla comprimida, píldora, cápsula, goma de mascar, oblea o similar. Dicha composición sólida contendrá típicamente uno o más diluyentes inertes o vehículos comestibles. Además, pueden estar presentes uno o más de los siguientes:

5 aglutinantes tales como carboximetilcelulosa, etil celulosa, celulosa microcristalina, goma de tragacanto o gelatina; excipientes tales como almidón, lactosa o dextrinas, agentes desintegrantes tales como ácido algínico, alginato de sodio, Primogel, almidón de maíz y similares; lubricantes tales como
10 estearato de magnesio o Sterotex; deslizantes tales como dióxido de silicio coloidal; agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina; un agente aromatizante tal como menta, salicilato de metilo o aroma de naranja; y un agente colorante.

[076] Cuando la composición farmacéutica está en forma de una
15 cápsula, por ejemplo, una cápsula de gelatina, puede contener, además de materiales del tipo anterior, un vehículo líquido tal como polietilenglicol o aceite.

[077] La composición farmacéutica puede estar en forma de un líquido, por ejemplo, un elixir, jarabe, solución, emulsión o
20 suspensión. El líquido puede ser para administración oral o para administración por inyección, como dos ejemplos. Cuando está destinado a la administración oral, la composición preferida contiene, además de los presentes compuestos, uno o más de un agente edulcorante, conservantes, tinte/colorante y

potenciador del sabor. En una composición destinada a administrarse por inyección, se pueden incluir uno o más de un surfactante, conservante, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, tampón, estabilizador y
5 agente isotónico.

[078] Las composiciones farmacéuticas líquidas de la invención, ya sean soluciones, suspensiones u otra forma similar, pueden incluir uno o más de los siguientes adyuvantes: diluyentes estériles tales como agua para inyección, solución salina,
10 preferiblemente solución salina fisiológica, solución de Ringer, cloruro de sodio isotónico, aceites fijos tales como mono o diglicéridos sintéticos que pueden servir como solvente o medio de suspensión, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros solventes; agentes antibacterianos
15 tales como alcohol bencílico o metil parabeno; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes quelantes tales como ácido etilendiaminotetraacético; tampones como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para el ajuste de la tonicidad como cloruro de sodio o dextrosa. La preparación
20 parenteral puede encerrarse en ampollas, jeringas desechables o viales de dosis múltiples hechos de vidrio o plástico. La solución salina fisiológica es un adyuvante preferido. Una composición farmacéutica inyectable es preferiblemente estéril.

[079] Una composición farmacéutica líquida de la invención destinada a la administración parenteral u oral debe contener una cantidad de un compuesto de la invención de manera que se obtenga una dosificación adecuada.

5 **[080]** La composición farmacéutica de la invención puede estar destinada a la administración tópica, en cuyo caso el vehículo puede comprender adecuadamente una solución, emulsión, pomada o base de gel. La base, por ejemplo, puede comprender uno o más de los siguientes: vaselina, lanolina, polietilenglicoles,
10 cera de abeja, aceite mineral, diluyentes tales como agua y alcohol, y emulsionantes y estabilizadores. Los agentes espesantes pueden estar presentes en una composición farmacéutica para administración tópica. Si está destinado a la administración transdérmica, la composición puede incluir
15 un parche transdérmico o un dispositivo de iontoforesis.

[081] La composición farmacéutica de la invención puede estar destinada a la administración rectal, en forma, por ejemplo, de un supositorio, que se fundirá en el recto y liberará el fármaco. La composición para administración rectal puede
20 contener una base oleaginosa como un excipiente no irritante adecuado. Dichas bases incluyen, sin limitación, lanolina, manteca de cacao y polietilenglicol.

[082] La composición farmacéutica de la invención puede incluir diversos materiales, que modifican la forma física de una

unidad de dosificación sólida o líquida. Por ejemplo, la composición puede incluir materiales que forman una carcasa de recubrimiento alrededor de los ingredientes activos. Los materiales que forman la carcasa de recubrimiento son típicamente inertes, y pueden seleccionarse de, por ejemplo, azúcar, goma laca y otros agentes de recubrimiento entérico. Alternativamente, los ingredientes activos pueden estar encerrados en una cápsula de gelatina.

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

[084] La composición farmacéutica de la invención puede consistir en unidades de dosificación que pueden administrarse como un aerosol. El término aerosol se usa para denotar una variedad de sistemas que van desde aquellos de naturaleza coloidal hasta sistemas que consisten en empaques presurizados. La administración puede ser por un gas licuado o comprimido o por un sistema de bomba adecuado que dispense los ingredientes activos. Los aerosoles de los compuestos de la invención pueden administrarse en sistemas monofásicos, bifásicos o trifásicos con el fin de administrar los ingredientes activos. El

suministro del aerosol incluye el contenedor necesario, activadores, válvulas, subcontenedores y similares, que juntos pueden formar un kit. Un experto en la materia, sin experimentación excesiva, puede determinar los aerosoles
5 preferidos.

[085] Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse mediante cualquier metodología bien conocida en la técnica farmacéutica. Por ejemplo, una composición farmacéutica destinada a ser administrada por inyección puede
10 prepararse combinando un compuesto de la invención con agua destilada estéril para formar una solución. Se puede agregar un surfactante para facilitar la formación de una solución o suspensión homogénea. Los surfactantes son compuestos que interactúan de forma no covalente con el compuesto de la
15 invención para facilitar la disolución o la suspensión homogénea del compuesto en el sistema de suministro acuoso.

[086] En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Formula I se administra a un mamífero en una cantidad suficiente para inhibir la actividad
20 de Mnk tras la administración, y preferiblemente con una toxicidad aceptable para el mismo. La actividad de Mnk de los compuestos de la Fórmula (I) puede determinarla un experto en la materia, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos a

continuación. Las concentraciones y dosis apropiadas pueden ser determinadas fácilmente por un experto en la materia.

Uso Terapéutico

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

[088] "Cantidad efectiva" o "cantidad terapéuticamente
15 efectiva" se refiere a esa cantidad de un compuesto de la invención que, cuando se administra a un mamífero, preferiblemente un ser humano, es suficiente para efectuar el tratamiento, como se define a continuación, de una condición o enfermedad relacionada con Mnk en el mamífero, preferiblemente
20 un ser humano. La cantidad de un compuesto de la invención que constituye una "cantidad terapéuticamente efectiva" variará dependiendo del compuesto, la condición y su gravedad, la forma de administración y la edad del mamífero a tratar, pero puede

determinarse rutinariamente por un experto en la materia teniendo en cuenta su propio conocimiento y esta divulgación.

[089] Los compuestos de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, también pueden administrarse simultáneamente con, antes o después de la administración de uno o más agentes terapéuticos. Dicha terapia de combinación incluye la administración de una única formulación de dosificación farmacéutica que contiene un compuesto de la invención y uno o más agentes activos adicionales, así como la administración del compuesto de la invención y cada agente activo en su propia formulación de dosificación farmacéutica separada. Por ejemplo, un compuesto de la invención y el otro agente activo pueden administrarse al paciente juntos en una composición de dosificación oral única, tal como un comprimido o cápsula, o cada agente administrado en formulaciones de dosificación oral separadas. Cuando se usan formulaciones de dosificación separadas, los compuestos de la invención y uno o más agentes activos adicionales se pueden administrar esencialmente al mismo tiempo, es decir, simultáneamente o en tiempos escalonados por separado, es decir, secuencialmente; se entiende que la terapia combinada incluye todos estos regímenes.

[090] En ciertas realizaciones, los compuestos descritos son útiles para inhibir la actividad de Mnk y/o pueden ser útiles

para analizar la actividad de señalización de Mnk en sistemas modelo y/o para prevenir, tratar o mejorar un síntoma asociado con una enfermedad, trastorno, o condición patológica que involucra a Mnk, preferiblemente uno que afecta a los humanos.

- 5 Un compuesto que inhibe la actividad de Mnk será útil para prevenir, tratar, mejorar o reducir los síntomas o la progresión de enfermedades de crecimiento celular no controlado, proliferación y/o supervivencia, respuestas inmunes celulares inapropiadas o respuestas inflamatorias
- 10 celulares inapropiadas o enfermedades que están acompañados de crecimiento celular descontrolado, proliferación y/o supervivencia, respuestas inmunes celulares inapropiadas o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas, particularmente en las cuales el crecimiento celular no
- 15 controlado, proliferación y/o supervivencia, respuestas inmunes celulares inapropiadas o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas están mediadas por Mnk, como, por ejemplo, tumores hematológicos, tumores sólidos y/o metástasis de los mismos, incluidas leucemias y síndrome mielodisplásico,
- 20 linfomas malignos, por ejemplo, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de células pilosas, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin y linfoma de Burkitt, tumores de cabeza y cuello que incluyen tumores cerebrales y metástasis cerebrales, tumores del tórax que incluyen tumores pulmonares de células

no pequeñas y células pequeñas, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores mamarios y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos que incluyen tumores renales, de vejiga y de próstata, tumores de piel y sarcomas,
5 y/o metástasis de los mismos.

[091] Además, los compuestos de la invención y sus composiciones farmacéuticas son candidatos terapéuticos para la profilaxis y/o la terapia de enfermedades relacionadas con citoquinas, tales como enfermedades inflamatorias, alergias u
10 otras condiciones asociadas con citoquinas proinflamatorias. Ejemplos de enfermedades inflamatorias incluyen, sin limitación, inflamación crónica o aguda, inflamación de las articulaciones, como artritis inflamatoria crónica, artritis reumatoide, artritis psoriásica, osteoartritis, artritis
15 reumatoide juvenil, síndrome de Reiter, artritis traumática reumatoide, artritis de rubéola, sinovitis aguda y artritis gotosa; enfermedades inflamatorias de la piel tales como quemaduras solares, psoriasis, psoriasis eritrodérmica, psoriasis pustulosa, eczema, dermatitis, formación de injerto
20 agudo o crónico, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, urticaria y esclerodermia; inflamación del tracto gastrointestinal tal como enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn y condiciones relacionadas, colitis ulcerosa, colitis y diverticulitis; nefritis, uretritis,

salpingitis, ooforitis, endometriitis, espondilitis, lupus eritematoso sistémico y trastornos relacionados, esclerosis múltiple, asma, meningitis, mielitis, encefalomiелitis, encefalitis, flebitis, tromboflebitis, enfermedades
5 respiratorias como asma, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad pulmonar inflamatoria y síndrome de dificultad respiratoria del adulto, y rinitis alérgica; endocarditis, osteomielitis, fiebre reumática, pericarditis reumática, endocarditis reumática, miocarditis
10 reumática, enfermedad valvular mitral reumática, enfermedad valvular aórtica reumática, prostatitis, prostatocistitis, espondiloartropatías, espondilitis anquilosante, sinovitis, tenosinovitis, miositis, faringitis, polimialgia reumática, tendinitis de hombro o bursitis, gota, pseudogota, vasculitis,
15 enfermedades inflamatorias de la tiroides seleccionadas del grupo que consiste en tiroiditis granulomatosa, tiroiditis linfocítica, tiroiditis fibrosa invasiva, tiroiditis aguda; tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Kawasaki, fenómeno de Raynaud, síndrome de Sjogren, enfermedad neuroinflamatoria,
20 sepsis, conjuntivitis, queratitis, iridociclitis, neuritis óptica, otitis, linfadenitis, nasofaringitis, sinusitis, faringitis, amigdalitis, laringitis, epiglotitis, neumonitis, estomatitis, gingivitis, esofagitis, gastritis, peritonitis, hepatitis, colelitiasis, colecistitis, glomerulonefritis,

enfermedad de Goodpasture, glomerulonefritis crescéntica, pancreatitis, endometriitis, miometriitis, metritis, cervicitis, endocervicitis, exocervicitis, parametriitis, tuberculosis, vaginitis, vulvitis, silicosis, sarcoidosis, 5 neumooniosis, acidez, poliartropatías inflamatorias, artropatías psoriásicas, fibrosis intestinal, bronquiectasias y artropatías enteropáticas.

[092] Aunque la inflamación es el proceso patogénico unificador de estas enfermedades, las terapias actuales solo tratan los 10 síntomas de la enfermedad y no la causa subyacente de la inflamación. Las composiciones de la presente invención son útiles para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades inflamatorias y complicaciones y trastornos relacionados.

[093] Por consiguiente, ciertas realizaciones están dirigidas 15 a un método para tratar una condición dependiente de Mnk en un mamífero que lo necesita, el método comprende en administrar una cantidad efectiva de una composición farmacéutica como se describió anteriormente (es decir, una composición farmacéutica que comprende cualquiera de uno o más compuestos 20 de la Fórmula (I)) a un mamífero.

[094] "Tratar" o "tratamiento" como se usa en el presente documento cubre el tratamiento de la enfermedad o condición de interés en un mamífero, preferiblemente un ser humano, que tiene la enfermedad o condición de interés, e incluye:

(i) evitar que la enfermedad o condición ocurra en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero está predispuesto a la condición, pero aún no se le ha diagnosticado que la tiene;

(ii) inhibir la enfermedad o condición, es decir, detener su desarrollo;

(iii) aliviar la enfermedad o condición, es decir, provocar la regresión de la enfermedad o condición; o

(iv) aliviar los síntomas resultantes de la enfermedad o condición, es decir, aliviar el dolor sin abordar la enfermedad o condición subyacente. Como se usa en este documento, los términos "enfermedad" y "condición" pueden usarse indistintamente o pueden ser diferentes en el sentido de que la enfermedad o condición particular puede no tener un agente causal conocido (de modo que la etiología aún no se ha resuelto) y, por lo tanto, todavía no se reconoce como una enfermedad, sino solo como una condición o síndrome indeseable, en el que los médicos han identificado un conjunto más o menos específico de síntomas.

[095] Como se describió anteriormente, la desregulación de la síntesis de proteínas es un evento común en los cánceres humanos. Un regulador clave del control traslacional es eIF4E, cuya actividad es un determinante clave de la tumorigenicidad. Debido a que la activación de eIF4E implica la fosforilación de una serina clave (Ser209) específicamente por las quinasas

que interactúan con MAP quinasa (Mnk), los inhibidores de Mnk son agentes terapéuticos candidatos adecuados para el tratamiento de trastornos proliferativos celulares como el cáncer. Una amplia variedad de cánceres, que incluyen tumores sólidos, linfomas y leucemias, son susceptibles de las composiciones y métodos descritos aquí. Los tipos de cáncer que pueden tratarse incluyen, pero no se limitan a, adenocarcinoma de seno, próstata y colon; todas las formas de carcinoma broncogénico de pulmón; mieloide; melanoma; hepatoma; neuroblastoma; papiloma; apudoma; coristoma; branquioma; síndrome carcinoide maligno; enfermedad cardíaca carcinoide; y carcinoma (por ejemplo, Walker, células basales, basoescamosas, Brown-Pearce, ductales, tumor de Ehrlich, Krebs 2, células de Merkel, mucinosas, células no pequeñas de pulmón, células de avena, papilares, escirrosas, bronquiolares, broncogénicas, células escamosas, y célula de transición). Los tipos adicionales de cánceres que pueden tratarse incluyen trastornos histiocíticos; leucemia; histiocitosis maligna; enfermedad de Hodgkin; inmunoproliferativo pequeño; linfoma no Hodgkin; linfoma difuso de células B grandes, linfoma de células T, linfoma de células B, linfoma de células pilosas, linfoma de Burkitt, plasmacitoma; reticuloendoteliosis; melanoma; condroblastoma; condroma condrosarcoma; fibroma; fibrosarcoma; tumores de células gigantes; histiocitoma;

lipoma liposarcoma; mesotelioma; mixoma; mixosarcoma; osteoma;
osteosarcoma; cordoma; craneofaringioma; disgerminoma;
hamartoma; mesenquimoma; mesonefroma; miosarcoma;
ameloblastoma; cementoma; odontoma; teratoma; timoma; tumor
5 trofoblástico.

[096] Otros cánceres que pueden tratarse usando los compuestos
de la invención incluyen, sin limitación, adenoma; colangioma;
colesteatoma; ciclindroma; cistadenocarcinoma; cistadenoma;
tumor de células de granulosa; ginandroblastoma; hepatoma;
10 hidradenoma; tumor de células de los islotes; tumor de células
de Leydig; papiloma; tumor de células de Sertoli; tumor de
células de la teca; leimioma; leiomiosarcoma; mioblastoma;
mioma; miosarcoma; rabdomioma; rabdomiosarcoma; ependimoma;
ganglioneuroma; glioma meduloblastoma; meningioma;
15 neurilemoma; neuroblastoma; neuroepitelioma; neurofibroma;
neuroma; paraganglioma; paraganglioma no cromafín.

[097] En una realización, los compuestos de la invención son
agentes terapéuticos candidatos para el tratamiento de cánceres
tales como angioqueratoma; hiperplasia angiolinfoide con
20 eosinofilia; angioma esclerosante; angiomatosis; glomangioma;
hemangioendotelioma; hemangioma hemangiopericitoma;
hemangiosarcoma; linfangioma; linfangiomioma;
linfangiosarcoma; pinealoma; carcinosarcoma; condrosarcoma;
cistosarcoma filodes; fibrosarcoma; hemangiosarcoma;

leiomiosarcoma; leucosarcoma; liposarcoma; linfangiosarcoma; miosarcoma; mixosarcoma; carcinoma de ovario; rabdomiosarcoma; sarcoma; neoplasias; nerofibromatosis; y displasia cervical.

[098] En una realización particular, la presente divulgación
5 proporciona métodos para tratar tumores sólidos, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal, cáncer de vejiga, cáncer gástrico, cáncer de esófago, cáncer de cabeza y cuello, síndrome mielodisplásico, cáncer cerebral, cáncer del SNC, glioma maligno, glioblastoma, cánceres hepatocelulares,
10 carcinoma hepatocelular, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer hematológico, leucemia, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de células pilosas, linfoma difuso de células B grandes, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de Burkitt,
15 cáncer pancreático, melanoma, mieloma, mieloma múltiple, carcinoma pancreático, carcinoma de células renales, cáncer renal, cáncer cervical, cáncer urotelial, cáncer de próstata, cáncer de próstata resistente a la castración, cáncer de ovario, cáncer de seno o cáncer de seno triple negativo. De
20 acuerdo con dicho método, se puede administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto que ha sido diagnosticado con una enfermedad celular proliferativa, como

un cáncer. Alternativamente, una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o un estereoisómero, tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede administrarse a un sujeto que ha sido
5 diagnosticado con cáncer.

[099] En ciertas realizaciones, los compuestos de acuerdo con la invención se administran a un sujeto con cáncer junto con otras terapias convencionales contra el cáncer tales como tratamiento con radiación o cirugía. La radioterapia es bien
10 conocida en la materia e incluye terapias de rayos X, tales como irradiación gamma y terapias radiofarmacéuticas.

[100] En ciertas realizaciones, los compuestos inhibidores de Mnk de la invención se usan con al menos un agente anticancerígeno. Los agentes anticancerígenos incluyen
15 fármacos quimioterapéuticos. Un agente quimioterapéutico incluye, pero no se limita a, un inhibidor de la función de la cromatina, un inhibidor de la topoisomerasa, un fármaco inhibidor de los microtúbulos, un agente que daña el ADN, un antimetabolito (como antagonistas de folato, análogos de
20 pirimidina, análogos de purina y análogos modificados en el azúcar), un inhibidor de la síntesis de ADN, un agente interactivo de ADN (como un agente intercalante) y un inhibidor de reparación de ADN.

[101] Los agentes quimioterapéuticos ilustrativos incluyen, sin limitación, los siguientes grupos: antimetabolitos/agentes anticancerígenos, como análogos de pirimidina (5-fluorouracilo, floxuridina, capecitabina, gemcitabina y citarabina) y análogos de purina, antagonistas de folato e inhibidores relacionados (mercaptopurina, tioguanina, pentostatina y 2-clorodesoxiadenosina (cladribina)); agentes antiproliferativos/antimitóticos que incluyen productos naturales como alcaloides de la vinca (vinblastina, vincristina y vinorelbina), disruptores de microtúbulos como el taxano (paclitaxel, docetaxel), vincristina, vinblastina, nocodazol, epotilonas y navelbina, epidipodofilotoxinas (etopósido, tenipósido), agentes de daño de ADN (actinomicina, amsacrina, antraciclinas, bleomicina, busulfán, camptotecina, carboplatina, clorambucil, cisplatina, ciclofosfamida, Citoxan, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, hexametilmelamine oxaliplatino, ifosfamida, melfalan, mercloretamina, mitomicina, mitoxantrona, nitrosourea, plicamicina, procarbazona, taxol, taxorete, temozolamida, tenipósido, trietilentiofosforamida y etopósido (VP 16)); antibióticos tales como dactinomicina (actinomicina D), daunorubicina, doxorubicina (adriamicina), idarubicina, antraciclinas, mitoxantrona, bleomicinas, plicamicina (mitramicina) y mitomicina; enzimas (L-asparaginasa que

metaboliza sistémicamente la L-asparagina y priva a las células que no tienen la capacidad de sintetizar su propia asparagina); agentes antiplaquetarios; agentes alquilantes antiproliferativos/antimitóticos tales como mostazas nitrogenadas (mecloreteamina, ciclofosfamida y análogos, melfalán, clorambucil), etileniminas y metilmelaminas (hexametilmelamina y tiotepa), alquil sulfonatos-busulfán, nitrosoureas (carmustina (BCNU) y análogos, estrepto-zocina), trazenos-dacarbazina (DTIC); antimetabolitos antiproliferativos/antimitóticos tales como análogos de ácido fólico (metotrexato); complejos de coordinación de platino (cisplatino, carboplatino), procarbazona, hidroxiurea, mitotano, aminoglutetimida; hormonas, análogos hormonales (estrógenos, tamoxifeno, goserelina, bicalutamida, nilutamida) e inhibidores de la aromatasa (letrozol, anastrozol); anticoagulantes (heparina, sales de heparina sintéticas y otros inhibidores de trombina); agentes fibrinolíticos (tales como activador de plasminógeno tisular, estreptoquinasa y uroquinasa), aspirina, dipyridamol, ticlopidina, clopidogrel, abciximab; agentes antimigratorios; agentes antiseoretos (breveldin); inmunosupresores (ciclosporina, tacrolimus (FK-506), sirolimus (rapamicina), azatioprina, micofenolato de mofetilo); compuestos antiangiogénicos (TNP470, genisteína) e inhibidores del factor de crecimiento (inhibidores del factor

de crecimiento endotelial vascular (VEGF), inhibidores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF)); bloqueador del receptor de angiotensina; donantes de óxido nítrico; oligonucleótidos antisentido; anticuerpos (trastuzumab, rituximab); receptores de antígeno quimérico; inhibidores del ciclo celular e inductores de diferenciación (tretinoína); inhibidores de mTOR, inhibidores de topoisomerasa (doxorubicina (adriamicina), amsacrina, camptotecina, daunorubicina, dactinomicina, enipósido, epirubicina, etopósido, idarubicina, irinotecán (CPT-11) y mitoxantrona, topotecán, irinotecán), corticosteroides (cortisona, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisona y prednisolona); inhibidores de quinasa de transducción de señales del factor de crecimiento; inductores de disfunción mitocondrial, toxinas tales como toxina del cólera, ricina, exotoxina de *Pseudomonas*, toxina de adenilato ciclasa de *Bordetella pertussis* o toxina de difteria, y activadores de caspasa; y disruptores de cromatina.

[102] En ciertas realizaciones, un inhibidor de Mnk de acuerdo con la presente invención se usa simultáneamente, en la misma formulación o en formulaciones separadas, o secuencialmente con un(os) agente(s) adicional(es) como parte de un régimen de terapia de combinación.

[103] Los inhibidores de Mnk de acuerdo con la Fórmula (I) que incluyen sus sales correspondientes y las composiciones farmacéuticas de los compuestos de la Fórmula (I) también son eficaces como agentes terapéuticos para tratar o prevenir

5 trastornos mediados por citoquinas, como la inflamación en un paciente, preferiblemente en un ser humano. En una realización, un compuesto o composición de acuerdo con la invención es particularmente útil para tratar o prevenir una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en inflamación crónica o

10 aguda, artritis inflamatoria crónica, artritis reumatoide, psoriasis, EPOC, enfermedad inflamatoria intestinal, choque séptico, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, esclerosis múltiple y asma.

[104] En un aspecto adicional de la invención, los compuestos

15 inventivos o formulaciones farmacéuticamente aceptables de los compuestos inventivos se proporcionan como inhibidores de la actividad de Mnk. Dicha inhibición se logra poniendo en contacto una célula que expresa Mnk con un compuesto o una formulación farmacéuticamente aceptable, para disminuir o

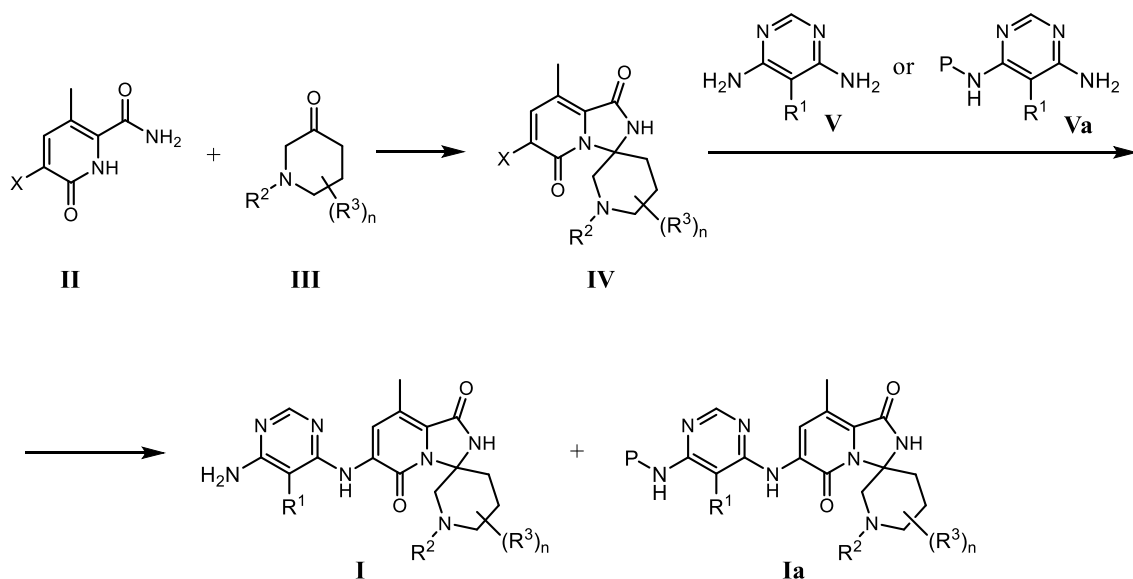
20 inhibir la actividad de Mnk, para proporcionar la eficacia terapéutica para una condición dependiente de Mnk en un mamífero que lo necesita.

[105] Las dosis terapéuticamente efectivas de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o un compuesto de la Fórmula (I)

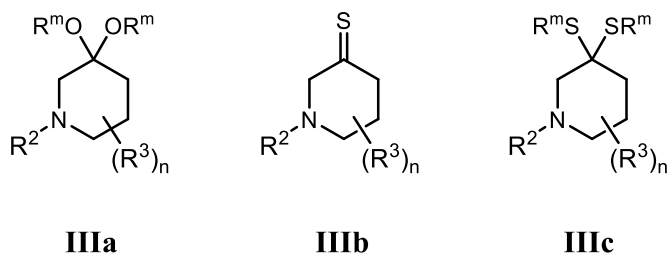
generalmente variarán de aproximadamente 1 a 2000 mg/día, de aproximadamente 10 a aproximadamente 1000 mg/día, de aproximadamente 10 a aproximadamente 500 mg/día, de aproximadamente 10 a aproximadamente 250 mg/día, de
5 aproximadamente 10 a aproximadamente 100 mg/día, o de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 mg/día. Las dosis terapéuticamente efectivas pueden administrarse en una o múltiples dosis. Sin embargo, se apreciará que las dosis específicas de los compuestos de la invención para cualquier
10 paciente en particular dependerán de una variedad de factores tales como edad, sexo, peso corporal, estado general de salud, dieta, respuesta individual del paciente a tratar, tiempo de administración, gravedad de la enfermedad a tratar, la actividad del compuesto particular aplicado, forma de
15 dosificación, modo de aplicación y medicación concomitante. La cantidad terapéuticamente efectiva para una situación dada se determinará fácilmente mediante experimentación de rutina y está dentro de las habilidades y el criterio del médico generalista o especialista. En cualquier caso, el compuesto o
20 composición se administrará en dosis y de una manera que permita administrar una cantidad terapéuticamente eficaz en función de la condición única del paciente.

Métodos Sintéticos Generales

[106] Método 1:



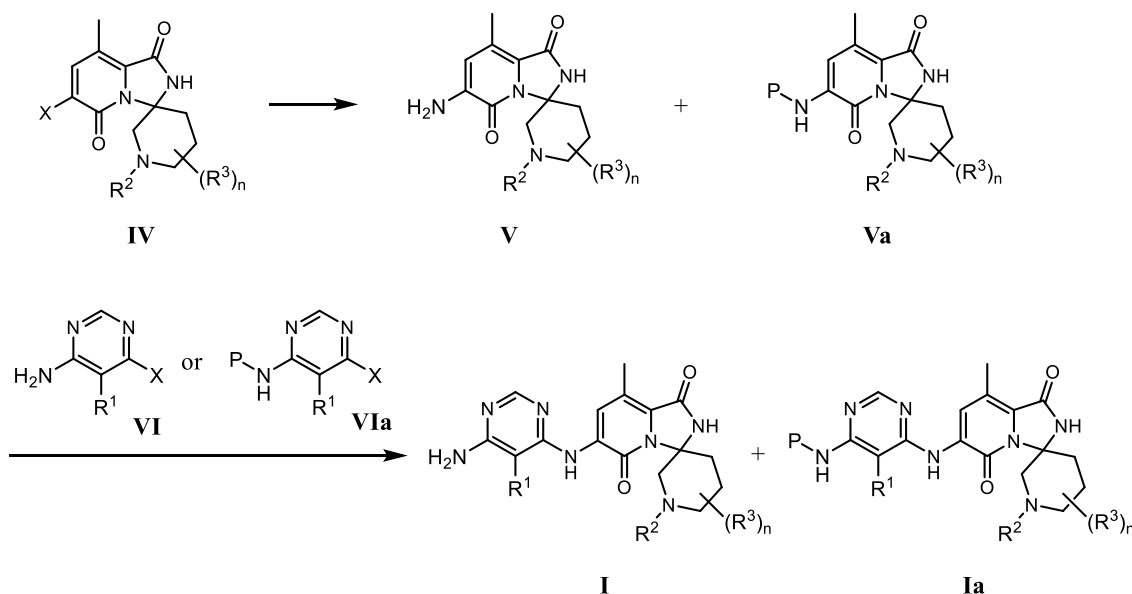
[107] La formación del producto intermedio **IV**, donde X=halógeno u otro grupo saliente, como -OTf, -OTs u -OMs, se logró exponiendo el compuesto **II** a una cetona **III**, o un equivalente de cetona como **IIIa**, **IIIb** o **IIIc** bajo condiciones ácidas. Más específicamente, exponiendo **II** donde X es Cl o Br a una cetona **III** en 1,4-dioxano y ácido sulfúrico concentrado con calentamiento produce el producto intermedio **IV**.



[108] Los compuestos de la Fórmula **I** se sintetizaron mediante acoplamiento de Buchwald-Hartwig, acoplamiento de tipo Ullmann o sustitución aromática nucleofílica. Por lo tanto, poner en contacto el producto intermedio **IV** donde X=halógeno u otro

grupo saliente, tal como -OTf, -OTs u -OMs, con un compuesto de la Fórmula **V** o **Va** bajo condiciones adecuadas para el acoplamiento, o la sustitución aromática nucleofílica dio compuestos de la Fórmula **I** o **Ia**. **Ia** puede ser desprotegida para producir **I**.

[109] Método 2:



[110] En un método alternativo, el grupo saliente X del producto intermedio **IV**, donde X=halógeno u otro grupo saliente como -OTf, -OTs u -OMs, puede desplazarse con un nucleófilo N apropiado en condiciones similares a las descritas anteriormente para la síntesis de **I** para proporcionar el producto intermedio **V** o el producto intermedio **Va** protegido. **Va** puede ser desprotegido para producir **V**.

[111] Los compuestos de la Fórmula **I** o **Ia** se sintetizan fácilmente poniendo en contacto el producto intermedio **V** con un compuesto de pirimidina **VI** o **VIa**, 2 donde X=halógeno u otro

grupo saliente como -OTf, -OTs u -OMs, en condiciones de acoplamiento de Buchwald-Hartwig, acoplamiento de tipo Ullmann o sustitución nucleofílica aromática. La puede ser desprotegida para producir **I**.

5 **[112]** A continuación se exponen métodos sintéticos más específicos para los compuestos de la Fórmula **I**. Se entiende que si se usan grupos protectores ("P") durante la síntesis de productos intermedios, o si un compuesto de la Fórmula **I** contiene uno o más grupos protectores, entonces dichos grupos
10 protectores se eliminan mediante métodos conocidos en la técnica química.

[113] También se entiende que el grupo R¹, R² o R³ de un compuesto de la Fórmula **I** puede proporcionarse en una etapa adecuada de la síntesis mediante métodos convencionales
15 conocidos en la técnica química.

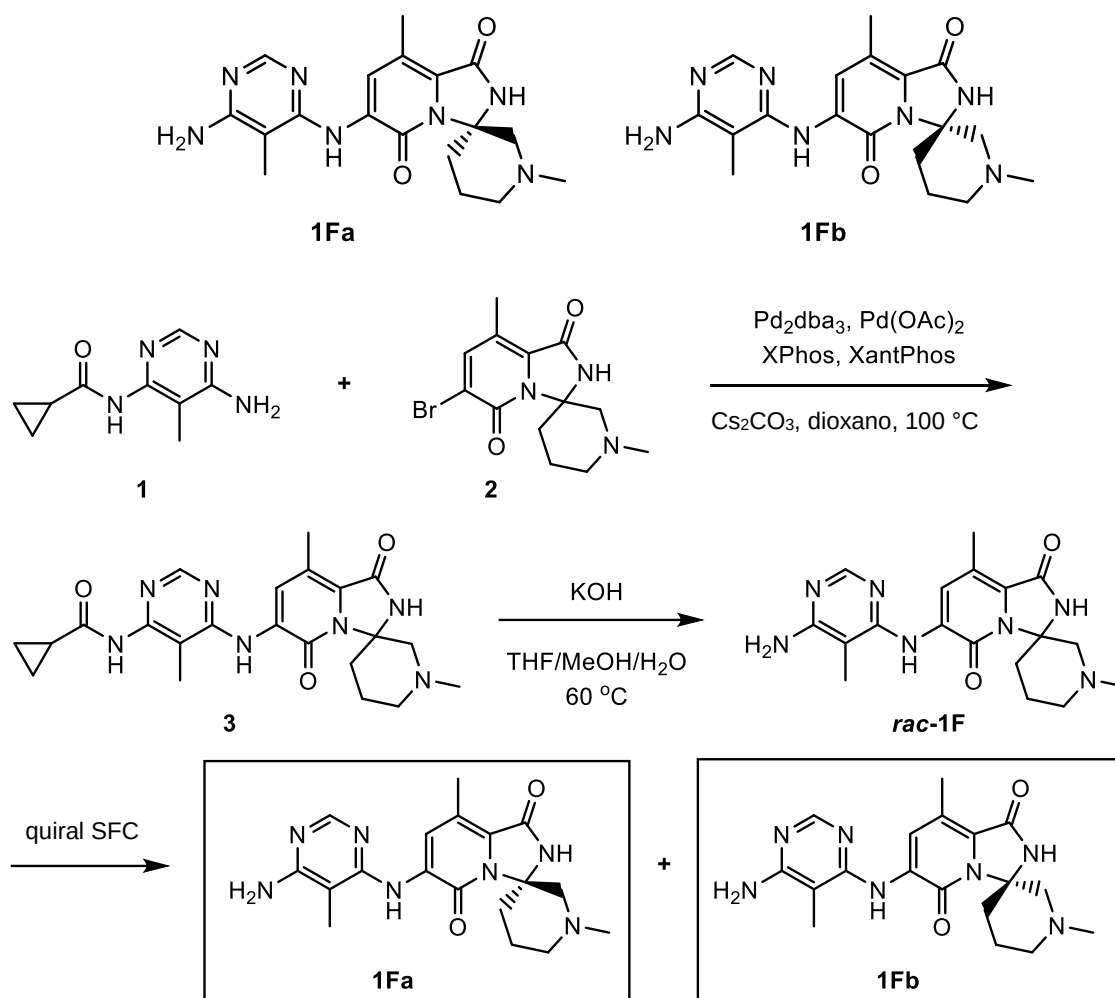
Ejemplos

Los siguientes ejemplos se proporcionan con fines ilustrativos y no limitativos.

20 **[114]** Ejemplo 1: (R)-6-((6-amino-5-metilpirimidin-4-il)amino)-1',8-dimetil-2H-espiro[imidazo[1,5- α]piridina-3,3'-piperidina]-1,5-diona (Cpd. N° 1F α) y (S)-6-((6-amino-5-metilpirimidin-4-il)amino)-1',8-dimetil-2H-

espiro[imidazo[1,5- α]piridina-3,3'-piperidina]-1,5-diona

(Cpd. N° 1Fb).



5

Síntesis de N-(6-((1',8-dimetil-1,5-dioxo-1,5-dihidro-2H-espiro[imidazo[1,5- α]piridina-3,3'-piperidina]-6-il)amino)-5-metilpirimidin-4-il)ciclopropanocarboxamida (**3**):

[115] Una suspensión de N-(6-amino-5-metilpirimidin-4-il)ciclopropanocarboxamida (**1**, 0.82 g, 4.29 mmol), 6-bromo-1',8-dimetil-2H-espiro[imidazo[1,5- α]piridina-3,3'-piperidina]-1,5-diona (**2**, 1.40 g, 4.29 mmol) y carbonato

de cesio (2.79 g, 8.58 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) fue purgado con argón durante 15 min. A esta mezcla se le añadió 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (0.12 g, 0.21 mmol), 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo (0.10 g, 0.21 mmol), tris (dibencilideneacetona)dipaladio (0.20 g, 0.21 mmol) y acetato de paladio (0.049 g, 0.21 mmol). La mezcla se purgó durante otros 5 minutos y el vial se selló. La reacción se agitó a 100°C durante 16 h. Una vez completada, la masa de reacción se diluyó con metanol al 5% en diclorometano (150 mL) y se pasó a través de un lecho de celita. El filtrado se concentró y el crudo se purificó por cromatografía en columna combiflash usando metanol del 3 al 5% en diclorometano para proporcionar *N*-(6-((1',8-dimetil-1,5-dioxo-1,5-dihidro-2*H*-espiro[imidazo[1,5- α]piridina-3,3'-piperidin]-6-il)amino)-5-metilpirimidin-4-il)ciclopropanocarboxamida (3) como un sólido amarillo. Rendimiento: 0.96 g, 51%; MS (ESI) *m/z* 438.1 [M+1]⁺.

(R)-6-((6-amino-5-metilpirimidin-4-il) amino)-1',8-dimetil-2H-espiro[imidazo[1,5- α]piridina-3,3'-piperidina]-1,5-diona

(Cpd. N° 1F α) y (S)-6-((6-amino-5-metilpirimidin-4-il) amino)-1',8-dimetil-2H-espiro[imidazo[1,5- α]piridina-3,3'-

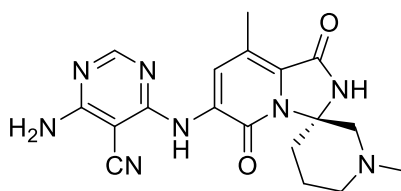
5 piperidina]-1,5-diona (Cpd. N° 1Fb).

[116] A una solución de N-(6-((1',8-dimetil-1,5-dioxo-1,5-dihidro-2H-espiro[imidazo[1,5- α]piridina-3,3'-piperidin]-6-il) amino)-5-metilpirimidin-4-il)ciclopropanocarboxamida (3, 0.95 g, 2.17 mmol) en tetrahidrofurano, etanol y agua (1:1:1, 10 30 mL) se añadió hidróxido de potasio (1.22 g, 21.71 mmol). La reacción se agitó a 60°C durante 18 h. Una vez completada, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con metanol al 10% en diclorometano (3x50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, se secó sobre 15 sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto crudo se purificó por cromatografía en columna combiflash usando metanol del 7 al 8% en diclorometano para proporcionar 6-((6-amino-5-metilpirimidin-4-il) amino)-1',8-dimetil-2H-espiro[imidazo[1,5- α]piridina-3,3'-20 piperidina]-1,5-diona (rac-1F) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 555 mg, 69%; MS (ESI) m/z 370.4 [M+1]⁺.

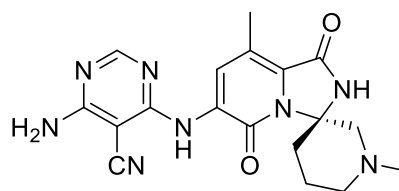
[117] La purificación quiral del compuesto racémico 6-((6-amino-5-metilpirimidin-4-il) amino)-1',8-dimetil-2H-espiro[imidazo[1,5- α]piridina-3,3'-piperidina]-1,5-diona

(Cpd. N° 1F) se llevó a cabo mediante HPLC quiral SFC usando una columna Chiralpak-IA (250 x 21 mm, 5 μ m) usando una mezcla isocrática de metanol al 15%/dióxido de carbono. Pico-1: R_t =17 min, ee=98.16%; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.82 (bs, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.50 (s, 2H), 3.33-3.30 (m, 1H), 3.02-2.93 (m, 1H), 2.81-2.79 (m, 1H), 2.46-2.45 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.93-1.91 (m, 2H), 1.72-1.68 (m, 1H), 1.49-1.47 (m, 1H). Pico-2: R_t =19.8 min, ee=96.58%; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.87 (bs, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.48 (s, 2H), 3.33-3.30 (m, 1H), 2.99-2.93 (m, 1H), 2.81-2.79 (m, 1H), 2.49-2.48 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.93-1.91 (m, 2H), 1.71-1.68 (m, 1H), 1.47 (d, J =12 Hz, 1H).

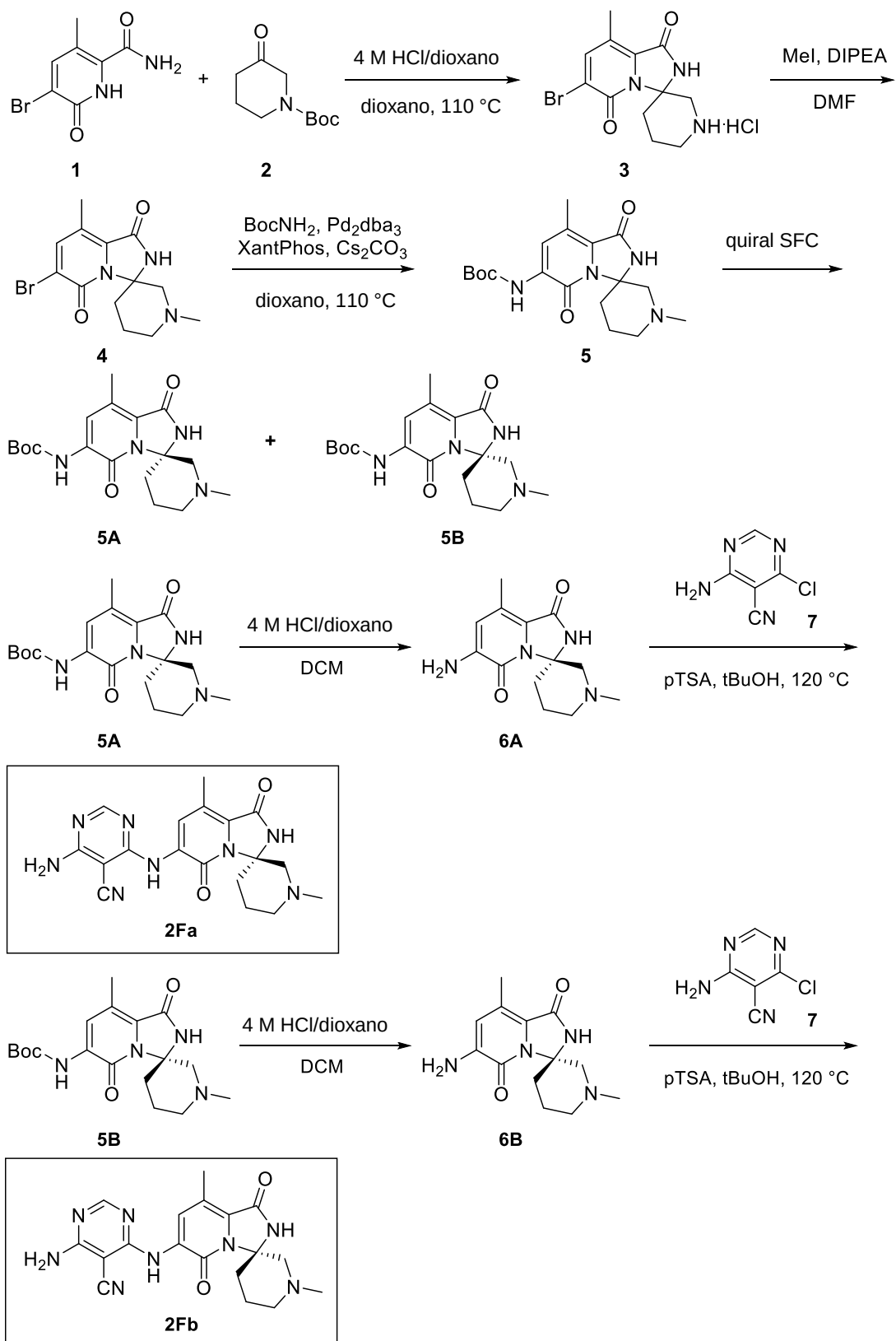
[118] Ejemplo 2: (R)-4-amino-6-((1',8-dimetil-1,5-dioxo-1,5-
dihidro-2H-espiro[imidazo [1,5- α]piridina-3,3'-piperidin]-6-
il)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Cpd. N° 2F α) y (S)-4-
amino-6-((1',8-dimetil-1,5-dioxo-1,5-dihidro-2H-
5 espiro[imidazo[1,5- α]piridina-3,3'-piperidin]-6-
il)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Cpd. N° 2Fb).



2Fa



2Fb



Síntesis de 6-bromo-8-metil-2H-espiro[imidazo[1,5- α]piridina-3,3'-piperidina]-1,5-diona clorhidrato (3)

[119] Se cargó un tubo sellado con 5-bromo-3-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxamida (1, 10.0 g, 43.2 mmol), 3-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2, 10.31 g, 51.8 mmol) y cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (100 mL) en 1,4-dioxano (100 mL). La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 16 h. Una vez completada, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el residuo sólido se lavó con éter para proporcionar 6-bromo-8-metil-2H-espiro[imidazo[1,5- α]piridina-3,3'-piperidina]-1,5-diona clorhidrato (3) como un sólido amarillo claro. Rendimiento: 20.0 g, 93%; MS (ESI) m/z 312.27 [M+1]⁺.

Síntesis de 6-bromo-1',8-dimetil-2H-espiro[imidazo[1,5- α]piridina-3,3'-piperidina]-1,5-diona (4).

[120] A una solución de 6-bromo-8-metil-2H-espiro[imidazo[1,5- α]piridina-3,3'-piperidina]-1,5-diona clorhidrato (3, 10.0 g, 28.8 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (75 mL) se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (9.29 g, 72.04 mmol) y yoduro de metilo (4.50 g, 31.7 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Luego, la mezcla de reacción se inactivó con agua helada y el precipitado sólido se aisló por filtración. El sólido se lavó con éter dietílico y se secó a presión reducida para

proporcionar 6-bromo-1',8-dimetil-2*H*-espiro[imidazo[1,5- α]piridina-3,3'-piperidina]-1,5-diona (4) como un sólido marrón claro. Rendimiento: 5.3 g, 57%; MS (ESI) m/z 326,2 [M+1]⁺.

Síntesis de (1',8-dimetil-1,5-dioxo-1,5-dihidro-2H-espiro[imidazo[1,5- α]piridina-3,3'-piperidin]-6-il)carbamato de terc-butilo (5).

[121] A una solución de 6-bromo-1',8-dimetil-2*H*-espiro[imidazo[1,5- α]piridina-3,3'-piperidina]-1,5-diona (4, 15.0 g, 46.1 mmol) en 1,4-dioxano (150 mL) en un tubo sellado se añadieron carbamato de terc-butilo (7.01 g, 59.0 mmol) y carbonato de cesio (30.0 g, 92.0 mmol) en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se purgó con argón durante 15 minutos seguido de la adición de 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (2.66 g, 4.6 mmol) y tris(dibencilideneacetona)dipaladio (4.1 g, 4.60 mmol). La mezcla se purgó con argón durante otros 5 min y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 16 h. Después de haber terminado, la masa de reacción se concentró al vacío para dar el compuesto crudo que fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol del 3 al 5% en diclorometano) para proporcionar (1',8-dimetil-1,5-dioxo-1,5-dihidro-2*H*-espiro[imidazo[1,5- α]piridina-3,3'-piperidin]-6-il)carbamato de terc-butilo(5) como un sólido marrón oscuro, que se utilizó

para la siguiente etapa sin ninguna otra purificación.

Rendimiento: 9.0 g, 54%; MS (ESI) m/z 363,14 [M+1]⁺.

Separación quiral de (R)-(1',8-dimetil-1,5-dioxo-1,5-dihidro-2H-espiro[imidazo[1,5- α]piridina-3,3'-piperidin]-6-

5 *il)carbamato de terc-butilo (5A) y (S)-(1',8-dimetil-1,5-dioxo-1,5-dihidro-2H-espiro[imidazo[1,5- α]piridina-3,3'-piperidin]-6-il)carbamato de terc-butilo (5B).*

[122] El compuesto racémico (1',8-dimetil-1,5-dioxo-1,5-dihidro-2H-espiro[imidazo[1,5- α]piridina-3,3'-piperidin]-6-il)carbamato de terc-butilo (5, 8.0 g) se purificó por SFC quiral usando una columna *Chiralpak-IG* (250 × 21 mm, 5 μ m) usando un gradiente isocrático de 0.2% de trietilamina en metanol/dióxido de carbono (40:60). Después de la purificación, el pico 1 se aisló a R_t =8.0 min (2.4 g, ee=99.82%) y el pico 2 se aisló a R_t =12.8 min (3.4 g, ee=99.60%). No se asignó la estereoquímica absoluta del pico 1 y el pico 2. Para facilitar la ilustración, el pico 1 se asignó aleatoriamente como (R)-(1',8-dimetil-1,5-dioxo-1,5-dihidro-2H-espiro[imidazo[1,5- α]piridina-3,3'-piperidin]-6-il) carbamato de terc-butilo (5A) y el pico 2 se asignó aleatoriamente como (S)-(1',8-dimetil-1,5-dioxo-1,5-dihidro-2H-espiro[imidazo[1,5- α]piridina-3,3'-piperidin]-6-il)carbamato de terc-butilo (5B).

Síntesis de (R)-6-amino-1',8-dimetil-2H-espiro[imidazo[1,5- α]piridina-3,3'-piperidina]-1,5-diona (6A).

[123] A una solución de (R)-(1',8-dimetil-1,5-dioxo-1,5-dihidro-2H-espiro[imidazo[1,5- α]piridina-3,3'-piperidin]-6-il)carbamato de terc-butilo (5A, 2.40 g, 6.6 mmol) en diclorometano (20 mL) se añadió cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (20 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de haber terminado, la masa de reacción se concentró al vacío y el compuesto crudo se suspendió en solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se extrajo con diclorometano; la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se lavó con éter dietílico para dar el compuesto deseado (R)-6-amino-1',8-dimetil-2H-espiro[imidazo[1,5- α]piridina-3,3'-piperidina]-1,5-diona (6A) como un sólido marrón claro. Rendimiento: 1.7 g, 98%; MS (ESI) m/z 263.3 [M+1]⁺.

Síntesis de (R)-4-amino-6-((1',8-dimetil-1,5-dioxo-1,5-dihidro-2H-espiro[imidazo[1,5- α]piridina-3,3'-piperidin]-6-il)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Cpd. N° 2F α)

[124] A una solución de (R)-6-amino-1',8-dimetil-2H-espiro[imidazo[1,5- α]piridina-3,3'-piperidina]-1,5-diona (6A, 1.70 g, 6.4 mmol) en terc-butanol (25 mL) se añadieron 4-amino-6-cloropirimidina-5-carbonitrilo (7, 1.0 g, 6.4 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (1.10 g, 6.4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 15 h en un tubo sellado. Luego, la

mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en isopropanol/cloroformo al 20% (100 mL). La capa orgánica se lavó con una solución de solución saturada de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró.

5 El residuo se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice usando combiflash (metanol del 5 al 7% en diclorometano) para proporcionar (R)-4-amino-6-((1',8-dimetil-1,5-dioxo-1,5-dihidro-2H-espiro[imidazo[1,5- α]piridina-3,3'-piperidin]-6-il)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Cpd. N° 2F α) como un
10 sólido blanco. Rendimiento: 0.61 g, 25%. MS (ESI) m/z 381.13 [M+1]⁺; ee=97.94%; Rt=19.96 min, Chiralpak IC (4.6 x 250 mm, 5 μ m) usando un gradiente isocrático de metanol/dióxido de carbono (40:60). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.02 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.79 (bs, 2H), 3.31-
15 3.28 (m, 1H), 2.98-2.94 (m, 1H), 2.82-2.81 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.99-1.94 (m, 2H), 1.72-1.70 (m, 1H), 1.50 (d, *J*=12.76 Hz, 1H).

Síntesis de (S)-6-amino-1',8-dimetil-2H-espiro[imidazo[1,5- α]piridina-3,3'-piperidina]-1,5-diona (6B).

20 **[125]** A una solución de (S)-(1',8-dimetil-1,5-dioxo-1,5-dihidro-2H-espiro[imidazo[1,5- α]piridina-3,3'-piperidin]-6-il)carbamato de terc-butilo (5B, 3.40 g, 9.3 mmol) en diclorometano (30 mL) se añadió cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (30 mL). La mezcla de reacción se agitó a

temperatura ambiente durante 3 h. Después de haber terminado, la masa de reacción se concentró al vacío y el compuesto crudo se suspendió en solución saturada de bicarbonato de sodio. La
5 capa acuosa se extrajo con diclorometano; la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se lavó con éter dietílico para dar el compuesto deseado (*S*)-6-amino-1',8-dimetil-2*H*-espiro[imidazo[1,5- α]piridina-3,3'-piperidina]-1,5-diona (6B) como un sólido marrón claro. Rendimiento: 2.1 g, 85%; MS (ESI) *m/z* 263,3 [M+1]⁺.

10 *Síntesis de (S)-4-amino-6-((1',8-dimetil-1,5-dioxo-1,5-dihidro-2H-espiro[imidazo[1,5- α]piridina-3,3'-piperidin]-6-il)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Cpd. N° 2Fb).*

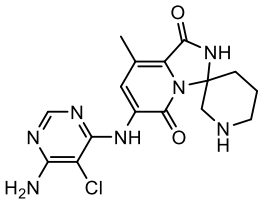
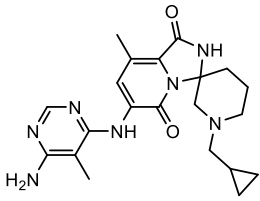
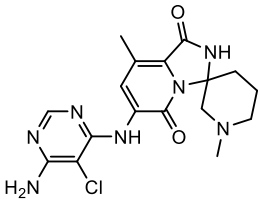
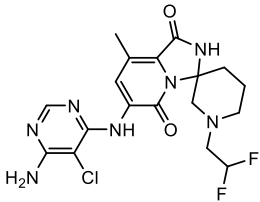
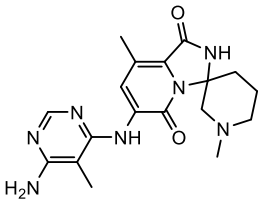
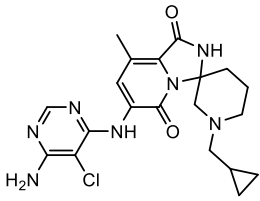
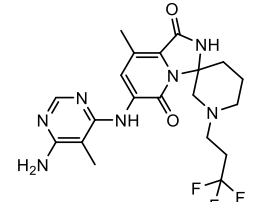
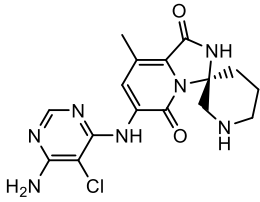
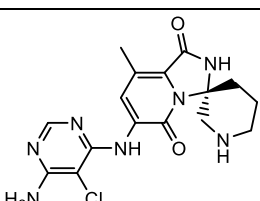
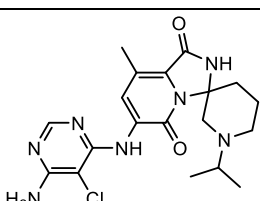
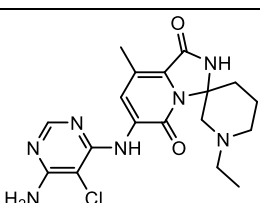
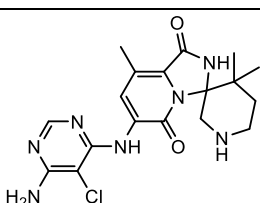
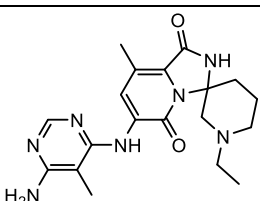
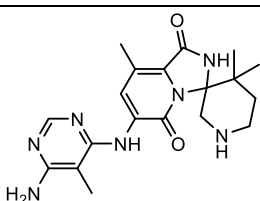
[126] A una solución de (*S*)-6-amino-1',8-dimetil-2*H*-espiro[imidazo[1,5- α]piridina-3,3'-piperidina]-1,5-diona (6B,
15 2.0 g, 7.6 mmol) en terc-butanol (30 mL) se añadieron 4-amino-6-cloropirimidina-5-carbonitrilo (7, 1.17 g, 7.6 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (1.30 g, 7.6 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 15 h en un tubo sellado. Luego, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en
20 isopropanol/cloroformo al 20% (100 mL). La capa orgánica se lavó con una solución de solución saturada de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice usando combiflash (metanol del 5 al 7% en diclorometano)

para proporcionar (S)-4-amino-6-((1',8-dimetil-1,5-dioxo-1,5-dihidro-2H-espiro[imidazo[1,5- α]piridina-3,3'-piperidin]-6-il)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (Cpd. N° 2Fb) como un sólido blanco. Rendimiento: 0.49 g, 18%. MS (ESI) m/z 381.17 [M+1]⁺; ee=95.58%, R_t=8.89 min, Chiralpak IC (4.6 × 250 mm, 5 μ m) usando un gradiente isocrático de metanol/dióxido de carbono (40:60). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.02 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.79 (bs, 2H), 3.29-3.28 (m, 1H), 2.94-2.91 (m, 1H), 2.81-2.80 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.93-1.88 (m, 2H), 1.72-1.70 (m, 1H), 1.49 (d, *J*=12.76 Hz, 1H).

Ejemplo 3

[127] Utilizando reactivos apropiados, los siguientes compuestos pueden prepararse de acuerdo con los métodos generales 1 o 2.

N° de compuesto	Estructura	N° de compuesto	Estructura
3A		3F	
3B		3G	

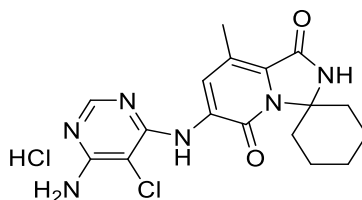
3C		3H	
3D		3I	
rac-1F		3J	
3E		3K	
3L		3R	
3M		3S	
3N		3T	

3O		3U	
3P		rac-2F	
3Q		3V	
3W		2Fb	
3X		3Z	
3Y		3AA	
1Fa		3BB	

1Fb		3CC	
2Fa		3DD	
3EE		3LL	
3FF		3MM	
3GG		3NN	
3HH		3OO	
3II		3PP	

3JJ		3QQ	
3KK		3RR	
3SS		3TT	

[128] Ejemplo 4: 6'-((6-amino-5-cloropirimidin-4-il)amino)-8'-metil-2'H-espiro[ciclohexano-1,3'-imidazo[1,5-a]piridina]-1',5'-diona clorhidrato (Cpd. N° 4A).



5

El compuesto 4a se puede preparar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 223 de la Patente de los Estados Unidos N° 9,382,248.

10 Estudios Biológicos

Ensayo de Señalización Celular de peIF4E

[129] El eIF4E fosforilado se analiza utilizando el kit de ensayo CisBio peIF4E HTRF® (CisBio, N° de catálogo 64EF4PEG).

Las células se siembran en una placa de 96 pocillos tratada para cultivo de tejidos en medio de crecimiento apropiado (90 μ L). Los compuestos (10X) se diluyen usando diluciones en serie de 3 veces en medio de cultivo celular y se agregan a las células. Las placas se incuban durante 2 horas a 37°C. El sobrenadante celular se elimina cuidadosamente aspirando el sobrenadante o moviendo la placa. Inmediatamente se agregan 50 μ L de tampón de lisis suplementado (1X) y se incuba durante al menos 30 minutos a temperatura ambiente bajo agitación. Después de la homogeneización mediante pipeteo hacia arriba y hacia abajo, se transfieren 16 μ L de lisado celular desde la placa de cultivo celular de 96 pocillos a una placa blanca de pequeño volumen de 384 pocillos. Se preparan 4 μ L de soluciones de anticuerpos premezclados (vol/vol) en el tampón de detección y se agregan. La placa se cubre con un sellador de placa y se incuba durante la noche a temperatura ambiente. Las emisiones de fluorescencia a dos longitudes de onda diferentes se leen (665 nm y 620 nm) en un Wallac Victor2. Las proporciones de emisión se convierten a porcentajes de inhibición y se importan al software GraphPad Prism. La concentración de compuesto necesaria para lograr la inhibición de la actividad enzimática en un 50% (IC_{50}) se calcula utilizando concentraciones que varían de 20 μ M a 0.1 nM (curva de 12 puntos). Los valores de

IC₅₀ se determinan utilizando un modelo de regresión no lineal disponible en GraphPad Prism 5.

[130] Los resultados de estos ensayos se exponen en la Tabla 1 a continuación. Para este fin, los valores de IC₅₀ de menos de 0.001 µM están etiquetados como “+++”, desde 0.001 a 0.01 µM están etiquetados como “++”, y mayores de 0.01 µM están etiquetados como “+” (NA significa “no disponible”).

La Inhibición de MNK Disminuye la Expresión de Receptores de

10 Punto de Control Inmunitario y sus Ligandos

[131] Tras la activación de la señalización del receptor de células T (TCR), las células T proliferan, producen citoquinas (por ejemplo, IL-2) e inducen la expresión de receptores de punto de control inmunitario. La muerte programada 1 (PD-1) es un receptor de punto de control inhibitorio expresado en la superficie de las células T activadas, así como en las células mieloides. El ligando para PD-1, el ligando 1 de muerte programada (PD-L1, B7-H1/CD274) no se expresa por las células T o las células epiteliales normales, sino por las células presentadoras de antígeno y se sobreexpresa en varios tipos de cáncer. La interacción de PD-1 con PD-L1 produce un efecto antiproliferativo en las células T y, en última instancia, el agotamiento y la apoptosis de las células T. Para estudiar el papel de MNK en las células T activadas y las células tumorales,

se examinó el efecto de un inhibidor de MNK en las moléculas de control del punto de control inmunitario.

Expresión de PD-1 (CD279)

5 **[132]** Para examinar el efecto de los inhibidores de MNK en la expresión de PD-1, se usaron células Jurkat (Clon E6.1, ATCC, células T transformadas), que expresan PD-1 cuando se activan mediante la señalización del receptor de células T (TCR). Brevemente, las células Jurkat se cultivaron en 1X RPMI con 1X
10 Pen/Estrep y 10% de FBS, luego se activaron aproximadamente 3×10^6 células Jurkat en presencia de 1 $\mu\text{g/mL}$ de PHA (Sigma) y 50 ng/mL de PMA (Sigma). Las células de prueba se trataron simultáneamente con diversas concentraciones de un inhibidor de MNK (0, 0.01, 0.1, 1, 3 y 10 μM). Después de 48 horas, se
15 recolectaron los sobrenadantes de cultivo y se examinaron mediante ELISA tipo sándwich para detectar la presencia de IL-2 usando ELISA IL-2 humano DuoSet (R&D Systems, Minneapolis, MN). El nivel de PD-1 en las células Jurkat se examinó incubando con porciones de RFc humano, luego se pusieron en contacto con
20 el anticuerpo anti PD-1 conjugado con aloficocianina (APC) (5 μl por 100 μl de volumen de prueba, Biolegend, San Diego, CA) durante 25 minutos a 4°C, sin lavar las células, se añadió el colorante fijable de células muertas (1:10,000; BD Biosciences, San José, CA) y se incubó durante 10 minutos más a 4°C. Las

células se lavaron dos veces con tampón de flujo, y finalmente las células se fijaron con tampón de fijación durante 15 minutos a 4°C. Después de la fijación, las células se lavaron dos veces con tampón de flujo y se volvieron a suspender en
5 tampón de flujo y se evaluó la fluorescencia usando un citómetro de flujo BD Accuri C6. Los datos se analizaron utilizando el software de citómetro C6 (BD Biosciences, San José, CA) o el citómetro Attune Nxt (Invitrogen, Carlsbad, CA).

[133] La activación de células T Jurkat con PHA y PMA indujo
10 la expresión de PD-1 en la superficie celular de aproximadamente el 25 al 30% de las células Jurkat estimuladas en comparación con las células no inducidas (Unstim) e indujo un aumento de 1,000 veces en la producción de citoquinas IL 2, respectivamente. El tratamiento de las células T Jurkat
15 activadas con PHA/PMA con el inhibidor MNK dio como resultado una disminución dependiente de la concentración en la expresión del receptor inhibidor inmunitario PD-1, hasta una reducción del 50% a la concentración más alta en comparación con el control. Además, esta reducción de PD-1 no se debió a un bloqueo
20 en la activación de células T Jurkat propiamente dicho, ya que la inhibición de MNK por un inhibidor de MNK no alteró la producción de citoquinas medida por los niveles de IL-2. Por último, la inhibición de MNK por varios inhibidores de MNK diferentes no tuvo efecto sobre la viabilidad celular. De

hecho, varios inhibidores de MNK diferentes en el ensayo de células T Jurkat mostraron la capacidad de regular negativamente los inhibidores del punto de control inmune sin afectar la viabilidad celular. Los resultados de estos ensayos se exponen en la Tabla 1 a continuación. Para este fin, el porcentaje de inhibición de las células positivas para PD-1 (10 μ M) de más del 50% está etiquetado como "+++", del 10% al 50% está etiquetado como "++", y menos del 10% está etiquetado como "+" (NA significa "no disponible").

10

Solubilidad Acuosa

[134] La solubilidad, el fenómeno de la disolución del soluto en solvente para dar un sistema homogéneo, es uno de los parámetros importantes para lograr una concentración deseada de un compuesto en la circulación sistémica para la respuesta farmacológica deseada (anticipada). Los compuestos que tienen buena solubilidad acuosa son deseables porque dan como resultado una buena biodisponibilidad *in vivo* debido a su alta velocidad de disolución después de la administración a un sujeto. Los compuestos que tienen buena solubilidad acuosa también contribuyen a la facilidad del desarrollo de la formulación, la fabricación de la formulación y la estabilidad de la formulación.

Procedimiento de Solubilidad Termodinámica de Alto Rendimiento

[135] En una placa de 96 pocillos, las reservas de DMSO 10 mM (50-100 uL) de cada compuesto se secaron bajo flujo de nitrógeno caliente usando un secador de placa SPE-96 (velocidad de flujo superior=50 L/min, temperatura=60°C, velocidad de flujo inferior=20 L/min, temperatura=80°C). Después de que se eliminó completamente el DMSO, los materiales restantes se disolvieron en solventes de prueba, incluyendo agua desionizada, fluido intestinal simulado en estado de ayuno (FaSSIF, pH 6.5) y fluido gástrico simulado en estado de ayuno (FaSSGF, pH 1.6). Los compuestos preparados como la base libre se evaluaron en condiciones con y sin un equivalente de TFA añadido. Las concentraciones máximas teóricas de las soluciones acuosas fueron 10 mM. Cada pocillo se tapó e incubó durante un período de 18 horas a temperatura ambiente o 37°C. La mezcla de las soluciones durante el período de incubación se realizó agitando la placa a 750 rpm o agregando StirStix (capilares de acero inoxidable) y agitando la mezcla usando un agitador rotatorio magnético. Después del período de incubación, se filtraron alícuotas de cada pocillo. La solubilidad de todas las muestras se cuantificó después de la comparación con los estándares de concentración conocida por HPLC-UV.

[136] Los resultados de solubilidad acuosa se exponen en la Tabla 1 a continuación.

Tabla 1: Actividad de la señalización de pEIF4E, actividad inhibitoria de PD-1 y solubilidad acuosa.

Cpd. N°	Actividad de la señalización de pEIF4E	Actividad inhibitoria de PD-1	Solubilidad acuosa		
			DI H ₂ O	FaSSGF (pH 1.2)	FaSSIF (pH 6.5)
Compuestos sustituidos con 3-piperidina					
3A	+	NA			
3B	+				
3C	++	+++	2.6	4.1	0.256
3D	++		3.3	4.4	0.11
rac- 1F	++	++	4.3	9.8	0.24
3E	+				
3F	++		0.24	0.7	<1
3G	++				
3H	+				
3I	+++				
3J	++				
3K	+	+++	1.53	1.68	0.158
3L	++	+++	3.2	3.1	0.07
3M					
3N	++				
3O	+++				

3P	+++				
3Q	++				
3R	+++			>2.09	0.068
3S	++	+++	4.2	10	0.6
3T	+	++	10	10	0.5
3U	+				
rac- 2F	++	++		1.84	0.079
3V	+			1.82	0.107
3W	++			1.4	0.593
3X	+++				
3Y	+++				
1Fa	+	++	>1.85	1.53	0.125
1Fb	++	++	>1.85	>1.85	0.088
2Fa	++	++	1.84	1.32	0.077
2Fb	+	++	1.77	1.77	0.151
3II					
3JJ					
3KK					
3LL					
3MM					
3NN					
3OO					

3PP					
3QQ					
3RR					
3SS					
3TT					
Compuestos sustituidos con cicloalquilo					
4A	+++	+++	0.0003	0.26	0.045
Compuestos sustituidos con 4-piperidina					
3Z	++				
3AA	++	+	4.4	3.2	0.03
3BB	+++	+			
3CC	++	++	0.77	1.9	0.04
3DD	+++	+++	2.1	3	0.13
3EE	++	+++			
3FF	+++	++			
3GG	++			3.6	
3HH	++	+		2.4	0.018

[137] Los inventores han descubierto inesperadamente que la tasa de disolución de un compuesto inhibidor de Mnk puede mejorarse notablemente sobre el compuesto comparativo 4a al:

5 (i) sustituir la imidazopiridina en el compuesto con 3- o 4-piperidina; y (ii) sustituyendo la pirimidina en el compuesto con alquilo inferior, halógeno o ciano. Tales sustituciones o

características estructurales inducen quiralidad en las moléculas.

[138] La mejora en la solubilidad acuosa de los compuestos de la invención es especialmente significativa en entornos de pH bajo, como en el fluido gástrico o estomacal. Por ejemplo, como se muestra en la Tabla 1, los compuestos 3D, 3K, 3L, 3X, 3Y, rac-1F, 1F α , 1Fb, rac-2F, 2F α y 2Fb exhibieron una excelente solubilidad en fluido gástrico simulado en estado de ayuno (FaSSGF), que tiene un valor de pH de 1.6.

[139] Es importante destacar que, además de la solubilidad acuosa mejorada, los compuestos sustituidos con 3- y 4-piperidina también han conservado su potencia anticancerígena en forma de su capacidad para inhibir la señalización de pEIF4E. En algunos casos, la potencia anticancerígena se manifiesta aún más en la capacidad de estos compuestos sustituidos con 3- y 4-piperidina para inhibir PD-1, como se puede ver en la Tabla 1.

[140] Las diversas realizaciones descritas anteriormente se pueden combinar para proporcionar realizaciones adicionales. Todas las patentes de Estados Unidos, las publicaciones de solicitudes de patentes de Estados Unidos, las solicitudes de patentes de Estados Unidos, las patentes extranjeras, las solicitudes de patentes extranjeras y las publicaciones que no son de patentes mencionadas en esta especificación y/o

enumeradas en la Hoja de datos de la solicitud se incorporan aquí como referencia, en su totalidad. Los aspectos de las realizaciones pueden modificarse, si es necesario, para emplear conceptos de diversas patentes, solicitudes y publicaciones para proporcionar aún más realizaciones.

[141] Estos y otros cambios pueden hacerse a las realizaciones a la luz de la descripción detallada anteriormente. En general, en las siguientes reivindicaciones, los términos utilizados no deben interpretarse para limitar las reivindicaciones a las realizaciones específicas divulgadas en la especificación y las reivindicaciones, sino que deben interpretarse para incluir todas las realizaciones posibles junto con el alcance completo de equivalentes a las que tales reivindicaciones tienen derecho. En consecuencia, las reivindicaciones no están limitadas por la divulgación.