

INHIBIDORES DE CDK

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUD RELACIONADA

Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad a la Solicitud de Patente Internacional Número PCT/CN2019/085494, presentada el 5 de mayo de 2019. El contenido completo de la solicitud mencionada anteriormente se incorpora en la presente descripción por referencia.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las cinasas dependientes de ciclina (CDK) son una familia de proteína cinasas descubiertas por primera vez por sus funciones en la regulación del ciclo celular. Desde entonces, se ha identificado que desempeñan un papel en la regulación de otras funciones biológicas, como la transcripción, el procesamiento del ARNm y la diferenciación de las células nerviosas.

Las CDK son proteínas relativamente pequeñas con pesos moleculares entre aproximadamente 34-40 kDa. Contienen poco más que el dominio cinasa y son esencialmente inactivas cuando no forman un complejo con una clase de proteínas reguladoras llamadas ciclinas. Los niveles de CDK permanecen relativamente constantes a lo largo del ciclo celular, y la mayor parte de la regulación es postraduccional, principalmente mediante la unión a ciclinas.

Como todas las cinasas, el sitio activo, o el sitio de unión al ATP, de las CDK es una hendidura entre un pequeño lóbulo amino-terminal y un lóbulo carboxi-terminal más grande. La estructura de la CDK2 humana reveló que las CDK tienen un sitio de unión al ATP modificado que puede regularse mediante la unión de ciclina. La fosforilación por la cinasa activadora de CDK (CAK) en Thr 161 en el bucle en T aumenta la actividad del complejo. Sin ciclina, un bucle flexible llamado bucle de activación o bucle en T bloquea la hendidura, y la posición de varios residuos de aminoácidos clave no es óptima para la unión al ATP. Con ciclina, dos hélices alfa cambian de posición para permitir la unión al ATP. Una de ellas, la hélice L12 que viene justo antes del bucle en T en la secuencia primaria, se convierte en una hebra beta y ayuda a reorganizar el bucle en T, por lo que ya no bloquea el sitio activo. La otra hélice alfa llamada hélice PSTAIRE se reorganiza y ayuda a cambiar la posición de los residuos de aminoácidos clave en el sitio activo.

Por tanto, solo el complejo ciclina-CDK tiene actividad cinasa activa, y la mayoría de los complejos ciclina-CDK conocidos regulan la progresión a través del

ciclo celular. Las CDK son ubicuas en todos los eucariotas conocidos y su función reguladora en el ciclo celular se ha conservado evolutivamente. Por ejemplo, las células de levadura pueden proliferar normalmente cuando su gen CDK ha sido reemplazado por el gen humano homólogo. Las CDK ejercen su función reguladora fosforilando sus sustratos en ciertos residuos específicos de serina y treonina, y la secuencia de consenso de [S/T]PX[K/R], donde S/T es la Ser o Thr diana para la fosforilación, P es prolina, X es cualquier aminoácido, K es lisina y R es arginina.

En las células animales, hay al menos nueve CDK diferentes, cuatro de las cuales (CDK1, 2, 3 y 4) están directamente involucradas en la regulación del ciclo celular. En células de mamíferos, CDK1, con sus compañeros de unión ciclina A2 y B1, por sí sola puede impulsar el ciclo celular. Los complejos de ciclina-CDK de una fase del ciclo celular anterior pueden ayudar a activar los complejos de ciclina-CDK en una fase posterior.

La misma CDK puede formar complejos con diferentes ciclinas para regular diferentes fases del ciclo celular. Por ejemplo, CDK2 puede formar un complejo con ciclina D o E para regular la fase G1; formar un complejo con ciclina A o E para regular la fase S; y formar un complejo con ciclina A para regular la fase G2. Mientras tanto, CDK4 y CDK6 pueden formar complejos con las ciclinas D1, D2 y D3.

Las cinasas dependientes de ciclina (CDK) altamente homólogas CDK4 y CDK6 en combinación con ciclina D son reguladores clave de la transición a través del punto de restricción R entre las fases G1 (crecimiento) y S (replicación del ADN) del ciclo celular. CDK4/6 ejerce sus efectos mediante la fosforilación de la proteína del retinoblastoma (pRb). Una vez fosforilada, la pRb pierde su efecto inhibitorio sobre la transcripción de genes que promueven la entrada en la fase S.

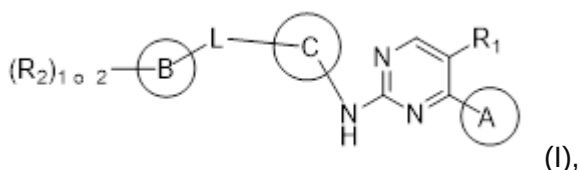
Por el contrario, la inhibición específica de la actividad cinasa CDK4/6 por el modulador de proteína endógeno p16^{INK4} o por inhibidores de moléculas pequeñas da como resultado pRb hipofosforilado y detención de las células en el punto de restricción G1. Como mecanismo principal de regulación del punto de restricción G1, la vía regulada por estas cinasas se altera en un amplio espectro de tumores humanos y, por lo tanto, la inhibición de CDK4/CDK6 en estos tumores tiene un beneficio terapéutico al prevenir la división celular.

Sigue existiendo la necesidad de proporcionar inhibidores de CDK4/6 que puedan usarse en el tratamiento de trastornos proliferativos celulares como el cáncer.

COMPENDIO DE LA INVENCION

En el presente documento se describen compuestos de Fórmulas (I), (II-A)-(II-J) y los compuestos de los ejemplos (denominados colectivamente en el presente documento como "los compuestos de la invención"), que inhiben la actividad de una cinasa dependiente de ciclina (CDK), por ejemplo, CDK2, CDK4, y/o CDK6, y sales farmacéuticamente aceptables, o estereoisómeros de estos.

En un aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, o un estereoisómero de este:



en donde R_1 , R_2 , el anillo A, el anillo B, el anillo C y el enlazador L son como se definen en el presente documento.

En una modalidad, el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable, o un estereoisómero de este, se selecciona de los compuestos de los ejemplos proporcionados en el presente documento.

También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero de estos y un portador farmacéuticamente aceptable.

La presente descripción proporciona además un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de (1) el compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un estereoisómero de este; o (2) una composición farmacéuticamente aceptable que comprende el compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un estereoisómero de este, y un portador farmacéuticamente aceptable. En determinadas modalidades, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer colorrectal, cáncer de mama con receptores hormonales positivos, HER2/neu negativo, avanzado o metastásico en mujeres posmenopáusicas), cáncer de pulmón, cáncer de próstata, glioblastoma, linfoma de células del manto, leucemia mieloide crónica y leucemia mieloide aguda.

En determinadas modalidades de los métodos de la invención, el cáncer se puede tratar inhibiendo la actividad de una cinasa dependiente de ciclina (CDK), por ejemplo, CDK2, CDK4 y/o CDK6.

En determinadas modalidades de los métodos de la invención, el cáncer es carcinoma de vejiga, mama, colon, riñón, epidermis, hígado, pulmón, esófago, vesícula

biliar, ovario, páncreas, estómago, cuello uterino, tiroides, nariz, cabeza y cuello, próstata o piel; un tumor hematopoyético de linaje linfoide; un tumor hematopoyético de linaje mieloide; cáncer folicular de tiroides; un tumor de origen mesenquimatoso; un tumor del sistema nervioso central o periférico; melanoma; seminoma; teratocarcinoma; osteosarcoma; xeroderma pigmentoso; queratocantoma; cáncer folicular de tiroides; o Sarcoma de Kaposi.

En determinadas modalidades de los métodos de la invención, los compuestos de la invención se administran con uno cualquiera de un segundo agente terapéutico como se describe en el presente documento que también trata el mismo cáncer.

La presente descripción también proporciona un uso del compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un estereoisómero de este o una composición farmacéutica que lo comprende en cualquiera de los métodos de la invención descritos anteriormente. En una modalidad, se proporciona el compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un estereoisómero de este o una composición farmacéutica que lo comprende para su uso en cualquiera de los métodos de la invención descritos anteriormente. En otra modalidad, se proporciona el uso del compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un estereoisómero de este o una composición farmacéutica que lo comprende para la fabricación de un medicamento para cualquiera de los métodos de la invención descritos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

1. *Visión general*

La presente invención proporciona un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en terapia, tal como terapia contra el cáncer.

La presente invención también proporciona una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento del cáncer. En particular, esos cánceres pueden ser cualquiera de los cánceres descritos a continuación en el presente documento, tales como cáncer colorrectal, cáncer de mama (incluyendo cáncer de mama avanzado o metastásico o recurrente ER⁺HER2⁻

en una mujer adulta, o en una mujer posmenopáusica), cáncer de pulmón, especialmente cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cáncer de próstata, glioblastoma, linfoma de células del manto (MCL), leucemia mieloide crónica (CML) y leucemia mieloide aguda (AML).

Esta invención proporciona además un método para tratar el cáncer seleccionado del grupo que consiste en cáncer colorrectal, cáncer de mama (incluyendo cáncer de mama avanzado o metastásico o recurrente ER⁺HER2⁻ en una mujer adulta, o en una mujer posmenopáusica), cáncer de pulmón, especialmente cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cáncer de próstata, glioblastoma, linfoma de células del manto, leucemia mieloide crónica y leucemia mieloide aguda en un mamífero que comprende administrar a un mamífero que necesite dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención o un sal farmacéuticamente aceptable de este.

Además, esta invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer. En particular, esos cánceres se seleccionan del grupo que consiste en cáncer colorrectal, cáncer de mama (incluyendo cáncer de mama avanzado o metastásico o recurrente ER⁺HER2⁻ en una mujer adulta, o en una mujer posmenopáusica), cáncer de pulmón, especialmente cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cáncer de próstata, glioblastoma, linfoma de células del manto, leucemia mieloide crónica y leucemia mieloide aguda.

Además, esta invención proporciona una formulación farmacéutica para uso en terapia que comprende un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. La invención también proporciona una formulación farmacéutica para el tratamiento del cáncer colorrectal, cáncer de mama (incluyendo cáncer de mama avanzado o metastásico o recurrente ER⁺HER2⁻ en una mujer adulta, o en una mujer posmenopáusica), cáncer de pulmón, especialmente cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cáncer de próstata, glioblastoma, linfoma de células del manto, leucemia mieloide crónica y leucemia mieloide aguda que comprende un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Las indicaciones de enfermedades tratables y el posible segundo agente terapéutico útil para la terapia de combinación se describen con más detalle en las secciones siguientes.

Debe entenderse que cualquier modalidad descrita en el presente documento, incluidas las descritas solo en una de las secciones siguientes o solo en los ejemplos, puede combinarse con una cualquiera o más modalidades adicionales de la invención, a menos que se rechace expresamente o sea impropia/inaplicable.

2. Definiciones

El término "halo" o "halógeno" como se usa en este documento significa halógeno e incluye cloro, flúor, bromo y yodo.

El término "alquilo" que se usa solo o como parte de un resto más grande, tal como "alcoxi" o "haloalquilo" y similares, significa un radical de hidrocarburo monovalente alifático saturado de cadena lineal o ramificada. A menos que se especifique lo contrario, un grupo alquilo tiene típicamente de 1 a 4 átomos de carbono, es decir, (C₁-C₄)alquilo. Como se usa en el presente documento, un grupo "(C₁-C₄)alquilo" significa un radical que tiene de 1 a 4 átomos de carbono en una distribución lineal o ramificada. Los ejemplos incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo.

El término "alqueno" significa un radical hidrocarbonado monovalente de cadena lineal o ramificada que contiene al menos un doble enlace. El alqueno puede ser mono o poliinsaturado y puede existir en la configuración E o Z. A menos que se especifique lo contrario, un grupo alqueno tiene típicamente 2-6 átomos de carbono, es decir, (C₂-C₆)alqueno. Por ejemplo, "(C₂-C₆)alqueno" significa un radical que tiene de 2 a 6 átomos de carbono en una disposición lineal o ramificada.

El término "alquino" significa un radical hidrocarbonado monovalente de cadena lineal o ramificada que contiene al menos un triple enlace. A menos que se especifique lo contrario, un grupo alquino tiene típicamente 2-6 átomos de carbono, es decir, (C₂-C₆)alquino. Por ejemplo, "(C₂-C₆)alquino" significa un radical que tiene de 2 a 6 átomos de carbono en una disposición lineal o ramificada.

El término "alcoxi" significa un radical alquilo que se une a través de un átomo de enlace de oxígeno, que se representa por -O-alquilo. Por ejemplo, "(C₁-C₄)alcoxi" incluye metoxi, etoxi, propoxi y butoxi.

Los términos "haloalquilo" y "haloalcoxi" significan alquilo o alcoxi, según sea el caso, sustituido con uno o más átomos de halógeno. Los ejemplos de haloalquilo incluyen, de modo no taxativo, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo y similares.

Los términos "hidroxialquilo" e "hidroxialcoxi" significan alquilo o alcoxi, según sea el caso, sustituido con uno o más grupos hidroxilo.

El término "cicloalquilo" como se emplea en este documento incluye grupos hidrocarbonados cíclicos, bicíclicos, tricíclicos o policíclicos saturados que tienen de 3 a 14 carbonos que contienen el número indicado de anillos y átomos de carbono (por ejemplo, un C₃-C₁₄ monocíclico, C₄-C₁₄ bicíclico, C₅-C₁₄ tricíclico, o C₆-C₁₄ cicloalquilo policíclico). En algunas modalidades, "cicloalquilo" es un cicloalquilo monocíclico. Los ejemplos de grupos cicloalquilo monocíclicos incluyen ciclopentilo (C₅), ciclohexilo (C₆), ciclopropil (C₃) ciclobutilo (C₄), cicloheptilo (C₇) y ciclooctilo (C₈). En algunas modalidades, "cicloalquilo" es un cicloalquilo bicíclico. Los ejemplos de cicloalquilos bicíclicos incluyen biciclo[1.1.0]butano (C₄), biciclo[1.1.1]pentano (C₅), espiro[2.2]pentano (C₅), biciclo[2.1.0]pentano (C₅), biciclo[2.1.1]hexano (C₆), biciclo[3.3.3]undecano (C₁₁), decahidronaftaleno (C₁₀), biciclo[4.3.2]undecano (C₁₁), espiro[5.5]undecano (C₁₁) y biciclo[4.3.3]dodecano (C₁₂). En algunas modalidades, "cicloalquilo" es un cicloalquilo tricíclico. Los ejemplos de cicloalquilos tricíclicos incluyen adamantina (C₁₂). A menos que se describa de otro modo, un "cicloalquilo" tiene de tres a seis átomos de carbono.

El término "grupo arilo" usado solo o como parte de un resto más grande como en "aralquilo", "aralcoxi" o "ariloxialquilo", significa un anillo aromático carbocíclico. El término "arilo" puede usarse indistintamente con los términos "anillo arilo" "anillo aromático carbocíclico", "grupo arilo" y "grupo aromático carbocíclico". Un grupo arilo tiene típicamente de seis a catorce átomos en el anillo. Los ejemplos incluyen fenilo, naftilo, antraceno, 1,2-dihidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, fluorenilo, indanilo, indenilo y similares. Un "grupo arilo sustituido" está sustituido en uno o más átomos del anillo sustituibles, que es un átomo de carbono del anillo unido a un hidrógeno.

El término "grupo heterocíclico" o "grupo heterocíclico" significa un anillo no aromático monocíclico con 3 a 10 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos en el anillo o un anillo policíclico con un anillo con 7 a 20 miembros y de 1 a 4 heteroátomos en el anillo, en donde el anillo policíclico tiene uno o más anillos heterocíclicos no aromáticos monocíclicos fusionados con uno o más anillos aromáticos o heteroaromáticos. Cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, nitrógeno cuaternario, nitrógeno oxidado (*por ejemplo*, NO); oxígeno; y azufre, que incluye sulfóxido y sulfona. En una modalidad, el grupo heterocíclico es un anillo bicíclico que tiene un anillo heterocíclico no aromático monocíclico fusionado con un grupo fenilo. El grupo heterocíclico policíclico ejemplar incluye tetrahidroisoquinolinilo (tal como 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo, 2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina -6-ilo y 2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilo),

isoindolinilo (tal como 2-etilisoindolin-5-ilo, 2-metilisoindolin-5-ilo), indolinilo, tetrahidrobenzo[f]oxazepinilo (tal como 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepin-7-ilo). El término "heterociclo", "heterociclilo" o "heterocíclico" ya sea saturado o parcialmente insaturado, también se refiere a anillos que están opcionalmente sustituidos. En algunas modalidades, un grupo heterociclilo es un sistema de anillo no aromático de 3-14 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1-4 heteroátomos en el anillo, en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre ("heterociclilo de 3-14 miembros").

El término "heteroarilo", "heteroaromático", "anillo heteroarilo", "grupo heteroarilo", "anillo heteroaromático" y "grupo heteroaromático", usado solo o como parte de un resto más grande como en "heteroaralquilo" o "heteroarilalcoxi", se refiere a grupos de anillos aromáticos que tienen de cinco a catorce átomos en el anillo seleccionados de carbono y al menos uno (típicamente 1 a 4, más típicamente 1 o 2) heteroátomos (por ejemplo, oxígeno, nitrógeno o azufre). "Heteroarilo" incluye anillos monocíclicos y anillos policíclicos en los que un anillo heteroaromático monocíclico está fusionado con uno o más de otros anillos carbocíclicos aromáticos o heteroaromáticos. Como tal, "heteroarilo de 5-14 miembros" incluye sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos.

Los ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos de 5-6 miembros incluyen furanilo (por ejemplo, 2-furanilo, 3-furanilo), imidazolilo (por ejemplo, N-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo), isoxazolilo (por ejemplo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo), oxadiazolilo (por ejemplo, 2-oxadiazolilo, 5-oxadiazolilo), oxazolilo (por ejemplo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo), pirazolilo (por ejemplo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo), pirrolilo (por ejemplo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo), piridilo (por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo), pirimidinilo (por ejemplo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo), piridazinilo (por ejemplo, 3-piridazinilo), tiazolilo (por ejemplo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo), triazolilo (por ejemplo, 2-triazolilo, 5-triazolilo), tetrazolilo (por ejemplo, tetrazolilo), tienilo (por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo), piridinilo, piridazinilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo aromáticos policíclicos incluyen carbazolilo, bencimidazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, indolilo, quinolinilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, isoquinolinilo, indolilo, isoindolilo, acridinilo o bencisoxazolilo. Un "grupo heteroarilo sustituido" está sustituido en uno cualquiera o más átomos del anillo sustituibles, que es un átomo de carbono o nitrógeno en el anillo unido a un hidrógeno.

El término "grupo bicíclico con puente" se refiere a un sistema de anillo que

incluye dos anillos que comparten al menos tres átomos en el anillo adyacentes.

Como se usa en este documento, muchos restos (por ejemplo, alquilo, alquilenilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo) se denominan "sustituidos" u "opcionalmente sustituidos". Cuando un resto se modifica mediante uno de estos términos, a menos que se indique lo contrario, indica que cualquier porción del resto que un experto en la técnica sepa que está disponible para sustitución puede estar sustituida, lo que incluye uno o más sustituyentes. Donde, si está presente más de un sustituyente, entonces cada sustituyente puede seleccionarse independientemente. Dichos medios de sustitución son bien conocidos en la técnica y/o enseñados por la presente descripción. Los sustituyentes opcionales pueden ser cualquier sustituyente que sea adecuado para unirse al resto.

Cuando los sustituyentes adecuados no se enumeran específicamente, los sustituyentes ejemplares incluyen, de modo no taxativo: (C₁-C₅)alquilo, (C₁-C₅)hidroalquilo, (C₁-C₅)haloalquilo, (C₁-C₅) alcoxi, (C₁-C₅) haloalcoxi, halógeno, hidroxilo, ciano, amino, -CN, -NO₂, -OR^{c1}, -NR^{a1}R^{b1}, -S(O)_iR^{a1}, -NR^{a1}S(O)_iR^{b1}, -S(O)_iNR^{a1}R^{b1}, -C(=O)OR^{a1}, -OC(=O)OR^{a1}, -C(=S)OR^{a1}, -O(C=S)R^{a1}, -C(=O)NR^{a1}R^{b1}, -NR^{a1}C(=O)R^{b1}, -C(=S)NR^{a1}R^{b1}, -C(=O)R^{a1}, -C(=S)R^{a1}, NR^{a1}C(=S)R^{b1}, -O(C=O)NR^{a1}R^{b1}, -NR^{a1}(C=S)OR^{b1}, -O(C=S)NR^{a1}R^{b1}, -NR^{a1}(C=O)NR^{a1}R^{b1}, -NR^{a1}(C=S)NR^{a1}R^{b1}, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros. Cada R^{a1} y cada R^{b1} se seleccionan independientemente de -H y (C₁-C₅)alquilo, opcionalmente sustituido con hidroxilo o (C₁-C₃)alcoxi; R^{c1} es -H, (C₁-C₅)haloalquilo o (C₁-C₅)alquilo, en donde el (C₁-C₅)alquilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo o (C₁-C₃)alcoxi.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden comprender uno o más centros asimétricos y, por tanto, pueden existir en diversas formas estereoisoméricas, por ejemplo, enantiómeros y/o diastereómeros. Por ejemplo, los compuestos descritos en el presente documento pueden estar en forma de un enantiómero, diastereoisómero o isómero geométrico individual, o pueden estar en forma de una mezcla de estereoisómeros, incluyendo mezclas racémicas y mezclas enriquecidas en uno o más estereoisómeros.

Las mezclas enantioméricas y diastereoméricas se pueden resolver en sus componentes enantiómeros o estereoisómeros mediante métodos bien conocidos, tales como cromatografía de gases de fase quiral, cromatografía líquida de alta resolución de fase quiral, cristalización del compuesto como un complejo de sal quiral, o cristalización del compuesto en un solvente quiral. Los enantiómeros y diastereómeros también pueden obtenerse de Intermediarios, reactivos, y

catalizadores diastereoméricamente o enantioméricamente puros mediante métodos de síntesis asimétricos bien conocidos. Véase, por ejemplo, Jacques *et al.*, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen *et al.*, *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E.L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); y Wilen, S.H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972).

Cuando un compuesto se designa por un nombre o estructura que indica un solo enantiómero, a menos que se indique de cualquier otra manera, el compuesto es al menos 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 99 % o 99,9 % ópticamente puro (también denominado como "enantioméricamente puro"). La pureza óptica es el peso en la mezcla del enantiómero que se nombra o se representa que se divide por el peso total en la mezcla de ambos enantiómeros.

Cuando la estereoquímica de un compuesto que se describe se nombra o se representa por estructura, y la estructura que se nombra o se representa abarca más de un estereoisómero (por ejemplo, como en un par diastereomérico), se debe entender que se incluye uno de los estereoisómeros que se abarcan o cualquier mezcla de los estereoisómeros que se abarcan. Se debe entender además que la pureza estereoisomérica de los estereoisómeros que se nombran o se representan es al menos 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 99 % o 99,9 % en peso. La pureza estereoisomérica en este caso se determina mediante la división del peso total en la mezcla de los estereoisómeros que se abarcan por el nombre o estructura por el peso total en la mezcla de todos los estereoisómeros.

Cuando un isómero geométrico se representa por nombre o estructura, debe entenderse que la pureza isomérica geométrica del isómero geométrico mencionado o representado es al menos 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 99 % o 99,9 % puro en peso. La pureza del isómero geométrico se determina por división del peso del isómero geométrico nombrado o representado en la mezcla por el peso total de ambos isómeros geométricos en la mezcla.

Mezcla racémica significa 50 % de un enantiómero y 50 % del enantiómero correspondiente. La invención abarca todas las mezclas enantioméricamente puras, enantioméricamente enriquecidas, diastereoméricamente puras, diastereoméricamente enriquecidas, y las mezclas racémicas, y las mezclas diastereoméricas de los compuestos de la invención.

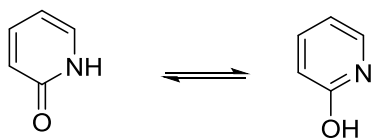
Los compuestos descritos en este documento también pueden incluir todos los isótopos de los átomos que aparecen en los compuestos intermedios o finales. Los

isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio.

Se reconocerá que se produce alguna variación de la abundancia isotópica natural en un compuesto sintetizado dependiendo del origen de los materiales químicos usados en la síntesis. Por tanto, una preparación del compuesto descrito en el presente documento contendrá inherentemente pequeñas cantidades de isotopólogos deuterados. La concentración de isótopos de hidrógeno y carbono estables abundantes de forma natural, a pesar de esta variación, es pequeña e inmaterial en comparación con el grado de sustitución isotópica estable de los compuestos de esta invención. Véase, por ejemplo, Wada, E *et al.*, *Seikagaku*, 1994, 66:15; Gannes, LZ *et al.*, *Comp Biochem Physiol Mol Integr Physiol*, 1998, 119:725.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden existir en diversas formas tautoméricas. El término "tautómeros" o "tautmérico" se refiere a dos o más compuestos/sustituyentes interconvertibles que resultan de al menos una migración formal de un átomo de hidrógeno y al menos un cambio en la valencia (por ejemplo, un enlace sencillo a un enlace doble, un enlace triple a un enlace sencillo, o viceversa). Las tautomerizaciones ejemplares incluyen tautomerizaciones de ceto a enol, amida a imida, lactama a lactima, enamina a imina y enamina a (una enamina diferente). Las presentes enseñanzas abarcan compuestos en forma de tautómeros, que incluyen formas no representadas estructuralmente. Todas estas formas isoméricas de dichos compuestos están expresamente incluidas. Si un tautómero de un compuesto es aromático, este compuesto es aromático. De manera similar, si un tautómero de un compuesto es un heteroarilo, este compuesto es heteroarilo.

En ciertos casos, existen formas tautoméricas de los compuestos descritos, como las estructuras tautoméricas que se muestran a continuación:



Debe entenderse que cuando un compuesto de la presente se representa mediante una fórmula estructural o se designa con un nombre químico en la presente, todas las demás formas tautoméricas que pueden existir para el compuesto están incluidas en la fórmula estructural.

Los compuestos de esta invención pueden existir en forma libre para el tratamiento, o cuando sea apropiado, como una forma de sal farmacéuticamente

aceptable.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a dichas sales que son, dentro del alcance del juicio médico sólido, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica, y similares indebidas, y son acordes con una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica, por ejemplo, Berge *et al.* describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, incorporado en la presente por referencia. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen las derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados. Los ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables son sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o utilizando otros métodos conocidos en la técnica tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, gluceroconato, fumarato, glucoheptonato, gliceroconato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptonato, hexanoato, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluensulfonato, undecanoato, sales de valerato y similares. Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, amonio y $N^+(C_{1-4} \text{ alquilo})_4^-$. Las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando sea apropiado, cationes de amonio, amonio cuaternario y amina formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquilsulfonato inferior y arilsulfonato.

Tales sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y la metodología común para prepararlas son bien conocidas en la técnica. Véase, por ejemplo, Stahl *et al.*, HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL SALTS: PROPERTIES, SELECTION AND USE, (VCHA/Wiley-VCH, 2002); Bighley *et al.*, en "Encyclopedia of

Pharmaceutical Technology." Eds. Swarbrick y Boylan, Vol. 13, Marcel Dekker, Inc., Nueva York, Basilea, Hong Kong 1995, pp. 453-499; Berge *et al.*, "Pharmaceutical Salts," *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 66(1): 1977.

Los términos "composición" y "formulación" se utilizan indistintamente.

Un "sujeto" es un mamífero, preferentemente un humano, pero también puede ser un animal que necesita tratamiento veterinario, por ejemplo, animales de compañía (por ejemplo, perros, gatos, y similares), animales de granja (por ejemplo, vacas, ovejas, cerdos, caballos, y similares) y animales de laboratorio (por ejemplo, ratas, ratones, cobayas, y similares).

El término "administrar", "administrando" o "administración" se refiere a métodos que introducen un compuesto de la invención, o una composición de este, en o sobre un sujeto. Estos métodos incluyen, de modo no taxativo, intraarticular (en las articulaciones), intravenoso, intramuscular, intratumoral, intradérmico, intraperitoneal, subcutáneo, por vía oral, por vía tópica, por vía intratecal, por inhalación, por vía transdérmica, por vía rectal, y similares. Las técnicas de administración que se pueden emplear con los agentes y métodos que se describen en la presente descripción se encuentran, por ejemplo, en Goodman y Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, ed. actual; Pergamon; y Remington's, *Pharmaceutical Sciences* (edición actual), Mack Publishing Co., Easton, Pa.

Los términos "tratamiento", "tratar" y "tratando" se refieren a revertir, aliviar o inhibir el progreso de una enfermedad como se describe en la presente. En algunas modalidades, el tratamiento puede administrarse después de que se hayan desarrollado u observado uno o más signos o síntomas de la enfermedad (es decir, tratamiento terapéutico). En otras modalidades, el tratamiento se puede administrar en ausencia de signos o síntomas de la enfermedad. Por ejemplo, el tratamiento puede administrarse a un sujeto susceptible antes del inicio de los síntomas (es decir, tratamiento profiláctico) (por ejemplo, a la luz de un historial de síntomas y/o a la luz de la exposición a un patógeno). El tratamiento también puede continuarse después de que los síntomas hayan desaparecido, por ejemplo, para retrasar o prevenir la recurrencia.

Los términos "condición", "enfermedad" y "trastorno" se utilizan indistintamente.

Generalmente, una cantidad eficaz de un compuesto que se enseña en este documento varía dependiendo de varios factores, como el fármaco o compuesto dado, la formulación farmacéutica, la vía de administración, el tipo de enfermedad o trastorno, la identidad del sujeto o huésped que se está tratando, y similares, pero, no obstante,

puede ser determinada de forma rutinaria por un experto en la técnica. Un experto en la técnica puede determinar fácilmente una cantidad eficaz de un compuesto de las presentes enseñanzas mediante métodos rutinarios conocidos en la técnica.

El término "una cantidad eficaz" significa una cantidad que cuando se administra al sujeto resulta en resultados beneficiosos o que se desean, que incluyen los resultados clínicos, por ejemplo, inhibe, suprime o reduce los síntomas de la afección que se trata en el sujeto en comparación con un control. Por ejemplo, una cantidad eficaz puede administrarse en forma de dosis unitaria (por ejemplo, de 1 mg a aproximadamente 50 g por día, por ejemplo, de 1 mg a aproximadamente 5 gramos por día).

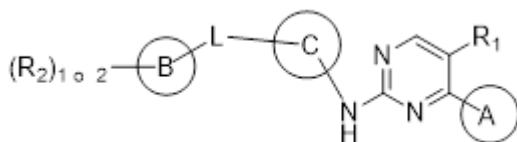
Una "cantidad terapéuticamente eficaz" es aquella cantidad eficaz para la destrucción o inhibición detectable del crecimiento o la propagación de las células cancerosas; el tamaño o la cantidad de tumores; u otra medida del nivel, estadio, progresión o gravedad del cáncer. La cantidad exacta requerida variará de un sujeto a otro, dependiendo de la especie, la edad y el estado general del sujeto, la gravedad de la enfermedad, el agente anticanceroso particular, su modo de administración, el tratamiento de combinación con otras terapias y similares.

Los términos químicos generales utilizados en las fórmulas anteriores tienen sus significados habituales.

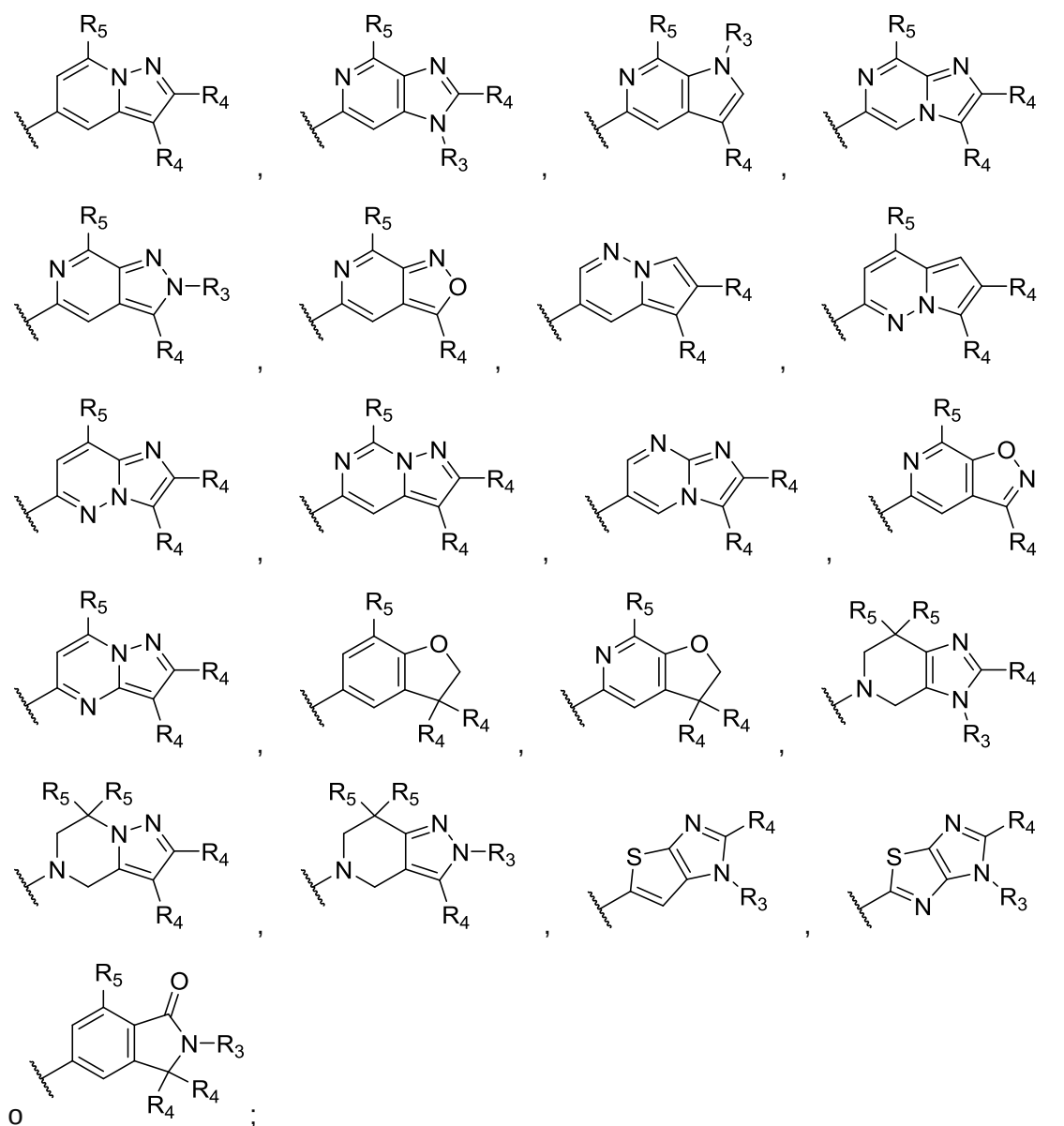
Como se usa en el presente documento, "h" se refiere a una hora u horas, "min" se refiere a minutos o minutos, "Cdk" o "CDK" se refiere a la cinasa dependiente de ciclina, "pRb" se refiere a la proteína del retinoblastoma, "MCL" se refiere a la célula del manto, "AML" se refiere a leucemia mieloide aguda, "CML" se refiere a leucemia mieloide crónica, "Boc" se refiere a N-terc-butoxicarbonilo, "EA" se refiere a acetato de etilo, "DCM" se refiere a diclorometano, "DMSO" se refiere a dimetilsulfóxido, "DMA" se refiere a dimetilacetamida, "THF" se refiere a tetrahidrofurano, "MtBE" se refiere a metil terc-butil éter, "TEA" se refiere a trietilamina, "FBS" se refiere a suero fetal bovino, "PBS" se refiere a solución salina tamponada con fosfato, "BSA" se refiere a albúmina de suero bovino, "RT" se refiere a temperatura ambiente, "mpk" significa miligramos por kilogramo, "po" se refiere a por vía oral, "qd" significa una dosis diaria, "HPLC" significa cromatografía líquida de alta presión, "q2d" significa una dosis única cada 2 días, "q2dx10" significa una dosis única cada 2 días multiplicado por 10, "VSMC" se refiere a la célula muscular lisa vascular y "XRD" se refiere a la difracción de rayos X.

3. *Compuestos*

En una primera modalidad de la invención, se proporciona un compuesto representado por la fórmula estructural (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable, o un estereoisómero de este, en donde el anillo A es



el anillo B es un enlace, heterociclilo de 3 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros;

el anillo C es heteroarilo de 5-6 miembros, heterociclilo de 5-10 miembros,

fenilo, grupo bicíclico con puente de 5-10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos R_{12} ;

El enlazador L es un enlace, $-(CH_2)_q-$, $-(CH_2)_qO-$, $-NR^a(CH_2)_q-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^a)-$, o $-S(O)_2-$;

cada instancia de R^a es H o CH_3 ;

R_1 es H, deuterio, halógeno, $-OH$, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi, o C_{1-4} haloalcoxi;

cada instancia de R_2 es H, deuterio, halógeno, $-OH$, CN, C_{1-8} alquilo, C_{2-8} alqueno, C_{2-8} alquino, C_{1-8} alcoxi, $-(CH_2)_nOR_6$, $-(CH_2)_nSR_6$, $-(CH_2)_nC(O)R_6$, $-(CH_2)_nC(O)OR_6$, $-(CH_2)_nS(O)_mR_6$, $-(CH_2)_nNR_7R_8$, $-(CH_2)_nC(O)NR_7R_8$, $-(CH_2)_nNR_7C(O)R_6$, $-(CH_2)_nNR_7S(O)_mR_6$, C_{3-8} cicloalquilo, heterociclilo de 3-10 miembros, arilo de 6-14 miembros, heteroarilo de 5-14 miembros, en donde el alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo representado por R_2 está cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de deuterio, halógeno, CN, $-OH$, C_{1-8} alquilo, C_{1-8} haloalquilo, C_{1-8} alcoxi, y NR_7R_8 ; o

cuando el anillo B es heterociclilo de 3-10 miembros, dos R_2 unidos al mismo átomo de anillo del anillo B pueden formar C_{3-6} cicloalquilo o heterociclilo de 3-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de deuterio, halógeno, CN, $-OH$, C_{1-8} alquilo, C_{1-8} haloalquilo, C_{1-8} alcoxi, C_{1-8} haloalcoxi, y NR_7R_8 ;

cada instancia de R_3 se selecciona independientemente de H, deuterio, C_{1-8} alquilo, C_{2-8} alqueno, C_{2-8} alquino, C_{3-8} cicloalquilo, o heterociclilo de 3-10 miembros; en donde el C_{1-8} alquilo, C_{2-8} alqueno, C_{2-8} alquino, C_{3-8} cicloalquilo, o heterociclilo de 3-10 miembros representado por R_3 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de deuterio, halógeno, CN, $-OH$, C_{1-8} alquilo, y C_{1-8} haloalquilo;

cada instancia de R_4 se selecciona independientemente de H, deuterio, halógeno, CN, C_{1-8} alquilo, C_{2-8} alqueno, C_{2-8} alquino, C_{1-8} alcoxi, $C(O)C_{1-8}$ alquilo, C_{3-8} cicloalquilo, o heterociclilo de 3-10 miembros; en donde el C_{1-8} alquilo, C_{2-8} alqueno, C_{2-8} alquino, C_{1-8} alcoxi, C_{3-8} cicloalquilo, o heterociclilo de 3-10 miembros representado por R_4 o en el grupo representado por R_4 está cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de deuterio, halógeno, $-OH$, C_{1-8} alquilo y C_{1-8} haloalquilo; o

dos grupos R_4 unidos al mismo átomo del anillo A forman C_{3-6} cicloalquilo o heterociclilo de 3-6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de deuterio, halógeno, CN, $-OH$, C_{1-8} alquilo, C_{1-8} haloalquilo, C_{1-8} alcoxi, C_{1-8} haloalcoxi, y NR_7R_8 ;

cada instancia de R_5 es H, deuterio, halógeno, -OH, CN, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, $C(O)C_{1-4}$ alquilo, o heterociclo de 3-6 miembros;

cada instancia de R_6 es independientemente H, C_{1-8} alquilo, C_{2-8} alquenilo, C_{2-8} alquinilo, C_{3-8} cicloalquilo, heterociclilo de 3-10 miembros, arilo de 6-14 miembros, heteroarilo de 5-14 miembros, en donde el C_{1-8} alquilo, C_{2-8} alquenilo, C_{2-8} alquinilo, C_{3-8} cicloalquilo, heterociclilo de 3-10 miembros, arilo de 6-14 miembros, heteroarilo de 5-14 miembros representado por R_6 está cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, CN, -OH, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi, y NR_7R_8 ;

cada instancia de R_7 y R_8 es independientemente H, C_{1-4} alquilo o ciclopropilo;

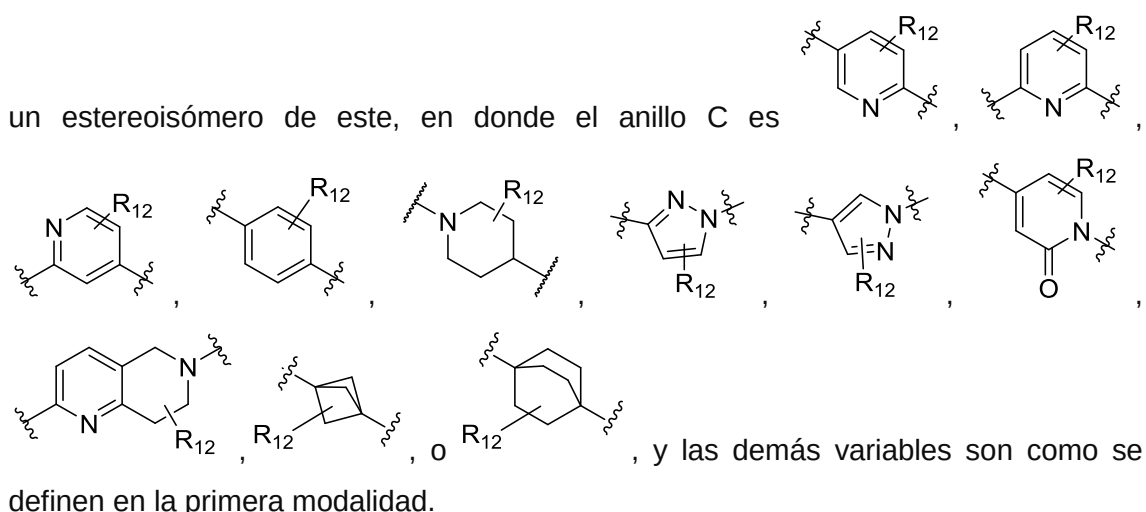
cada instancia de R_{12} es H, deuterio, halógeno, -OH, CN, NH_2 , C_{1-8} alquilo, C_{2-8} alquenilo, C_{2-8} alquinilo, C_{1-8} alcoxi, C_{3-8} cicloalquilo, o heterociclilo de 3 a 10 miembros; en donde el C_{1-8} alquilo, C_{2-8} alquenilo, C_{2-8} alquinilo, C_{1-8} alcoxi, C_{3-8} cicloalquilo, o heterociclilo de 3-10 miembros representado por R_{12} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, CN, -OH, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, y C_{1-4} alcoxi;

q es 0, 1 o 2;

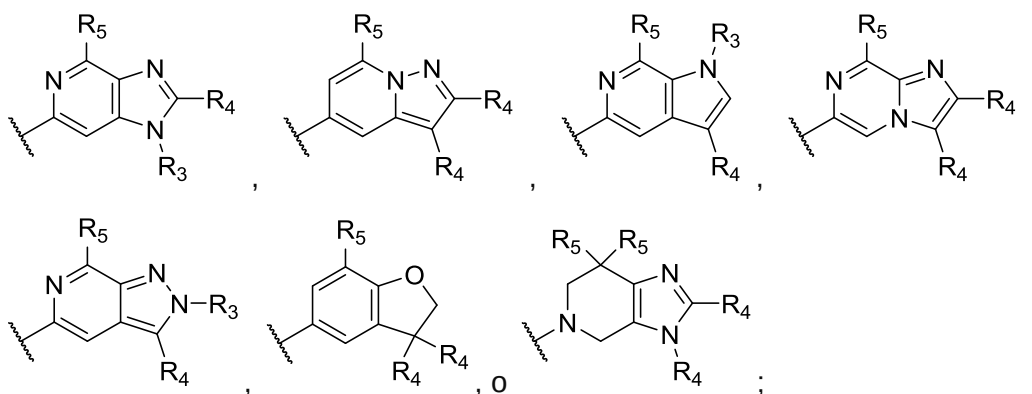
n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y

m es 0, 1 o 2.

En una segunda modalidad de la invención, se proporciona un compuesto representado por la fórmula estructural (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, o



En una tercera modalidad de la invención, se proporciona un compuesto de la primera o segunda modalidad, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un estereoisómero de este, en donde el anillo A es



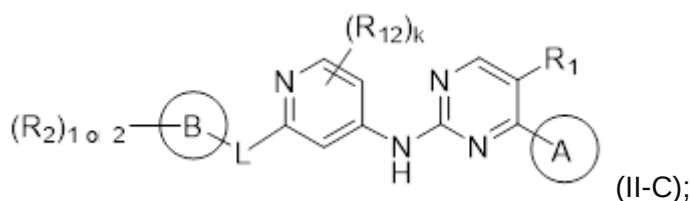
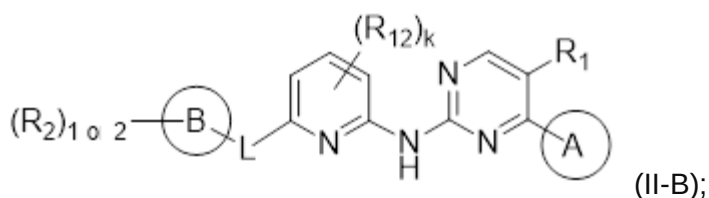
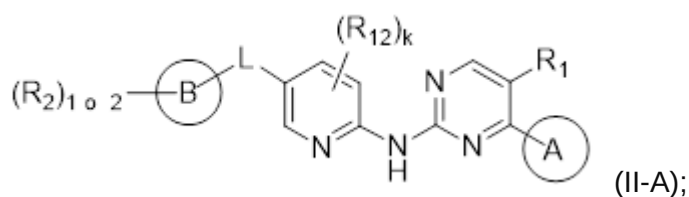
en donde

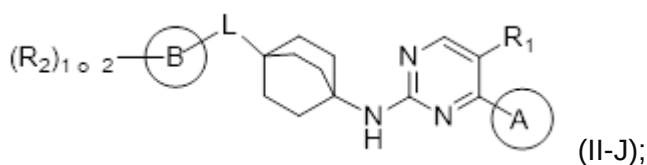
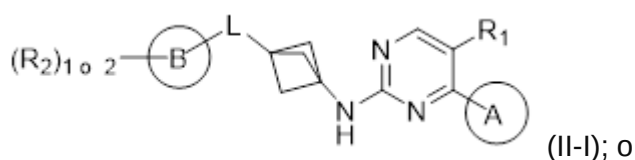
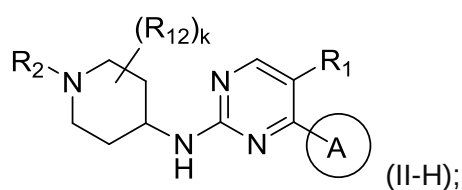
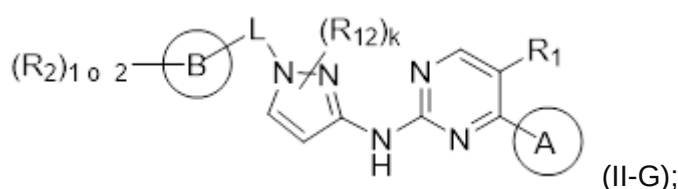
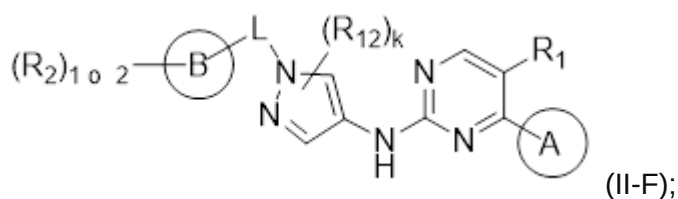
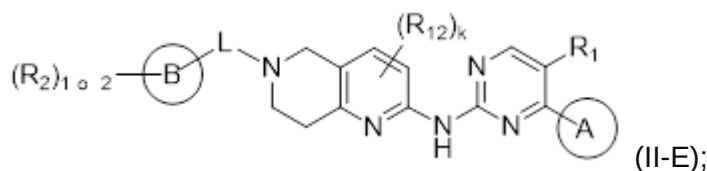
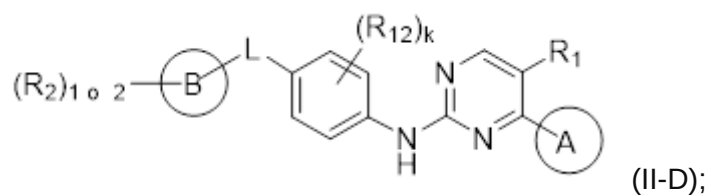
cada instancia de R_3 es H, deuterio, C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con -OH, o C_{3-6} cicloalquilo opcionalmente sustituido con -OH;

cada instancia de R_4 es H, deuterio, halógeno, C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con flúor, C_{2-4} alqueno, C_{3-6} cicloalquilo opcionalmente sustituido con metilo o heterociclilo de 3-6 miembros; o dos grupos R_4 unidos al mismo átomo del anillo A forman C_{3-6} cicloalquilo o heterociclilo de 3-6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, CN, -OH, C_{1-2} alquilo, C_{1-2} alcoxi, y NR_7R_8 ;

R_5 es H, deuterio, halógeno, CN, -OH, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, o C_{1-4} haloalcoxi, y las variables restantes son como se definen en la primera y/o segunda modalidad.

En una cuarta modalidad de la invención, el compuesto de fórmula estructural (I) está representado por fórmulas estructurales (II-A)-(II-J):





o una sal farmacéuticamente aceptable, o un estereoisómero de este, en donde R_{12} es H, F, Cl, CH_3 , o CF_3 ; y k es 0, 1 o 2, y las variables restantes son como se definen en la primera, segunda y/o tercera modalidad/es.

En una quinta modalidad de la invención, el compuesto de fórmula estructural (I), (II-A)-(II-J), o una sal farmacéuticamente aceptable, o un estereoisómero de este, en donde L es un enlace, $-(CH_2)-$, $-O(CH_2)-$, $-C(=O)-$, o $-S(O)_2-$, y las variables restantes son como se definen en la primera, segunda, tercera y/o cuarta modalidad/es.

En una sexta modalidad de la invención, el compuesto de fórmula estructural (I),

(II-A)-(II-J), o una sal farmacéuticamente aceptable, o un estereoisómero de este, en donde el anillo B es heterociclilo de 4-10 miembros o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R_2 , y las variables restantes son como se definen en la primera, segunda, tercera, cuarta y/o quinta modalidad/es.

En una séptima modalidad de la invención, el compuesto de fórmula estructural (I), (II-A)-(II-J), o una sal farmacéuticamente aceptable, o un estereoisómero de este, en donde

cada instancia de R_2 es H, halógeno, CN, -OH, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} hidroxialquilo, $-(CH_2)_nOR_6$, $-(CH_2)_nC(O)R_6$, $-(CH_2)_nC(O)OR_6$, $-(CH_2)_nS(O)_2R_6$, $-(CH_2)_nNR_7R_8$, $-(CH_2)_nC(O)NR_7R_8$, $-(CH_2)_nC(O)NHR_7$, $-(CH_2)_nNR_7C(O)R_6$, $-(CH_2)_nNR_7S(O)_2R_6$, C_{3-8} cicloalquilo, heterociclilo de 3-6 miembros, fenilo, o heteroarilo de 5-6 miembros; o

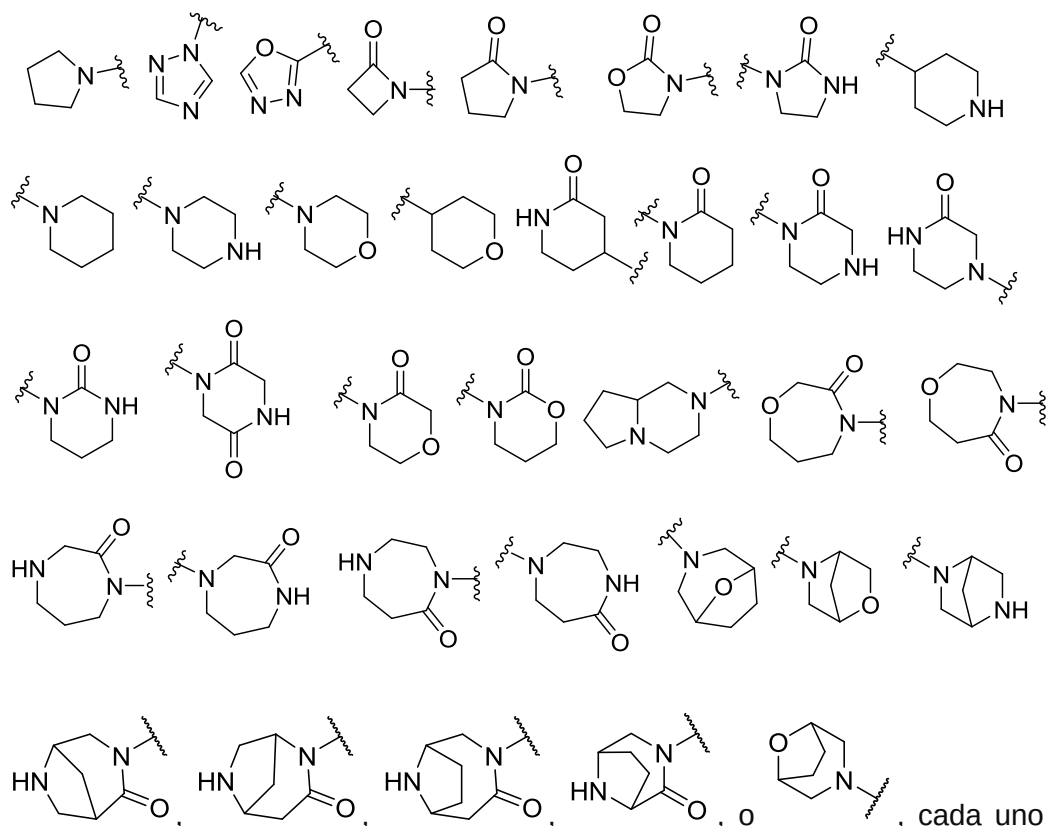
dos R_2 unidos al mismo átomo de anillo del anillo B forman un heterociclilo de 3-6 miembros (cuando el anillo B es heterociclilo de 3-10 miembros) opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, -OH, C_{1-2} alquilo, C_{1-2} haloalquilo, C_{1-2} alcoxi, C_{1-2} haloalcoxi, y NR_7R_8 ;

cada instancia de R_6 es independientemente H, C_{1-4} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, heterociclilo de 3-7 miembros, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, en donde el C_{1-4} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, heterociclilo de 3-7 miembros, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros representado por R_6 está cada uno opcionalmente sustituido con halógeno, CN, -OH, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi, o NR_7R_8 ; y

n es 0, 1 o 2, y las variables restantes son como se definen en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta y/o sexta modalidad/es.

En una octava modalidad de la invención, el compuesto de fórmula estructural (I), (II-A)-(II-J), o una sal farmacéuticamente aceptable, o un estereoisómero de este, en donde R_1 es H, F, Cl o CH_3 , y las variables restantes son como se definen en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta y/o séptima modalidad/es.

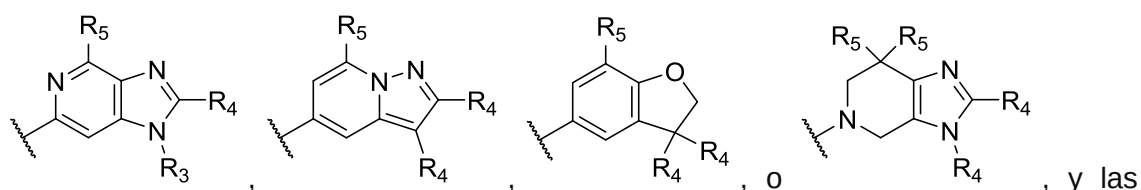
En una novena modalidad de la invención, el compuesto de fórmula estructural (I), (II-A)-(II-J), o una sal farmacéuticamente aceptable, o un estereoisómero de este, en donde el anillo B es



de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R_2 , y las variables restantes son como se definen en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, y/o octava modalidad/es.

En una décima modalidad de la invención, el compuesto de fórmula estructural (I), (II-A)-(II-J), o una sal farmacéuticamente aceptable, o un estereoisómero de este, en donde cada instancia de R_2 es H, halógeno, CN, -OH, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} hidroxialquilo, $-(CH_2)_nS(O)_2C_{1-4}$ alquilo, $-(CH_2)_nNR_7R_8$, C_{3-4} cicloalquilo, o heterociclilo de 3-6 miembros; y n es 0, 1 o 2; o dos R_2 unidos al mismo átomo de anillo del anillo B forman heterociclilo 3-6 cuando el anillo B es heterociclilo de 4-7 miembros, y las variables restantes son como se definen en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, y/o novena modalidad/es.

En una undécima modalidad de la invención, el compuesto de fórmula estructural (I), (II-A)-(II-J), o una sal farmacéuticamente aceptable, o un estereoisómero de este, en donde el anillo A es



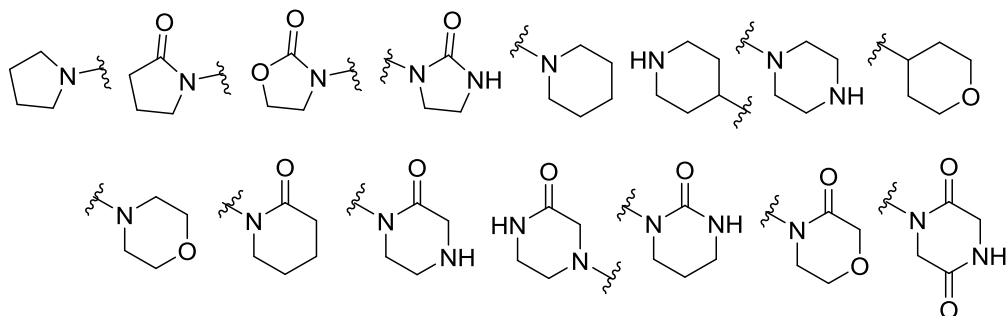
variables restantes son como se definen en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena y/o décima modalidad/es.

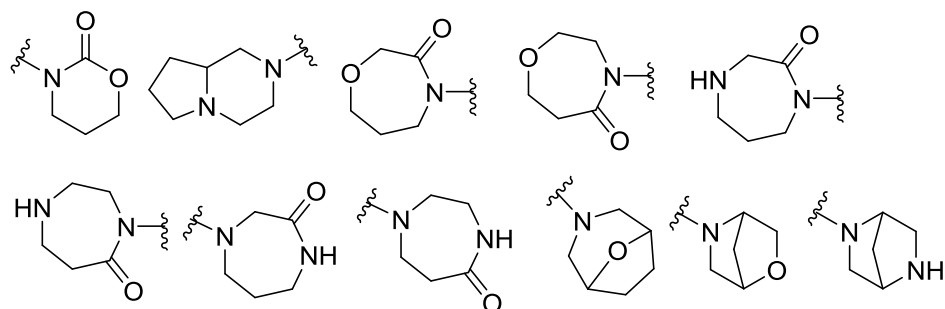
En una duodécima modalidad de la invención, el compuesto de fórmula estructural (I), (II-A)-(II-J), o una sal farmacéuticamente aceptable, o un estereoisómero de este, en donde R_1 es H o F, y las variables restantes son como se definen en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima y/o undécima modalidad/es.

En una decimotercera modalidad de la invención, el compuesto de fórmula estructural (I), (II-A)-(II-J), o una sal farmacéuticamente aceptable, o un estereoisómero de este, en donde cada instancia de R_3 es H, C_{1-3} alquilo opcionalmente sustituido con -OH, o C_{3-6} cicloalquilo opcionalmente sustituido con -OH; cada instancia de R_4 es H, halógeno, C_{1-3} alquilo, C_{2-4} alquenilo, ciclopentilo, tetrahydro-2H-pirano, 3,6-dihidro-2H-pirano; y cada instancia de R_5 es H, F, CN, metoxi, $OCHF_2$, y las variables restantes son como se definen en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, undécima y/o duodécima modalidad/es.

En una decimocuarta modalidad de la invención, el compuesto de fórmula estructural (I), (II-A)-(II-J), o una sal farmacéuticamente aceptable, o un estereoisómero de este, en donde L es un enlace, y las variables restantes son como se definen en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, undécima, duodécima y/o decimotercera modalidad/es.

En una decimoquinta modalidad de la invención, el compuesto de fórmula estructural (I), (II-A)-(II-J), o una sal farmacéuticamente aceptable, o un estereoisómero de este, en donde el anillo B es



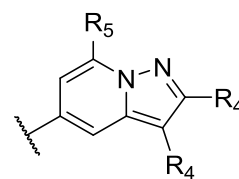


, cada uno de

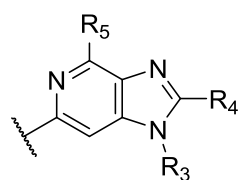
los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R_2 , y las variables restantes son como se definen en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, undécima, duodécima, decimotercera y/o decimocuarta modalidad/es.

En una decimosexta modalidad de la invención, el compuesto de fórmula estructural (I), (II-A)-(II-J), o una sal farmacéuticamente aceptable, o un estereoisómero de este, en donde cada instancia de R_2 es H, halógeno, CN, C_{1-3} alquilo, C_{1-3} haloalquilo, C_{1-3} hidroxialquilo, NH_2 , $N(CH_3)_2$, NH ciclopropilo, $-(CH_2)_nS(O)_2C_{1-3}$ alquilo, ciclopropilo, azetidino opcionalmente sustituido con F, oxetanilo, morfolinilo, piperidinilo, tetrahidro-2H piranilo, o dos R_2 unidos al mismo átomo de anillo del anillo B forman 2,5-pirrolidinedionilo o 2-pirrolidonilo cuando el anillo B es piperidinilo; y n es 0, 1 o 2, y las variables restantes son como se definen en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, undécima, duodécima, decimotercera, decimocuarta y/o decimoquinta modalidad/es.

En una decimoséptima modalidad de la invención, el compuesto de fórmula estructural (I), (II-A)-(II-J), o una sal farmacéuticamente aceptable, o un



estereoisómero de este, en donde el anillo A es



, y las variables restantes son como se definen en la primera,

segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, undécima, duodécima, decimotercera, decimocuarta, decimoquinta y/o decimosexta modalidad/es.

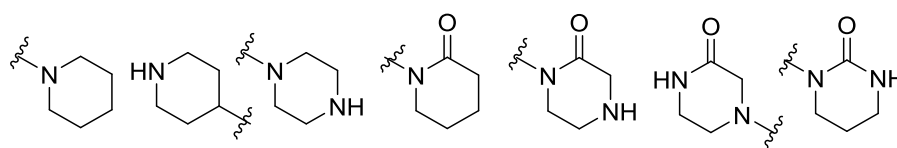
En una decimoctava modalidad de la invención, el compuesto de fórmula estructural (I), (II-A)-(II-J), o una sal farmacéuticamente aceptable, o un

estereoisómero de este, en donde cada instancia de R_3 es H o C_{1-3} alquilo; cada instancia de R_4 es H o C_{1-3} alquilo; y cada instancia de R_5 es H, F u OMe, y las variables restantes son como se definen en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, undécima, duodécima, decimotercera, decimocuarta, decimoquinta, decimosexta y/o decimoséptima modalidad/es.

En una decimonovena modalidad de la invención, el compuesto de fórmula estructural (I), (II-A)-(II-J), o una sal farmacéuticamente aceptable, o un estereoisómero de este, en donde R_1 es H, y las variables restantes son como se definen en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, undécima, duodécima, decimotercera, decimocuarta, decimoquinta, decimosexta, decimoséptima y/o decimoctava modalidad/es.

En una vigésima modalidad de la invención, el compuesto de fórmula estructural (I), (II-A)-(II-J), o una sal farmacéuticamente aceptable, o un estereoisómero de este, en donde el anillo C no está sustituido y las variables restantes son como se definen en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, undécima, duodécima, decimotercera, decimocuarta, decimoquinta, decimosexta, decimoséptima, decimoctava y/o decimonovena modalidad/es.

En una vigésima primera modalidad de la invención, el compuesto de fórmula estructural (I), (II-A)-(II-J), o una sal farmacéuticamente aceptable, o un estereoisómero de este, en donde el anillo B es



, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R_2 , y las variables restantes son como se definen en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, undécima, duodécima, decimotercera, decimocuarta, decimoquinta, decimosexta, decimoséptima, decimoctava, decimonovena y/o vigésima modalidad/es.

En un vigésimo segunda modalidad de la invención, el compuesto de fórmula estructural (I), (II-A)-(II-J), o una sal farmacéuticamente aceptable, o un estereoisómero de este, en donde R_2 es H, halógeno, CN, C_{1-3} alquilo, C_{1-3} haloalquilo, C_{1-3} hidroxialquilo, NH_2 , $N(CH_3)_2$, NH ciclopropilo, y las variables restantes se definen como en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, undécima, duodécima, decimotercera, decimocuarta, decimoquinta,

decimosexta, decimoséptima, decimoctava, decimonovena, vigésima y/o vigésima primera modalidad/es.

En una modalidad, el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un estereoisómero de este, se selecciona de los compuestos de Fórmulas (I), (II-A)-(II-J), en los ejemplos.

Otro aspecto de la presente descripción se refiere a compuestos marcados de la invención (radiomarcados, fluorescentes, etc.) que serían útiles no solo en técnicas de imagen, sino también en ensayos, tanto *in vitro* como *in vivo*, para localizar y cuantificar CDK en muestras de tejido, incluido el humano, y para identificar ligandos de CDK mediante la unión por inhibición de un compuesto marcado. Por consiguiente, la presente descripción incluye tales compuestos marcados.

La presente descripción incluye además compuestos de la invención marcados isotópicamente. Un compuesto "isotópicamente" o "radiomarcado" es un compuesto de la invención donde uno o más átomos son reemplazados o sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o número de masa que se encuentra típicamente en la naturaleza (es decir, de forma natural). Los radionúclidos adecuados que pueden incorporarse en los compuestos de la presente invención incluyen, entre otros, ^2H (también escrito como D de deuterio), ^3H (también escrito como T de tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I y ^{131}I . El radionúclido que se incorpora en los presentes compuestos radiomarcados dependerá de la aplicación específica de ese compuesto radiomarcado.

La presente invención puede incluir además métodos sintéticos para incorporar radioisótopos en compuestos de la invención. Los métodos sintéticos para incorporar radioisótopos en compuestos orgánicos son bien conocidos en la técnica, y un experto en la técnica reconocerá fácilmente los métodos aplicables a los compuestos de la invención.

Se puede usar un compuesto marcado de la invención en un ensayo de cribado para identificar/evaluar compuestos. Por ejemplo, un compuesto recientemente sintetizado o identificado (es decir, compuesto de prueba) que está marcado puede evaluarse por su capacidad para unirse a una CDK controlando su variación de concentración cuando entra en contacto con la CDK, mediante el seguimiento del marcaje. Por ejemplo, un compuesto de prueba (marcado) puede evaluarse por su capacidad para reducir la unión de otro compuesto que se sabe que se une a una CDK (es decir, un compuesto estándar). Por consiguiente, la capacidad

de un compuesto de prueba para competir con el compuesto estándar para unirse a la CDK se correlaciona directamente con su afinidad de unión. Por el contrario, en algunos otros ensayos de cribado, el compuesto estándar está marcado y los compuestos de prueba no están marcados. Por consiguiente, se controla la concentración del compuesto estándar marcado para evaluar la competencia entre el compuesto estándar y el compuesto de prueba, y así se determina la afinidad de unión relativa del compuesto de prueba.

En una modalidad, el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un estereoisómero de este, en donde uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por deuterio.

4. *Enfermedades tratables y método de tratamiento*

Ciertos compuestos de la presente invención son inhibidores selectivos de CDK2, CDK4 y/o CDK6 y, por lo tanto, son útiles en el tratamiento de una enfermedad o trastorno caracterizado por una proliferación celular anormal que puede inhibirse por una actividad reducida de los complejos CDK-ciclina que abarcan CDK2, CDK4 y/o CDK6.

En ciertas modalidades, los compuestos de la invención inhiben selectivamente la CDK4/6 sobre la CDK2, con una relación de valores IC_{50} para esta última (CDK2) frente a la primera (CDK4/6) de al menos aproximadamente 10, 20, 50, 100, 200, 300, 400, 500, 800, 1000, 2000 o más.

En ciertas modalidades, los compuestos de la invención inhiben selectivamente la CDK4 sobre la CDK6, con una relación de valores IC_{50} para esta última (CDK6) frente a la primera (CDK4) de al menos aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 50 o más.

En ciertas modalidades, los compuestos de la invención inhiben selectivamente la CDK2 sobre la CDK4, con una relación de valores IC_{50} para esta última (CDK4) frente a la primera (CDK2) de al menos aproximadamente 2, 5, 10, 15, 20, 40, 50, 60, 80, 100 o más.

En ciertas modalidades, los compuestos de la invención inhiben CDK2/4/6 con valores de IC_{50} similares, por ejemplo, valores de IC_{50} dentro de 10, 5, 3 o 2 veces. Dichos compuestos de la invención son útiles para tratar cánceres con amplificación o expresión mejorada de ciclina D1 o E1 o E2.

CDK2 es la subunidad catalítica del complejo CDK-ciclina cuya actividad está restringida a la fase G1-S del ciclo celular, donde las células producen proteínas

necesarias para la mitosis y replican su ADN. CDK2 forma un complejo con la ciclina E o A. La ciclina E se une a la fase G1 de la CDK2, que es necesaria para la transición de la fase G1 a la S. Por otro lado, se requiere la unión de CDK2 con ciclina A para progresar a través de la fase S.

Aunque la CDK2 es principalmente prescindible en el ciclo celular de las células que funcionan normalmente, es fundamental para los procesos de crecimiento anormales de las células cancerosas. La sobreexpresión de ciclina E ocurre en muchas células tumorales, lo que hace que las células se vuelvan dependientes de CDK2 y ciclina E. Se observa actividad anormal de ciclina E en cánceres de mama, pulmón, colorrectal, gástrico y óseo, así como en leucemia y linfoma. Asimismo, la expresión anormal de ciclina A2 se asocia con inestabilidad cromosómica y proliferación tumoral, mientras que la inhibición conduce a una disminución del crecimiento tumoral. Por lo tanto, CDK2 y sus socios de unión a ciclina representan posibles dianas terapéuticas para nuevas terapias contra el cáncer. Los modelos preclínicos han demostrado un éxito preliminar en la limitación del crecimiento tumoral y también se ha observado que reducen los efectos secundarios de los fármacos de quimioterapia actuales.

Por ejemplo, Caldon *et al.* (*Mol Cancer Ther* 11(7):1488-1499, 2012) informó que la ciclina E2 está incluida en varias firmas de genes que predicen la progresión de la enfermedad en el cáncer de mama metastásico o resistente al tamoxifeno, y la alta expresión de CycE2 era característica de la luminal B y subtipos de cáncer de mama HER2 y fue fuertemente predictivo de una supervivencia libre de metástasis a distancias más cortas después de la terapia endocrina. Además, las células de cáncer de mama resistentes al tamoxifeno (MCF-7 TAMR) sobreexpresaban ciclina E2; y la expresión de ciclina E1 o E2 en células de cáncer de mama T-47D confería resistencia aguda a los antiestrógenos, lo que sugiere que la sobreexpresión de ciclina E contribuye a la resistencia a los antiestrógenos de las células resistentes al tamoxifeno. La proliferación de células resistentes al tamoxifeno fue inhibida por la caída de ciclina E1, ciclina E2 o CDK2 mediada por ARNi. Además, la expresión ectópica de ciclina E1 o E2 también redujo la sensibilidad a la inhibición de CDK4, pero no a la de CDK2. Además, la inhibición de CDK2 de las células que sobreexpresan la E-ciclina y las células resistentes al tamoxifeno restauró la sensibilidad al tamoxifeno o la inhibición de CDK4.

Estos datos demuestran que la sobreexpresión de ciclina E2 es un mecanismo potencial de resistencia tanto a la terapia endocrina como a la inhibición de CDK4, y

los inhibidores de CDK2 a su vez pueden superar dicha resistencia y pueden ser beneficiosos como componentes de terapias de combinación en enfermedades endocrinas resistentes, ya que inhiben eficazmente las células que sobreexpresan ciclina E1 y E2 y mejoran la eficacia de otras terapias. Asimismo, se espera que los compuestos en cuestión con potentes actividades inhibitoras contra CDK2 y CDK4 sean eficaces contra células cancerosas que son tanto no resistentes como resistentes a la terapia endocrina o la inhibición de CDK4.

Por tanto, en determinadas modalidades, los compuestos de la invención pueden tener potentes efectos inhibidores contra CDK2 y CDK4 (por ejemplo, independientemente <10 nM, < 5 nM, <1 nM nivel de valores de IC_{50}), y por lo tanto son eficaces para tratar cánceres de mama resistentes al tamoxifeno o metastásicos, tales como cánceres de mama resistentes al tamoxifeno o metastásicos con sobreexpresión de CycE.

Los valores de IC_{50} de los compuestos de la invención contra CDK2/4/6 se puede medir usando, por ejemplo, los métodos descritos en los Ejemplos 1-3 (incorporados en este documento por referencia).

En particular, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento del cáncer. En otras modalidades, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas tales como artritis y fibrosis quística.

Por tanto, en un aspecto, la presente invención proporciona un método para tratar el cáncer, en particular los cánceres descritos en el presente documento, en un mamífero, que comprende administrar a un mamífero que necesite dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención.

En un aspecto relacionado, la invención se dirige al uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer, en particular, los cánceres descritos en el presente documento.

En otro aspecto relacionado, los compuestos de la presente invención pueden usarse en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer, en particular, los cánceres descritos en este documento.

En otro aspecto relacionado, la invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento del cáncer, en particular, los cánceres descritos en el presente documento.

De acuerdo con cualquiera de los aspectos de la invención relacionados anteriormente, CDK4 y CDK6 pueden modular sus efectos sobre el ciclo celular en

parte a través de la fosforilación de pRb. Por lo tanto, ciertos compuestos de la presente invención pueden inhibir la fosforilación de pRb inhibiendo la actividad de CDK4/6 y, por lo tanto, inhibiendo la proliferación celular y/o el crecimiento tumoral, en cualquier tipo de cáncer donde las células están proliferando y contienen un gen Rb1 funcional intacto que codifica pRb.

Por tanto, en determinadas modalidades, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de cánceres pRb⁺, tales como cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, leucemia mieloide crónica, leucemia mieloide aguda (Fry *et al.*, *Mol. Cancer Ther.* 3(11):1427, 2004), linfoma de células del manto (Marzec *et al.*, *Blood* 108(5):1744, 2006), cáncer de ovario (Kim *et al.*, *Cancer Research* 54:605, 1994), cáncer de páncreas (Schutte *et al.*, *Cancer Research* 57:3126, 1997), melanoma maligno y melanoma maligno metastásico (Maelandsmo *et al.*, *British Journal of Cancer* 73:909, 1996) en mamíferos. También se espera que los compuestos de la invención sean útiles en el tratamiento del rhabdomioma (Saab *et al.*, *Mol. Cancer. Ther.* 5(5):1299, 2006) y del mieloma múltiple (Baughn *et al.*, *Cancer Res.* 66(15):7661, 2006), incluido el mieloma múltiple refractario recidivante, en mamíferos (por ejemplo, humanos).

Mientras tanto, Zhang *et al.* (*Nature* dx.doi.org/10.1038/nature25015, 2017) informó que la inhibición de CDK4/6 *in vivo* puede conducir a una disminución de la fosforilación y, por lo tanto, a un aumento de la degradación de la ligasa E3 de Cullin 3^{SPOP} (por APC/C^{Cdh1}), que a su vez conduce al aumento de los niveles de PD-L1 en la superficie de las células tumorales, y a una reducción del número de linfocitos infiltrantes de tumores (TIL) en tumores de ratón y en especímenes primarios de cáncer de próstata humano. En otras palabras, la inhibición de CDK4/6 *in vivo* eleva los niveles de proteína PD-L1 y contribuye a aumentar la resistencia a la terapia de puntos de control inmunitario dirigida a PD-1 (proteína de muerte celular programada 1) y PD-L1 (ligando para PD-1). Por otro lado, la combinación del tratamiento con inhibidor de CDK4/6 con inmunoterapia anti-PD-1 mejora la regresión del tumor y mejora drásticamente las tasas de supervivencia general en modelos de tumores de ratón.

Por tanto, en determinadas modalidades, los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con inhibidores de puntos de control inmunitario PD-1/PD-L1 para mejorar la eficacia terapéutica para cánceres humanos.

Los inhibidores de PD-1 y PD-L1 que se pueden usar con los compuestos de la invención son conocidos en la técnica. Los inhibidores de PD-1 incluyen anticuerpos

monoclonales o fragmentos de unión a antígeno de estos específicos para PD-1. Los inhibidores de PD-1 ejemplares incluyen Pembrolizumab (Keytruda), Nivolumab (Opdivo) y Cemiplimab (Libtayo). Los inhibidores de PD-L1 incluyen anticuerpos monoclonales o fragmentos de unión a antígeno de estos específicos para PD-L1. Los inhibidores de PD-L1 ejemplares incluyen atezolizumab (Tecentriq), Avelumab (Bavencio) y Durvalumab (Imfinzi).

Los inhibidores de puntos de control inmunitario adicionales que pueden usarse con los compuestos de la invención para mejorar la eficacia terapéutica para cánceres humanos incluyen anticuerpos monoclonales o fragmentos de unión a antígenos de estos específicos para CTLA-4 tales como Ipilimumab (Yervoy).

Otros inhibidores del punto de control inmunitario que pueden usarse con los compuestos de la invención para mejorar la eficacia terapéutica para cánceres humanos incluyen anticuerpos monoclonales biespecíficos o fragmentos de unión a antígeno de estos específicos para PD-1 y PD-L1, o una combinación de anticuerpos monoclonales o fragmentos de unión a antígeno de estos específicos para PD-1 y PD-L1, o PD-1 y CTLA-4, etc.

En determinadas modalidades, los compuestos de la invención se pueden usar en combinación con un inhibidor de la cinasa de Tyr, por ejemplo, inhibidores de la cinasa de Tyr (RTK) del receptor, para mejorar la eficacia terapéutica para los cánceres humanos. Los ejemplos de inhibidores de la cinasa Tyr incluyen inhibidores de ALK (como Crizotinib, Ceritinib, Alectinib, Brigatinib), inhibidores de Bcr-Abl (como Bosutinib, Dasatinib, Imatinib, Nilotinib, Ponatinib), inhibidor de BTK (como Ibrutinib), inhibidor de c-Met (como Crizotinib, Cabozantinib), inhibidor de EGFR (como Gefitinib, Erlotinib, Lapatinib, Vandetanib, Afatinib, Osimertinib), inhibidor de JAK (como Ruxolitinib, Tofacitinib), inhibidor de MEK1/2 (como Trametinib), inhibidor de PDGFR (como Axitinib, Gefitinib, Imatinib, Lenvatinib, Nintedanib, Pazopanib, Regorafenib, Sorafenib, Sunitinib), inhibidor de RET (como Vandetanib), inhibidores de la cinasa de la familia Src (como Bosutinib, Dasatinib, Ponatinib, Vandetanib) e inhibidores de VEGFR (como Axitinib, Lenvatinib, Nintedanib, Regorafenib, Pazopanib, Sorafenib, Sunitinib).

En Bhullar *et al. Molecular Cancer* 17:48, 2018 (incorporado en la presente por referencia en su totalidad) se describen inhibidores de cinasas adecuados adicionales que se pueden usar en combinación con los compuestos en cuestión, así como las indicaciones de cáncer tratable.

Otros inhibidores de RTK adicionales incluyen anticuerpos monoclonales y

fragmentos de unión a antígeno de estos, incluido el mAb anti-EGFR como cetuximab (eficaz para tratar, por ejemplo, cáncer de pulmón, colorrectal y de cabeza y cuello) y el mAb anti-HER2 como trastuzumab (eficaz para tratar, por ejemplo, el cáncer de mama).

En ciertas modalidades, los compuestos de la invención se pueden usar en combinación con un antagonista de la señalización del receptor hormonal, como los descritos anteriormente para el tratamiento del cáncer de mama.

Los cánceres tratables con los compuestos de la invención incluyen: linfoma no Hodgkin; mesotelioma maligno; cáncer de pulmón de células no pequeñas; colangiocarcinoma; sarcoma de tejidos blandos; glioblastoma; tumor cerebral (recurrente); metástasis cerebrales secundarias a cáncer de mama con receptor hormonal positivo, cáncer de pulmón de células no pequeñas, melanoma (incluido el melanoma positivo para la expresión de ciclina D1); cáncer de endometrio (recurrente o persistente); carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC) (recurrente o metastásico); carcinoma hepatocelular; carcinoma de células escamosas de esófago (SCC); adenocarcinoma de esófago (ADC); carcinoma de células renales y cáncer de urotelio.

En determinadas modalidades, los cánceres tratables incluyen: carcinoma de vejiga, mama, colon, riñón, epidermis, hígado, pulmón (incluyendo SCLC y NSCLC), esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cuello uterino, tiroides, nariz, cabeza y cuello, próstata o piel; un tumor hematopoyético de linaje linfoide; un tumor hematopoyético de linaje mieloide; cáncer folicular de tiroides; un tumor de origen mesenquimatoso; un tumor del sistema nervioso central o periférico; melanoma; melanoma familiar; seminoma; teratocarcinoma; osteosarcoma; xeroderma pigmentoso; queratocantoma; cáncer folicular de tiroides; Sarcoma de Kaposi, cáncer escamoso, sarcoma; o un tumor de origen mesenquimatoso.

En determinadas modalidades, el tumor hematopoyético de linaje linfoide es leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, linfoma de células B, linfoma de células T, mieloma múltiple, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células pilosas o linfoma de Burkett.

En determinadas modalidades, el tumor del sistema nervioso central o periférico es astrocitoma, neuroblastoma, glioma o schwannoma.

En determinadas modalidades, el cáncer es cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de páncreas, cáncer de mama, glioblastoma multiforme, ALL de células T y linfoma de células del manto.

En determinadas modalidades, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en: cáncer colorrectal, linfoma de células del manto, cáncer de mama (que incluye cáncer de mama avanzado o metastásico o recurrente), cáncer de páncreas, cáncer de ovario, glioblastoma, leucemia mieloide aguda y cáncer de pulmón, especialmente NSCLC.

En determinadas modalidades, el cáncer es NSCLC, cáncer de páncreas, cáncer de ovario o cáncer de mama metastásico, y el tratamiento comprende administrar a un mamífero que lo necesite una combinación terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención y gemcitabina HCl.

En determinadas modalidades, el cáncer es NSCLC, cáncer de páncreas, cáncer de ovario o cáncer de mama metastásico, en donde el medicamento que comprende el compuesto de la presente invención también comprende gemcitabina HCl, o debe administrarse simultáneamente, por separado o secuencialmente con gemcitabina HCl.

En determinadas modalidades, los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con otros agentes para el tratamiento del NSCLC, cáncer de páncreas, cáncer de ovario y cáncer de mama metastásico. Por ejemplo, el compuesto de la presente invención puede usarse en combinación simultánea, separada o secuencial con gemcitabina HCl en el tratamiento de NSCLC, cáncer de páncreas, cáncer de ovario o cáncer de mama metastásico.

En determinadas modalidades, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer colorrectal, glioblastoma, leucemia mieloide aguda y cáncer de pulmón.

En determinadas modalidades, el cáncer es glioblastoma o astrocitoma, y el tratamiento utiliza una combinación terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención y temozolomida. El compuesto de la invención se puede administrar de forma simultánea, separada o secuencial con temozolomida.

Tratamiento del cáncer de mama

En determinadas modalidades, los compuestos de la invención se pueden utilizar para tratar el cáncer de mama.

El cáncer de mama presenta una carga de salud significativa en todo el mundo y, por sí solo, representó aproximadamente el 7 % de todas las muertes relacionadas con el cáncer en EE. UU. en 2016. De todos los cánceres de mama, alrededor del 75 % se diagnostica como cáncer de mama con receptor hormonal positivo (HR⁺), que expresa el receptor de estrógeno (ER) y/o el receptor de progesterona (PgR), y

típicamente depende de la vía de señalización del ER para crecer y sobrevivir. Es decir, los cánceres de mama HR⁺ aprovechan las funciones biológicas de la vía ER para promover el crecimiento, el desarrollo y la progresión del cáncer de mama. Mientras tanto, la dependencia del cáncer de mama HR⁺ en la señalización del ER convirtió a dicho cáncer de mama en un objetivo terapéutico para los agentes de terapia endocrina que se dirigen a la vía de señalización del estrógeno, como los inhibidores de la aromatasa (AI; incluidos letrozol, anastrozol y exemestano), moduladores selectivos del ER (tamoxifeno) y reguladores descendentes selectivos de ER (fulvestrant), etc.

Aunque la terapia endocrina constituye la columna vertebral del tratamiento para el cáncer de mama HR⁺, la eficacia de la terapia endocrina está limitada por las altas tasas de resistencia *de novo* preexistente y la resistencia adquirida durante el tratamiento, debido a la presencia de una vía alternativa de supervivencia o "escape". La vía ER y muchas de las vías de escape conocidas actúan a través de la vía del inhibidor de ciclina D-CDK4/6 de CDK4 (INK4)-retinoblastoma (Rb) para promover el crecimiento tumoral. Como tal, dirigirse a las vías ER y ciclina D-CDK4/6-INK4-Rb en combinación generalmente conduce a una inhibición más extensa del crecimiento tumoral y previene la activación de las vías de escape, lo que impide el desarrollo de resistencia a la terapia endocrina. Véase Sammons *et al.*, *Current Cancer Drug Targets* 17:637-649, 2017.

Por tanto, en determinadas modalidades, el cáncer de mama es un cáncer de mama pRb⁺. En determinadas modalidades, el cáncer de mama es un cáncer de receptor hormonal (HR) positivo (por ejemplo, receptor de estrógeno positivo (ER⁺), receptor de progesterona positivo (PR⁺), o ER⁺PR⁺), HER2/neu negativo, incluyendo HR⁺HER2⁻ o ER⁺HER2⁻, avanzado o metastásico o recurrente. En determinadas modalidades, el cáncer de mama HR⁺HER2⁻ o ER⁺HER2⁻ avanzado o metastásico o recurrente se encuentra en una mujer adulta o en una mujer posmenopáusica.

En determinadas modalidades, los compuestos de la invención se utilizan solos o con un inhibidor de la aromatasa (que inhibe la producción de estrógenos) para tratar el cáncer de mama avanzado, metastásico o recurrente HR positivo y HER2 negativo. En determinadas modalidades, el inhibidor de la aromatasa inactiva temporalmente la aromatasa (como el anastrozol (ARIMIDEX[®]) y letrozol (FEMARA[®])). En determinadas modalidades, el inhibidor de la aromatasa inactiva permanentemente la aromatasa (como el exemestano (AROMASIN[®])).

En determinadas modalidades, el compuesto o los compuestos de la invención

se usan con un compuesto que interfiere con la capacidad del estrógeno para estimular el crecimiento de las células de cáncer de mama, como un modulador selectivo del receptor de estrógeno (SERM) que se une al receptor de estrógeno para prevenir la unión del estrógeno, tal como tamoxifeno (NOLVADEX[®]) y toremifeno (FARESTON[®]). El tamoxifeno se ha utilizado durante más de 30 años para tratar el cáncer de mama HR⁺.

En determinadas modalidades, el compuesto o los compuestos de la invención se usan con un antiestrógeno puro sin actividad agonista de estrógeno, como fulvestrant (FASLODEX[®]).

En determinadas modalidades, el cáncer de mama avanzado, metastásico o recurrente HR positivo, HER2 negativo, metastásico o recurrente se encuentra en una mujer posmenopáusica. En determinadas modalidades, el cáncer de mama avanzado, metastásico o recurrente HR positivo, HER2 negativo ha progresado después de tomar una terapia que altera las hormonas de un paciente (por ejemplo, estrógeno y/o progesterona), o ha empeorado después del tratamiento con otra terapia hormonal.

En determinadas modalidades, el compuesto o los compuestos de la invención se utilizan en una paciente que se somete a una ablación ovárica o que ha recibido una ablación ovárica. En determinadas modalidades, la ablación ovárica se realiza mediante ooforectomía o tratamiento con radiación.

En determinadas modalidades, el compuesto o los compuestos de la invención se usan con un compuesto que suprime temporalmente la función ovárica (por ejemplo, producción de estrógeno y/o progesterona). Dicho compuesto incluye agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) o agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LH-RH), incluida la goserelina (ZOLADEX[®]) y leuprolida (LUPRON[®]).

En determinadas modalidades, el compuesto o los compuestos de la invención se usan con un compuesto que inhibe el CYP3A4, como ritonavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, claritromicina, telitromicina, cloranfenicol, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, nefazodona, cobicistat, amiodarona, aprepitant, verapamilo, diltiazem, eritromicina, fluconazol, miconazol, bergamotina, cimetidina, ciprofloxacino, ciclosporina, donedarona, fluvoxamina, imatinib, valeriana, buprenorfina, cafestol, cilostazol, fosaprepitant, gabapentina, lomitapida, orfenadrina, ranitidina, ranolazina, tacrolimus, ticagrelor, ácido valproico, amlodipino, cannabidiol, ditiocarbamato, mifepristona, norfloxacin, delavirdina, gestodeno, mibefradil, cardo mariano, niacinamida, ginkgo biloba, piperina, isoniazida y quercetina.

En determinadas modalidades, el compuesto o los compuestos de la invención se usan con un inhibidor de IGF-1/IGF-2, tal como un anticuerpo monoclonal o un fragmento de unión a antígeno del esto contra IGF-1/IGF-2. Los anticuerpos ejemplares incluyen xentuzumab, un mAb IgG1 humanizado.

En determinadas modalidades, el compuesto o los compuestos de la invención se usan con un compuesto que inhibe PI3K. Se cree que la inhibición de PI3K reduce los niveles de ciclina D1 y otras ciclinas G1-S, elimina la fosforilación de pRb e inhibe la activación de los programas transcripcionales de la fase S. Los inhibidores de PI3K representativos para su uso con los compuestos de la invención incluyen idelalisib, copanlisib, duvelisib, taselisib, perifosina, buparlisib, alpelisib, umbralisib, copanlisib, dactolisib y voxalisib.

En determinadas modalidades, el mamífero que se va a tratar es un ser humano, como una mujer adulta que tiene cáncer de mama (por ejemplo, una mujer posmenopáusica o una mujer adulta que tiene cáncer de mama avanzado, metastásico o recurrente con receptor hormonal (HR) positivo y receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) negativo que ha progresado después de tomar una terapia que altera las hormonas del paciente).

Además, ciertos compuestos de la presente invención exhiben la ventajosa propiedad de que pueden atravesar la barrera hematoencefálica. Por tanto, dichos compuestos pueden penetrar en el cerebro y, por tanto, son útiles en el tratamiento de tumores cerebrales primarios y metastásicos en los que las células están proliferando y contienen un gen Rb1 funcional intacto. Los ejemplos de tales tumores cerebrales pRb⁺ incluyen glioblastoma, así como meduloblastoma y astrocitoma (Lee *et al.*, Science 235:1394, 1987).

La temozolomida es un agente alquilante de ADN citotóxico utilizado para el tratamiento de tumores cerebrales, incluidos el glioblastoma y el astrocitoma (Friedman *et al.*, Clin. Cancer Res. 6(7):2585-2597, 2000) que incluyen metástasis cerebrales de melanoma, cáncer de mama y NSCLC (Siena *et al.*, Annals of Oncology, doi:10.1093/annonc/mdp343, 2009). La temozolomida interactúa con el ADN causando modificación/daño químico (Marchesi *et al.*, Pharmacol. Res. 56(4):275-287, 2007). Por tanto, en algunas modalidades, los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con temozolomida para el tratamiento de tumores cerebrales pRb⁺ primarios y metastásicos tales como glioblastoma y astrocitoma, por ejemplo, donde tales metástasis se derivan de melanoma, cáncer de mama o NSCLC.

5. *Composiciones farmacéuticas*

La invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables.

"Excipiente farmacéuticamente aceptable" y "portador farmacéuticamente aceptable" se refieren a una sustancia que ayuda a la formulación y/o administración de un agente activo y/o absorción por un sujeto y se puede incluir en las composiciones de la presente descripción sin causar un efecto adverso toxicológico significativo en el sujeto. Los ejemplos no taxativos de portadores y excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen agua, NaCl, soluciones salinas normales, lactato de Ringer, sacarosa normal, glucosa normal, aglutinantes, rellenos, desintegrantes, lubricantes, revestimientos, edulcorantes, saborizantes, soluciones salinas (tales como la solución de Ringer), alcoholes, aceites, gelatinas, carbohidratos tales como lactosa, amilosa o almidón, ésteres de ácidos grasos, hidroximetilcelulosa, polivinilpirrolidina, y colorantes, y similares. Tales preparaciones se pueden esterilizar y, si se desea, mezclar con agentes auxiliares tales como lubricantes, conservantes, estabilizadores, agentes humectantes, emulsionantes, sales para influir en la presión osmótica, tampones, colorantes y/o sustancias aromáticas y similares que no reaccionen con o interfieran con la actividad de los compuestos que se proporcionan en la presente descripción de forma perjudicial. Un experto en la técnica reconocerá que otros portadores y excipientes farmacéuticos son adecuados para su uso con los compuestos que se describen.

Estas composiciones comprenden además opcionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales. Alternativamente, se puede administrar un compuesto de la invención a un paciente que lo necesite en combinación con la administración de uno o más de otros regímenes terapéuticos (por ejemplo, Gleevec u otros inhibidores de cinasa, interferón, trasplante de médula ósea, inhibidores de farnesil transferasa, bisfosfonatos, talidomida, vacunas contra el cáncer, hormonoterapia, anticuerpos, radiación, etc.). Por ejemplo, los agentes terapéuticos adicionales para la administración conjunta o la inclusión en una composición farmacéutica con un compuesto de esta invención pueden ser otro o más agentes anticáncer.

Como se describe en el presente documento, las composiciones de la presente invención comprenden un compuesto de la invención junto con un portador farmacéuticamente aceptable, que, como se usa en el presente documento, incluye

todos y cada uno de los disolventes, diluyentes u otros vehículos, adyuvantes de dispersión o suspensión, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, según se adapten a la forma de dosificación particular deseada. Remington's Pharmaceutical Sciences, Fifteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1975) describe varios portadores usados en la formulación de composiciones farmacéuticas y técnicas conocidas para su preparación. Excepto en la medida en que cualquier medio portador convencional sea incompatible con los compuestos de la invención, como por ejemplo produciendo cualquier efecto biológico indeseable o interactuando de otra manera de manera perjudicial con cualquier otro componente o componentes de la composición farmacéutica, se contempla que su uso esté dentro del alcance de la invención. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen, de modo no taxativo, azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón; aceite de cártamo; aceite de sésamo; aceite de oliva; aceite de maíz y aceite de soja; glicoles; tal propilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponadores tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; soluciones tampón de alcohol etílico y fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos como el lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes también pueden estar presentes en la composición.

6. *Formulaciones*

Esta invención también abarca una clase de composiciones que comprenden los compuestos activos de esta invención en asociación con uno o más portadores y/o diluyentes y/o adyuvantes farmacéuticamente aceptables (denominados colectivamente en el presente documento como materiales "portadores") y, si se desea, otros ingredientes activos.

En determinadas modalidades, la invención proporciona una formulación

farmacéutica para tratar el cáncer, en particular los cánceres descritos en el presente documento, que comprende un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

En determinadas modalidades, la invención proporciona una formulación farmacéutica para tratar un cáncer seleccionado del grupo que consiste en cáncer colorrectal, linfoma de células del manto, cáncer de mama (incluido el cáncer de mama avanzado o metastásico o recurrente ER⁺HER2⁻ en una mujer adulta, o en una mujer posmenopáusica), glioblastoma, leucemia mieloide aguda y cáncer de pulmón, especialmente NSCLC, que comprende un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

En determinadas modalidades, la invención proporciona una formulación farmacéutica para el tratamiento de glioblastoma o astrocitoma, que comprende un compuesto de la invención y temozolomida, junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

En determinadas modalidades, la invención también proporciona una formulación farmacéutica, que comprende un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este y temozolomida, junto con un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En determinadas modalidades, la invención proporciona una formulación farmacéutica para tratar NSCLC, cáncer de páncreas, cáncer de ovario o cáncer de mama metastásico (incluido cáncer de mama avanzado o metastásico ER⁺HER2⁻ o recurrente en una mujer adulta, o en una mujer posmenopáusica), que comprende un compuesto de la invención y gemcitabina HCl, junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

En determinadas modalidades, la invención también proporciona una formulación farmacéutica, que comprende un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este y gemcitabina HCl, junto con un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos activos de la presente invención pueden administrarse por cualquier vía adecuada, preferiblemente en forma de una composición farmacéutica adaptada a dicha vía, y en una dosis eficaz para el tratamiento pretendido. Los compuestos y composiciones de la presente invención pueden administrarse, por ejemplo, por vía oral, mucosa, tópica, rectal, pulmonar, como por inhalación, o por vía

parental, incluyendo intravascular, intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, intraesternal y técnicas de infusión, en formulaciones de unidades de dosificación que contienen portadores, adyuvantes y vehículos convencionales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos farmacéuticamente activos de esta invención pueden procesarse de acuerdo con métodos convencionales de farmacia para producir agentes medicinales para su administración a pacientes, incluidos humanos y otros mamíferos.

Para la administración oral, la composición farmacéutica puede estar en forma de, por ejemplo, una tableta, cápsula, suspensión o líquido. La composición farmacéutica se prepara preferiblemente en forma de una unidad de dosificación que contiene una cantidad particular del ingrediente activo.

Ejemplos de tales unidades de dosificación son tabletas o cápsulas. Por ejemplo, una dosis diaria adecuada para un ser humano u otro mamífero puede variar dependiendo del estado del paciente y otros factores, pero, una vez más, puede determinarse usando métodos de rutina.

La cantidad de compuestos que se administran y el régimen de dosificación para tratar una enfermedad con los compuestos y/o composiciones de esta invención depende de una variedad de factores, que incluyen la edad, el peso, el sexo y la condición médica del sujeto, el tipo de enfermedad, la gravedad de la enfermedad, la vía y frecuencia de administración, y el compuesto particular empleado. Por lo tanto, el régimen de dosificación puede variar ampliamente, pero puede determinarse de forma rutinaria utilizando métodos estándares. Como se mencionó anteriormente, la dosis diaria se puede administrar en una sola administración o se puede dividir entre 2, 3, 4 o más administraciones.

Con fines terapéuticos, los compuestos activos de esta invención se combinan normalmente con uno o más adyuvantes, excipientes o portadores apropiados para la vía de administración indicada. Si se administran por vía oral, los compuestos pueden mezclarse con lactosa, sacarosa, almidón en polvo, ésteres de celulosa de ácidos alcanóicos, ésteres de alquilo de celulosa, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y calcio de los ácidos fosfórico y sulfúrico, gelatina, goma de acacia, alginato de sodio, polivinilpirrolidona y/o alcohol polivinílico, y luego comprimirse o encapsularse para una administración conveniente. Tales cápsulas o tabletas pueden contener una formulación de liberación controlada que se puede proporcionar en una dispersión de compuesto activo en

hidroxipropilmetilcelulosa.

En el caso de afecciones de la piel, puede ser preferible aplicar una preparación tópica de los compuestos de esta invención al área afectada de dos a cuatro veces al día. Las formulaciones adecuadas para administración tópica incluyen preparaciones líquidas o semilíquidas adecuadas para penetración a través de la piel (por ejemplo, linimentos, lociones, ungüentos, cremas o pastas) y gotas adecuadas para administración en ojos, oídos o nariz. Para la administración tópica, el ingrediente activo puede comprender de 0,001 % a 10 % p/p, por ejemplo, de 1 % a 2 % en peso de la formulación, aunque puede comprender hasta un 10 % p/p, pero preferiblemente no más del 5 % p/p y más preferiblemente del 0,1 % al 1 % de la formulación.

Los compuestos de esta invención también se pueden administrar mediante un dispositivo transdérmico. Preferiblemente, la administración transdérmica se realizará usando un parche del tipo de depósito y de membrana porosa o de una variedad de matriz sólida. En cualquier caso, el agente activo se administra - continuamente desde el depósito o las microcápsulas a través de una membrana al adhesivo permeable del agente activo, que está en contacto con la piel o mucosa del receptor. Si el agente activo se absorbe a través de la piel, se administra al receptor un flujo controlado y predeterminado del agente activo. En el caso de las microcápsulas, el agente encapsulante también puede funcionar como membrana. La fase aceitosa de las emulsiones de esta invención puede estar constituida por ingredientes conocidos de una manera conocida.

Si bien la fase puede comprender simplemente un emulsionante, puede comprender una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o con una grasa y un aceite. Preferiblemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como estabilizador. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Juntos, el o los emulsionantes con o sin estabilizador o estabilizadores forman la denominada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y la grasa forman la denominada base de ungüento emulsionante que forma la fase oleosa dispersa de las formulaciones de crema. Los emulsionantes y estabilizadores de emulsión adecuados para su uso en la formulación de la presente invención incluyen Tween 60, Span 80, alcohol cetoestearílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo, laurilsulfato de sodio, diestearato de glicerilo solo o con una cera, u otros materiales bien conocidos en la técnica.

La elección de aceites o grasas adecuados para la formulación se basa en lograr las propiedades cosméticas deseadas, ya que la solubilidad del compuesto

activo en la mayoría de los aceites que probablemente se usarán en formulaciones de emulsión farmacéutica es muy baja. Por tanto, la crema debe ser preferiblemente un producto no graso, que no manche y lavable con una consistencia adecuada para evitar fugas de tubos u otros recipientes. Pueden utilizarse ésteres de alquilo mono o dibásicos de cadena lineal o ramificada, tales como diisoadipato, estearato de isocetilo, diéster de propilenglicol de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una mezcla de ésteres de cadena ramificada. Estos pueden usarse solos o en combinación dependiendo de las propiedades requeridas.

Alternativamente, se pueden usar lípidos de alto punto de fusión tales como parafina blanda blanca y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en el ojo también incluyen gotas para los ojos en las que los ingredientes activos se disuelven o suspenden en un portador adecuado, especialmente un disolvente acuoso para los ingredientes activos.

Los ingredientes activos están presentes preferiblemente en tales formulaciones en una concentración de 0,5 a 20 %, ventajosamente de 0,5 a 10 % y particularmente alrededor de 1,5 % p/p.

Las formulaciones para administración parenteral pueden estar en forma de suspensiones o soluciones inyectables estériles isotónicas acuosas o no acuosas. Estas soluciones y suspensiones se pueden preparar a partir de polvos o gránulos estériles usando uno o más de los portadores o diluyentes mencionados para uso en las formulaciones para administración oral o usando otros agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. Los compuestos se pueden disolver en agua, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, alcohol bencílico, cloruro de sodio, goma de tragacanto y/o varios tampones. Otros adyuvantes y modos de administración son bien conocidos en la técnica farmacéutica. El ingrediente activo también se puede administrar mediante inyección como una composición con portadores adecuados que incluyen solución salina, dextrosa o agua, o con ciclodextrina (es decir, Captisol), solubilización con codisolvente (es decir, propilenglicol) o solubilización micelar (es decir, Tween 80).

La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes

aceptables que se pueden emplear se encuentran el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este propósito, puede emplearse cualquier aceite fijo suave, incluidos mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos como el ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

Para la administración pulmonar, la composición farmacéutica se puede administrar en forma de aerosol o con un inhalador que incluye un aerosol de polvo seco.

Los supositorios para la administración rectal del fármaco se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado como manteca de cacao y polietilenglicoles que son sólidos a temperaturas normales pero líquidos a la temperatura rectal y, por tanto, se derretirán en el recto y liberarán el fármaco.

Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener adyuvantes convencionales, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, tampones, etc. Además, se pueden preparar tabletas y píldoras con recubrimientos entéricos. Dichas composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales como agentes humectantes, edulcorantes, aromatizantes y perfumantes. Las composiciones farmacéuticas de esta invención comprenden un compuesto de las fórmulas descritas en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; un agente adicional seleccionado de un agente inhibidor de cinasas (molécula pequeña, polipéptido, anticuerpo, etc.), un inmunosupresor, un agente anticanceroso, un agente antivírico, un agente antiinflamatorio, un agente antifúngico, un antibiótico o un compuesto de hiperproliferación antivasculas; y cualquier portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones alternativas de esta invención comprenden un compuesto de las fórmulas descritas en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. Dichas composiciones pueden comprender opcionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales, incluidos, por ejemplo, agentes inhibidores de cinasas (molécula pequeña, polipéptido, anticuerpo, etc.), inmunosupresores, agentes anticancerígenos, agentes antivirales, agentes antiinflamatorios, agentes antifúngicos, antibióticos o compuestos antihiperproliferación vasculares.

El término "portador o adyuvante farmacéuticamente aceptable" se refiere a un portador o adyuvante que se puede administrar a un paciente, junto con un compuesto de esta invención, y que no destruye la actividad farmacológica de este y no es tóxico cuando se administra en dosis suficientes para entregar una cantidad terapéutica del compuesto. Los portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden usar en las composiciones farmacéuticas de esta invención incluyen, de modo no taxativo, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas de administración de fármacos autoemulsionables (SEDDS) como el succinato de d-atocoferol polietilenglicol 1000, tensioactivos utilizados en las formas farmacéuticas de dosificación como Tweens u otras matrices de administración poliméricas similares, proteínas séricas, como la albúmina sérica humana, sustancias tampón como los fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas glicéridas parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, como el sulfato de protamina, fosfato de hidrógeno disódico, fosfato ácido de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinil pirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y grasa de lana. También se pueden usar ventajosamente ciclodextrinas tales como α -, P- e γ -ciclodextrinas, o derivados químicamente modificados tales como hidroxialquilciclodextrinas, que incluyen 2 y 3-hidroxipropil-ciclodextrinas, u otros derivados solubilizados para mejorar la liberación de compuestos de las fórmulas descritas en este documento.

Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse por vía oral en cualquier forma de dosificación aceptable por vía oral, incluidas, entre otras, cápsulas, tabletas, emulsiones y suspensiones, dispersiones y soluciones acuosas. En el caso de las tabletas para uso oral, los portadores que se usan comúnmente incluyen lactosa y almidón de maíz. También se añaden típicamente agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se administran suspensiones y/o emulsiones acuosas por vía oral, el ingrediente activo puede suspenderse o disolverse en una fase aceitosa que se combina con agentes emulsionantes y/o de suspensión.

Si se desea, se pueden añadir ciertos agentes edulcorantes, aromatizantes y/o colorantes. Las composiciones farmacéuticas pueden comprender formulaciones que utilizan liposomas o técnicas de microencapsulación, de las cuales se conocen varios

ejemplos en la técnica.

Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar mediante aerosol nasal o inhalación. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y se pueden preparar como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes, ejemplos de los cuales también son bien conocidos en la técnica.

7. Kits de tratamiento

Un aspecto de la presente invención se refiere a un kit para llevar a cabo de manera conveniente y eficaz los métodos o usos de acuerdo con la presente invención. En general, el paquete o kit farmacéutico comprende uno o más recipientes llenos con uno o más de los ingredientes de las composiciones farmacéuticas de la invención. Dichos kits son especialmente adecuados para la administración de formas orales sólidas como tabletas o cápsulas. Un kit de este tipo incluye preferiblemente una serie de dosis unitarias y también puede incluir una tarjeta con las dosis orientadas en el orden de su uso previsto. Si se desea, se puede proporcionar una ayuda para la memoria, por ejemplo, en forma de números, letras u otras marcas o con un inserto de calendario, designando los días en el programa de tratamiento en los que se pueden administrar las dosis. Opcionalmente asociado con dicho recipiente o recipientes puede haber un aviso en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regule la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos, que refleje la aprobación por parte de la agencia de la fabricación, uso o venta para la administración humana.

Los siguientes ejemplos representativos contienen información adicional importante, ejemplificación y orientación que pueden adaptarse a la práctica de esta invención en sus diversas modalidades y sus equivalentes. Estos ejemplos tienen por objeto ayudar a ilustrar la invención y no pretenden ni deben interpretarse como una limitación de su alcance. De hecho, varias modificaciones de la invención, y muchas otras modalidades de esta, además de las mostradas y descritas en este documento, resultarán evidentes para los expertos en la técnica tras la revisión de este documento, incluidos los ejemplos que siguen y las referencias a la literatura científica y de patentes citadas en la presente.

El contenido de las referencias citadas se incorpora en la presente por referencia para ayudar a ilustrar el estado de la técnica.

Además, para los fines de esta invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75^a Ed., cubierta interior. Además, los principios generales de la química orgánica, así como los restos funcionales específicos y la reactividad, se describen en "Organic Chemistry," Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y "Organic Chemistry," Morrison & Boyd (3d Ed), cuyo contenido completo se incorpora en la presente por referencia.

8. *Esquemas de síntesis*

Los compuestos de Fórmula I pueden ser preparados por un experto en la técnica siguiendo técnicas y procedimientos reconocidos en la técnica. Más específicamente, los compuestos de Fórmula I se pueden preparar como se establece en los esquemas, métodos y ejemplos que se exponen a continuación. Un experto en la técnica reconocerá que las etapas individuales en los siguientes esquemas pueden variarse para proporcionar los compuestos de Fórmula I. Los reactivos y materiales de partida están fácilmente disponibles para un experto en la técnica. Todos los sustituyentes, a menos que se especifique lo contrario, son como se definieron previamente.

EJEMPLOS

Ejemplo biológico 1. Ensayo de inhibición de CDK4/CiclinaD1

El ensayo de la enzima CDK4 para la determinación del IC₅₀ se realizó como sigue. Se utilizó tecnología de detección de cinasas microfluídicas (Caliper) para controlar la fosforilación del sustrato peptídico por CDK4/CiclinaD1. El volumen total de reacción fue de 15 µl que contenía el tampón A (100 mM HEPES (pH 7,5), 0,1% BSA, 0,01% Triton X-100, 1 mM DTT, 10 mM MgCl₂, 10 µM ortovanadato de sodio, 10 µM beta-glicerofosfato), 200 µM ATP, 1 nM CDK4/CiclinaD1 (Thermofisher, PR8064A), 1 µM FL-34 (5-FAM-RRFRPASPLRGPPK) y el compuesto de prueba en las diluciones adecuadas en DMSO. Todos los componentes se añadieron a la placa de 384 pocillos (Corning, 4514) y se incubaron a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se terminó mediante la adición de 15 µl de tampón de parada (180 mM HEPES (pH 7,5), 20 mM EDTA, reactivo Coating-3 (PerkinElmer, 760050)). Después, la placa se cargó en Caliper EZ Reader (EZ Reader II, PerkinElmer, HD-4HYSG2772), y las mezclas de reacción, incluido el sustrato y el producto, se absorbieron en el chip de

microfluidos para su separación y detección. Los valores de IC_{50} del compuesto de prueba se determinaron mediante el ajuste de las curvas de inhibición mediante un modelo sigmoideal de dosis-respuesta de 4 parámetros utilizando el software Xlfit5/GraphPad Prism 5.

Ejemplo biológico 2. Ensayo de inhibición de CDK6/CiclinaD3

El ensayo de la enzima CDK6 para la determinación del IC_{50} se realizó como sigue. Se utilizó tecnología de detección de cinasas microfluídicas (Caliper) para controlar la fosforilación del sustrato peptídico por CDK6/CiclinaD3. El volumen total de reacción es de 15 μ L que contiene el tampón A (100 mM HEPES (pH 7,5), 0,1% BSA, 0,01% Triton X-100, 1 mM DTT, 10 mM $MgCl_2$, 10 μ M ortovanadato de sodio, 10 μ M beta-glicerofosfato), 300 μ M ATP, 2 nM CDK6/CiclinaD3 (Carna, 04-107), 1 μ M FL-34 (5-FAM-RRFRPASPLRGPPK) y el compuesto de prueba en las diluciones adecuadas en DMSO. Todos los componentes se añadieron a la placa de 384 pocillos (Corning, 4514) y se incubaron a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se terminó mediante la adición de 15 μ L de tampón de parada (180 mM HEPES (pH 7,5), 20 mM EDTA, reactivo Coating-3 (PerkinElmer, 760050)). Después, la placa se cargó en Caliper EZ Reader (EZ Reader II, PerkinElmer, HD-4HYSG2772), y las mezclas de reacción, incluido el sustrato y el producto, se absorbieron en el chip de microfluidos para su separación y detección. Los valores de IC_{50} del compuesto de prueba se determinaron mediante el ajuste de las curvas de inhibición mediante un modelo sigmoideal de dosis-respuesta de 4 parámetros utilizando el software Xlfit5/GraphPad Prism 5.

Ejemplo biológico 3. Ensayo de inhibición de CDK2/CiclinaE1

El ensayo de la enzima CDK2 para la determinación del IC_{50} se realizó como sigue. Se utilizó tecnología de detección de cinasas microfluídicas (Caliper) para controlar la fosforilación del sustrato peptídico por CDK2/CiclinaE1. El volumen total de reacción fue de 15 μ L que contenía el tampón A (100 mM HEPES (pH 7,5), 0,1% BSA, 0,01% Triton X-100, 1 mM DTT, 10 mM $MgCl_2$, 10 μ M ortovanadato de sodio, 10 μ M beta-glicerofosfato), ATP 100 μ M, CDK2/CiclinaE1 5 nM (SignalChem, C29-18G), FL-18 5 μ M (5-FAM-QSPKKG-NH₂) y el compuesto de prueba en las diluciones adecuadas en DMSO. Todos los componentes se añadieron a la placa de 384 pocillos (Corning, 4514) y se incubaron a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se terminó mediante la adición de 15 μ L de tampón de parada (180 mM HEPES (pH

7,5), 20 mM EDTA, reactivo Coating-3 (PerkinElmer, 760050)). La placa se cargó en Caliper EZ Reader (EZ Reader II, PerkinElmer, HD-4HYSG2772), y las mezclas de reacción, incluido el sustrato y el producto, se absorbieron en el chip de microfluidos para su separación y detección. Los valores de IC_{50} del compuesto de prueba se determinaron mediante el ajuste de las curvas de inhibición mediante un modelo sigmoidal de dosis-respuesta de 4 parámetros utilizando el software Xlfit5/GraphPad Prism 5.

Los valores de IC_{50} de cada compuesto ejemplificado contra CDK2, CDK4 y CDK6 se proporcionan en los ejemplos de síntesis siguientes. Los valores de IC_{50} se indican como "A", "B", "C" y "D", para valores menores o iguales a 10 nM; menores o iguales a 100 nM; menores o iguales a 1 μ M; y mayores a 1 μ M, respectivamente.

Ejemplo biológico 4. Ensayo de antiproliferación en células T47D

T47D es una línea celular de cáncer de mama humano comúnmente utilizada en la investigación biomédica que involucra la expresión hormonal de las células cancerosas. Las células T47D se diferencian de otras células de cáncer de mama humano en que sus receptores de progesterona (PR) no están regulados por el estradiol, una hormona que abunda en las propias células. Las células T47D se han empleado en estudios de los efectos de la progesterona sobre el cáncer de mama y la correspondiente regulación transcripcional provocada por fármacos introducidos. Se ha observado que las células son extremadamente resistentes a los estrógenos y antiestrógenos.

Se sembraron células de cáncer de mama T47D de la American Type Culture Collection (ATCC, HTB-133) a 3000 células/pocillo en placas de 96 pocillos y se incubaron en medio RPMI 1640 (Gibco, 31800105) con 10 % suero bovino fetal (FBS, Biowest, FB-1058) a 37 °C, 5 % CO_2 . Después de la incubación durante la noche, se midieron los valores de referencia de las muestras de una placa usando el reactivo Cyquant (Invitrogen, C35011) siguiendo las recomendaciones del fabricante. Las células se incubaron con el reactivo de detección durante 1 hora a 37 °C, y luego se midió la fluorescencia con excitación a 485 nm y emisión a 535 nm usando Spectra Max M5 (Molecular Devices, HD-4HYSG3196). Otras placas se dosificaron con compuestos a una concentración de dosis de diez puntos de 10 μ M a 0,51 nM en un esquema de dilución de 3 veces. El día 6 después de la adición del compuesto, se añadió el reactivo Cyquant y se midió la fluorescencia usando Spectra Max M5. Los valores de IC_{50} de la actividad antiproliferación del compuesto de prueba se

determinaron a partir de la curva de lectura de viabilidad sustraída de la línea de base utilizando el software Xlfit5/GraphPad Prism 5.

Ejemplo biológico 5. Inhibición de la fosforilación de la proteína del retinoblastoma (pRb) en células T47D

Se sembraron células de cáncer de mama T47D de la American Type Culture Collection (ATCC, HTB-133) a 40 000 células/pocillo en placas de 96 pocillos y se incubaron en medio RPMI 1640 (Gibco, 31800105) con 10 % suero bovino fetal (FBS, Biowest, FB-1058). Las células se dejaron adherir durante la noche a 37 °C, 5 % CO₂. Al día siguiente, los compuestos se valoraron en un esquema de dilución de 3 veces y la concentración de compuesto más alta ensayada fue 10 µM. Después de 24 horas de incubación con compuestos, las células se lisaron en tampón de lisis enfriado con hielo que contenía un cóctel inhibidor de fosfatasa y PMSF 1 mM. A continuación, los lisados celulares (50 µl/pocillo) se transfirieron a placas ELISA (kit ELISA pRb Ser807/811, Cell Signaling, 13152 o kit ELISA pRb Ser780, Cell Signaling, 13016). Las placas se incubaron durante la noche a 4 °C, con agitación constante a baja velocidad. Después de la incubación, las placas se lavaron siguiendo las recomendaciones del fabricante, y luego se añadieron 100 µl de anticuerpo de detección reconstituido a cada pocillo y se incubaron durante 1 hora a 37 °C. Después de la incubación, se lavaron las placas y luego se añadieron 100 µl de anticuerpo secundario unido a HRP reconstituido a cada pocillo y se incubaron durante 30 minutos a 37 °C. Después de la incubación, se lavaron las placas. Luego, se agregaron 100 µl de sustrato TMB a cada pocillo y se incubaron durante 10 min a 37 °C o 30 min a 25 °C. Finalmente, se añadieron 100 µl de solución STOP a cada pocillo y se mezclaron suavemente durante unos segundos. Las placas se leyeron en el lector de placas Envision (PerkinElmer, 2104-0010) usando el modo de luminiscencia de 96 pocillos. Los valores de IC₅₀ se calcularon utilizando el modelo sigmoidal de dosis-respuesta de 4 parámetros del software Xlfit5/GraphPad Prism 5.

Los datos celulares obtenidos de los ejemplos biológicos 4 y 5 se enumeran en la Tabla A a continuación. Los valores de IC₅₀ se indican como "++++", para valores inferiores o iguales a 100 nM; "+++", para valores inferiores o iguales a 500 nM; "++", para valores inferiores o iguales a 1 µM; y "+", para valores superiores a 1 µM, respectivamente.

Ejemplos sintéticos

Descripción del equipo

Los espectros de ^1H NMR se registraron en un espectrómetro Bruker Ascend 400. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm, δ unidades). Las constantes de acoplamiento están en unidades de hercios (Hz). Los patrones de división describen multiplicidades aparentes y se designan como s (singlete), d (doblete), t (tripleto), q (cuarteto), quint (quinteto), m (multiplete), br (ancho).

Los espectros de masas (MS) analíticos de baja resolución se registraron en Waters ACQUITY UPLC con detectores SQ utilizando un Waters CORTECS C18 +, 2,7 μM 4,6 $\times$ 30 mM utilizando un método de elución en gradiente.

Disolvente A: 0,1 % ácido fórmico (FA) en agua

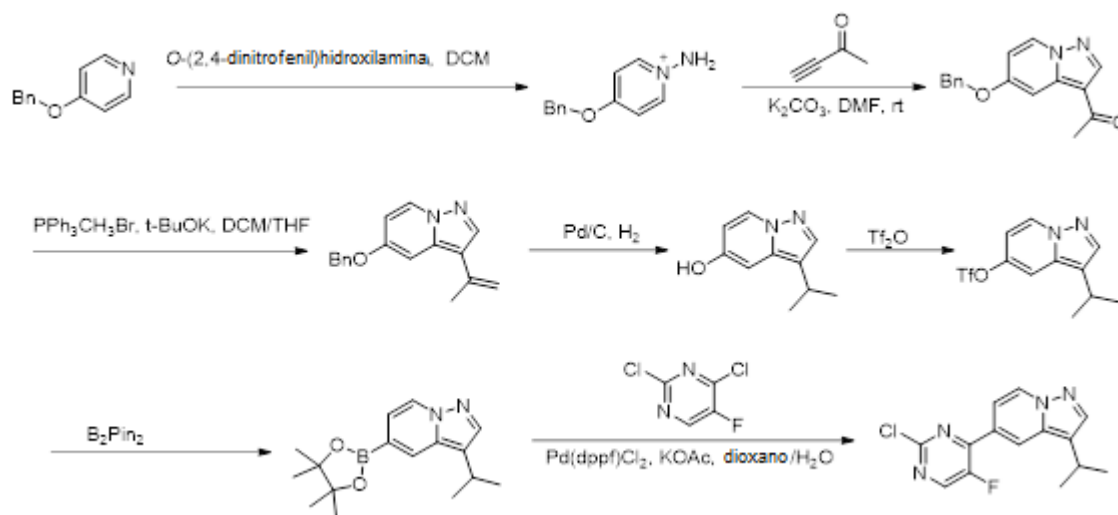
Disolvente B: 0,1 % FA en acetonitrilo

5 % ACN a 95 % ACN en 1,0 min, mantener 1,0 min,

Total 2,5 min; Velocidad de flujo: 1,8 mL/min; Temperatura de la columna 40 grados.

Intermediario

Intermediario 1



Etapas 1

A una solución de 4-benciloxipiridina (185 mg, 998 μmol) en DCM (10 mL) se añadió 2,4,6-trimetilbencenosulfonato de amino (236 mg, 1,1 mmol) a 25 $^\circ\text{C}$. La mezcla de reacción se agitó a 25 $^\circ\text{C}$ por 14 h. La mezcla se concentró a presión reducida para obtener el producto deseado en bruto (400 mg, rendimiento del 99 %) como un aceite

incoloro. LC-MS: m/z 202 [M+H]⁺.

Etapas 2

A una solución de 4-benciloxipiridin-1-ilo-1-amina (187 mg, 929 µmol) en DMF (10 mL) se añadió Cs₂CO₃ (192 mg, 1,4 mmol) y but-3-ino-2-ona (94 mg, 1,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C por 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 mL) y se extrajo con DCM (2×25 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (eluyendo con PE/EA=10/1) para obtener el producto deseado (90 mg, rendimiento del 35 %) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z 267 [M+H]⁺.

Etapas 3

A una solución de bromuro de metil(trifenil)fosfonio (241 mg, 675 µmol) en THF (10 mL) se añadió butil litio (43,3 mg, 675 µmol) gota a gota bajo atmósfera de N₂ a -20 °C. La reacción se agitó a -20 °C durante 1 h. A continuación, se añadió gota a gota una solución de 1- (5-benciloxipirazolo[1,5-a]piridin-3-il) etanona (90 mg, 338 µmol) en THF (15 mL) a -20 °C. La mezcla de reacción se agitó a 10 °C por 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH (3 mL) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (eluyendo con PE:EA=1/1) para obtener el producto deseado en bruto (41,0 mg, rendimiento del 46 %) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z 265 [M+H]⁺.

Etapas 4

A una solución de 5-benciloxi-3-isopropenil-pirazolo[1,5-a]piridina (600 mg, 2,3 mmol) en metanol (50 mL) se añadió Pd/C (60 mg). La mezcla de reacción se agitó a 30 °C bajo atmósfera de H₂ durante 48 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto deseado (380 mg, rendimiento del 95 %) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z 177 [M+H]⁺.

Etapas 5

A una solución de 3-isopropilpirazolo[1,5-a]piridin-5-ol (650 mg, 3,7 mmol) y DIPEA (410 mg, 4,1 mmol) en DCM (15 mL) se añadió Tf₂O (1,1 g, 4,1 mmol) bajo N₂ a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C por 2 h. La mezcla de reacción se lavó con salmuera (15 mL) y se secó sobre Na₂SO₄. La capa orgánica se filtró y el filtrado se

concentró para obtener el producto deseado (1,1 g, rendimiento del 92 %) como aceite incoloro. LC-MS: m/z 309 [M+H]⁺.

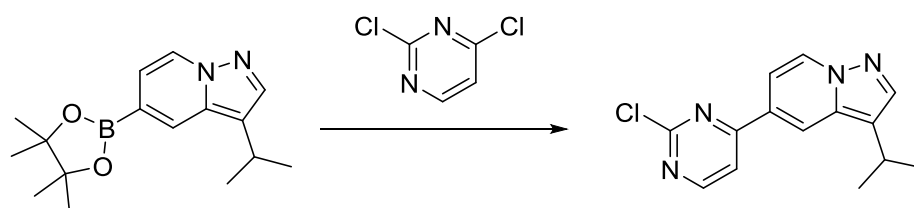
Etapas 6

A una solución de (3-isopropilpirazolo[1,5-a]piridin-5-il)trifluorometanosulfonato (1,1 g, 3,4 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (1,3 g, 5,1 mmol) en dioxano (10 mL) se añadió Pd(dppf)Cl₂ (249 mg, 340 µmol) y KOAc (1,0 g, 10,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C por 2 h bajo N₂. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto deseado en bruto (950 mg, rendimiento del 97 %) como un sólido oscuro. LC-MS: m/z 287 [M+H]⁺.

Etapas 7

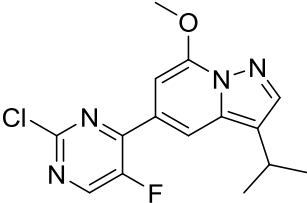
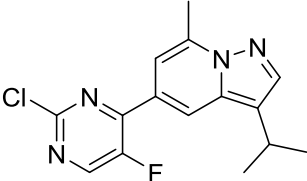
A una solución de 3-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina (950 mg, 3,3 mmol) y 2,4-dicloro-5-fluoro-pirimidina (665 mg, 4,0 mmol) en H₂O (1 mL) y 1,4-dioxano (15 mL) se añadió Na₂CO₃ (1,2 g, 10,0 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (242 mg, 332 µmol). La mezcla se agitó bajo N₂ a 110 °C por 6 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (columna de gel de sílice de 20 g, PE/EA con EA 0-50 %) para proporcionar el producto deseado (650 mg, rendimiento del 67 %) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z 291 [M+H]⁺.

Intermediario 2

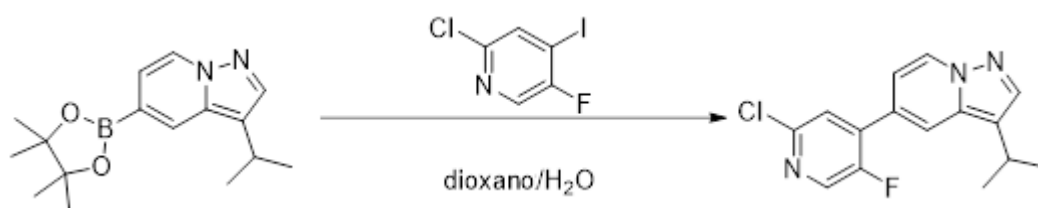


A una solución de 3-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina (3,5 g, 12,2 mmol) y 2,4-dicloropirimidina (2,7 g, 18,4 mmol) en agua (3 mL) y 1,4-dioxano (60 mL) se añadió Pd(dppf)Cl₂ (0,9 g, 1,2 mmol) y Na₂CO₃ (1,52 g, 14 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo N₂ a 110 °C por 6 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (columna de gel de sílice de 20 g, PE con EA 0-50 %) para proporcionar el producto deseado (2,1 mg, rendimiento del 62 %) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z 273 [M+H]⁺.

Se prepararon intermediarios adicionales de la invención utilizando los derivados correspondientes. Los compuestos seleccionados y sus datos de caracterización correspondientes se presentan en la Tabla siguiente.

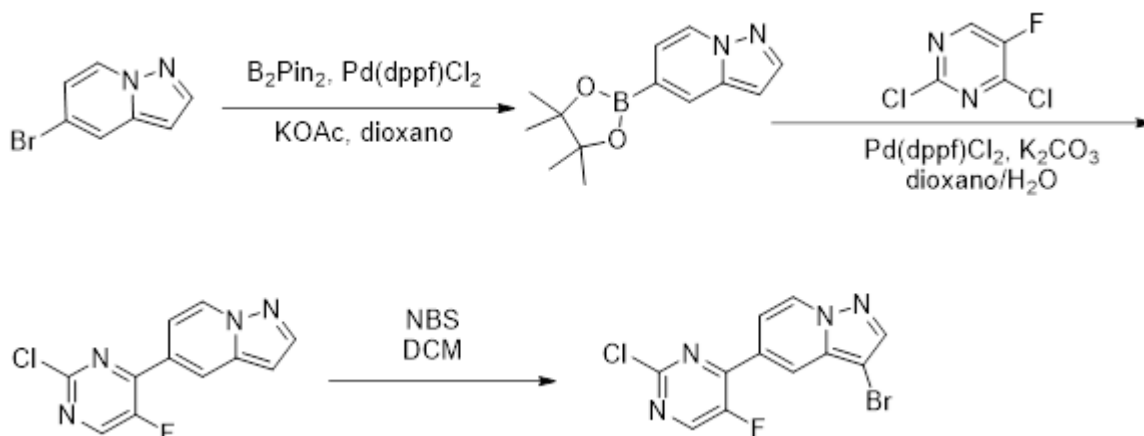
ID	Estructura	LC-MS: m/z [M+H] ⁺
Intermediario 3		321
Intermediario 4		305

Intermediario 5



A una solución de 3-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina (200 mg, 698 μ mol) y 2-cloro-5-fluoro-4-yodo-piridina (269 mg, 1,1 mmol) en H₂O (1 mL) y 1,4-dioxano (20 mL) se añadió Na₂CO₃ (260 mg, 2,1 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (51,1 mg, 69,9 μ mol). La mezcla de reacción se agitó bajo N₂ a 110 °C por 6 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (columna de gel de sílice de 20 g, PE/EA con EA 0-50 %) para proporcionar el producto deseado (140 mg, rendimiento del 69 %) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z 290 [M+H]⁺.

Intermediario 6



Etapas 1

A una solución de 5-bromopirazolo[1,5-a]piridina (0,9 g, 4,6 mmol) en dioxano seco (40 mL) se le añadieron B_2Pin_2 (1,8 g, 6,9 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (0,7 g, 0,9 mmol) y acetato de potasio (1,4 g, 13,9 mmol). La mezcla se agitó a 110 °C durante 8 horas bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 de éter de petróleo/EtOAc) para proporcionar el producto deseado (1,1 g, rendimiento del 75 %) como un sólido blanco. LC-MS: m/z 245 $[M+H]^+$.

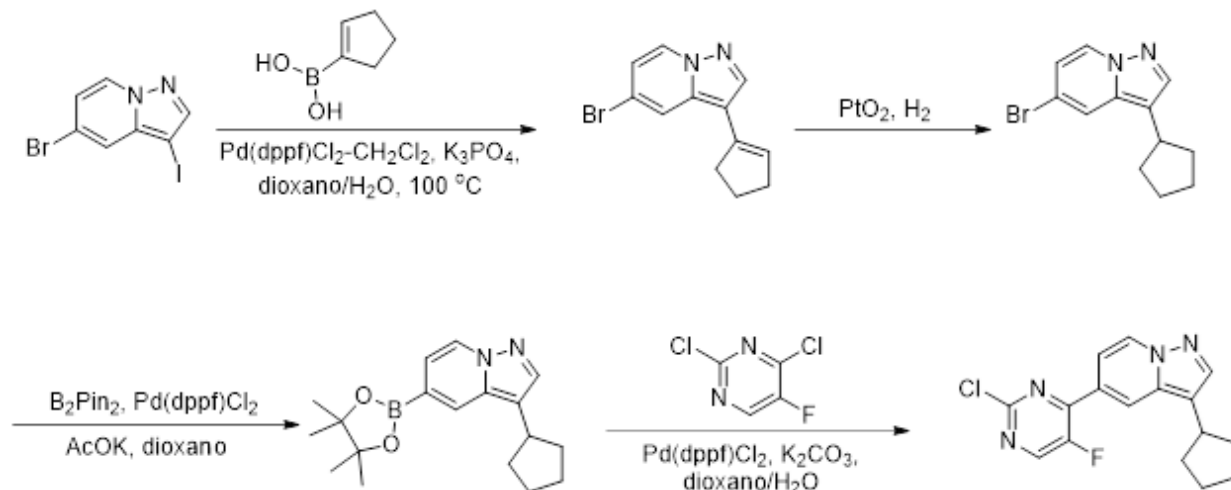
Etapas 2

A una solución de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina (1,0 g, 4,0 mmol) en dioxano (45 mL) se añadió 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (1,0 g, 6,0 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (0,6 g, 0,8 mmol) y K_2CO_3 (1,7 g, 12,0 mmol). Después, se añadieron 5 mL de H_2O . La mezcla se agitó a 110 °C por 8 horas. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar el producto deseado (0,7 g, rendimiento del 66 %) como un sólido blanco. LC-MS: m/z 249 $[M+H]^+$.

Etapas 3

A una solución de 5-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)pirazolo[1,5-a]piridina (610 mg, 2,5 mmol) en DCM (20 mL) se añadió NBS (482 mg, 2,7 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C por 4 horas. La mezcla se concentró en condiciones reducidas y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % EtOAc/PE) para proporcionar el producto deseado (680 mg, rendimiento del 84 %) como un sólido blanco. LC-MS: m/z 327 $[M+H]^+$.

Intermediario 7



Etapas 1

A una solución de 5-bromo-3-yodo-pirazolo[1,5-a]piridina (1,0 g, 3,1 mmol) y ácido ciclopenten-1-ilborónico (0,4 g, 3,4 mmol) en dioxano (20 mL) y agua (5 mL) se añadió ciclopentil(difenil)fosfano diclorometano dicloropalladio hierro (0,8 g, 0,9 mmol), fosfato tripotásico (2,0 g, 9,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C bajo atmósfera de N₂ durante 5 horas. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (50 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar el producto deseado (0,3 g, rendimiento del 38 %) como un sólido blanco. LC-MS: m/z 265,1 [M+H]⁺.

Etapas 2

A una solución de 5-bromo-3-(ciclopenten-1-il)pirazolo[1,5-a]piridina (270 mg, 1,0 mmol) en metanol (10 mL) se añadió PtO₂ (46,6 mg, 205,2 µmol). La mezcla se agitó a 25 °C bajo atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró para proporcionar el producto deseado (190 mg, rendimiento del 69 %) como un sólido blanco, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: m/z 267,1 [M+H]⁺.

Etapas 3

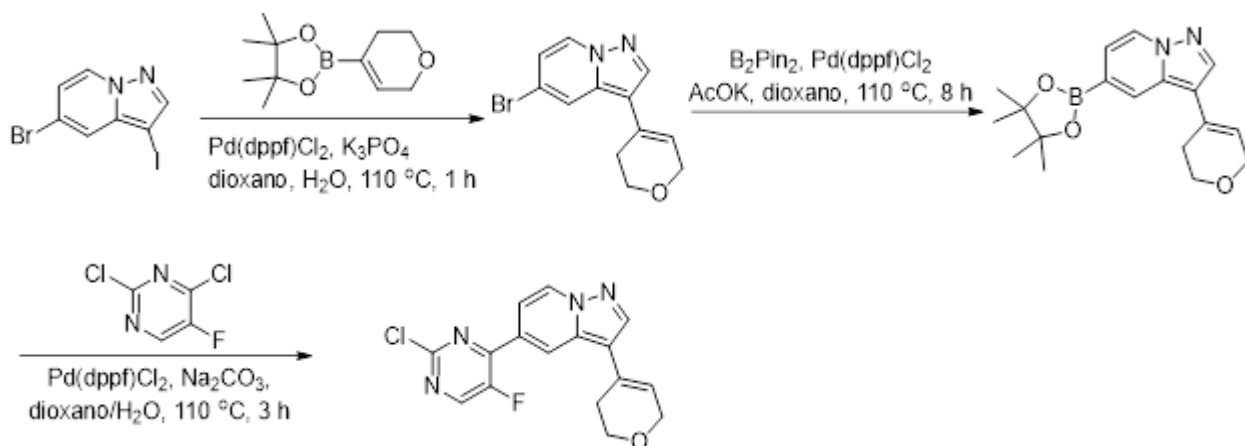
A una solución agitada de 5-bromo-3-ciclopentil-pirazolo[1,5-a]piridina (210 mg, 792 µmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-

dioxaborolano (301 mg, 1,2 mmol) a 25 °C se añadió ciclopentil(difenil)fosfano dicloropaladio hierro (57,9 mg, 79,2 μ mol) y acetato de potasio (233 mg, 2,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C por 2 horas. La mezcla se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado como un sólido negro, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: m/z 313,1 [M+H]⁺.

Etapa 4

A una mezcla de 3-ciclopentil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina (210 mg, 672 μ mol) y 2,4-dicloro-5-fluoro-pirimidina (134 mg, 807 μ mol) en dioxano (5 mL) y agua (1 mL) se añadió ciclopentil(difenil)fosfano dicloropaladio hierro (49,2 mg, 67,2 μ mol), carbonato dipotásico (278 mg, 2,0 mmol). La mezcla resultante se agitó bajo atmósfera de N₂ a 105 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y luego se extrajo con EtOAc (3×10 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar el producto deseado (40 g, rendimiento del 19 %) como un sólido blanco. LC-MS: m/z 317,1 [M+H]⁺.

Intermediario 8



Etapa 1

A una solución de 5-bromo-3-yodo-pirazolo[1,5-a]piridina (1,0 g, 3,1 mmol) y 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (845,7 mg, 4,0 mmol) en dioxano anhidro (20 mL) se añadieron Pd(dppf)Cl₂ (758 mg, 929 μ mol), K₃PO₄ (2,0 g, 9,3 mmol) y agua (5 mL) bajo atmósfera de N₂. Luego la mezcla de reacción se agitó a 110 °C por 1 hora. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó

mediante cromatografía en columna ultrarrápida (columna de gel de sílice de 80 g, éter de petróleo/EtOAc con EtOAc 0-30 %) para producir el producto deseado (508 mg, rendimiento del 59 %) como un sólido marrón. LC-MS: m/z 279 [M+H]⁺.

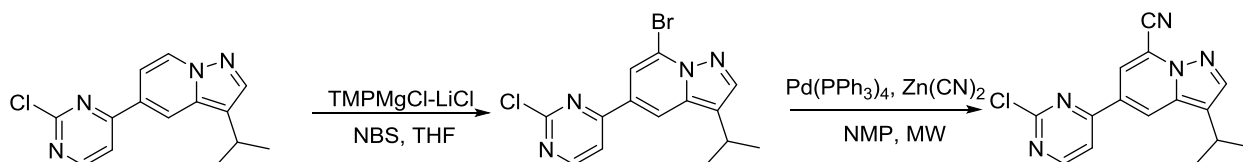
Etapa 2

A una solución de 5-bromo-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)pirazolo[1,5-a]piridina (360 mg, 1,3 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (425 mg, 1,7 mmol) en dioxano (15 mL) se añadió ciclopentil(difenil)fosfano dicloropaladio hierro (188 mg, 257 μmol), acetato de potasio (379 mg, 3,8 mmol) bajo atmósfera de N₂. Luego la mezcla de reacción se agitó a 110 °C por 8 horas. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado en bruto como un aceite amarillo que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: m/z 327 [M+H]⁺.

Etapa 3

A una solución de 3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina (430 mg, 1,3 mmol) y 2,4-dicloro-5-fluoro-pirimidina (242 mg, 1,5 mmol) en dioxano (15 mL) se añadió ciclopentil(difenil)fosfano dicloropaladio hierro (192 mg, 263 μmol), carbonato disódico (419 mg, 3,9 mmol) y agua (1 mL) bajo atmósfera de N₂. Luego la mezcla de reacción se agitó a 110 °C por 3 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (40 g de columna de gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc con EtOAc 0-30 %) para proporcionar el producto deseado (360 mg, rendimiento del 82 %) como un sólido naranja. LC-MS: m/z 331,1 [M+H]⁺.

Intermediario 9



Etapa 1

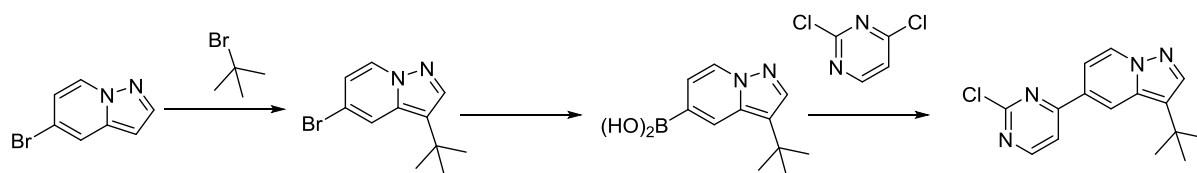
A una solución de 5-(2-cloropirimidin-4-il)-3-isopropil-pirazolo[1,5-a]piridina (100 mg, 366 μmol) en THF (8 mL) se añadió TMPPMgCl-LiCl (1 M, 916 μL) a -78 °C bajo N₂. La reacción se agitó a -78 °C durante 0,5 h. Luego se añadió NBS (78,3 mg, 439 μmol).

La mezcla se calentó a 25 °C y se agitó durante 1,5 h. La mezcla se inactivó con NH₄Cl ac. (10 mL), extraído con EA (2×15 mL). Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante FCC (12 g de gel de sílice, 0-30 % EtOAc en PE) para dar el producto deseado (45,0 mg, rendimiento del 34 %) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z 351,0 [M+H]⁺.

Etapa 2

Una solución de 7-bromo-5-(2-cloropirimidin-4-il)-3-isopropil-pirazolo[1,5-a]piridina (45,0 mg, 127 µmol), Pd(PPh₃)₄ (14,7 mg, 12,8 µmol) y Zn(CN)₂ (22,5 mg, 191 µmol) en NMP (5 mL) se irradió en un reactor de microondas a 110 °C bajo N₂ durante 0,5 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante FCC (4 g de gel de sílice, 0-30 % EtOAc en PE) para dar el producto deseado (15,0 mg, rendimiento del 39 %) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z 298,1 [M+H]⁺.

Intermediario 84



Etapa 1

A una suspensión de tricloroaluminio (2,7 g, 20,3 mmol) en DCM (10 mL) se añadió 2-bromo-2-metil-propano (4,1 g, 30,4 mmol) a 0 °C bajo atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C bajo atmósfera de N₂ durante 10 minutos. Luego se añadió 5-bromopirazolo[1,5-a]piridina (2 g, 10,1 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C por 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua helada (50 mL). Luego, la mezcla se extrajo con DCM (3×50 mL), la capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar el producto deseado 5-bromo-3-terc-butil-pirazolo[1,5-a]piridina (1,2 g, rendimiento del 46 %) como un aceite amarillo. LC-MS: m/z 253,1 [M+H]⁺.

Etapa 2

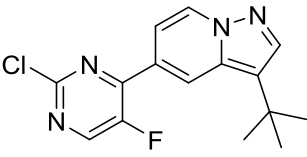
A una solución de 5-bromo-3-terc-butil-pirazolo[1,5-a]piridina (200 mg, 790 µmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano

(300 mg, 1,2 mmol) en dioxano (8 mL) se añadió ciclopentil(difenil)fosfano dicloropaladio hierro (173 mg, 237 μ mol) y acetato de potasio (232 mg, 2,4 mmol) bajo atmósfera de N₂. Luego, la mezcla se agitó a 110 °C bajo atmósfera de N₂ durante 13 horas. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado como un aceite amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

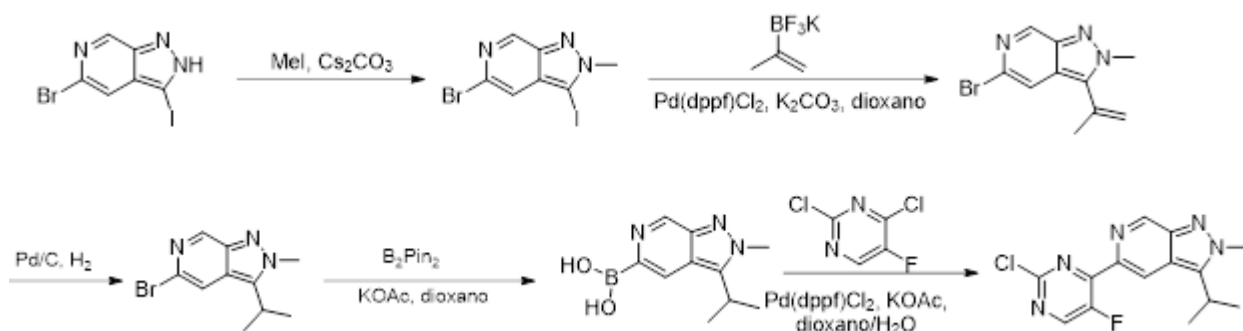
Etapa 3

A una solución de ácido (3-terc-butilpirazolo[1,5-a]piridin-5-il)borónico (180 mg, 825 μ mol) y 2,4-dicloropirimidina (147 mg, 990 μ mol) en dioxano (12 mL) se añadió ciclopentil(difenil)fosfano dicloropaladio hierro (72 mg, 99 μ mol), carbonato disódico (174 mg, 1,6 mmol) y agua (0,5 mL) bajo atmósfera de N₂. Luego, la mezcla de reacción se agitó a 110 °C bajo atmósfera de N₂ durante 5 horas. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar el producto deseado (220 mg, rendimiento del 92 %) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z 287,1 [M+H]⁺.

Se prepararon intermedios adicionales de la invención utilizando los derivados correspondientes. Los compuestos seleccionados y sus datos de caracterización correspondientes se presentan en la Tabla siguiente.

ID	Estructura	LC-MS: m/z [M+H] ⁺
Intermediario 85		305,1

Intermediario 10



Etapa 1

A una solución de 5-bromo-3-yodo-2H-pirazolo[3,4-c]piridina (200 mg, 617 μmol) y Cs_2CO_3 (500 mg, 1,5 mmol) en DMF (8 mL) se añadió MeI (99 mg, 679 μmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C por 1,5 horas. La mezcla se inactivó con agua (20 mL) y luego se extrajo con acetato de etilo (2×50 mL). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (columna de gel de sílice de 24 g, EA en DCM de 0 al 10 % en 20 minutos) para dar el producto deseado (20,0 mg) como un sólido de color violeta claro. LC-MS: m/z 337,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas 2

Una solución de 5-bromo-3-yodo-2-metil-pirazolo[3,4-c]piridina (167 mg, 494 μmol), isopropeniltrifluoroborato de potasio (90,0 mg, 600 μmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (90,0 mg, 100 μmol) y K_2CO_3 (140 mg, 1 mmol) en dioxano (10 mL) se agitó a 80 °C durante 72 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 mL) y luego se extrajo con acetato de etilo (2×100 mL). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y luego se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (columna de gel de sílice de 24 g, EA en PE de 0 a 70 % en 20 minutos) para dar el producto deseado (30,0 mg) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z 252,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas 3

A una solución de 5-bromo-3-isopropenil-2-metil-pirazolo[3,4-c]piridina (40,0 mg, 158 μmol) en THF (12 mL) se añadió PtO_2 (18,1 mg, 79,3 μmol), la mezcla se agitó bajo atmósfera de hidrógeno a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y luego se lavó con metanol (5 mL). El filtrado se concentró para dar el producto deseado (30,0 mg, rendimiento del 74 %) como un sólido blanco, que se utilizó directamente sin purificación adicional. LC-MS: m/z 254,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

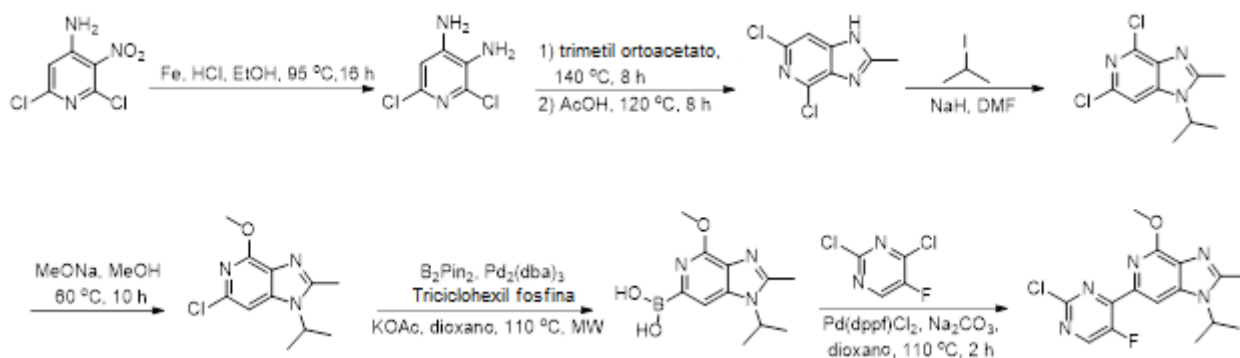
Etapas 4

Una solución de 5-bromo-3-isopropil-2-metil-pirazolo[3,4-c]piridina (30,0 mg, 118 μmol), B_2Pin_2 (46,0 mg, 181 μmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (22,0 mg, 24,0 μmol), KOAc (35,0 mg, 357 μmol) y triciclohexilfosfano (14,0 mg, 0,05 mmol) en dioxano (2 mL) se agitó en microondas a 120 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con DCM (5 mL). El filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto deseado en bruto (25,0 mg) como un sólido negro. LC-MS: m/z 220,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas 5

Una solución de ácido (3-isopropil-2-metil-pirazolo[3,4-c]piridin-5-il)borónico (26,0 mg, 118 μmol), 2,4-dicloro-5-fluoro-pirimidina (24,0 mg, 14 μmol), Pd(dppf)Cl_2 (9,0 mg, 12,3 μmol) y K_2CO_3 (33,0 mg, 239 μmol) en dioxano (3 mL) y agua (1,5 mL) se agitó bajo atmósfera de N_2 a 100 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 mL) y luego se extrajo con acetato de etilo (2×100 mL). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y luego se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (24 g, EA en PE de 0 a 90 % en 20 minutos) para dar el producto deseado (30,0 mg) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z 306,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermediario 11



Etapas 1

Se añadieron polvo de hierro (2,6 g, 46,5 mmol), agua (9 mL) y HCl concentrado (2 mL) a 4-amino-2,6-dicloro-3-nitropiridina (2,0 g, 9,6 mmol) en etanol (50 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, luego se neutralizó con hidrogenocarbonato de sodio (ac. saturado). La mezcla se filtró y el residuo se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua (30 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó para proporcionar el producto deseado (1,9 g, rendimiento del 99 %) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z 177,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas 2

La solución de 2,6-dicloropiridin-3,4-diamina (1,8 g, 8,4 mmol) en ortoacetato de trimetilo (20 mL) se agitó a 140 °C durante 5 horas. Luego, la mezcla se concentró a presión reducida, el residuo se disolvió en AcOH (20 mL). Luego la mezcla se agitó a

120 °C por 5 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (40 g de columna de gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc con EtOAc 0-50 %) para proporcionar el producto deseado (1,3 g, rendimiento del 67 %) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z 201,9 [M+H]⁺.

Etapas 3

A una solución de 4,6-dicloro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridina (1,9 g) en DMF anhidro (5 mL) se añadió NaH (772 mg, 32,1 mmol) a 0 °C. Luego se añadió 2-yodopropano (3,3 g, 19,3 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 13 horas. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (columna de gel de sílice de 80 g, MeOH en DCM 0-10 %) para proporcionar el producto deseado (487 mg, rendimiento del 31 %) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z 244 [M+H]⁺.

Etapas 4

A una solución de 4,6-dicloro-1-isopropil-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridina (200 mg, 0,8 mmol) en MeOH (5 mL) se añadió la solución de MeONa (5,4 N, 5 mL en MeOH). La mezcla se calentó a reflujo (65 °C) durante 10 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (40 g de columna de gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc con EtOAc 0-100 %) para proporcionar el producto deseado (140 mg, rendimiento del 71 %) como un sólido blanco. LC-MS: m/z 240 [M+H]⁺.

Etapas 5

A una solución de 6-cloro-1-isopropil-4-metoxi-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridina (120 mg, 0,5 mmol) y Pin₂B₂ (153 mg, 0,6 mmol) en dioxano anhidro (8 mL) se añadió Pd₂(dba)₃ (137 mg, 0,15 mmol), triciclohexil fosfina (84,1 mg, 0,3 mmol), AcOK (147 mg, 1,5 mmol) bajo atmósfera de N₂. Luego, la mezcla se agitó a 110 °C (microondas) durante 1,5 horas. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado en bruto como un aceite marrón que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: m/z 250 [M+H]⁺.

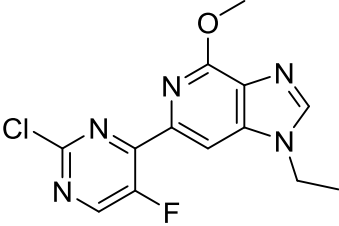
Etapas 6

A una solución de ácido (1-isopropil-4-metoxi-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)borónico (300 mg) y 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (83,5 mg, 0,5 mmol) en dioxano

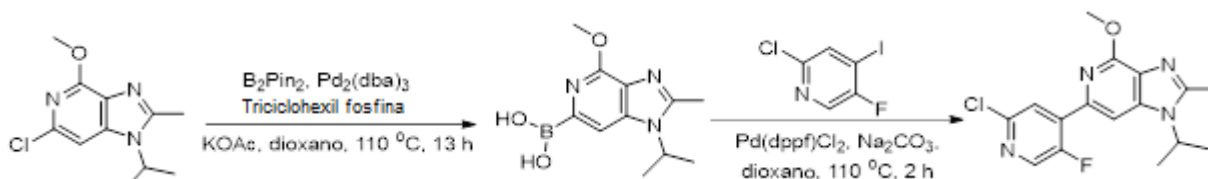
anhidro/agua (8 mL/2 mL) se añadió Pd(dppf)Cl₂ (122 mg, 0,2 mmol), Na₂CO₃ (159 mg, 1,5 mmol) bajo atmósfera de N₂. Luego la mezcla se agitó a 110 °C por 3 horas. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (40 g de columna de gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc con EtOAc 0-50 %) para proporcionar el producto deseado (139 mg, rendimiento del 82 %) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z 336 [M+H]⁺.

Se prepararon intermedios adicionales de la invención utilizando los derivados correspondientes. Los compuestos seleccionados y sus datos de caracterización correspondientes se presentan en la Tabla siguiente.

ID	Estructura	LC-MS: m/z [M+H] ⁺
Intermediario 12		318,1
Intermediario 13		332,1
Intermediario 14		352,0
Intermediario 15		322,0
Intermediario 16		304,1

Intermediario 17		308,0
------------------	--	-------

Intermediario 18



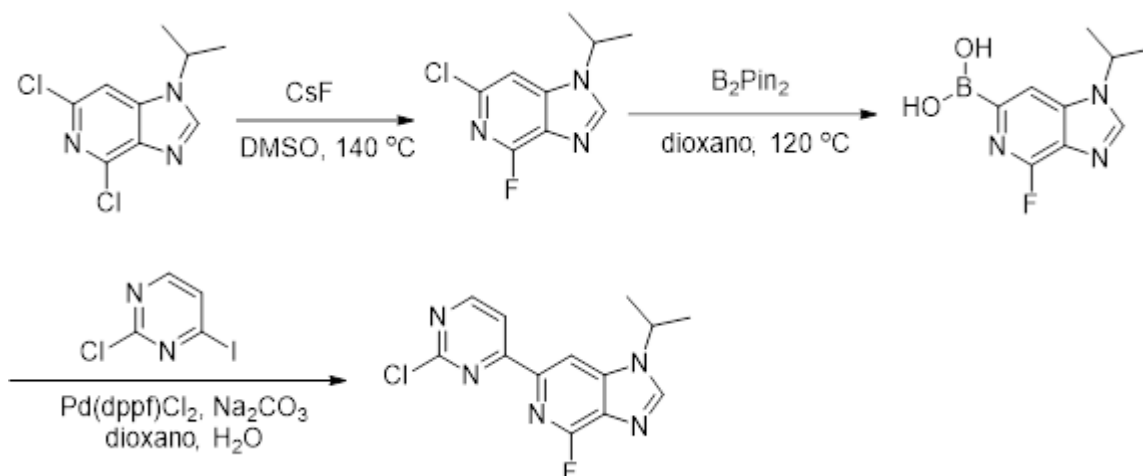
Etapas 1

En un tubo sellado se cargó la solución de 6-cloro-1-isopropil-4-metoxi-2-metilimidazo[4,5-c]piridina (170 mg, 709 μ mol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (270 mg, 1,1 mmol) en dioxano (5 mL). A continuación se añadieron tris(dibencilideneacetona)dipaladio(0) (194 mg, 212 μ mol), triciclohexilfosfano (119 mg, 425 μ mol) y acetato de potasio (208 mg, 2,1 mmol) bajo atmósfera de N_2 . Luego la mezcla de reacción se agitó a 110 °C por 5 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado en bruto que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: m/z 250 $[M+H]^+$.

Etapas 2

A una solución de ácido (1-isopropil-4-metoxi-2-metilimidazo[4,5-c]piridin-6-il)borónico (190 mg, 762 μ mol) y 2-cloro-5-fluoro-4-yodo-piridina (216 mg, 839 μ mol) en dioxano (8 mL) se añadió ciclopentil(difenil)fosfano dicloropaladio hierro (167 mg, 228 μ mol), carbonato disódico (242 mg, 2,2 mmol) y agua (2 mL) bajo atmósfera de N_2 . Luego la mezcla de reacción se agitó a 110 °C por 5 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (40 g de columna de gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc con EtOAc 0-100 %) para proporcionar el producto deseado (160 mg, rendimiento del 62 %) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI) m/z 335 $[M+H]^+$.

Intermediario 19



Etapas 1

A la mezcla de 4,6-dicloro-1-isopropil-imidazo[4,5-c]piridina (250 mg, 1,1 mmol) en DMSO (10 mL) se añadió CsF (510 mg, 3,4 mmol), luego la mezcla se agitó a 140 °C durante 1,5 horas. La mezcla resultante se vertió en agua (100 mL) y se extrajo con EA (3×30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante columna ultrarrápida (80 g de sic-gel de malla 200-300, PE/EA=5/1-2/1) para proporcionar el producto deseado (210 mg, 75 % de rendimiento) como un sólido blanco crema. LC-MS: (ESI) m/z 214,1 [M+H]⁺.

Etapas 2

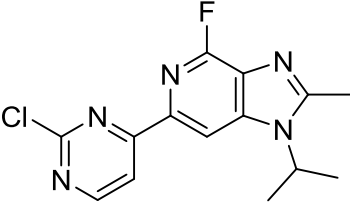
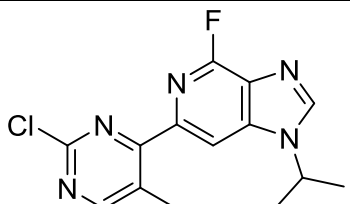
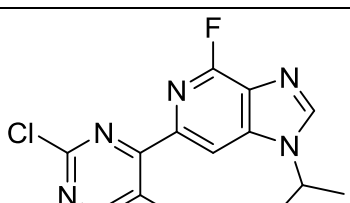
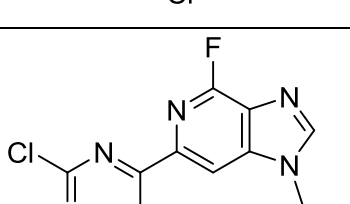
A una solución de 6-cloro-4-fluoro-1-isopropil-imidazo[4,5-c]piridina (30,0 mg, 140 μmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (35,6 mg, 140 μmol) en dioxano (5 mL) se añadió acetato de potasio (41,3 mg, 421 μmol) y ciclopentil(difenil)fosfano dicloropaladio hierro (15,4 mg, 21,1 μmol). La mezcla se desgasificó con N₂ y se agitó a 110 °C durante 16 horas. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto deseado en bruto (50 mg) como aceite negro, que se utilizó directamente en la siguiente etapa. LC-MS: (ESI) m/z 224,2 [M+H]⁺.

Etapas 3

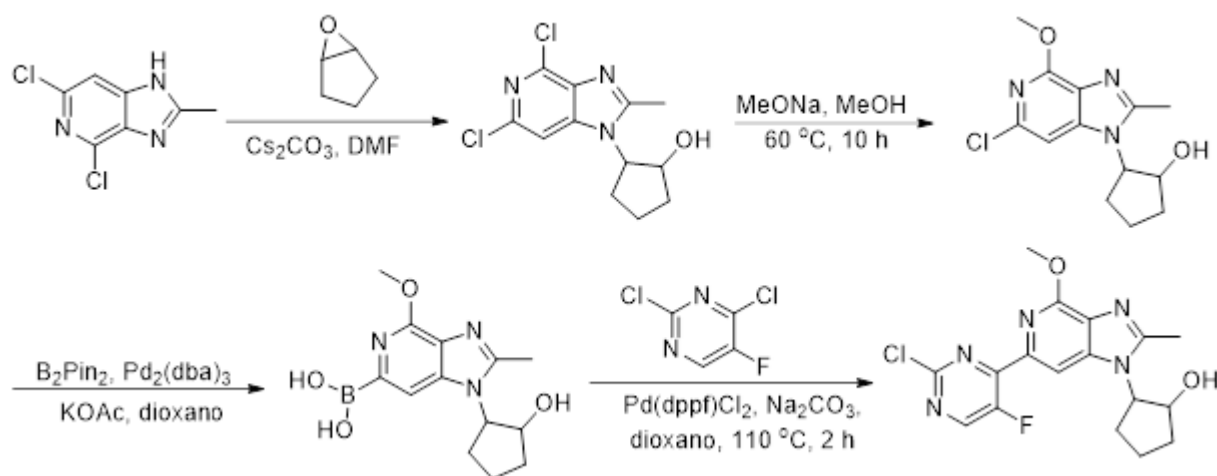
A una solución de ácido (4-fluoro-1-isopropil-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)borónico (50,0 mg, 224 μmol) y 2-cloro-4-yodo-pirimidina (53,9 mg, 224 μmol) en dioxano

(3 mL) se añadió ciclopentil(difenil)fosfano dicloropaladio hierro (24,6 mg, 33,6 μ mol) y acetato de potasio (66,0 mg, 672 μ mol). La mezcla se desgasificó con N_2 y se agitó a 110 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo en éter de petróleo 0-60 % para dar el producto deseado (30,0 mg, rendimiento del 46 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI) m/z 292,1 $[M+H]^+$.

Se prepararon intermedios adicionales de la invención utilizando los derivados correspondientes. Los compuestos seleccionados y sus datos de caracterización correspondientes se presentan en la Tabla siguiente.

ID	Estructura	LC-MS: m/z $[M+H]^+$
Intermediario 86		306,0
Intermediario 87		306,0
Intermediario 88		326,0
Intermediario 89		310,0

Intermediario 20



Etapas 1

A una solución de 4,6-dicloro-2-metil-3H-imidazo[4,5-c]piridina (4,0 g, 19,8 mmol) y 6-oxabicyclo[3.1.0]hexano (6,6 g, 79,1 mmol) en DMF (50 mL) se añadió carbonato de cesio (16,1 g, 49,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 48 h. Luego, la mezcla de reacción se inactivó con H₂O (50 mL) y se extrajo con EA (3×10 mL). La capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (columna de gel de sílice de 20 g, DCM con MeOH 0-10 %) para proporcionar el producto deseado (650 mg, rendimiento del 11 %) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z 286 [M+H]⁺.

Etapas 2

A una solución de 2-(4,6-dicloro-2-metil-imidazo[4,5-c]piridin-1-il) ciclopentanol (650 mg, 2,2 mmol) en metanol (10 mL) se añadió metanolato de sodio (5,4 M, 841 µL) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 48 h. La mezcla se inactivó con agua (20 mL) y luego se extrajo con acetato de etilo (2×20 mL). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con EA en PE 10-60 % para dar el producto deseado (600 mg, rendimiento del 94 %) como un aceite de color amarillo claro. LC-MS: (ESI) m/z 282,2 [M+H]⁺.

Etapas 3

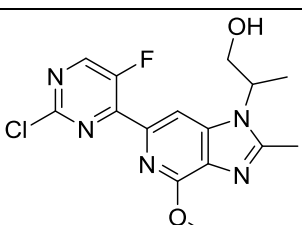
A una mezcla de 2-(6-cloro-4-metoxi-2-metil-imidazo[4,5-c]piridin-1-il) ciclopentanol (200 mg, 709 µmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (270 mg, 1,1 mmol) en dioxano (8 mL) se añadió Pd₂(dba)₃

(97,5 mg, 106 μmol), acetato de potasio (209 mg, 2,1 mmol) y triciclohexilfosfano (59,7 mg, 212 μmol). La mezcla resultante se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a 110 °C durante 6 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado en bruto (200 mg, rendimiento del 96 %) como un aceite marrón que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: (ESI) m/z 292,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

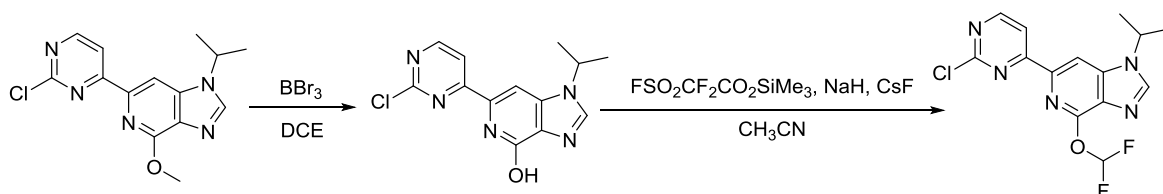
Etapa 4

A una solución de ácido [1-(2-hidroxiciclopentil)-4-metoxi-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]borónico (250 mg, 902 μmol) y 2,4-dicloro-5-fluoro-pirimidina (165 mg, 992 μmol) en dioxano (3 mL) se añadió carbonato de disodio (239 mg, 2,3 mmol) y hierro ciclopentilo(difenil)fosfano dicloropaladio (132 mg, 180 μmol) bajo atmósfera de N_2 . Luego la mezcla de reacción se agitó a 110 °C por 5 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó para dar el producto deseado (250 mg, rendimiento del 76 %) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z 378,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Se prepararon intermedios adicionales de la invención utilizando los derivados correspondientes. Los compuestos seleccionados y sus datos de caracterización correspondientes se presentan en la Tabla siguiente.

ID	Estructura	LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
Intermediario 21		352,1

Intermediario 22



Etapa 1

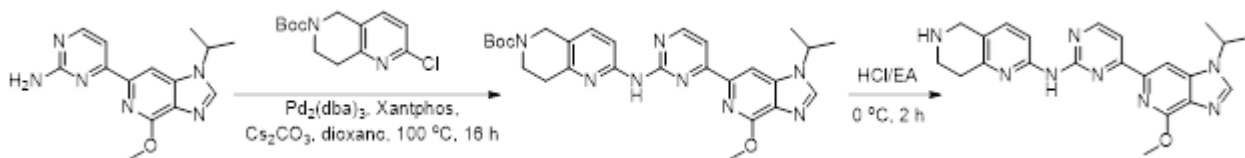
A una solución de 6-(2-cloropirimidin-4-il)-1-isopropil-4-metoxi-imidazo[4,5-c]piridina

(150 mg, 493 μ mol) en DCE (5 mL) se añadió tribromoborano (618 mg, 2,4 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 60 °C por 12 h. La mezcla se inactivó por NaHCO₃ acuoso (10 mL), se extrajo con DCM (2×10 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para obtener el producto deseado en bruto (140 mg) como un sólido amarillo, que se usó en la siguiente etapa directamente sin ninguna otra purificación. LC-MS: m/z 290,1 [M+H]⁺.

Etapa 2

A una solución de 6-(2-cloropirimidin-4-il)-1-isopropil-imidazo[4,5-c]piridin-4-ol (0,1 g, 345 μ mol) y trimetilsilil acetato de 2,2-difluoro-2-fluorosulfonilo-acetato (129 mg, 517 μ mol) en CH₃CN (5 mL) se añadió NaH (16,5 mg, 690 μ mol) y CsF (78,6 mg, 517 μ mol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C por 1 h. La mezcla se inactivó con agua (5 mL), se extrajo con EtOAc (2×10 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta obtener un residuo, que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, hexanos/acetato de etilo 1:1) para proporcionar el producto deseado (105 mg, 89 % rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: m/z 340,1 [M+H]⁺.

Intermediario 23



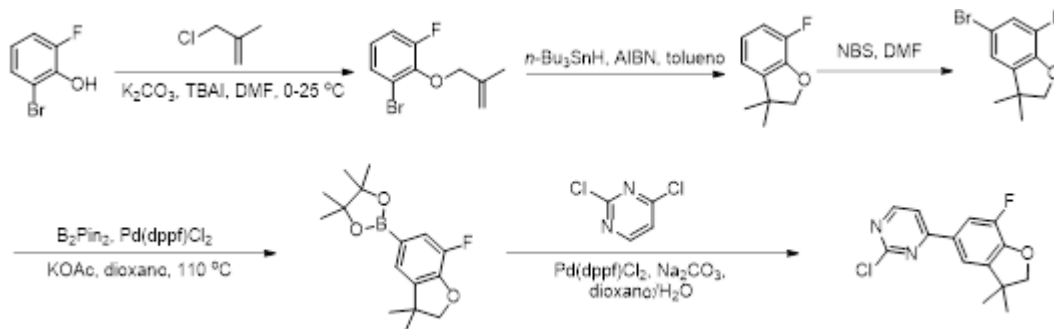
Etapa 1

A la mezcla de 2-cloro-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-carboxilato de terc-butilo (302 mg, 2,3 mmol) en dioxano (10 mL) se añadió 4-(1-isopropil-4-metoxi-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)pirimidin-2-amina (322 mg, 1,1 mmol), tris(dibencilideneacetona)dipaladio(0) (100 mg, 109 μ mol), (5-difenilfosfanil-9,9-dimetil-xanten-4-il)-difenilfosfano (190 mg, 328 μ mol), carbonato de cesio (2,0 g, 6,1 mmol) en secuencia. La mezcla se desgasificó con N₂ 5 veces. La mezcla se agitó a 110 °C por 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con EA (3×30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante columna ultrarrápida para proporcionar el producto deseado (611 mg, rendimiento del 92 %) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI) m/z 517,3 [M+H]⁺.

Etapa 2

En un baño de hielo, se añadió HCl/EtOAc (2 M, 7 mL) a 2-[[4-(1-isopropil-4-metoxi-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)pirimidin-2-il]amino]-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-carboxilato de terc-butilo (152 mg, 280 μ mol), la mezcla se agitó en un baño de hielo durante 2 horas. La mezcla se concentró y se secó al vacío para proporcionar el producto deseado (1220 mg, rendimiento del 91 %) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI) m/z 417,2 $[M+H]^+$.

Intermediario 24



Etapa 1

A una solución de 2-bromo-6-fluorofenol (4,0 g, 21,1 mmol) en DMF (50 mL) se añadió K_2CO_3 (5,8 g, 42,2 mmol), TBAI (0,4 g, 1,1 mmol) y 3-cloro-2-metilprop-1-eno (2,8 g, 31,6 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C por 14 h. La mezcla se concentró a presión reducida y se purificó para obtener el producto deseado (4,5 g, rendimiento del 88 %). LC-MS: m/z 245,0 $[M+H]^+$.

Etapa 2

A una solución de 1-bromo-3-fluoro-2-((2-metilalil)oxi)benceno (2,5 g, 10,2 mmol) en tolueno (50 mL) se añadió $n-Bu_3SnH$ (3,6 g, 12,3 mmol) y AIBN (2,0 g, 2,3 mmol) bajo N_2 . La mezcla de reacción se agitó a 90 °C por 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 mL) y se extrajo con DCM (2×50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (eluyendo con PE/EA=10/1) para obtener el producto deseado (1,4 g, rendimiento del 81 %). LC-MS: m/z 167,1 $[M+H]^+$.

Etapa 3

A una solución de NBS se añadió 7-fluoro-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzofurano (1,4 g, 8,4 mmol) en DMF (30 mL) (1,8 g, 10,1 mmol) bajo N₂ a 25 °C. La reacción se agitó durante 15 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (3 mL) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó (eluyendo con PE:EA=1/1) para obtener el producto deseado (450 mg, rendimiento del 22 %). LC-MS: m/z 245,0 [M+H]⁺.

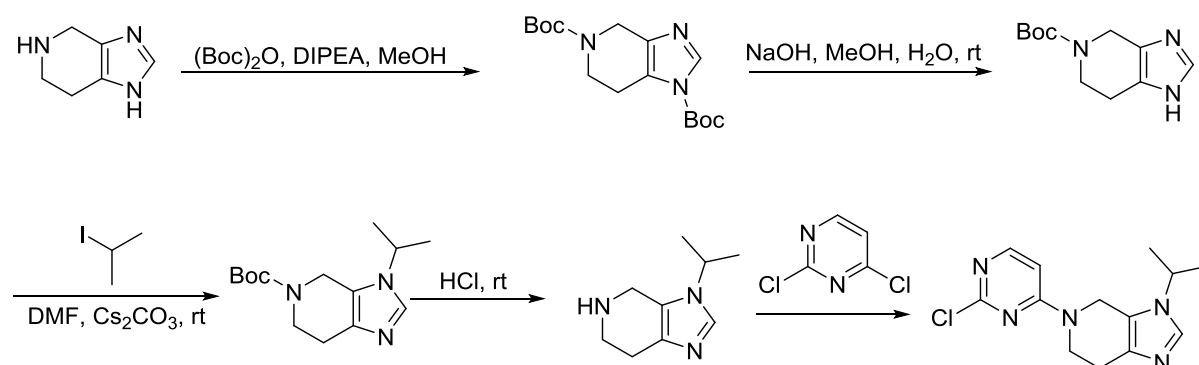
Etapa 4

A una solución de 5-bromo-7-fluoro-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzofurano (100 mg, 0,4 mmol) y Pin₂B₂ (122 mg, 0,5 mmol) en dioxano anhidro (10 mL) se añadió Pd(dppf)Cl₂ (98,0 mg, 0,16 mmol) y KOAc (117 mg, 1,2 mmol) bajo atmósfera de N₂. Luego, la mezcla se agitó a 110 °C (microondas) durante 1,5 horas. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado en bruto (150 mg) como un aceite marrón que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: m/z 293,2 [M+H]⁺.

Etapa 5

A una solución de 2-(7-fluoro-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (150 mg) anterior y 2,4-dicloropirimidina (61,0 mg, 0,4 mmol) en dioxano anhidro/agua (8 mL/2 mL) se añadió Pd(dppf)Cl₂ (98,0 mg, 0,16 mmol), Na₂CO₃ (127 mg, 1,2 mmol) bajo atmósfera de N₂. Luego la mezcla se agitó a 110 °C por 3 horas. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (40 g de columna de gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc con EtOAc 0-50 %) para proporcionar el producto deseado (60,0 mg, rendimiento del 51 %). LC-MS: m/z 279,1 [M+H]⁺.

Intermediario 25



Etapa 1

A una mezcla de 4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina (2,3 g, 17,3 mmol) y DIPEA (4,4 g, 34 mmol) en metanol (30 mL) se añadió Boc_2O (5,5 g, 43,2 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C por 18 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 mL) y luego se extrajo con EtOAc (2×100 mL). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (24 g, EtOAc en PE 0-100 % en 20 minutos) para dar el producto deseado (4,7 g, 14,5 mmol) como un aceite amarillo. LC-MS: m/z 346,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Etapa 2

Una mezcla de 6,7-dihidro-4H-imidazo[4,5-c]piridin-1,5-dicarboxilato de ditterc-butilo (4,7 g, 14,5 mmol) e hidróxido de sodio (1 M en agua, 29,0 mL) en dioxano (36 mL) se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 mL) y luego se extrajo con EtOAc (2×100 mL). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y luego se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida para dar el producto deseado (2,7 g, 12,1 mmol) como un aceite incoloro. LC-MS: m/z 224,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 3

Una mezcla de 1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 2,2 mmol) y carbonato de cesio (2,1 g, 6,7 mmol) en DMF (20 mL) se agitó bajo atmósfera de N_2 a 25 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 mL) y luego se extrajo con EtOAc (2×100 mL). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y luego se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (24 g, MeOH en DCM 0-20 % en 20 minutos) para dar el producto deseado (330 mg, rendimiento del 55 %) como un aceite amarillo. LC-MS: m/z 266,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 4

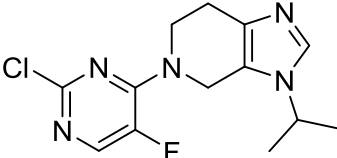
Una mezcla de 3-isopropil-6,7-dihidro-4H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de terc-butilo (530 mg, 2,0 mmol), HCl (2 N, 2 mL) en acetato de etilo (2 mL) se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 mL) y luego se extrajo con EtOAc (2×100 mL). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y

luego se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (24 g, EtOAc en PE 0-100 % en 20 minutos) para dar el producto deseado (300 mg, rendimiento del 90 %) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z 166,3 [M+H]⁺.

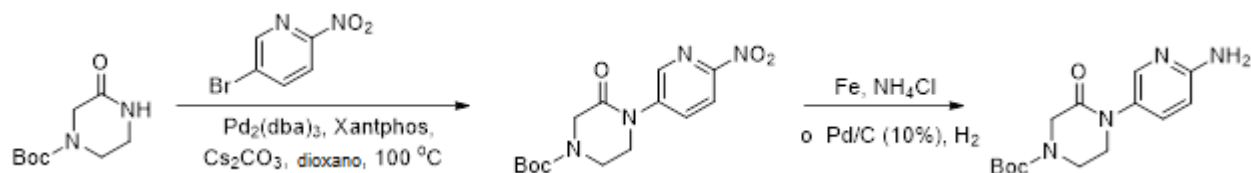
Etapas 5

Una mezcla de 3-isopropil-4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridina (165 mg, 998 µmol) 2,4-dicloropirimidina (178 mg, 1,2 mmol) y carbonato de potasio (690 mg, 4,9 mmol) en metanol (10 mL) se agitó bajo atmósfera de N₂ a 40 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 mL) y luego se extrajo con EtOAc (2×100 mL). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y luego se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (24 g, MeOH en DCM 0-20 % en 20 minutos) para dar el producto deseado (66,0 mg) como un aceite incoloro. LC-MS: m/z 278,1 [M+H]⁺.

Se prepararon intermedios adicionales de la invención utilizando los derivados correspondientes. Los compuestos seleccionados y sus datos de caracterización correspondientes se presentan en la Tabla siguiente.

ID	Estructura	LC-MS: m/z [M+H] ⁺
Intermediario 90		296,1

Intermediario 26



Etapas 1

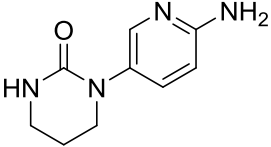
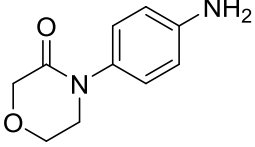
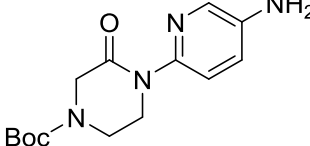
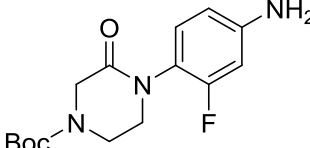
A una solución de 5-bromo-2-nitro-piridina (10,0 g, 49,2 mmol) y 3-oxopiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (10,8 g, 54,1 mmol) en dioxano (30 mL) se añadió carbonato de cesio (32,1 g, 98,5 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (4,5 g, 4,9 mmol) y (5-difenilfosfanil-9,9-dimetil-xanten-4-il)-difenil-fosfano (2,8 g, 4,9 mmol) a 25 °C. Luego

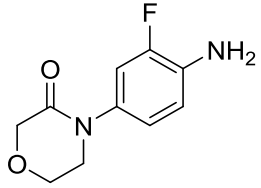
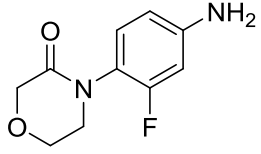
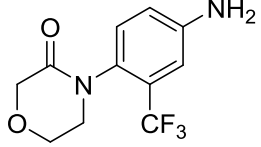
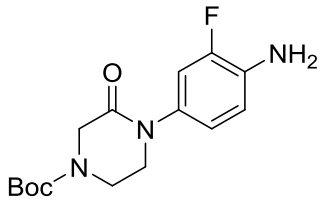
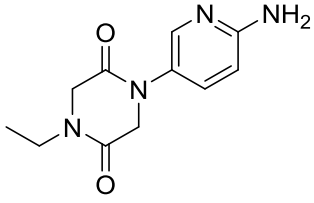
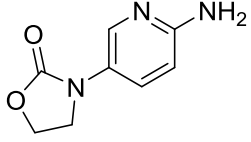
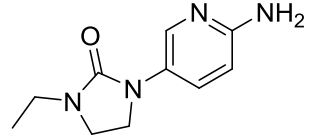
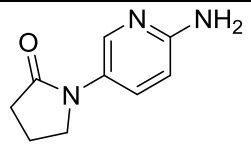
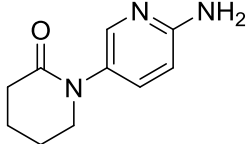
la mezcla se agitó a 110 °C por 8 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con MeOH en DCM 0-15 % en 20 minutos para dar el producto deseado (1,5 g, rendimiento del 9 %) como un sólido de color amarillo claro. LC-MS: m/z 323,1 [M+H]⁺.

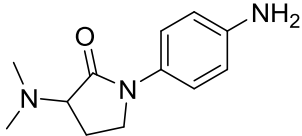
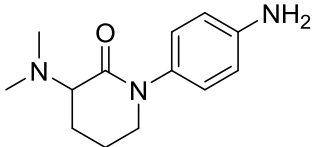
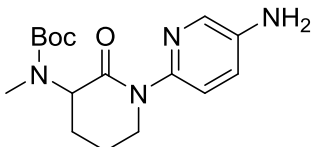
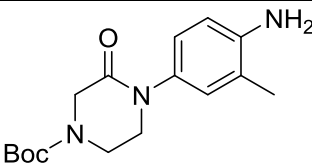
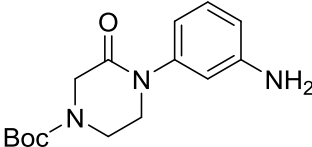
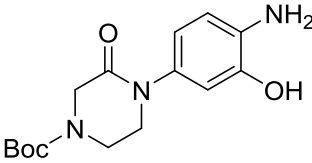
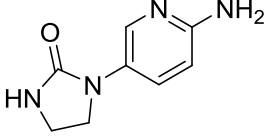
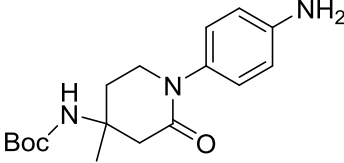
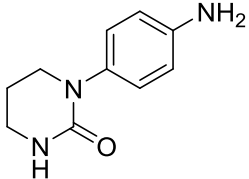
Etapa 2

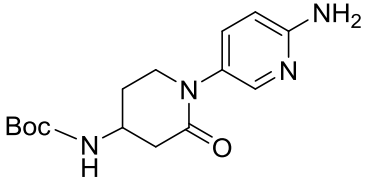
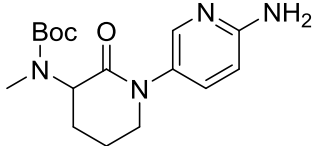
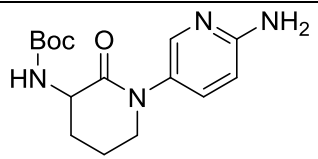
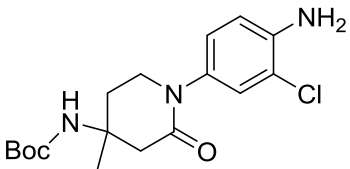
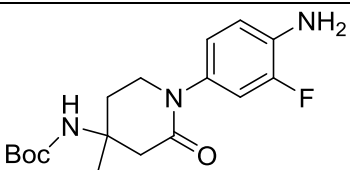
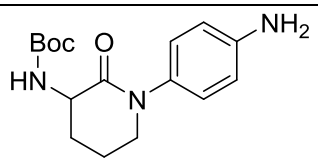
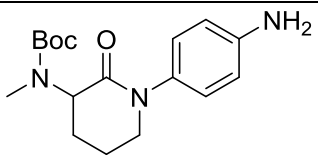
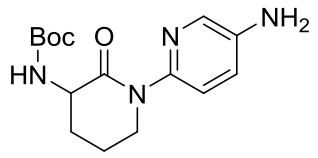
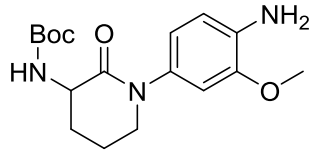
A una solución agitada de 4-(6-nitro-3-piridil)-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,6 g, 4,9 mmol) en etanol (20 mL) se añadió polvo de hierro (1,1 g, 19,8 mmol) e hidrocloreuro de amoníaco (2,6 g, 49,6 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C bajo atmósfera de N₂ durante 2 horas. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto deseado que se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: m/z 293,1 [M+H]⁺.

Se prepararon intermedios adicionales de la invención utilizando los derivados correspondientes. Los compuestos seleccionados y sus datos de caracterización correspondientes se presentan en la Tabla siguiente.

ID	Estructura	LC-MS: m/z [M+H] ⁺
Intermediario 27		193,1
Intermediario 28		193,0
Intermediario 29		293,2
Intermediario 30		310,2

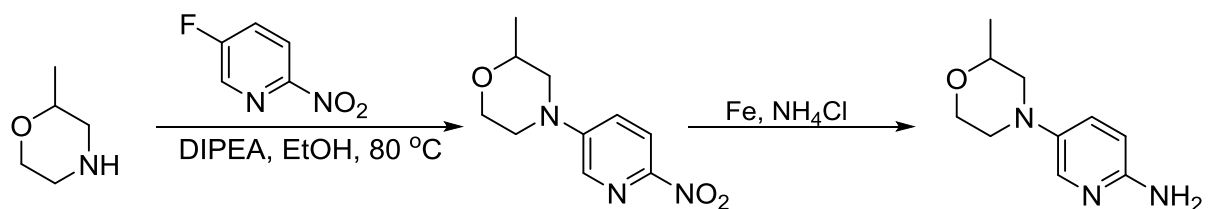
Intermediario 31		211,1
Intermediario 32		211,1
Intermediario 33		261,0
Intermediario 34		310,2
Intermediario 35		235,1
Intermediario 36		180,0
Intermediario 37		207,1
Intermediario 38		178,0
Intermediario 39		192,1

Intermediario 91		220,1
Intermediario 92		234,1
Intermediario 93		321,2
Intermediario 94		306,2
Intermediario 95		292,1
Intermediario 96		308,2
Intermediario 97		179,0
Intermediario 98		320,2
Intermediario 99		192,1

Intermediario 100		307,1
Intermediario 101		321,2
Intermediario 102		307,2
Intermediario 103		354,1
Intermediario 104		338,2
Intermediario 105		306,1
Intermediario 106		320,2
Intermediario 107		307,1
Intermediario 108		336,2

Intermediario 109		324,1
Intermediario 110		292,2
Intermediario 111		328,1
Intermediario 112		338,2
Intermediario 113		208,1
Intermediario 114		190,0

Intermediario 40



Etapas 1

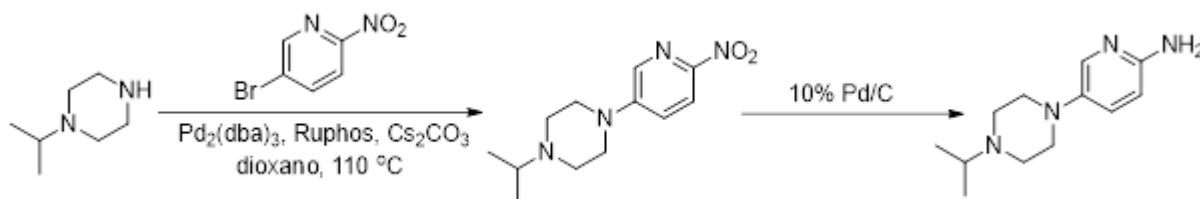
A una solución de 2-metilmorfolina (100 mg, 988 μ mol) y 5-fluoro-2-nitropiridina (140 mg, 988 μ mol) en etanol (15 mL) se añadió DIPEA (383 mg, 2,9 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 8 h. La reacción se concentró a presión reducida para

dar el producto deseado (200 mg, rendimiento del 90 %) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z 224,1 [M+H]⁺.

Etapa 2

A una solución de 2-metil-4-(6-nitro-3-piridil) morfolina (200 mg, 895 µmol) en etanol (15 mL) se añadió hierro (250 mg, 4,4 mmol) y clorhidrato de amoniaco (239 mg, 4,4 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 8 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con MeOH/DCM 0-10 % en 15 minutos para proporcionar el producto deseado (150 mg, rendimiento del 86 %) como un sólido marrón. LC-MS: m/z 194,1 [M+H]⁺.

Intermediario 115



Etapa 1

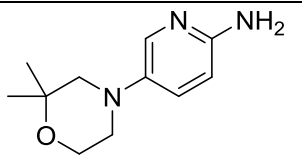
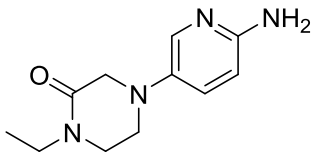
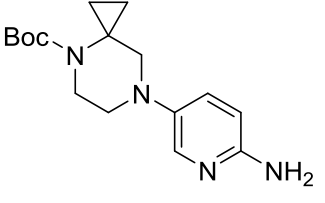
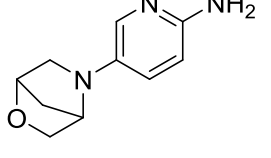
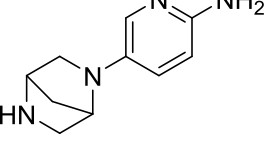
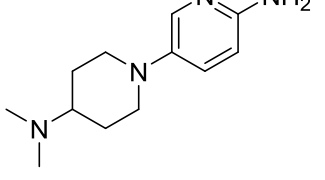
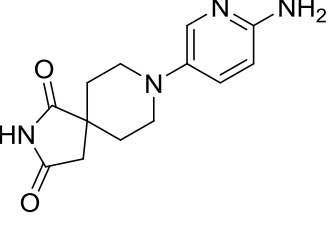
A una solución de 5-bromo-2-nitropiridina (1 g, 4,9 mmol) y 1-isopropilpiperazina (631,6 mg, 4,9 mmol) en dioxano (40 mL) se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (451,1 mg, 492 µmol), (5-difenilfosfanil-9,9-dimetil-xanten-4-il)-difenilfosfano (570 mg, 985 µmol) y carbonato de cesio (4,8 g, 14,8 mmol). Luego, la mezcla de reacción se agitó a 110 °C bajo N₂ durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en éter de petróleo 1-100 % para proporcionar el producto deseado (850 mg, rendimiento del 68 %) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z 251,1 [M+H]⁺.

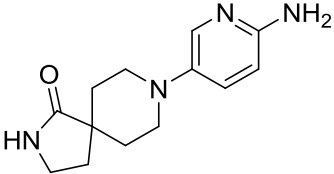
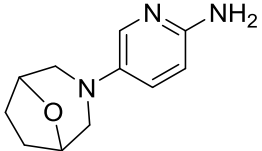
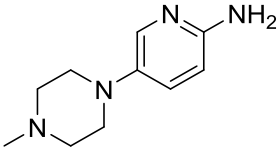
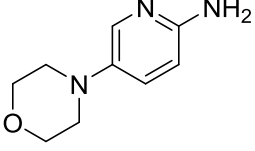
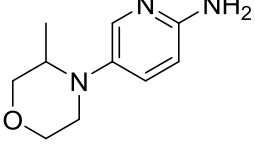
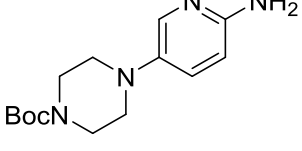
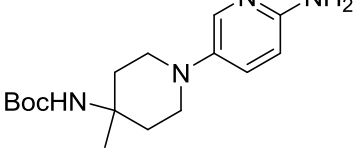
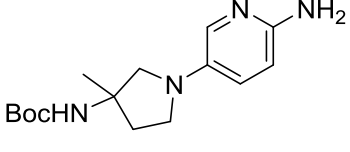
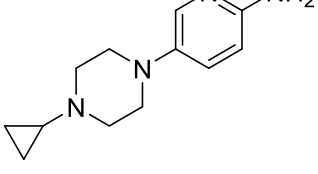
Etapa 2

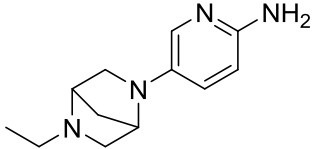
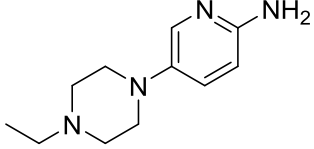
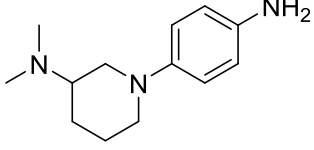
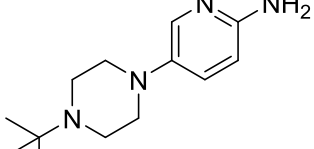
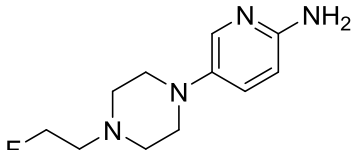
A una solución de 1-isopropil-4-(6-nitro-3-piridil)piperazina (850 mg, 3,4 mmol) en metanol (30 mL) se añadió Pd/C (412 mg, 10 %). A continuación, la mezcla de reacción se desgasificó con H₂ tres veces y se agitó a 25 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró y luego se lavó con metanol (20 mL). El disolvente combinado se concentró a presión reducida para dar el producto deseado (620 mg, rendimiento del

82 %) como un sólido marrón. LC-MS: m/z 221,2 [M+H]⁺.

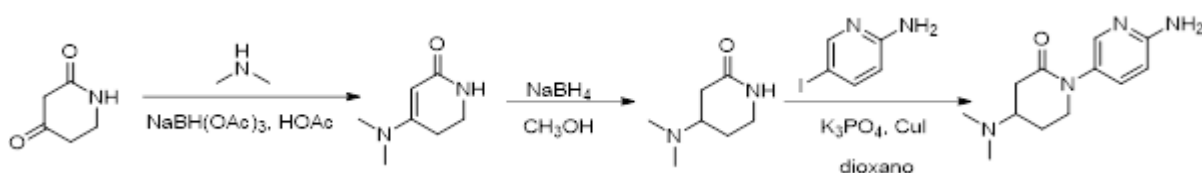
Se prepararon intermedios adicionales de la invención utilizando los derivados correspondientes. Los compuestos seleccionados y sus datos de caracterización correspondientes se presentan en la Tabla siguiente.

ID	Estructura	LC-MS: m/z [M+H] ⁺
Intermediario 41		208,1
Intermediario 42		221,1
Intermediario 43		305,2
Intermediario 44		192,1
Intermediario 45		191,1
Intermediario 46		221,2
Intermediario 47		261,1

Intermediario 48		247,2
Intermediario 49		206,1
Intermediario 50		193,1
Intermediario 51		180,2
Intermediario 52		194,1
Intermediario 53		279,2
Intermediario 54		307,2
Intermediario 55		293,2
Intermediario 116		219,2

Intermediario 117		219,2
Intermediario 118		207,1
Intermediario 119		220,2
Intermediario 120		235,2
Intermediario 121		225,1

Intermediario 56



Etapas 1

A una mezcla de piperidina-2,4-diona (2,1 g, 18,5 mmol) y N-metilmetanamina (3,4 g, 74,2 mmol) en DCM (36 mL) y THF (18 mL) se añadió CH₃COOH (10 mL), la mezcla resultante se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a 25 °C durante 3 h. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (7,8 g, 37,1 mmol) a esta mezcla, la mezcla resultante se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a 25 °C durante 12 h. La reacción se inactivó con agua (50 mL) y se concentró al vacío para eliminar DCM y THF. La mezcla se extrajo con DCM (3×100 mL). La solución orgánica se lavó con salmuera (20 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para

proporcionar el producto deseado (2,6 g, rendimiento del 89 %), que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación. LC-MS: m/z 141,2 [M+H]⁺.

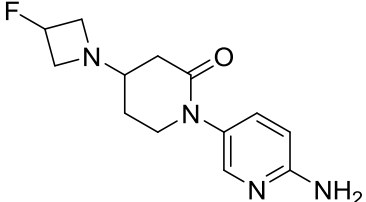
Etapa 2

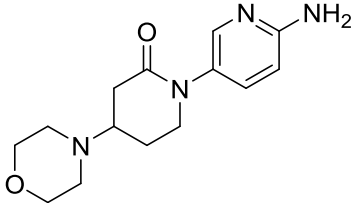
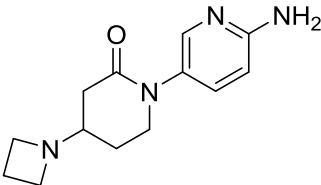
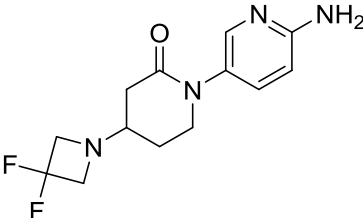
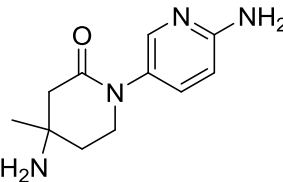
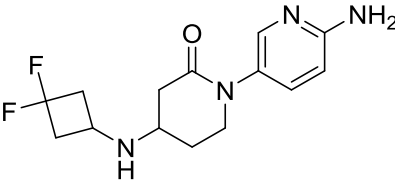
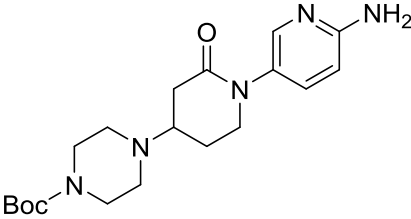
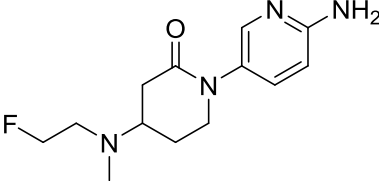
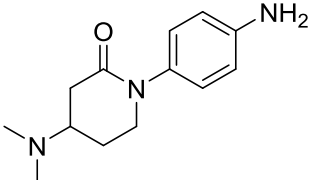
A una mezcla de 4-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-piridin-6-ona (1,0 g, 7,1 mmol) en metanol (15 mL) se añadió borohidruro de sodio (539,0 mg, 14,2 mmol), el resultado la mezcla se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a 25 °C durante 12 h. La reacción se inactivó con una solución de NH₄Cl sat. (10 mL) y luego se concentró al vacío para eliminar el MeOH. La solución acuosa se purificó mediante columna de fase inversa (C18, 40 g) eluyendo con (MeCN/agua (0,1 % NH₄OH) = 1/10) para dar el producto deseado (0,3 g, rendimiento 32 %) como un sólido amarillo claro. LC-MS: m/z 143,2 [M+H]⁺.

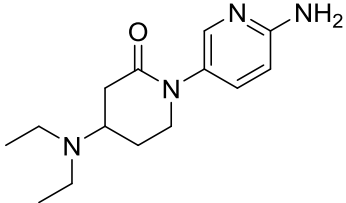
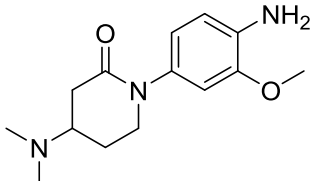
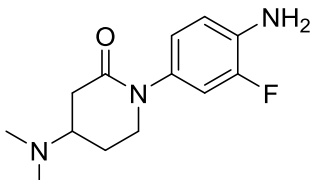
Etapa 3

A una mezcla de 4-(dimetilamino)piperidin-2-ona (270 mg, 1,9 mmol), 5-yodopiridin-2-amina (1,0 g, 4,7 mmol) y fosfato de potasio (1,2 g, 5,7 mmol) en dioxano (26 mL) se añadió (1S,2S)-N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (162 mg, 1,1 mmol) y CuI (108 mg, 569 µmol), la mezcla resultante se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a 110 °C durante 12 h. Se filtró la reacción. El filtrado se concentró al vacío para dar el residuo. El residuo se purificó mediante columna de fase inversa (C18, 20 g) eluyendo con (MeCN/agua (0,1 % NH₄OH) = 1/10) para dar el producto deseado (272 mg, rendimiento 61 %) como un sólido amarillo claro. LC-MS: m/z 235,2 [M+H]⁺.

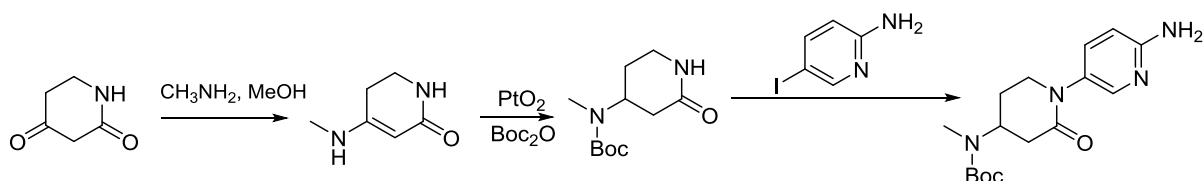
Se prepararon intermedios adicionales de la invención utilizando los derivados correspondientes. Los compuestos seleccionados y sus datos de caracterización correspondientes se presentan en la Tabla siguiente.

ID	Estructura	LC-MS: m/z [M+H] ⁺
Intermediario 57		265,1

Intermediario 58		277,2
Intermediario 59		247,1
Intermediario 60		283,1
Intermediario 127		221,3
Intermediario 128		297,1
Intermediario 129		376,2
Intermediario 130		267,1
Intermediario 131		234,2

Intermediario 132		263,2
Intermediario 133		264,3
Intermediario 134		252,1

Intermediario 135



Etapa 1

A una solución de piperidina-2,4-diona (5 g, 44,2 mmol) en metanol (20 mL) se añadió metanamina (2,7 g, 88,4 mmol, 3,0 mL). La mezcla se agitó a 25 °C por 16 horas. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado como un sólido marrón. LC-MS: m/z 127,1 [M+1]⁺.

Etapa 2

A una solución de 4-(metilamino)-2,3-dihidro-1H-piridin-6-ona (2,6 g, 20,8 mmol) en metanol (20 mL) se añadió dioxoplatino (474,1 mg, 2,0 mmol). Después, la mezcla se desgasificó con H₂. Luego la mezcla de reacción se agitó a 25 °C por 16 horas. La mezcla se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado como aceite negro. LC-MS: m/z 129,1 [M+1]⁺.

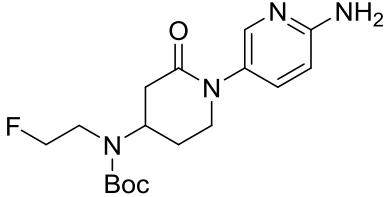
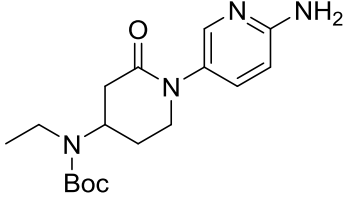
Etapa 3

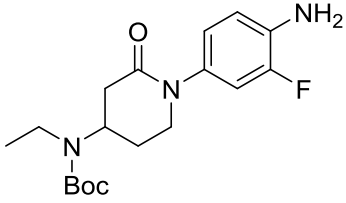
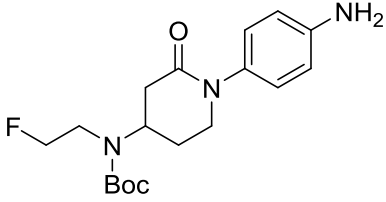
A una solución de 4-(metilamino)piperidin-2-ona (2,6 g, 20,5 mmol) en DCM (10 mL) se añadió N,N-dietiletanamina (4,1 g, 41,1 mmol) y terc-butoxicarbonil terc-butil carbonato (5,3 g, 24,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C por 3 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (40 g de gel de sílice, MeOH en DCM 0-10 %) para proporcionar el producto deseado (2,9 g, rendimiento del 61 %) como un aceite amarillo. LC-MS: m/z 229,2 [M+1]⁺.

Etapa 4

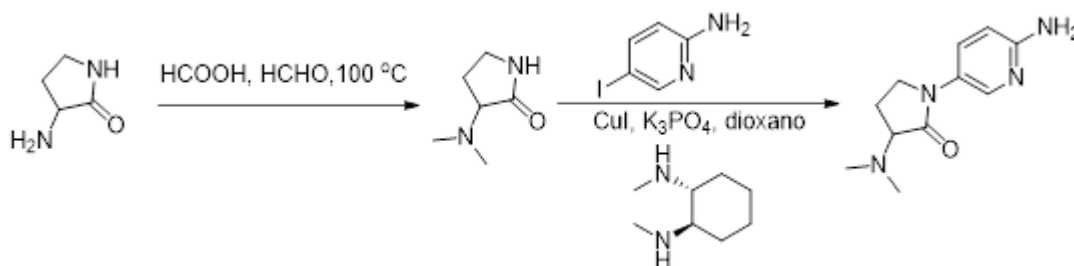
A una solución de N-metil-N-(2-oxo-4-piperidil)carbamato de terc-butilo (2 g, 8,7 mmol) en dioxano seco (20 mL) se añadió 5-yodopiridin-2-amina (1,9 g, 8,7 mmol), yodocobre (166,8 mg, 876 µmol), (1R,2R)-N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (249 mg, 1,7 mmol) y fosfato tripotásico (5,5 g, 26,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 105 °C durante 16 horas. La mezcla se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (40 g de gel de sílice, MeOH en DCM 0-10 %) para proporcionar el producto deseado (1,7 g, rendimiento del 62 %) en forma de aceite negro. LC-MS: m/z 321,2 [M+1]⁺.

Se prepararon intermedios adicionales de la invención utilizando los derivados correspondientes. Los compuestos seleccionados y sus datos de caracterización correspondientes se presentan en la Tabla siguiente.

ID	Estructura	LC-MS: m/z [M+H] ⁺
Intermediario 136		353,4
Intermediario 137		335,2

Intermediario 138		352,2
Intermediario 139		352,2

Intermediario 61



Etapas 1

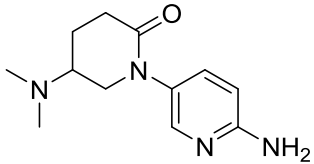
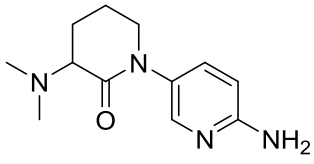
En un baño de hielo, a una mezcla de 3-aminopirrolidin-2-ona (333 mg, 3,3 mmol) en agua (8 mL) se añadió ácido fórmico (610 mg, 13,2 mmol) y formaldehído (540 mg, 17,9 mmol), la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 1,5 horas. La mezcla se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa y luego se liofilizó para producir el producto deseado (162 mg) como un aceite amarillo. LC-MS: m/z 129,3 [M+H]⁺.

Etapas 2

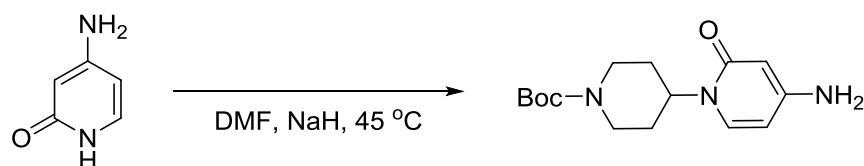
A una solución de 3-(dimetilamino)pirrolidin-2-ona (130 mg, 1,0 mmol) y 5-yodopiridin-2-amina (267 mg, 1,2 mmol) en dioxano (3 mL) se añadió (1S,2S)-N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (43 mg, 304 µmol), CuI (28,9 mg, 152 µmol) y fosfato de tri-potasio (645 mg, 3,0 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 16 horas. La mezcla se inactivó con agua (20 mL) y luego se extrajo con acetato de etilo (2×10 mL). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con EA en PE 20-70 % para dar el producto deseado (160 mg, rendimiento del 71 %) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z 221,1

$[M+H]^+$.

Se prepararon intermedios adicionales de la invención utilizando los derivados correspondientes. Los compuestos seleccionados y sus datos de caracterización correspondientes se presentan en la Tabla siguiente.

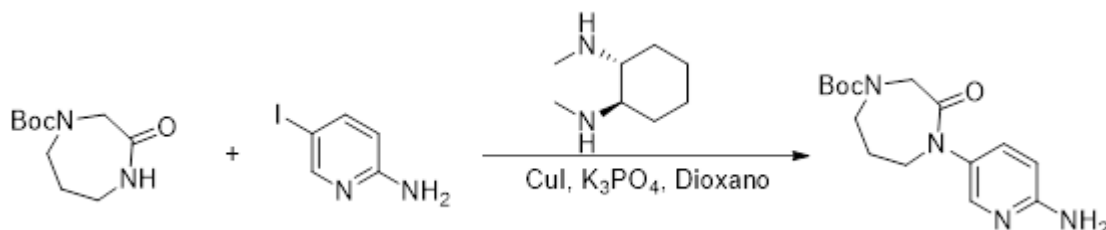
ID	Estructura	LC-MS: m/z $[M+H]^+$
Intermediario 140		235,2
Intermediario 141		235,2

Intermediario 62



A una solución de 4-amino-1H-piridin-2-ona (4,0 g, 36,3 mmol) y 4-metilsulfoniloxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (10,1 g, 36,3 mmol) en DMF (10 mL) se añadió NaH (835 mg, 34,8 mmol) a 25 °C. Luego la mezcla se agitó a 45 °C por 6 horas. La reacción se inactivó con agua (200 mL) y luego se extrajo con EA (3×100 mL). La solución orgánica se lavó con salmuera (100 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con metanol en diclorometano 0-15 % en 20 minutos para dar el producto deseado (0,4 g, rendimiento del 5 %) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z 294,2 $[M+H]^+$.

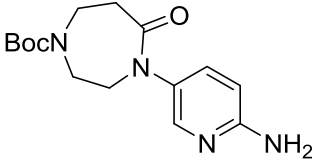
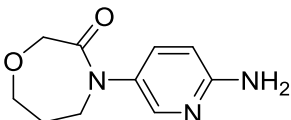
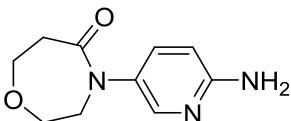
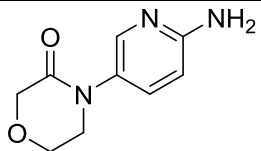
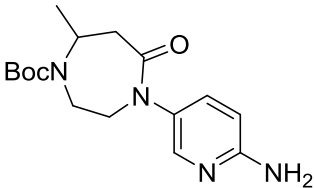
Intermediario 63

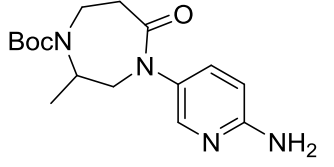
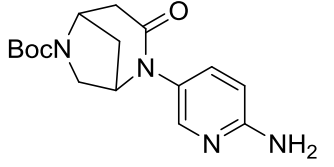
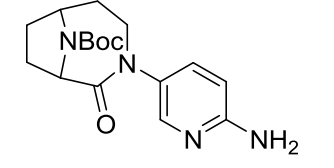
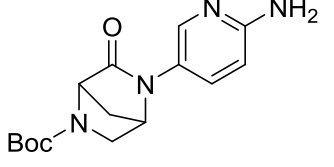


Etapas 1

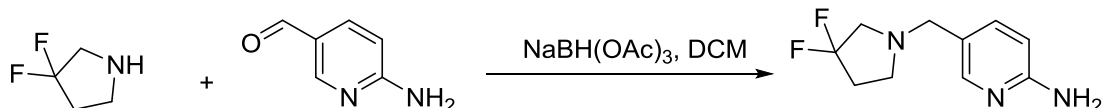
A una solución agitada de 3-oxo-1,4-diazepano-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 2,3 mmol) y 5-yodopiridin-2-amina (564 mg, 2,5 mmol) en dioxano (10 mL) se añadió (1R,2R)-N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (132 mg, 933 μ mol), fosfato de tri-potasio (1,5 g, 7,0 mmol) y CuI (28,9 mg, 152 μ mol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C bajo atmósfera de N₂ durante 5 horas. La mezcla se concentró a presión reducida para obtener el residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (columna de gel de sílice de 80 g), eluyendo con MeOH en DCM 0-5 %, para obtener el producto deseado (280 mg, rendimiento del 39 %) como sólido marrón. LC-MS: m/z 306,2 [M+H]⁺.

Se prepararon intermedios adicionales de la invención utilizando los derivados correspondientes. Los compuestos seleccionados y sus datos de caracterización correspondientes se presentan en la Tabla siguiente.

ID	Estructura	LC-MS: m/z [M+H] ⁺
Intermediario 64		307,2
Intermediario 65		208,1
Intermediario 66		208,1
Intermediario 67		194,1
Intermediario 142		321,2

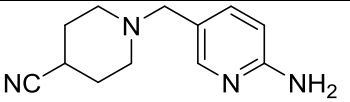
Intermediario 143		321
Intermediario 144		319,4
Intermediario 145		333,2
Intermediario 146		305,1

Intermediario 68



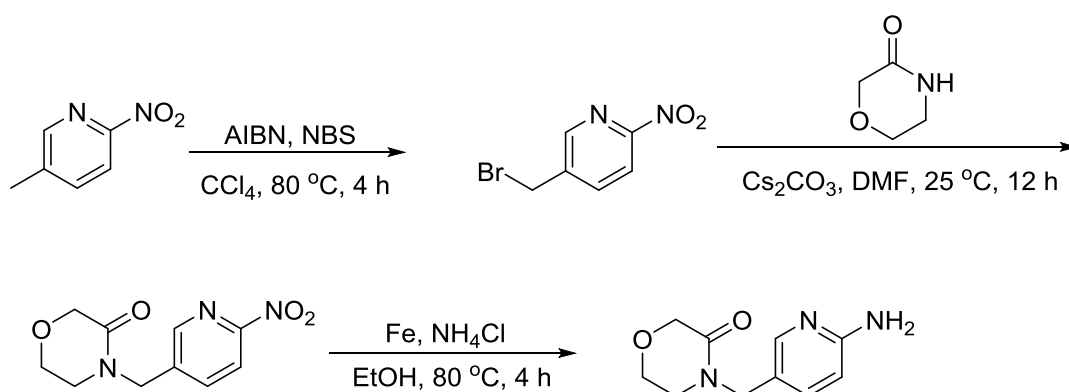
Una mezcla de 3,3-difluoropirrolidina (128,0 mg, 1,2 mmol), 3,3-difluoropirrolidina (128 mg, 1,2 mmol) y NaBH(OAc)₃ (633 mg, 3,0 mmol) en DCM (8 mL) se agitó bajo atmósfera de N₂ a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 mL) y luego se extrajo con EtOAc (2×100 mL). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y luego se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (24 g, MeOH en DCM 0-20 % en 20 minutos) para dar el producto deseado (156 mg, rendimiento del 73 %) como un aceite incoloro. LC-MS: (ESI) m/z 214,2 [M+H]⁺.

Se prepararon intermedios adicionales de la invención utilizando los derivados correspondientes. Los compuestos seleccionados y sus datos de caracterización correspondientes se presentan en la Tabla siguiente.

ID	Estructura	LC-MS: m/z [M+H] ⁺
Intermediario 69		217,1

Intermediario 70		203,1
Intermediario 71		194,1
Intermediario 72		196,1

Intermediario 73



Etapas 1

A una solución agitada de 5-metil-2-nitro-piridina (5,0 g, 36,2 mmol) se le añadieron 1-bromopirrolidina-2,5-diona (6,7 g, 38,0 mmol) y azo-di-isobutironitrilo (0,6 g, 3,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C bajo atmósfera de N₂ durante 4 horas. La mezcla se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró y se purificó para obtener el producto deseado (4,8 g, rendimiento del 61 %) como un sólido de color amarillo claro. LC-MS: m/z 216,9 [M+H]⁺.

Etapas 2

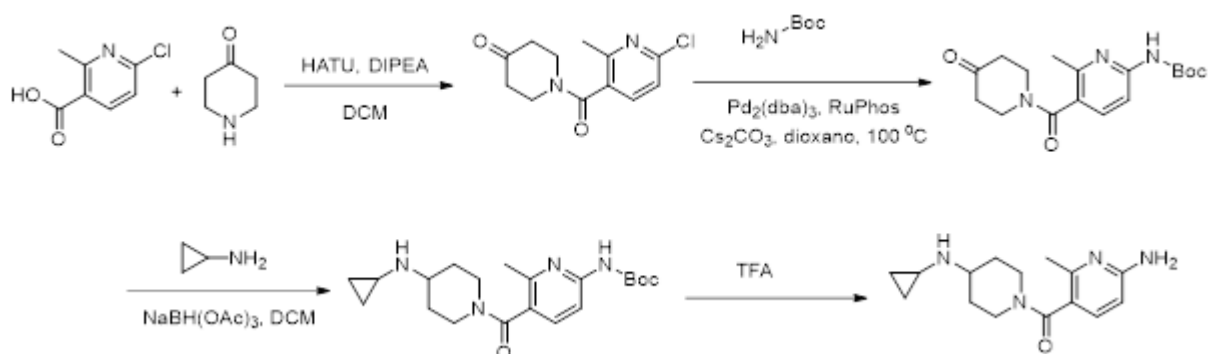
Se agitó una mezcla agitada de morfolin-3-ona (1,4 g, 13,8 mmol) y carbonato de cesio (2,2 g, 6,9 mmol) en DMF (15 mL) a 25 °C durante 12 horas. A la mezcla anterior se añadió 5-(bromometil)-2-nitro-piridina (1,0 g, 4,6 mmol) a 25 °C. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 4 horas bajo atmósfera de N₂. La mezcla se vertió en agua (100 mL) y se extrajo con diclorometano (5×200 mL). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el residuo, que se purificó para obtener el producto deseado (100 mg, rendimiento del

7 %) como un sólido blanco. LC-MS: m/z 238 [M+H]⁺.

Etapas 3

A una solución agitada de 4-[(6-nitro-3-piridil)metil]morfolin-3-ona (40,0 mg, 168 µmol) en etanol (2 mL) se añadió NH₄Cl (100 mg, 2,0 mmol) y polvo de hierro (37,6 mg, 674 µmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C bajo atmósfera de N₂ durante 12 horas. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto deseado (23,0 mg, rendimiento del 65 %) como un sólido de color amarillo claro, que se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: m/z 208 [M+H]⁺.

Intermediario 74



Etapas 1

Una mezcla de ácido 6-cloro-2-metil-piridin-3-carboxílico (2,0 g, 11,6 mmol), piperidin-4-ona (1,4 g, 13,9 mmol), N-etil-N-isopropil-propan-2-amina (3,8 g, 29,1 mmol) y HATU (5,3 g, 14,0 mmol) en DCM (25 mL) se agitó bajo atmósfera de N₂ a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (100 mL) y luego se extrajo con DCM (2×100 mL). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y luego se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (40 g, EtOAc en PE 0-100 % en 20 minutos) para dar el producto deseado (3,5 g, rendimiento del 95 %) como un aceite amarillo. LC-MS: m/z 253,1 [M+H]⁺.

Etapas 2

Una mezcla de 1-(6-cloro-2-metil-piridin-3-carbonil)piperidin-4-ona (760 mg, 3,0 mmol), carbamato de terc-butilo (421 mg, 3,6 mmol), Pd₂(dba)₃ (137 mg, 149 µmol), RuPhos (137 mg, 294 µmol) y Cs₂CO₃ (1,5 g, 4,6 mmol) en dioxano (10 mL) se agitó bajo

atmósfera de N₂ a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 mL) y luego se extrajo con EtOAc (2×100 mL). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y luego se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (12 g, EtOAc en PE 0-100 % en 10 minutos) para dar el producto deseado (430 mg, rendimiento del 36 %) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z 334,1 [M+H]⁺.

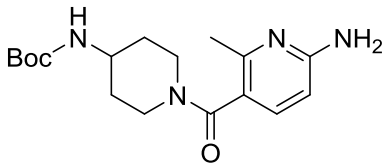
Etapas 3

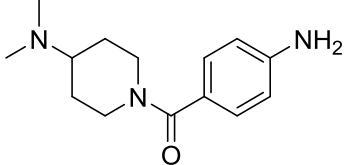
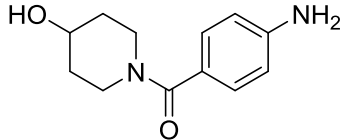
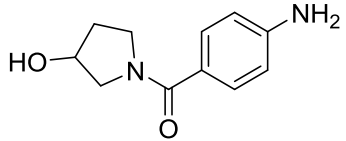
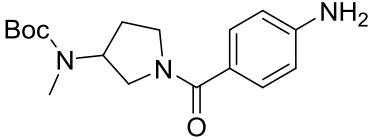
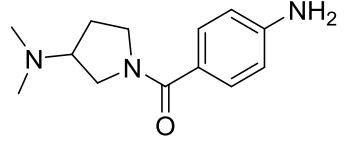
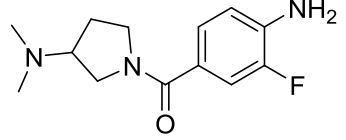
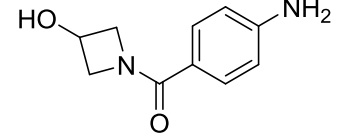
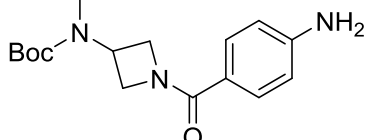
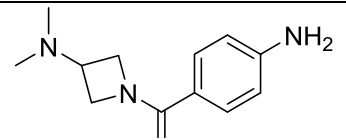
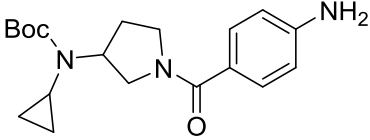
Una mezcla de N-[6-metil-5-(4-oxopiperidin-1-carbonil)-2-piridil]carbamato de terc-butilo (1,9 g, 5,9 mmol), ciclopropanamina (681 mg, 11,9 mmol) y NaBH(OAc)₃ (3,8 g, 17,9 mmol) en DCM (100 mL) se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (200 mL) y luego se extrajo con DCM (3×150 mL). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y luego se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (40 g, EtOAc en PE 0-100 % en 25 minutos) hasta el producto deseado (1,3 g, rendimiento del 30 %) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z 375,1 [M+H]⁺.

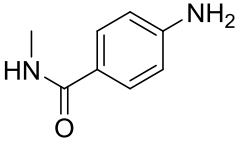
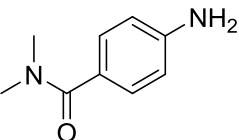
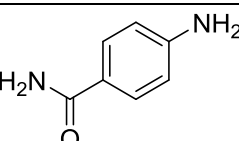
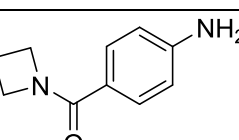
Etapas 4

Una mezcla de N-[5-[4-(ciclopropilamino)piperidin-1-carbonil]-6-metil-2-piridil]carbamato de terc-butilo (1,3 g, 3,4 mmol) en TFA (6 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadió K₂CO₃ anhidro y luego se filtró. El filtrado se concentró para dar el producto deseado (750 mg, rendimiento del 80 %) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z 275,1 [M+H]⁺.

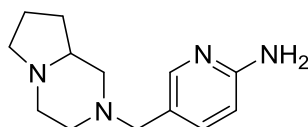
El intermedio adicional de la invención se preparó usando el derivado correspondiente. El compuesto seleccionado y sus datos de caracterización correspondientes se presentan en la Tabla siguiente.

ID	Estructura	LC-MS: m/z [M+H] ⁺
Intermediario 75		335,2

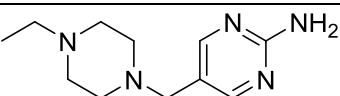
Intermediario 147		248,1
Intermediario 148		221,3
Intermediario 149		207,1
Intermediario 150		320,2
Intermediario 151		234,2
Intermediario 152		252,1
Intermediario 153		193,0
Intermediario 154		306,2
Intermediario 155		220,1
Intermediario 156		346,2

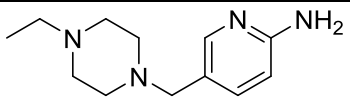
Intermediario 157		151,0
Intermediario 158		165,0
Intermediario 159		137,0
Intermediario 160		177,0

Intermediario 76

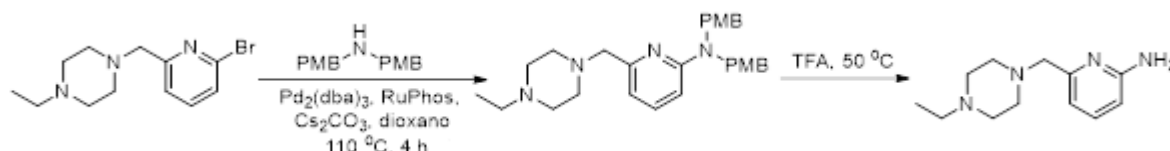


A una suspensión de 1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidropirrol[1,2-a]pirazina (2,0 g, 15,8 mmol) oxalato en DCM/MeCN (5/1) se añadió Na_2CO_3 anhidro (4,6 g, 43,3 mmol). Luego, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo y 6-aminopiridin-3-carbaldehído (1,3 g, 10,6 mmol) se disolvieron en DCM (20 mL). A continuación, se añadió a la mezcla de reacción tri-acetoxiborohidruro de sodio (6,0 g, 28,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se inactivó con 10 mL de MeOH. Luego, la mezcla se diluyó con EtOAc (200 mL). Luego, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (40 g de columna de gel de sílice, MeOH (5 % NH_4OH) en DCM 0-20 %) para proporcionar el producto deseado (720 mg, rendimiento del 19 %). LC-MS: m/z 233,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ID	Estructura	LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
Intermediario 77		222,2

Intermediario 78		221,2
------------------	--	-------

Intermediario 79



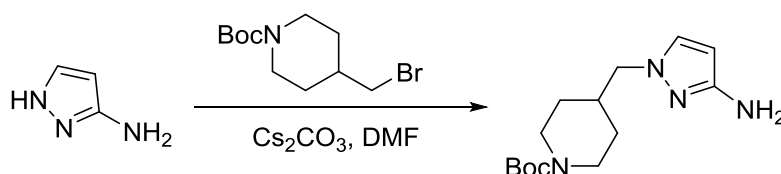
Etapla 1

Una mezcla de 1-((6-bromopiridin-2-il)metil)-4-etilpiperazina (300 mg, 1,1 mmol), bis(4-metoxibencil)amina (327 mg, 1,3 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (302 mg, 0,3 mmol), RuPhos (306 mg, 0,7 mmol) y Cs_2CO_3 (718 mg, 2,2 mmol) en dioxano (10 mL) se agitó bajo protección de N_2 durante 4 h a 110 °C. Se añadió EtOAc (80 mL) a esta mezcla y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar el residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (columna de gel de sílice de 4 g, MeOH en DCM 0-10 %) para proporcionar el producto deseado (409 mg, rendimiento del 84 %) como un sólido de color amarillo claro. LC-MS: (ESI) m/z 461,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapla 2

Una mezcla de 6-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-N,N-bis[(4-metoxifenil)metil]piridin-2-amina (130 mg, 282 μmol) en ácido 2,2,2-trifluoroacético (2 mL) se agitó a 50 °C durante 5 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo alcohol metílico con diclorometano 0-10 % para dar el producto deseado (50,0 mg, rendimiento del 80 %) como un sólido en blanco. LC-MS: (ESI) m/z 221 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

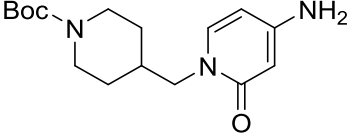
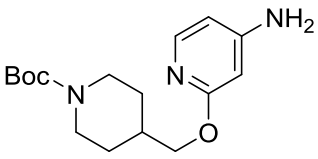
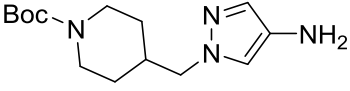
Intermediario 80



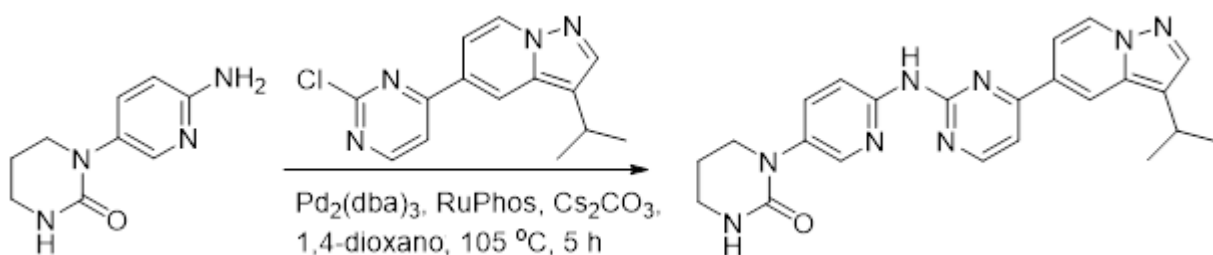
A una solución de 1H-pirazol-3-amina (1,0 g, 12,0 mmol) y 4-(bromometil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,3 g, 12,0 mmol) en DMF (10 mL) se añadió carbonato de

cesio (11,7 g, 36,1 mmol) a 25 °C. Luego la mezcla se agitó a 25 °C por 3 horas. La fase orgánica se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con metanol en diclorometano 0-15 % en 20 minutos para dar el producto deseado (1,2 g, rendimiento del 35 %) como un sólido marrón. LC-MS: m/z 281,2 [M+H]⁺.

Se prepararon intermedios adicionales de la invención utilizando los derivados correspondientes. Los compuestos seleccionados y sus datos de caracterización correspondientes se presentan en la Tabla siguiente.

ID	estructura	LC-MS: m/z [M+H] ⁺
Intermediario 81		308,2
Intermediario 82		308,2
Intermediario 83		281,2

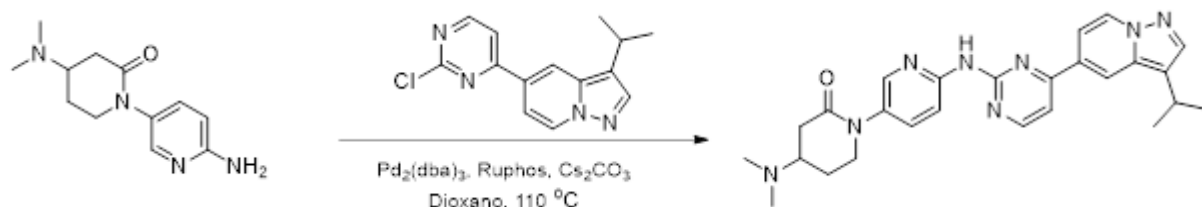
Ejemplo sintético 1



A una solución agitada de 1-(6-amino-3-piridil)hexahidropirimidin-2-ona (38,1 mg, 198 µmol) y 5-(2-cloropirimidin-4-il)-3-isopropil-pirazolo[1,5-a]piridina (45,0 mg, 165 µmol) en 1,4-dioxano anhidro (2 mL) se añadió Pd₂(dba)₃ (15,1 mg, 16,5 µmol), RuPhos (7,7 mg, 16,5 µmol) y carbonato de cesio (161 mg, 494 µmol) a 25 °C bajo N₂. La mezcla resultante se agitó a 105 °C durante 6 h. La reacción se enfrió a 25 °C. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto deseado (8,7 mg, rendimiento del 12 %) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z 429,2 [M+H]⁺.

IC₅₀ de CDK4: A; IC₅₀ de CDK6: B; IC₅₀ de CDK2: C.

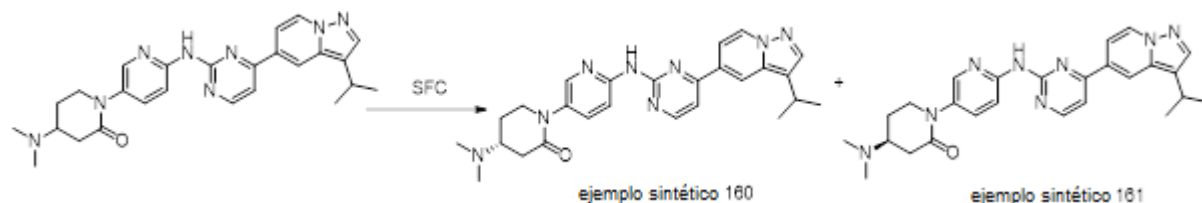
Ejemplo sintético 16



A una mezcla de 1-(6-amino-3-piridil)-4-(dimetilamino)piperidin-2-ona (30 mg, 128 μ mol) y 5-(2-cloropirimidin-4-il)-3-isopropil-pirazolo[1,5-a]piridina (38,4 mg, 140,8 μ mol) en dioxano (5 mL) se añadió carbonato de cesio (125,1 mg, 384,1 μ mol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (11,7 mg, 12,8 μ mol) y RuPhos (11,9 mg, 25,6 μ mol). La mezcla resultante se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a 110 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se extrajo con EA (20 mL). La fase orgánica se lavó con agua (3×20 mL), salmuera (3×20 mL) y se secó sobre Na₂SO₄. La mezcla se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (DCM/MeOH = 10:1) para proporcionar el producto deseado (23,8 mg, rendimiento del 39 %) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z 471,2 [M+H]⁺.

IC₅₀ de CDK4: A; IC₅₀ de CDK6: A; IC₅₀ de CDK2: B.

Ejemplos sintéticos 160 y 161

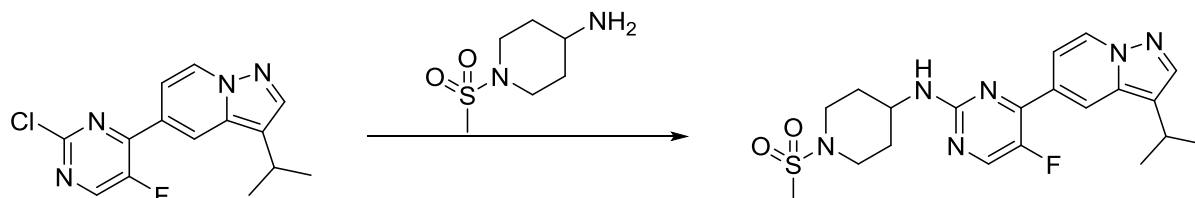


N-[5-[4-(dimetilamino)-1-piperidil]-2-piridil]-4-(3-isopropilpirazolo[1,5-a]piridin-5-il)pirimidin-2-amina (210 mg, 459,9 μ mol) se separó quiralmente por SFC con fase móvil (Hexano/EtOH/DEA=60/40/0,1) (longitud de onda: UV 214 nm, Columna: CHIRALCEL OD-H 5,0 cm I.D. × 25 cm L, Velocidad de flujo: 60 mL/min) para dar el ejemplo sintético 160 (44,2 mg, rendimiento del 21 %) como un sólido amarillo (LC-MS: m/z 471,2 [M+H]⁺. valor ee >99 %) y el ejemplo sintético 161 (41,0 mg, rendimiento del 19 %) como un sólido amarillo (LC-MS: m/z 471,2 [M+H]⁺. valor ee 97 %).

Ejemplo sintético 160, IC₅₀ de CDK4: A; IC₅₀ de CDK6: B; IC₅₀ de CDK2: B.

Ejemplo sintético 161, IC₅₀ de CDK4: A; IC₅₀ de CDK6: A; IC₅₀ de CDK2: A.

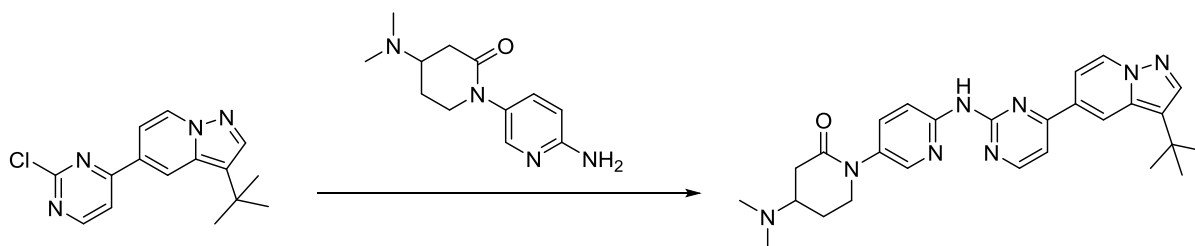
Ejemplo sintético 10



A una solución de 1-metilsulfonilpiperidin-4-amina (20,2 mg, 113,5 μ mol) y 5-(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)-3-isopropil-pirazolo[1,5-a]piridina (30 mg, 103,2 μ mol) en dioxano anhidro (8 mL) se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (9,45 mg, 10,3 μ mol), diciclohexil-[2-(2,6-diisopropoxifenil)fenil]fosfano (9,6 mg, 20,6 μ mol) y carbonato de cesio (100,8 mg, 309,5 μ mol) bajo atmósfera de N₂. Luego la mezcla de reacción se agitó a 110 °C por 5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar el producto deseado (9 mg, rendimiento del 20 %) como un sólido de color amarillo pálido. LC-MS: m/z 433,2 [M+H]⁺.

IC₅₀ de CDK4: B; IC₅₀ de CDK6: C; IC₅₀ de CDK2: B.

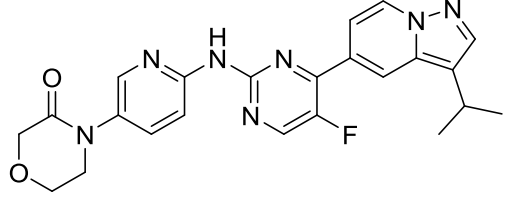
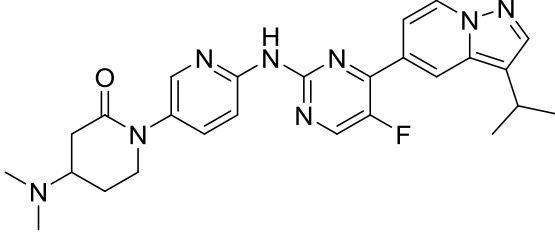
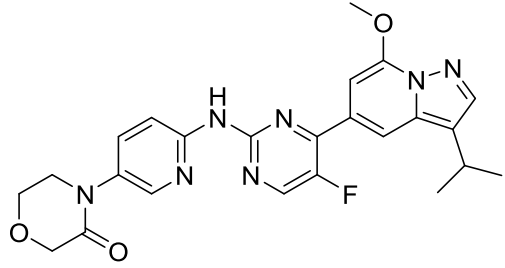
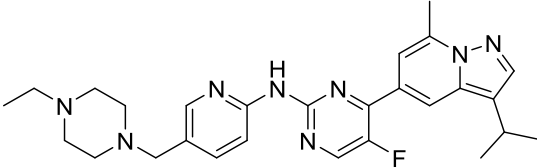
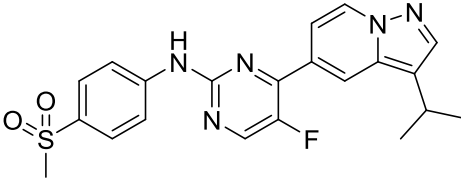
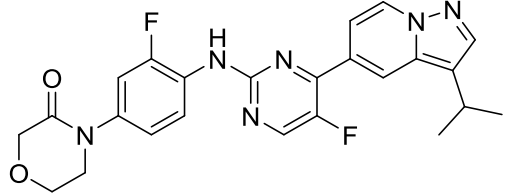
Ejemplo sintético 175



A una solución de 3-terc-butil-5-(2-cloropirimidin-4-il)pirazolo[1,5-a]piridina (40 mg, 139,4 μ mol) y 1-(6-amino-3-piridil)-4-(dimetilamino)piperidin-2-ona (32,6 mg, 139,4 μ mol) en dioxano anhidro (8 mL) se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (12,7 mg, 13,95 μ mol), RuPhos (13 mg, 27,9 μ mol) y carbonato de cesio (136,3 mg, 418,4 μ mol) bajo atmósfera de N₂. Luego, la mezcla de reacción se agitó a 110 °C bajo atmósfera de N₂ durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (40 g de columna de gel de sílice, MeOH con DCM 0-10 %) para proporcionar el producto

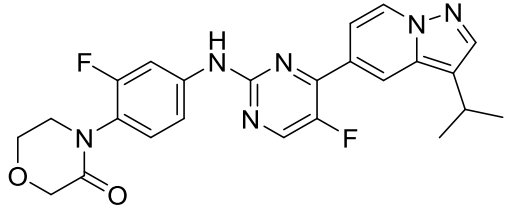
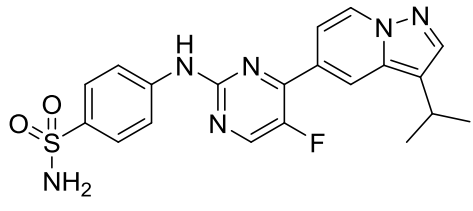
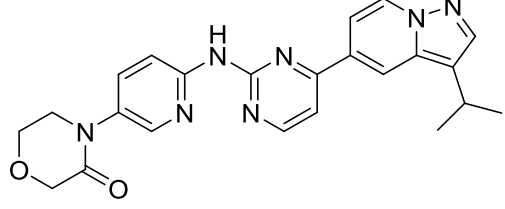
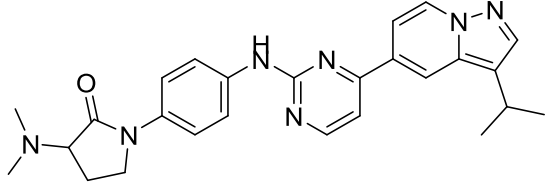
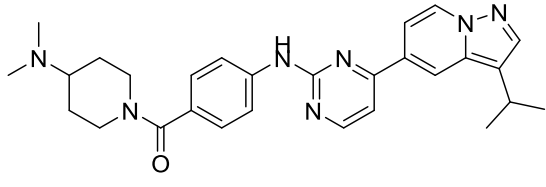
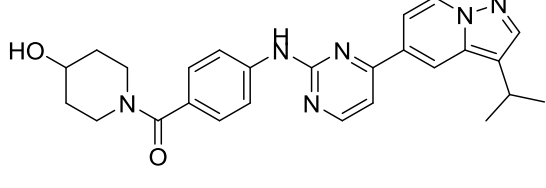
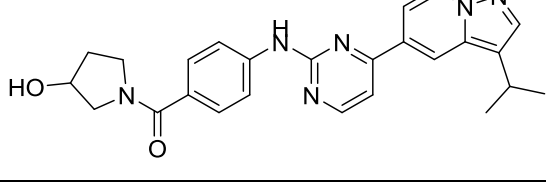
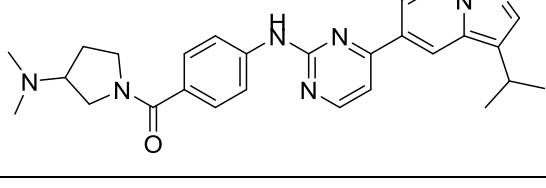
deseado (25 mg, rendimiento del 37 %) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z 485,3 [M+H]⁺.

IC₅₀ de CDK4: A; IC₅₀ de CDK6: A; IC₅₀ de CDK2: A.

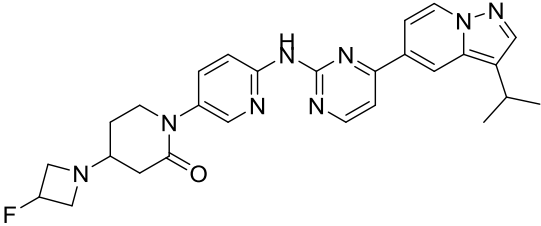
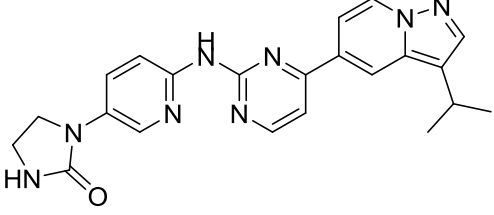
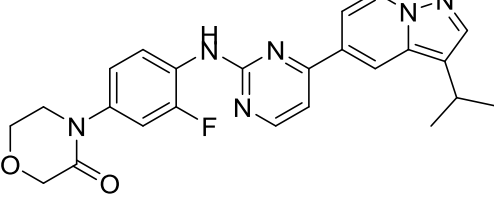
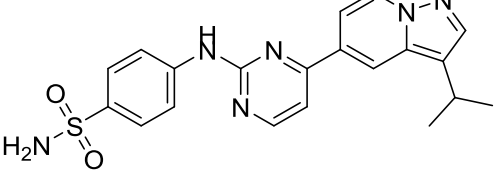
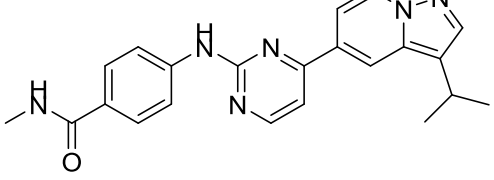
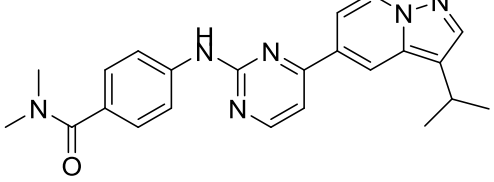
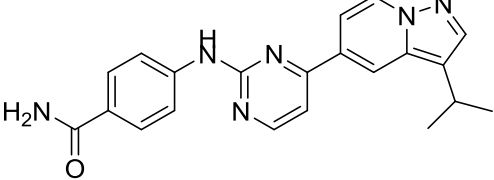
Ejemplo sintético	Estructura	LC-MS: m/z [M+H] ⁺	IC ₅₀ de CDK4	IC ₅₀ de CDK6	IC ₅₀ de CDK2
2		448,3	A	B	A
3		489,3	A	B	B
4		448,2	B		C
5		489,3	B	C	
6		426,1	C		B
7		465,2	A	B	A

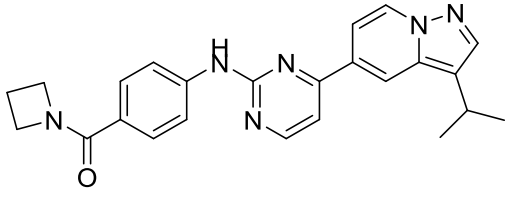
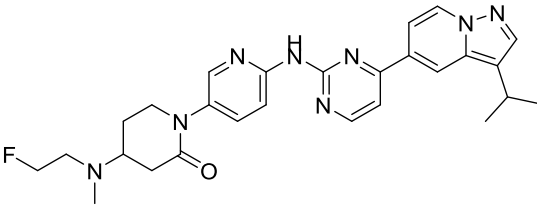
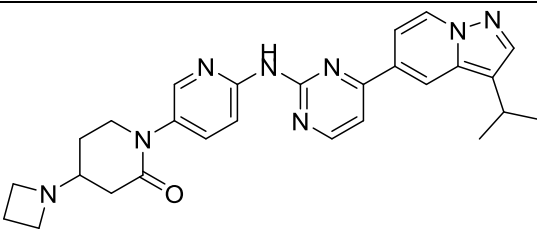
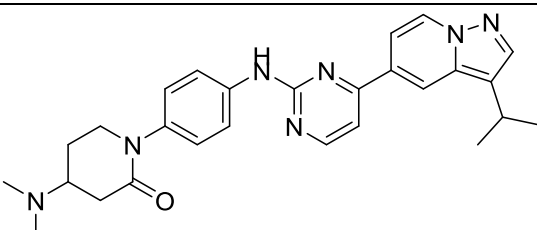
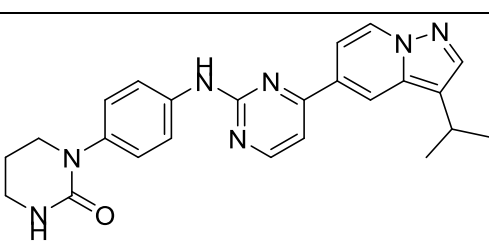
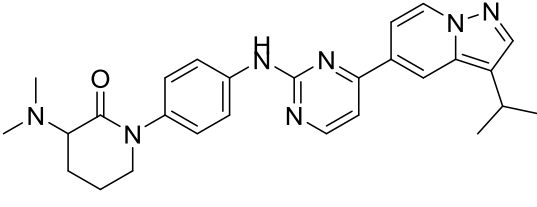
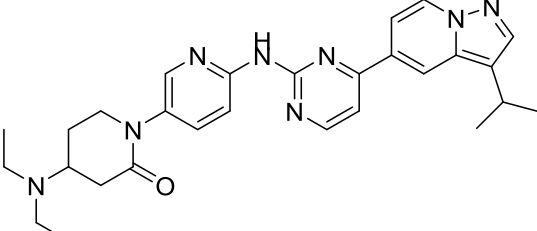
8		487,2	B	C	D
9		475,3	A	B	C
11		529,3	B	B	C
12		474,1	B		C
13		434,2	B	B	
14		489,2	B		B
15		462,1	B	C	C
17		488,1	B	C	

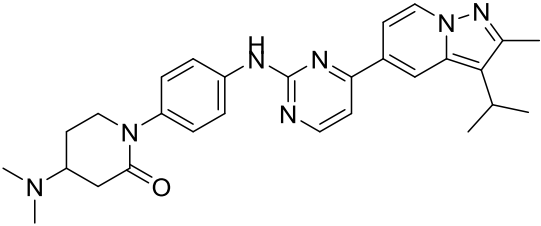
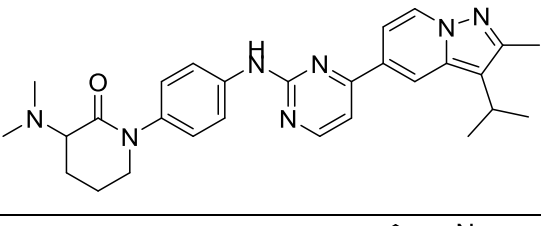
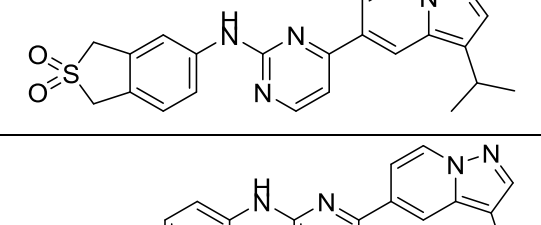
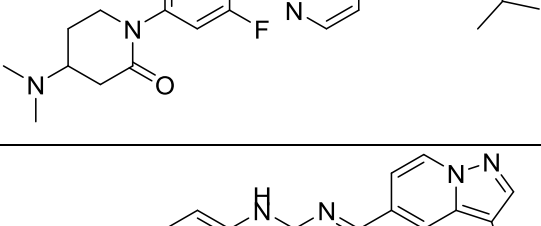
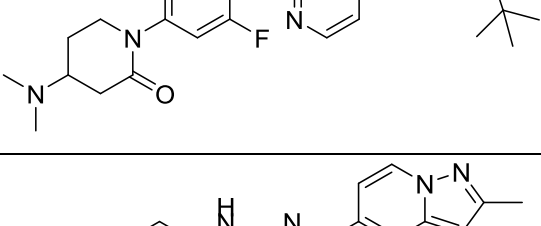
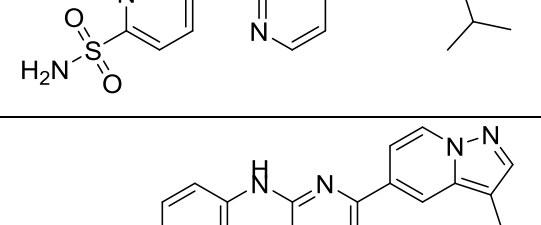
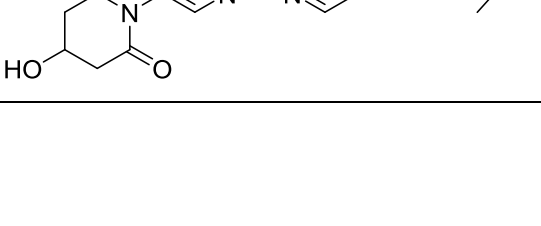
18		490,2	B	C	
19		473,3	B	C	
20		511,2	C	D	
21		482,3	A		A
22		475,3	A	B	
23		515,2	B	B	
24		475,2	C	D	
25		447,2	A	B	A

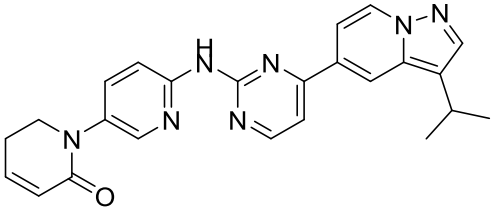
26		465,7	A	B	A
27		427,1	B	C	A
28		430,2	A	B	A
144		456,2	A		A
148		484,2	A		A
149		457,2	B		A
150		443,2	A		A
151		470,3	A		A

152		488,3	B		B
153		429,2	A		A
154		456,2	A		A
156		471,3	B	C	B
157		471,3	A	B	C
158		537,2	A	B	B
159		551,2	A	B	B

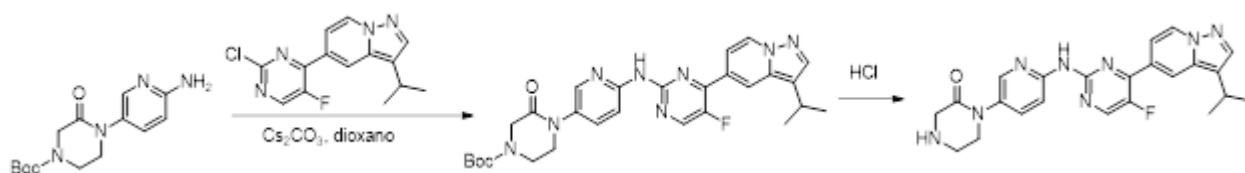
162		501,2	A	B	B
163		415,1	A	B	B
164		447,2	A	B	A
165		409,1	B	C	A
166		387,1	A	B	A
167		401,2	A	B	A
168		373,2	A	B	A

169		413,2	A	B	A
170		503,6	A		B
171		483,5	A	B	A
172		470,3	A	A	A
173		428,2	A	A	B
174		470,3	A		C
176		499,3	A	B	B

177		484,2	A	A	A
178		484,2	A		C
179		420,1	A	A	A
180		488,4	A		A
181		502,2	A		A
182		424,5	B		A
183		444,5	B	B	B

184		426,2	A	B	B
-----	---	-------	---	---	---

Ejemplo sintético 29



Etapla 1

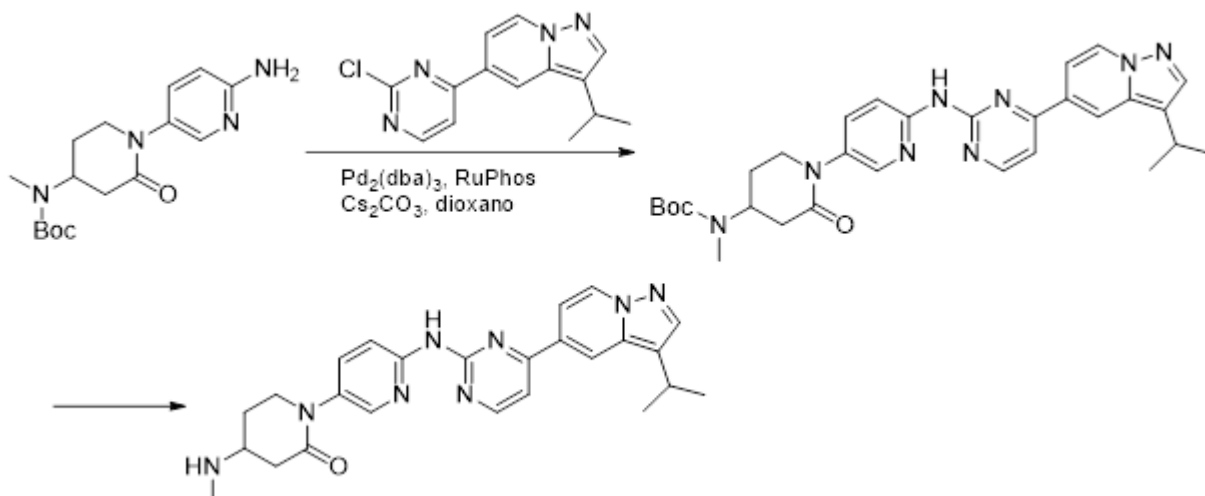
A una solución de 5-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-3-isopropil-pirazolo[1,5-a]piridina (150 mg, 515 μ mol) y 4-(6-amino-3-piridil)-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (196 mg, 670 μ mol) en dioxano (20 mL) se añadió tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (47,2 mg, 51,6 μ mol), RuPhos (24,0 mg) y carbonato de cesio (336 mg, 1,0 mmol) a 25 °C. Luego la mezcla se agitó a 110 °C por 2 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con MeOH en DCM 0-15 % en 20 minutos para dar el producto deseado (240 mg, rendimiento del 85 %) como un sólido de color amarillo claro. LC-MS: m/z 547,2 [M+H]⁺.

Etapla 2

A una solución de 4-[6-[[5-fluoro-4-(3-isopropilpirazolo[1,5-a]piridin-5-il)pirimidin-2-il]amino]-3-piridil]-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (240 mg, 439 μ mol) en DCM (2 mL) se añadió HCl (2 mL, 2 N en EA) a 25 °C. Luego la mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla se filtró y el residuo se lavó con Et₂O (10 mL) para obtener el producto deseado (190 mg, rendimiento del 96 %) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z 447,2 [M+H]⁺.

IC₅₀ de CDK4: A; IC₅₀ de CDK6: B; IC₅₀ de CDK2: B.

Ejemplo sintético 204



Etapa 1

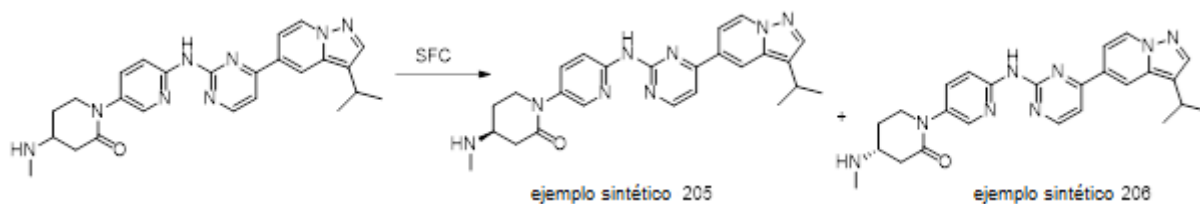
A una solución de N-[1-(6-amino-3-piridil)-2-oxo-4-piperidil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (399,4 mg, 1,2 mmol) en dioxano (30 mL) se añadió 5-(2-cloropirimidin-4-il)-3-isopropil-pirazolo[1,5-a]piridina (340 mg, 1,2 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (114,1 mg, 124,6 μ mol), RuPhos (116,3 mg, 249,3 μ mol) y carbonato de cesio (812,3 mg, 2,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 16 horas en un tubo sellado de 15 mL. La mezcla se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (12 g de gel de sílice, MeOH en DCM 0-10 %) para proporcionar el producto deseado (544 mg, rendimiento del 78 %) como un aceite amarillo. LC-MS: m/z 557,3 [M+H]⁺.

Etapa 2

A una solución de N-[1-[6-[[4-(3-isopropilpirazolo[1,5-a]piridin-5-il)]pirimidin-2-il]amino]-3-piridil]-2-oxo-4-piperidil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (544 mg, 977,2 μ mol) en DCM (10 mL) se añadió solución de cloruro de hidrógeno (2,0 M en acetato de etilo) (5 mL) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C por 2 horas. La mezcla se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado (430 mg, rendimiento del 96 %) como un sólido de color amarillo. LC-MS: m/z 457,3 [M+H]⁺.

IC₅₀ de CDK4: A; IC₅₀ de CDK6: A; IC₅₀ de CDK2: A.

Ejemplos sintéticos 205 y 206



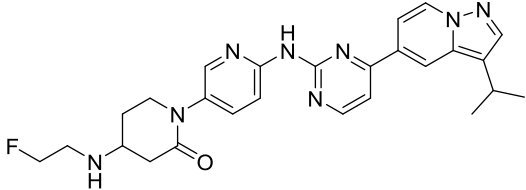
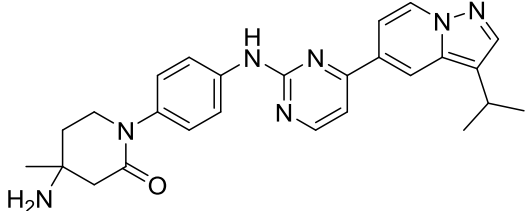
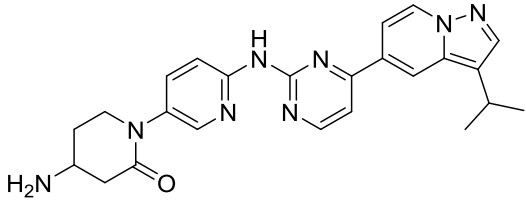
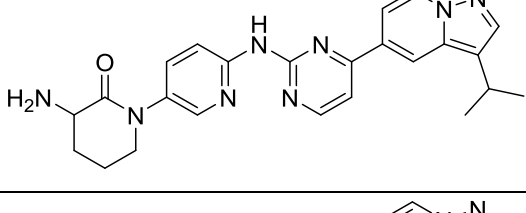
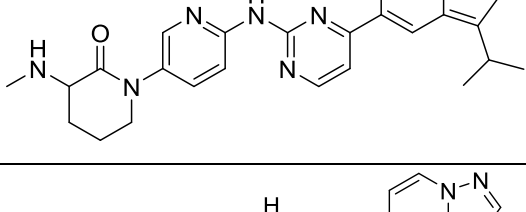
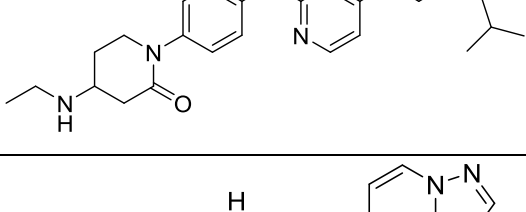
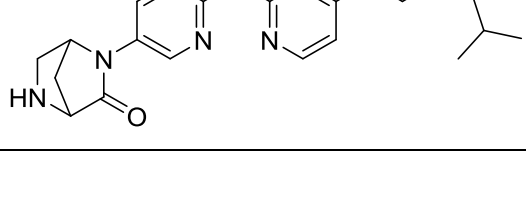
1-[6-[[4-(3-isopropilpirazolo[1,5-a]piridin-5-il)pirimidin-2-il]amino]-3-piridil]-4-(metilamino)piperidin-2-ona (380 mg, 832 μmol) se separó quiralmente por columna ID con fase móvil (MeOH/ACN/DEA=50/50/0,1) (longitud de onda: UV 214 nm, Columna: CHIRALPAK ID-H 25 cm L 5,0 cm I.D., 10 μM , Velocidad de flujo: 60 g/min) para dar el ejemplo sintético 205 (132 mg, rendimiento del 34 %) como un sólido blanco (LC-MS: m/z 457,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. valor ee: >98 %) y el ejemplo sintético 206 (120 mg, rendimiento del 31 %) como un sólido blanco (LC-MS: m/z 457,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Valor ee: >98 %).

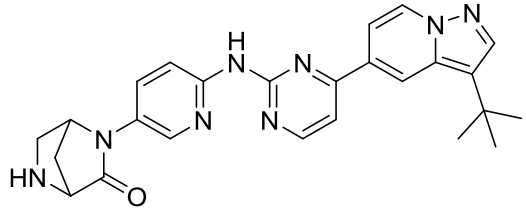
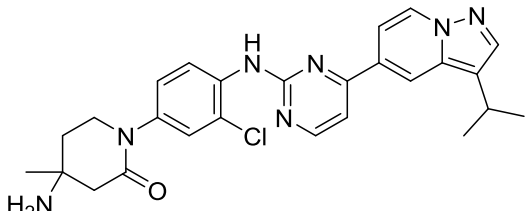
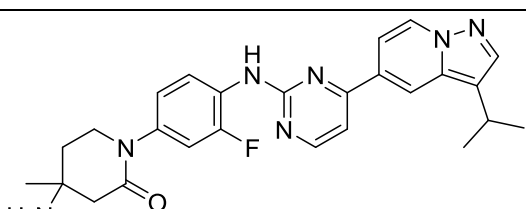
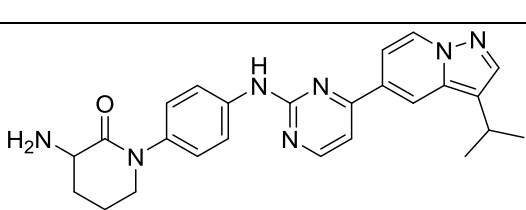
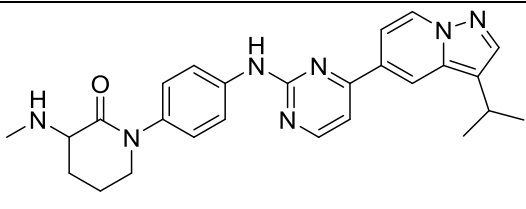
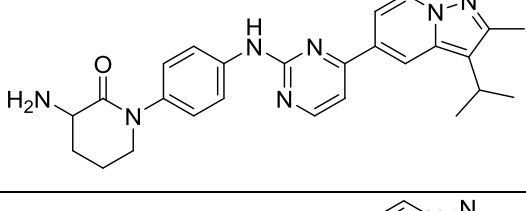
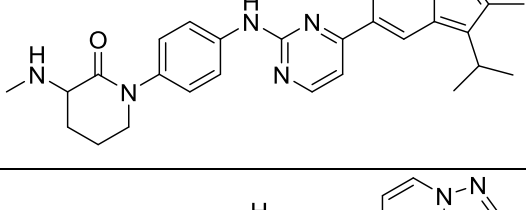
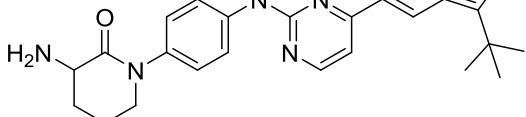
Ejemplo sintético 205, IC_{50} de CDK4: A; IC_{50} de CDK6: A; IC_{50} de CDK2: A.

Ejemplo sintético 206, IC_{50} de CDK4: A; IC_{50} de CDK2: A.

Ejemplo sintético	Estructura	LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$	IC_{50} de CDK4	IC_{50} de CDK6	IC_{50} de CDK2
30		443,7	A	B	B
31		443,2	A	B	B
32		417,2	B		D

33		461,2	A	B	B
34		461,2	A	B	B
35		451,3 [M+Na] ⁺	A	B	A
36		417,2	B		B
37		429,2	A	B	A
38		454,2	B		D
185		457,5	A		B

201		489,2	A		A
202		456,2	A	A	A
203		443,2	A	B	A
207		443,2	A	A	B
208		457,5	A		C
209		471,3	A		A
210		441,2	A		B

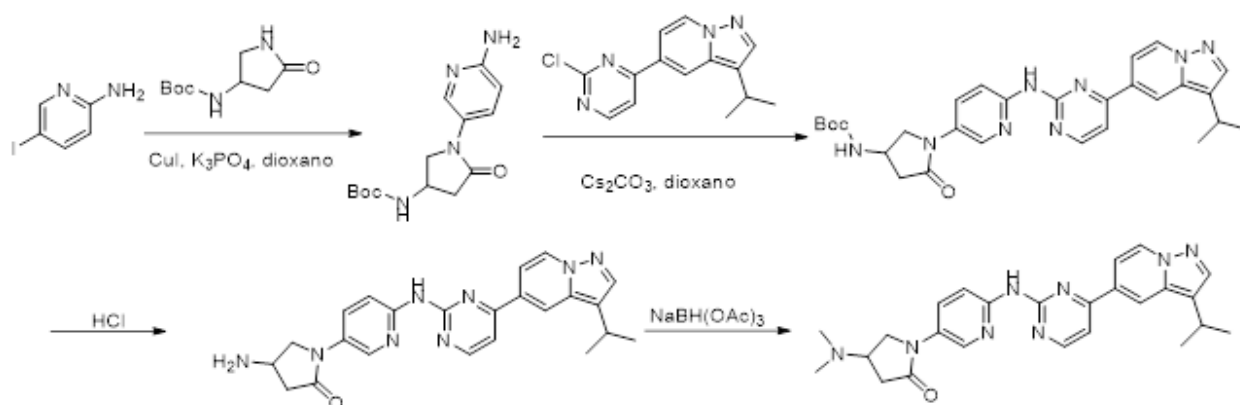
211		455,2	A		A
212		490,2	A		A
213		474,1	A	B	A
214		442,2	A	A	A
215		456,3	A	A	A
216		456,3	A		B
217		470,3	A	A	B
218		456,2	A	A	A

219		471,3	A		A
220		457,2	A		B
221		471,3	A		D
222		472,2	B		B
223		460,5	A		B
224		446,2	A	B	A
225		460,2	A	B	A

226		428,5	A	A	A
227		429,5	A		A
228		446,2	A		A
229		464,1	A		A
230		488,3	A		A
231		474,6	A		B
232		474,6	A		A

233		488,3	A		A
-----	--	-------	---	--	---

Ejemplo sintético 39



Etapas 1

A una solución de 5-yodopiridin-2-amina (100 mg, 454 μmol) y N-(5-oxopirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo (91,1 mg, 454 μmol) en dioxano (5 mL) se añadió CuI (8,6 mg, 45,4 μmol), fosfato tripotásico (289 mg, 1,3 mmol) y (1R,2R)-N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (12,9 mg, 90,9 μmol) bajo atmósfera de N_2 . La reacción se agitó a 110 °C durante 8 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con MeOH en DCM 0-35 %) para proporcionar el producto deseado (90,0 mg, rendimiento del 67 %) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z 292,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas 2

A una solución de N-[1-(6-amino-3-piridil)-5-oxo-pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (90,0 mg, 307 μmol) y 5-(2-cloropirimidin-4-il)-3-isopropil-pirazolo[1,5-a]piridina (83,9 mg, 307 μmol) en dioxano (2 mL) se añadió carbonato de cesio (300 mg, 923 μmol), diciclohexil-[2-(2,6-diisopropoxyphenyl)fenil]fosfano (28,7 mg, 61,5 μmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (28,1 mg, 30,7 μmol) bajo atmósfera de N_2 . La reacción se agitó a 110 °C durante 8 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna

ultrarrápida eluyendo con MeOH en DCM 0-10 % para proporcionar el producto deseado (90,0 mg, rendimiento del 55 %) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z 529,3 [M+H]⁺.

Etapas 3

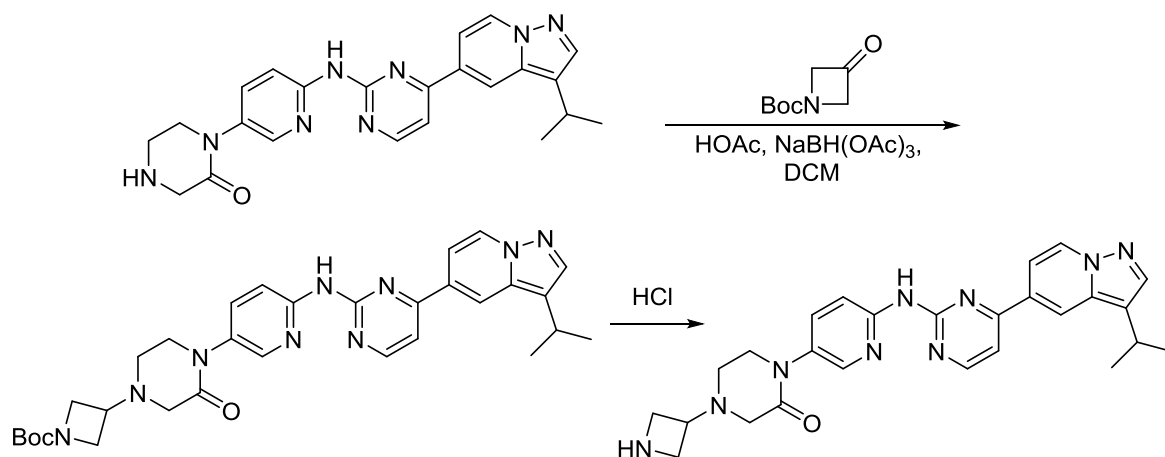
A una solución de N-[1-[6-[[4-(3-isopropilpirazolo[1,5-a]piridin-5-il)pirimidin-2-il]amino]-3-piridil]-5-oxo-pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (90,0 mg, 170 µmol) en DCM (10 mL) se añadió HCl (4 N, 0,1 mL) en EA. La reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con MeOH en DCM 0-10 % para proporcionar el producto deseado (70,0 mg, rendimiento del 95 %) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z 429,2 [M+H]⁺.

Etapas 4

La solución de 4-amino-1-[6-[[4-(3-isopropilpirazolo[1,5-a]piridin-5-il)pirimidin-2-il]amino]-3-piridil]pirrolidin-2-ona (50,0 mg, 116 µmol) y formaldehído (14,0 mg, 466 µmol) en DCM (5 mL) se agitó a 25 °C durante 0,5 h. Luego se añadió NaBH(OAc)₃ (74,1 mg, 350 µmol) a la solución anterior. La mezcla se agitó a 25 °C durante 8 h. La reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto deseado (15,9 mg, rendimiento del 29 %) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z 457,2 [M+H]⁺.

IC₅₀ de CDK4: A; IC₅₀ de CDK6: B; IC₅₀ de CDK2: B.

Ejemplo sintético 40



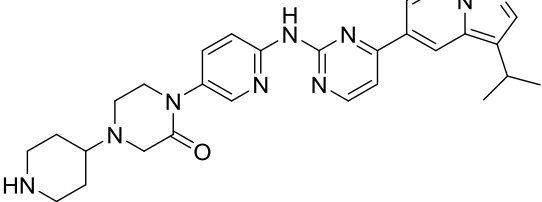
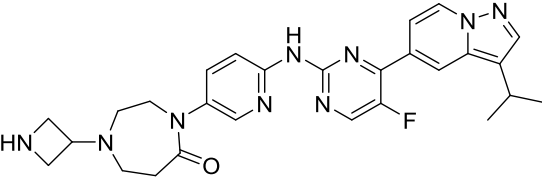
Etapa 1

A una solución de 1-[6-[[4-(3-isopropilpirazolo[1,5-a]piridin-5-il)pirimidin-2-il]amino]-3-piridil]piperazin-2-ona (80 mg, 186 μ mol) y 3-oxoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (63,9 mg, 373 μ mol) en DCM (10 mL) se añadió triacetoxibranuida de sodio (118 mg, 560 μ mol) y ácido acético (16,8 mg, 280 μ mol). La mezcla de reacción se agitó a 15 °C por 12 h. La mezcla de reacción se lavó con H₂O (5 mL) y salmuera (5 mL). La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (columna de gel de sílice de 12 g, MeOH en DCM 0-10 %) para proporcionar el producto deseado (72,0 mg, rendimiento del 66 %) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z 584,3 [M+H]⁺.

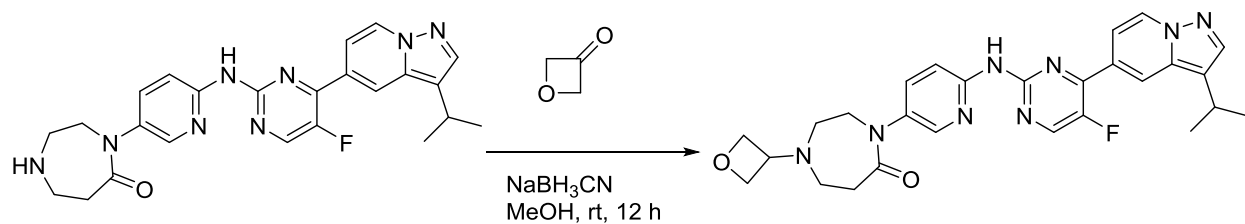
Etapa 2

Una solución de 3-[4-[6-[[4-(3-isopropilpirazolo[1,5-a]piridin-5-il)pirimidin-2-il]amino]-3-piridil]-3-oxo-piperazin-1-il]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (70,0 mg, 119 μ mol) en HCl/1,4-dioxano (1 N, 10 mL) se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (columna de gel de sílice de 20 g, MeOH en DCM 0-10 %) para proporcionar el producto deseado (12,5 mg, rendimiento del 21 %) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z 484,2 [M+H]⁺.

IC₅₀ de CDK4: A; IC₅₀ de CDK6: B; IC₅₀ de CDK2: B.

Ejemplo sintético	Estructura	LC-MS: m/z [M+H] ⁺	IC ₅₀ de CDK4	IC ₅₀ de CDK6	IC ₅₀ de CDK2
41		512,3	A	B	B
42		516,3	A	B	B

Ejemplo sintético 43



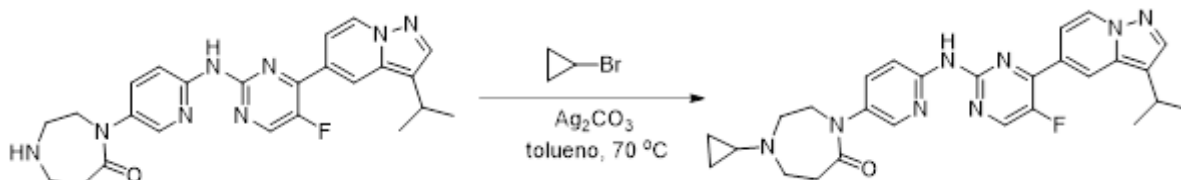
Una solución de 4-[6-[[5-fluoro-4-(3-isopropilpirazolo[1,5-a]piridin-5-il)pirimidin-2-il]amino]-3-piridil]-1,4-diazepan-5-ona (40,0 mg, 86,8 μmol), oxetan-3-ona (9,0 mg, 124 μmol) y NaBH_3CN (20,0 mg, 300 μmol) en metanol (8 mL) se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto deseado (12,3 mg, rendimiento del 27 %) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z 517,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

IC_{50} de CDK4: A; IC_{50} de CDK6: B; IC_{50} de CDK2: B.

Ejemplo sintético	Estructura	LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$	IC_{50} de CDK4	IC_{50} de CDK6	IC_{50} de CDK2
44		490,3	A	B	C
45		490,3	A	B	A
46		475,2	A	B	B
47		489,2	A	B	B

48		475,2	A	B	B
234		485,2	A	B	B
235		457,3	A	B	B

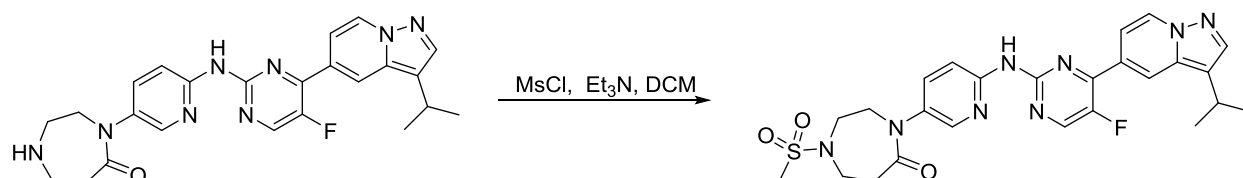
Ejemplo sintético 49



Una solución de 4-[[6-[[5-fluoro-4-(3-isopropilpirazolo[1,5-a]piridin-5-il)pirimidin-2-il]amino]-3-piridil]-1,4-diazepan-5-ona (20 mg, 43,4 μmol), bromociclopropano (4,7 mg, 39,0 μmol) y carbonato de plata (7,2 mg, 43,4 μmol) en metilbenceno (5 mL) se agitó a 70 °C durante 5 horas. La mezcla se diluyó con agua (15 mL), se extrajo con DCM (2x20 mL). La fase orgánica combinada se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto deseado (2 mg, rendimiento del 9 %) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z 501,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

IC_{50} de CDK4; A; IC_{50} de CDK2: C.

Ejemplo sintético 50

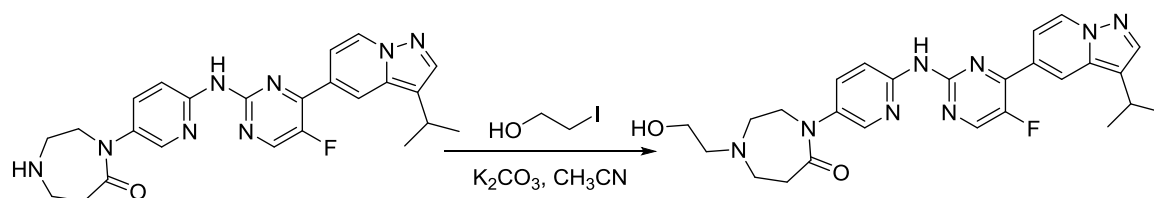


A una solución agitada de 1-[6-[[5-fluoro-4-(3-isopropilpirazolo[1,5-a]piridin-5-il)pirimidin-2-il]amino]-3-piridil]-1,4-diazepan-2-ona (22,0 mg, 47,7 μmol) y TEA (10 mg, 100 μmol) en una solución de DCM (5 mL) se añadió cloruro de metilsulfonilo (7,3 mg, 64,2 μmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C por 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (3 mL) y luego se extrajo con acetato de etilo (2x5 mL). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y luego se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto deseado (5,0 mg, rendimiento del 17 %) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z 539,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

IC_{50} de CDK4: A; IC_{50} de CDK6: B; IC_{50} de CDK2: B.

Ejemplo sintético	Estructura	LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$	IC_{50} de CDK4	IC_{50} de CDK6	IC_{50} de CDK2
51		525,2	A	B	B
236		521,2	A	A	B

Ejemplo sintético 52



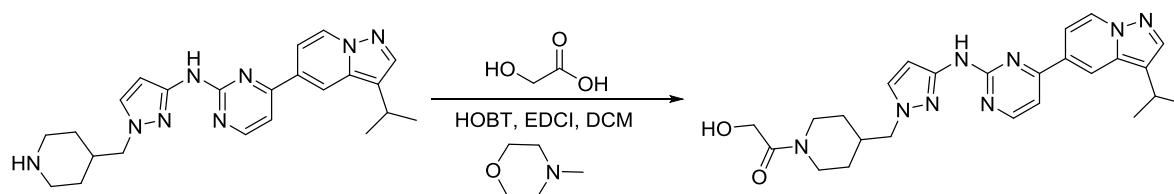
A una solución de 5-[6-[[5-fluoro-4-(3-isopropilpirazolo[1,5-a]piridin-5-il)pirimidin-2-il]amino]-3-piridil] azepan-4-ona (30,0 mg, 65,2 μmol) y carbonato dipotásico (27,0 mg, 195 μmol) en acetonitrilo (5 mL) se añadió 2-yodoetanol (13,4 mg, 78,3 μmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C por 16 horas. La mezcla se inactivó con agua

(20 mL) y luego se extrajo con acetato de etilo (2×10 mL). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto deseado (5,0 mg, rendimiento del 15 %) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z 505,3 [M+H]⁺.

IC₅₀ de CDK4: A; IC₅₀ de CDK6: B; IC₅₀ de CDK2: B.

Ejemplo sintético	Estructura	LC-MS: m/z [M+H] ⁺	IC ₅₀ de CDK4	IC ₅₀ de CDK6	IC ₅₀ de CDK2
53		529,1	A	B	B
54		507,2	A		B
237		473,2	A	B	B

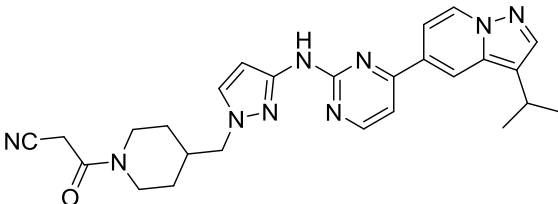
Ejemplo sintético 55



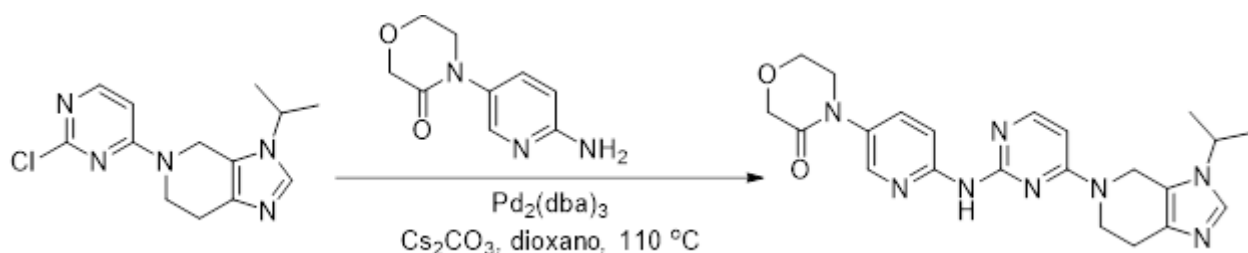
Una solución de 4-(3-isopropilpirazolo[1,5-a]piridin-5-il)-N-[1-(4-piperidilmetil)pirazol-3-il]pirimidin-2-amina (20,0 mg, 48,0 μmol), ácido 2-hidroxiacético (5,4 mg, 72,0 μmol), 4-metilmorfolina (4,8 mg, 48,0 μmol), EDCI (13,8 mg, 71,9 μmol) y HOBt (9,7 mg, 72,0 μmol) en DCM (4 mL) se agitó a 20 °C durante 5 horas. La mezcla se diluyó con agua (15 mL), se extrajo con DCM (2×20 mL). Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó para dar el producto deseado

(3,7 mg, rendimiento del 16 %) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI) m/z 475,3 [M+H]⁺.

IC₅₀ de CDK4; B; IC₅₀ de CDK2: D.

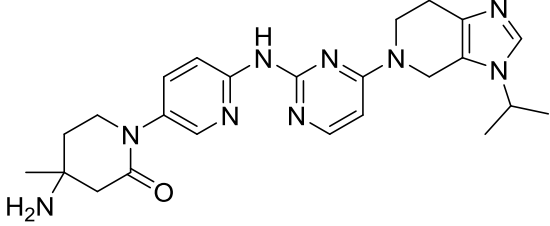
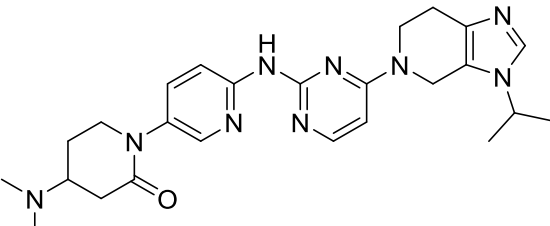
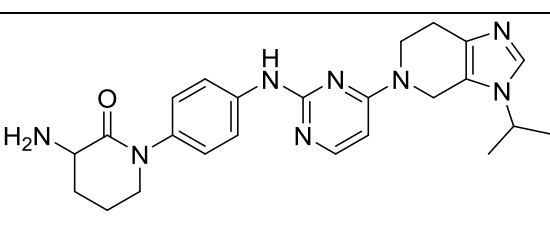
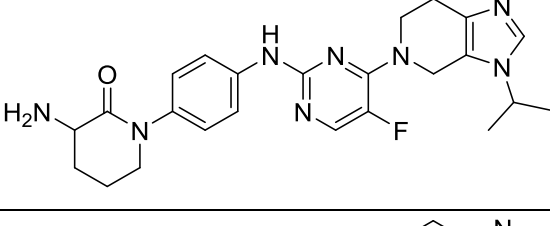
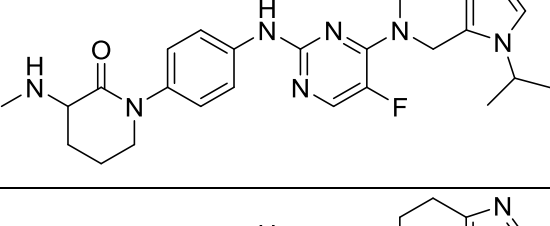
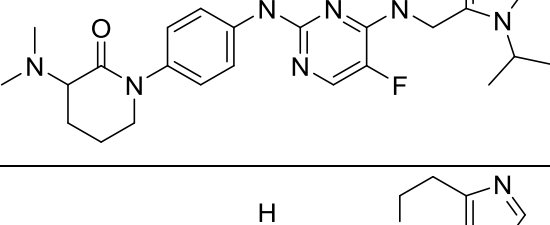
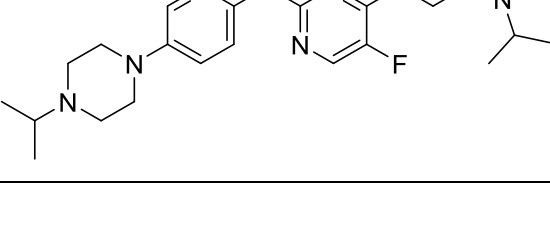
Ejemplo sintético	Estructura	LC-MS: m/z [M+H] ⁺	IC ₅₀ de CDK4	IC ₅₀ de CDK6	IC ₅₀ de CDK2
56		484,3	B		D

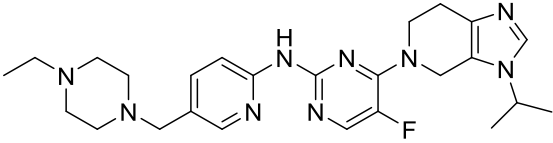
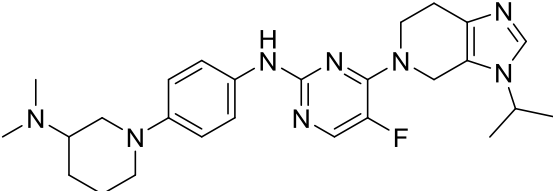
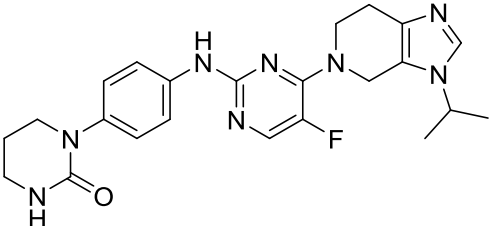
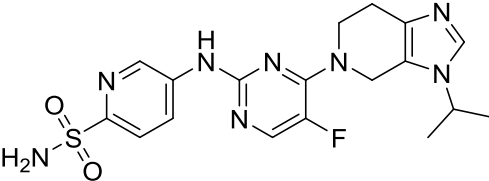
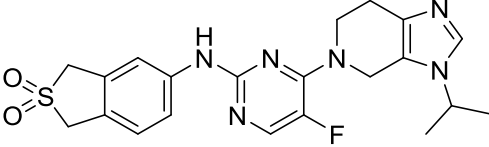
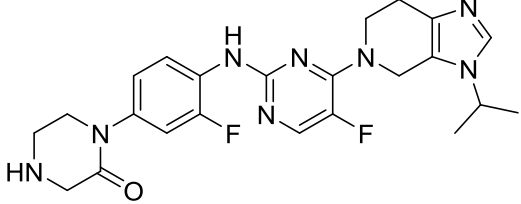
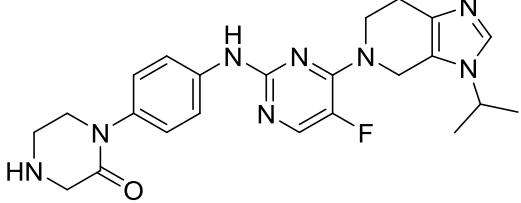
Ejemplo sintético 57



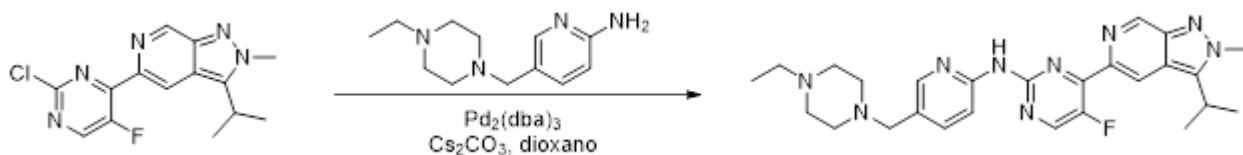
Una mezcla de 5-(2-cloropirimidin-4-il)-3-isopropil-6,7-dihidro-4H-imidazo[4,5-c]piridina (66,0 mg, 237 µmol), 4-(6-amino-3-piridil)tetrahidropiran-3-ona (54,8 mg, 285 µmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (21,7 mg, 23,7 µmol), diciclohexil-[2-(2,6-diisopropoxifenil)fenil]fosfano (22,1 mg, 47,5 µmol) y carbonato de cesio (232 mg, 712 µmol) en dioxano (6,5 mL) se agitó bajo atmósfera de N₂ a 110 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 mL) y luego se extrajo con EtOAc (2×100 mL). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y luego se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa hasta el producto deseado (9,9 mg, rendimiento del 19 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI) m/z 435,3 [M+H]⁺.

IC₅₀ de CDK4: A; IC₅₀ de CDK6: C; IC₅₀ de CDK2: B.

244		462,3	A	C	B
245		476,3	A	C	B
246		447,3	A		C
247		465,2	A		B
248		479,3	A		B
249		493,3	A		B
250		480,3	A		C

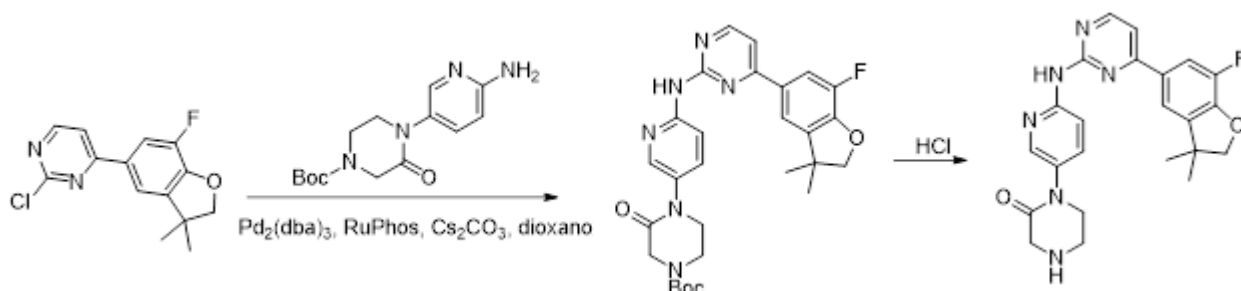
251		480,3	B		D
252		479,3	A		A
253		451,2	A		B
254		433,1	B		A
255		443,1	A		A
256		469,2	A		A
257		451,2	A		A

Ejemplo sintético 58



Una mezcla de 5-(6-cloro-3-fluoro-2-piridil)-3-isopropil-2-metil-pirazolo[3,4-c]piridina (30,0 mg, 98,4 μmol), 5-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]piridin-2-amina (26,0 mg, 118 μmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (4,5 mg, 4,9 μmol), RuPhos (4,5 mg, 9,8 μmol) y Cs_2CO_3 (64,1 mg, 196 μmol) en dioxano (4 mL) se agitó bajo atmósfera de N_2 a 100 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 mL) y se extrajo con EA (2×100 mL). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y luego se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto deseado (3,0 mg, rendimiento del 6 %) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI) m/z 490,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. IC_{50} de CDK4: C; IC_{50} de CDK6: D.

Ejemplo sintético 59



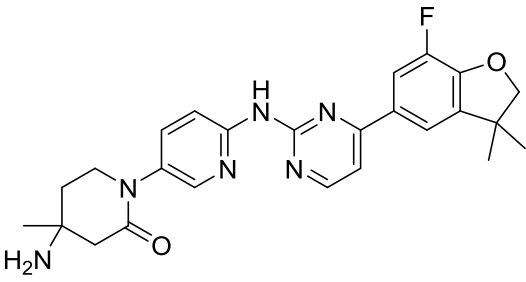
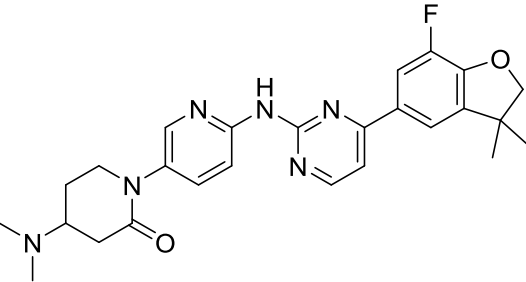
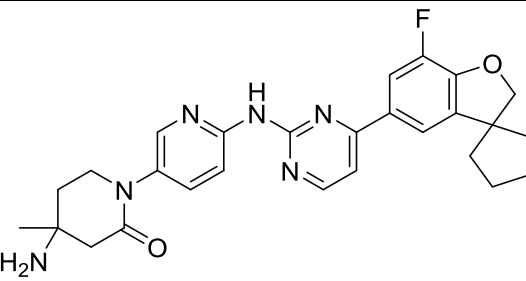
Etapla 1

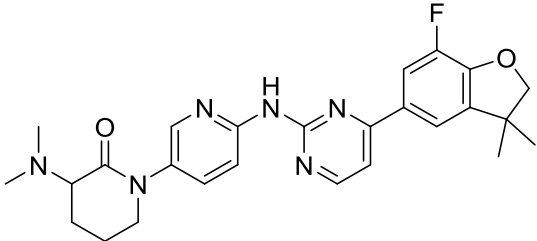
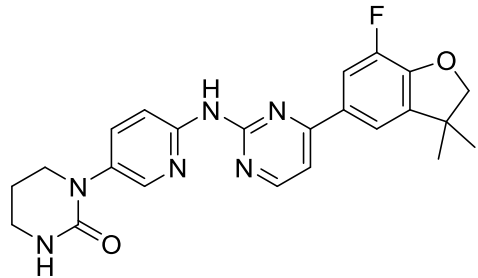
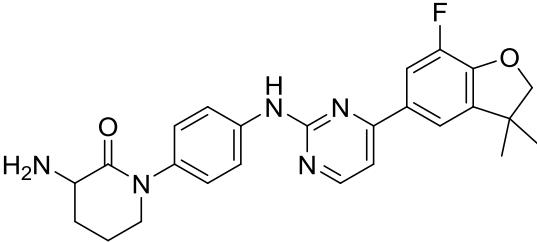
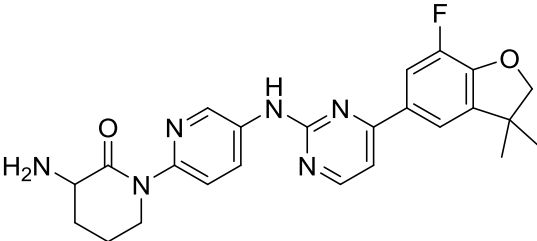
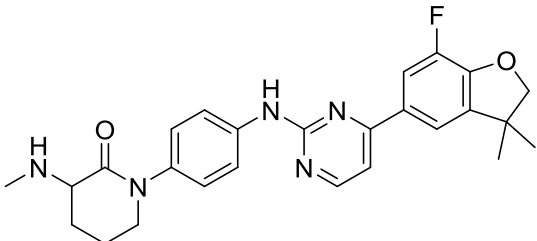
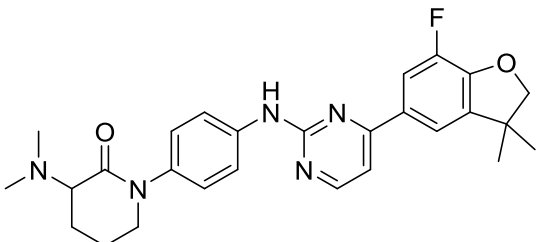
Una mezcla de 2-cloro-4-(7-fluoro-3,3-dimetil-2,3-dihidrobencofuran-5-il)pirimidina (50,0 mg, 180 μmol), 4-(6-aminopiridin-3-il)-3-oxopiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (26,0 mg, 216 μmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (10,0 mg, 10,0 μmol), RuPhos (10,0 mg, 19,0 μmol) y Cs_2CO_3 (130 mg, 400 μmol) en dioxano (8 mL) se agitó bajo atmósfera de N_2 a 100 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 mL) y se extrajo con EA (2×100 mL). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y luego se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto deseado (60 mg, 50 %). LC-MS: (ESI) m/z 535,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapla 2

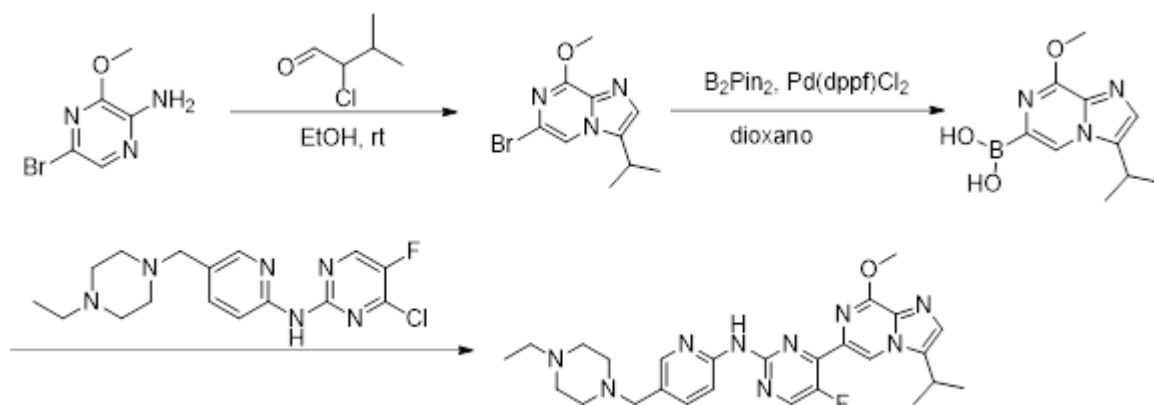
Una solución de 4-(6-((4-(7-fluoro-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)pirimidin-2-il)amino)piridin-3-il)-3-oxopiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (60,0 mg, 112 μ mol) en HCl/1,4-dioxano (1 N, 10 mL) se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (columna de gel de sílice de 20 g, MeOH en DCM 0-10 %) para proporcionar el producto deseado (38,0 mg, rendimiento del 78 %) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z 435,2 [M+H]⁺.

IC₅₀ de CDK4: A; IC₅₀ de CDK6: B; IC₅₀ de CDK2: B.

Ejemplo sintético	Estructura	LC-MS: m/z [M+H] ⁺	IC ₅₀ de CDK4	IC ₅₀ de CDK6	IC ₅₀ de CDK2
258		463,2	A	B	B
259		477,2	A	B	B
260		489,2	A		B

261		477,2	A	B	D
262		435,1	A		C
263		448,5	A		B
264		449,2	A		B
265		462,2	A		B
266		476,2	A		C

Ejemplo sintético 60



Etapas 1

A una solución de 5-bromo-3-metoxipirazin-2-amina (500 mg, 2,5 mmol) en EtOH (10 mL) se añadió 2-cloro-3-metilbutanal (443 mg, 3,68 mmol) gota a gota a 25 °C. La mezcla se agitó a 80 °C por 2 h. La mezcla se concentró para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc=10:1-5:1) para obtener el producto deseado (25,0 mg, rendimiento del 4 %) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI) m/z 270,0 $[M+H]^+$.

Etapas 2

A una solución de 6-bromo-3-isopropil-8-metoxiimidazo[1,2-a]pirazina (25,0 mg, 0,09 mmol) en dioxano (5 mL) se añadió B_2Pin_2 (150 mg, 0,6 mmol), KOAc (27,0 mg, 0,3 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (15,0 mg, 0,02 mmol) a 25 °C bajo atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a 110 °C por 3 h. La mezcla se filtró con diatomita, se concentró para obtener el producto deseado (30 mg) como un sólido amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación. LC-MS: (ESI) m/z 236,1 $[M+H]^+$.

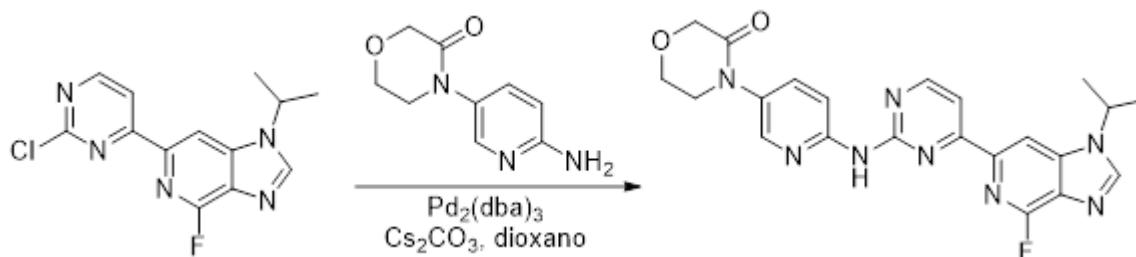
Etapas 3

A una solución de ácido (3-isopropil-8-metoxiimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)borónico (25,0 mg, 0,1 mmol) y 4-cloro-N-(5-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoropirimidin-2-amina (37,0 mg, 0,2 mmol) en dioxano (4 mL) y agua (1 mL) se añadió K_2CO_3 (30,0 mg, 0,2 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (15,0 mg, 0,02 mmol) a 25 °C bajo atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a 100 °C por 3 h. La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el producto deseado (5,1 mg, rendimiento del 9 %) como un sólido amarillo. LC-MS:

(ESI) m/z 506,3 $[M+H]^+$.

IC_{50} de CDK4; B; IC_{50} de CDK6: C.

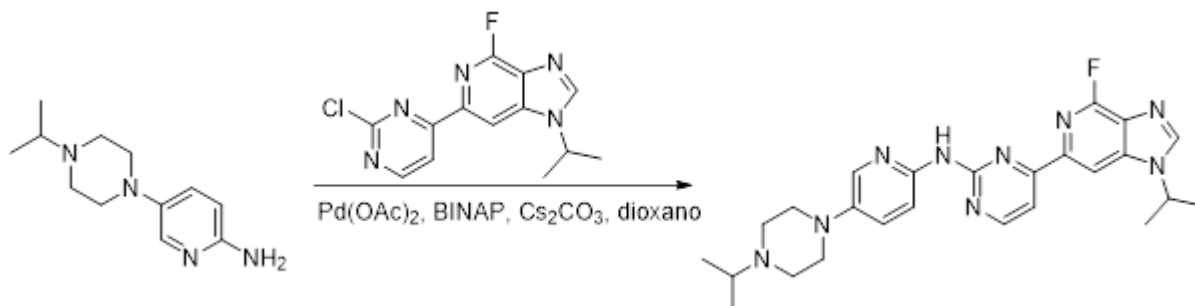
Ejemplo sintético 61



A una mezcla de 6-(2-cloropirimidin-4-il)-4-fluoro-1-isopropil-imidazo[4,5-c]piridina (22,0 mg, 75,4 μ mol) en 1,4-dioxano (5 mL) se añadió 4-(6-amino-3-piridil)morfolin-3-ona (16,0 mg, 82,8 μ mol), diciclohexil-2-(2,6-diisopropoxifenil)fenil]fosfano (12,0 mg, 25,7 μ mol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (11,0 mg, 12,0 μ mol) y carbonato de cesio (80,0 mg, 245 μ mol), la mezcla se desgasificó por N_2 . La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 12 horas. La mezcla se concentró y se purificó por columna (DCM/MeOH=20/1-8/1) para proporcionar el producto deseado (1 mg, rendimiento del 3 %). LC-MS: m/z 449,1 $[M+H]^+$.

IC_{50} de CDK4: A; IC_{50} de CDK6: B; IC_{50} de CDK2: B.

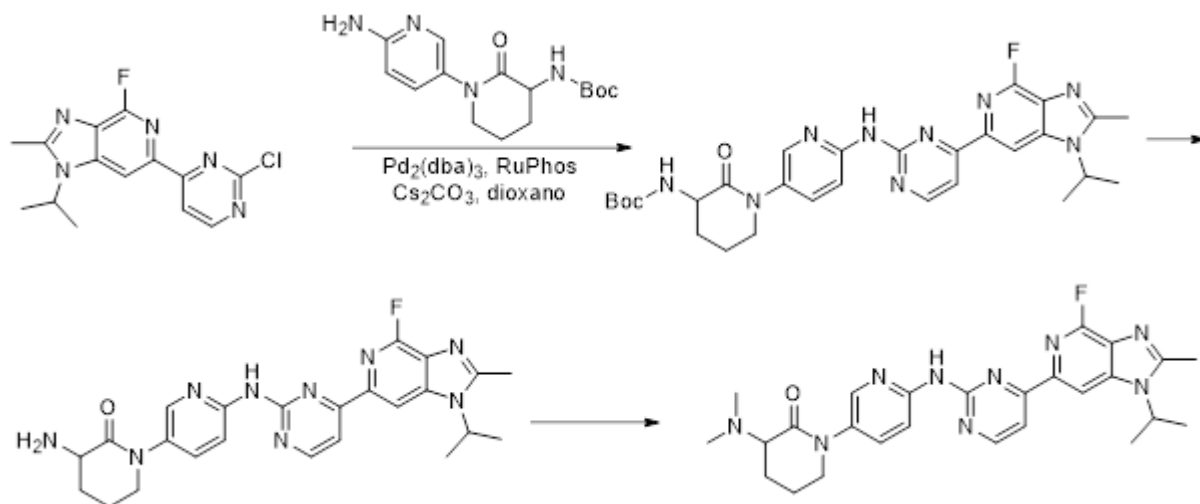
Ejemplo sintético 287



A una solución de 5-(4-isopropilpiperazin-1-il)piridin-2-amina (124,6 mg, 565 μ mol) y 6-(2-cloropirimidin-4-il)-4-fluoro-1-isopropil-imidazo[4,5-c]piridina (150 mg, 514 μ mol) en dioxano (15 mL) se añadió $Pd_2(dba)_3$ (47,1 mg, 51 μ mol), RuPhos (47,9 mg, 102 μ mol) y Cs_2CO_3 (502,6 mg, 1,5 mmol). La mezcla se agitó a 110 °C bajo N_2 durante 3 h. La reacción de la mezcla fue concentrada a baja presión. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con MeOH en DCM 0-10 % para proporcionar el producto deseado (107,2 mg, rendimiento del 43 %) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z 476,2 $[M+H]^+$.

IC₅₀ de CDK4: A; IC₅₀ de CDK6: B; IC₅₀ de CDK2: C.

Ejemplo sintético 301



Etapas 1

A una solución de 6-(2-cloropirimidin-4-il)-4-fluoro-1-isopropil-2-metil-imidazo[4,5-c]piridina (150 mg, 490,6 μ mol) y N-[1-(6-amino-3-piridil)-2-oxo-3-piperidil]carbamato de terc-butilo (150,3 mg, 490,6 μ mol) en dioxano (5 mL) se añadió carbonato de cesio (479,5 mg, 1,4 mmol), RuPhos (45,7 mg, 98,1 μ mol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (44,9 mg, 49,0 μ mol). La reacción se agitó a 110 °C y 8 h. La reacción se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con MeOH en DCM 0-4 % en 15 min para dar el producto deseado (170 mg, rendimiento del 60 %) como un sólido amarillo.

Etapas 2

A una solución de N-[1-[6-[[4-(4-fluoro-1-isopropil-2-metil-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)pirimidin-2-il]amino]-3-piridil]-2-oxo-3-piperidil]carbamato de terc-butilo (170 mg, 295,3 μ mol) en DCM (5 mL) se añadió HCl (2 M, 738 μ l). La reacción se agitó a 25 °C durante 3 h. La reacción se concentró a presión reducida para dar el producto deseado (140 mg, rendimiento del 99 %) como un sólido amarillo.

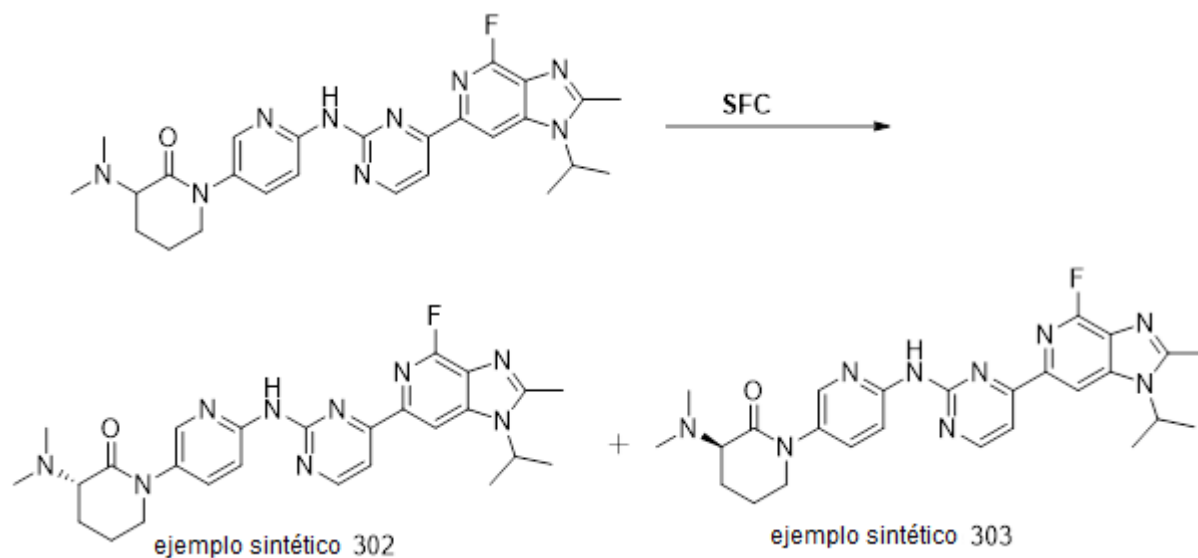
Etapas 3

A una solución de 3-amino-1-[6-[[4-(4-fluoro-1-isopropil-2-metil-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)pirimidin-2-il]amino]-3-piridil]piperidin-2-ona (80 mg, 168,2 μ mol) en THF (5 mL) se añadió formaldehído (50,5 mg, 1,6 mmol). Después de 1 hora, se añadió

cianoboranuida de sodio (31,7 mg, 504,7 μmol) a la solución anterior. La reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. La reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el producto deseado (5,7 mg, rendimiento del 6 %) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z 504,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

IC_{50} de CDK4: A; IC_{50} de CDK6: A; IC_{50} de CDK2: D.

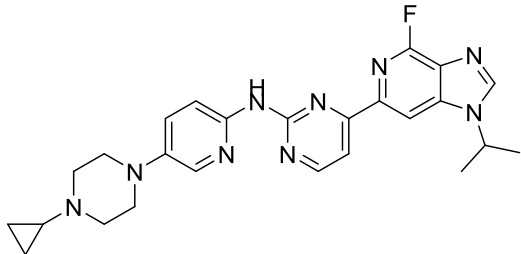
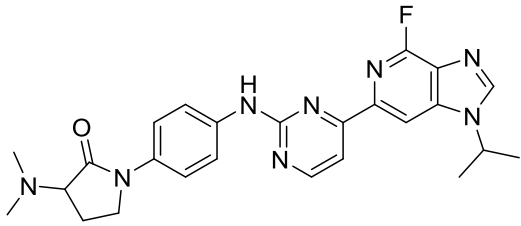
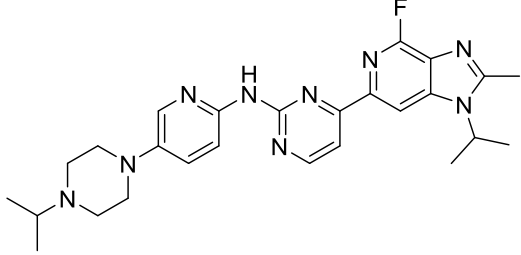
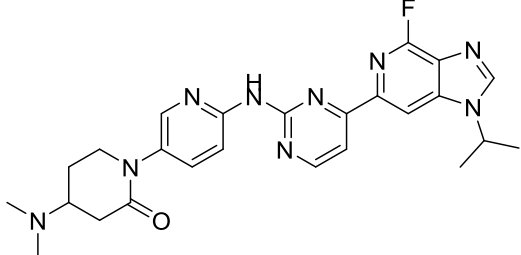
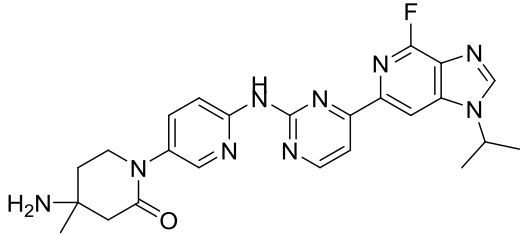
Ejemplos sintéticos 302 y 303

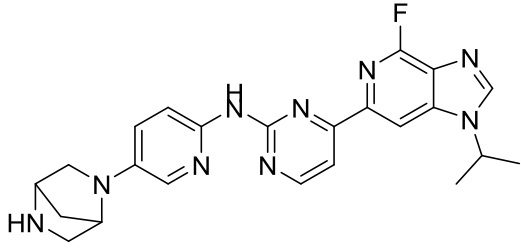
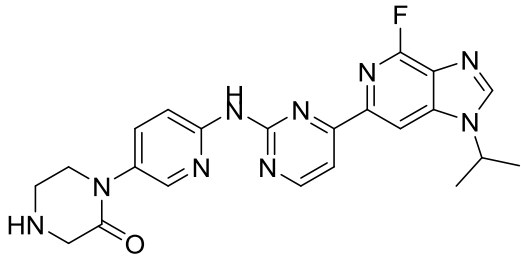
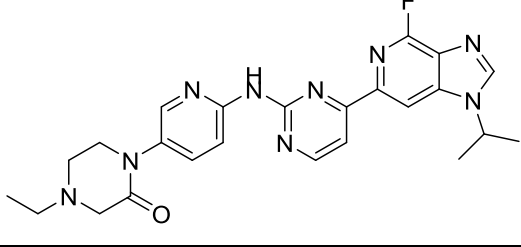
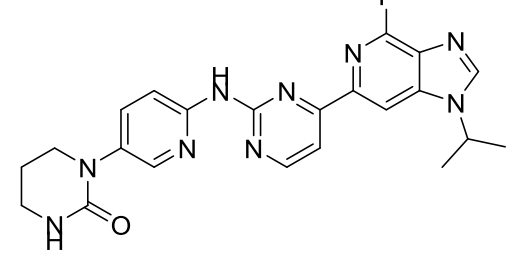
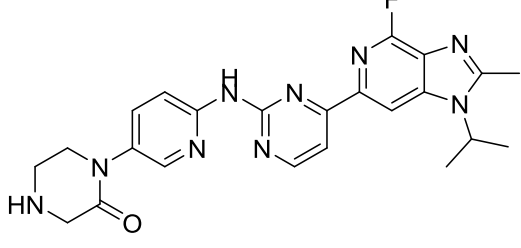
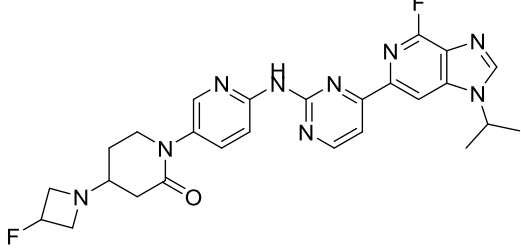


3-(dimetilamino)-1-[6-[[4-(4-fluoro-1-isopropil-2-metil-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)pirimidin-2-il]amino]-3-piridil]piperidin-2-ona (170 mg, 337,6 μmol) se separó por SFC (Columna: Daicel CHIRALPAK OD_3, 3 $\times$ 150 mM, 3 μM ; Fase móvil: A/B: CO_2/MeOH (0,1 % DEA)=70/30; Velocidad de flujo: 2,0 mL/min) para dar el ejemplo sintético 302 (50 mg, rendimiento del 29 %) (LC-MS: m/z 504,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Valor ee: 94 %) y el ejemplo sintético 303 (50 mg, rendimiento del 29 %) como un sólido blanco (LC-MS: m/z 504,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Valor ee: 94 %).

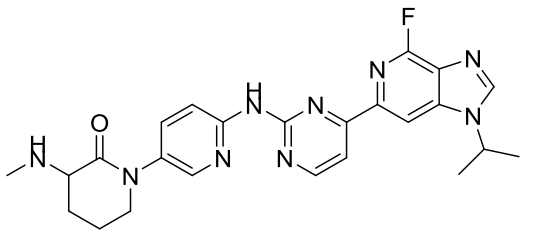
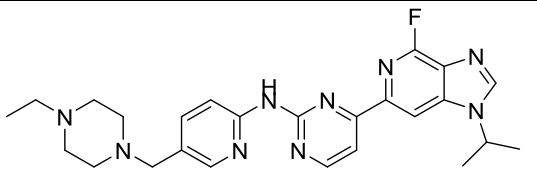
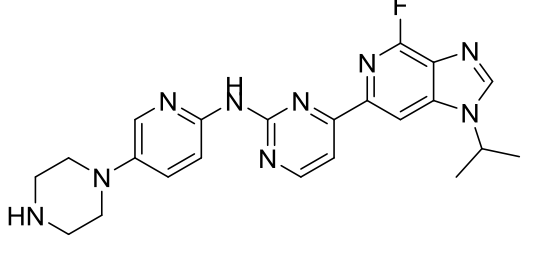
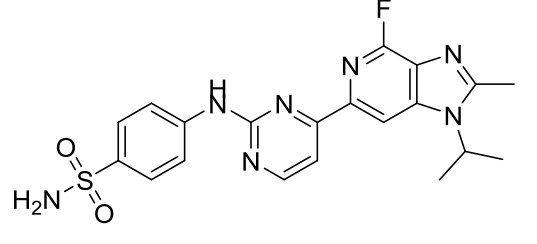
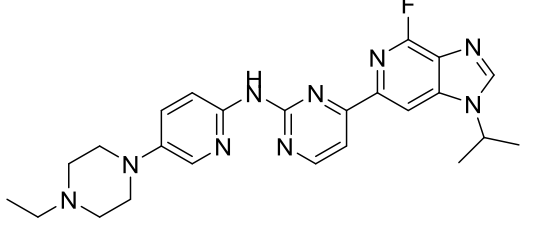
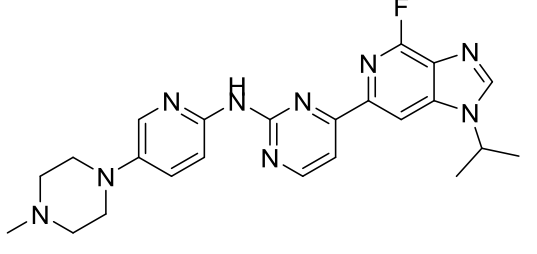
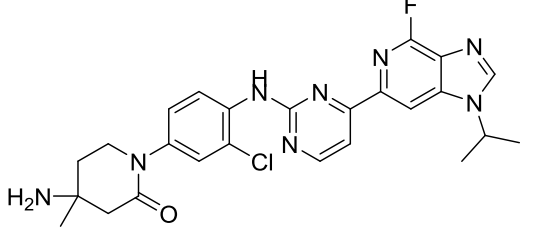
Ejemplo sintético 302, IC_{50} de CDK4: A; IC_{50} de CDK2: D.

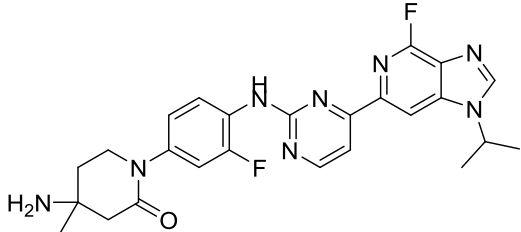
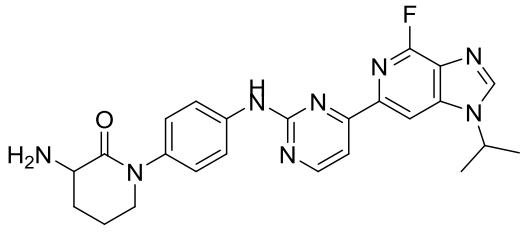
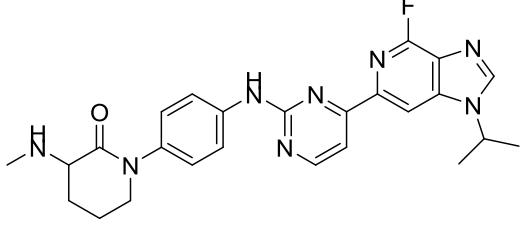
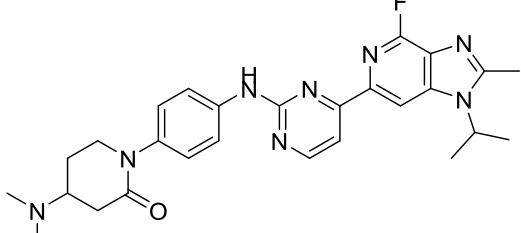
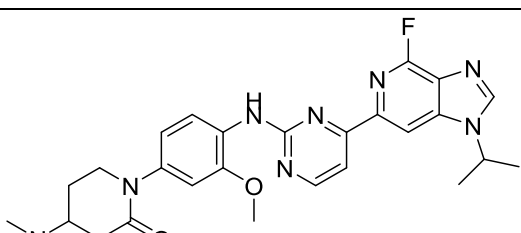
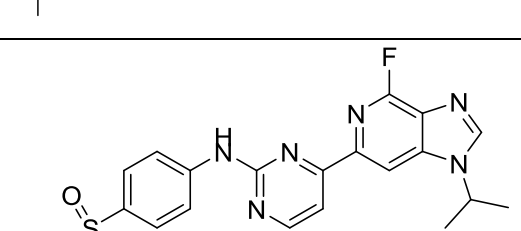
Ejemplo sintético 303, IC_{50} de CDK4: A; IC_{50} de CDK2: D.

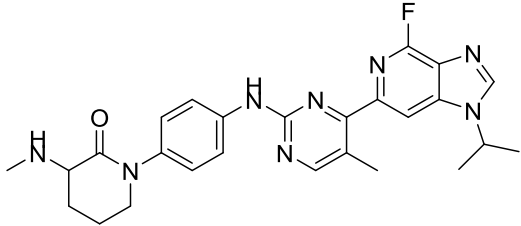
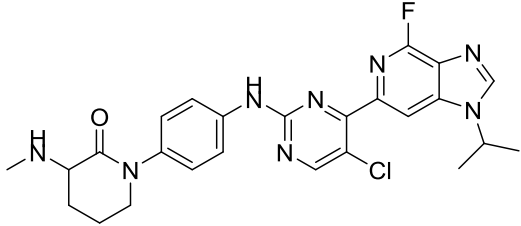
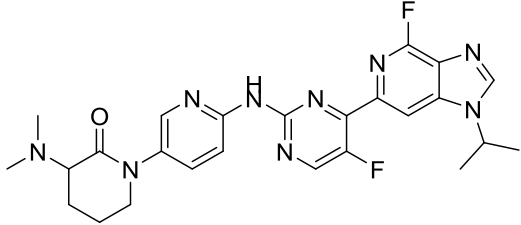
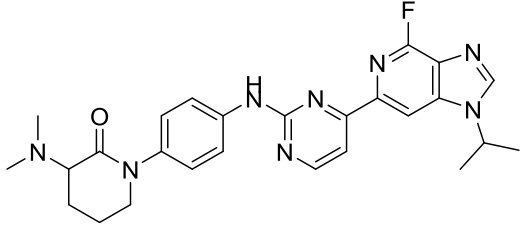
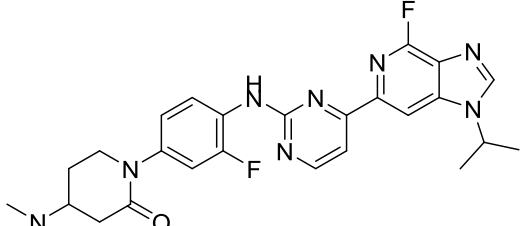
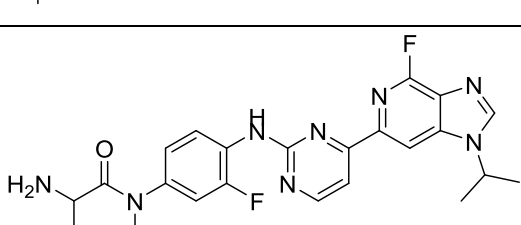
Ejemplo sintético	Estructura	LC-MS: m/z [M+H] ⁺	IC ₅₀ de CDK4	IC ₅₀ de CDK6	IC ₅₀ de CDK2
267		474,2	A		C
268		475,5	A		B
269		490,3	A		D
270		490,2	A	A	B
271		476,2	A	A	B

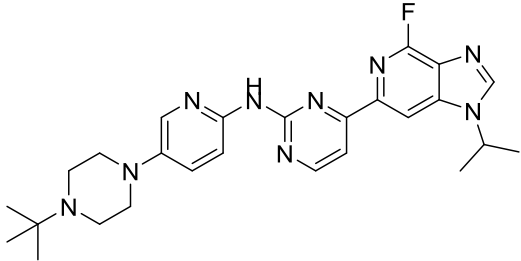
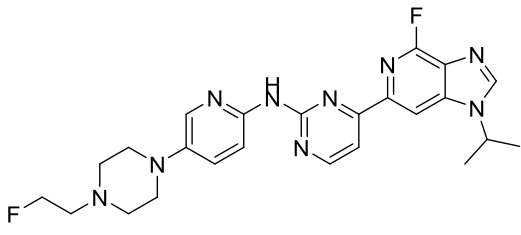
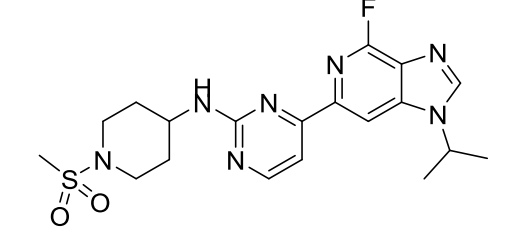
272		446,5	A	B	C
273		448,1	A	B	B
274		476,2	A		C
275		448,1	A	A	C
276		462,2	A	A	B
277		520,1	A	B	B

278		524,2	A	B	C
279		504,3	A	B	C
280		475,2	A	A	A
281		489,2	A	A	A
282		447,2	A	A	A
283		490,5	A	A	D

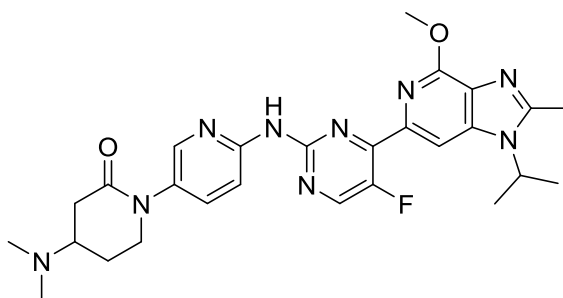
284		476,2	A		D
285		476,2	A	B	D
286		434,5	A	B	C
288		442,1	B	B	A
289		462,3	A	A	C
290		448,2	A		C
291		509,1	A		A

292		493,2	A	A	A
293		461,2	A	A	B
294		475,2	A		B
295		503,3	A		A
296		519,3	A		A
297		428,1	A	B	A

298		489,2	A		C
299		509,1	A		C
300		508,5	A		D
304		489,2	A		B
305		507,2	A		A
306		479,2	A		B

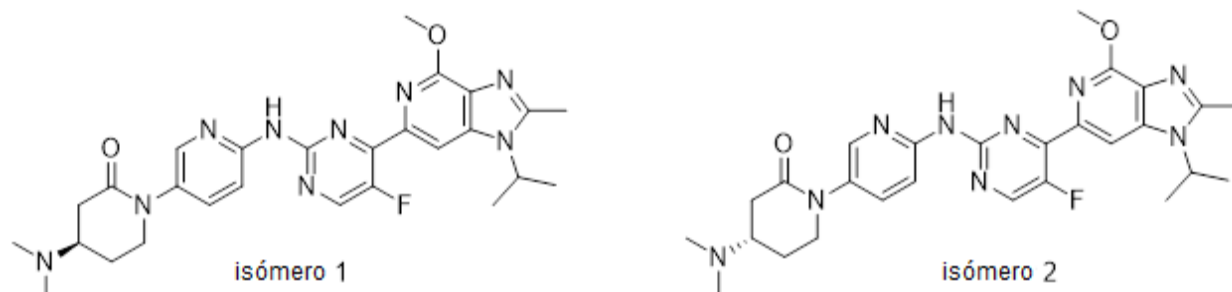
308		490,3	A		C
309		480,2	A		C
310		434,1	B		B

Ejemplo sintético 62



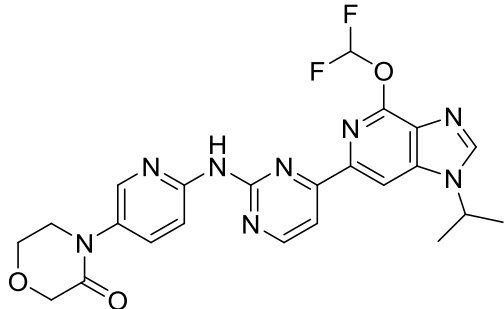
A una mezcla de 1-(6-amino-3-piridil)-4-(dimetilamino)piperidin-2-ona (85,0 mg, 363 μ mol), 6-(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-ilo)-1-isopropil-4-metoxi-2-metil-imidazo[4,5-c]piridina (122 mg, 363 μ mol) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-di-i-propoxi-1,1'-bifenilo (33,0 mg, 72,6 μ mol) en dioxano (10 mL) se añadió Cs_2CO_3 (355 mg, 1,1 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (33,0 mg, 36,3 μ mol), la mezcla resultante se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a 110 °C durante 4 h. Se filtró la reacción. El filtrado se concentró al vacío para dar el residuo. El residuo se purificó mediante una columna de fase inversa (C18, 20 g) eluyendo con (ACN:agua (0,1 % ácido fórmico)=1:10) para dar el producto deseado (9,8 mg, rendimiento del 5 %) como un sólido blanco. LC-MS: m/z 534,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

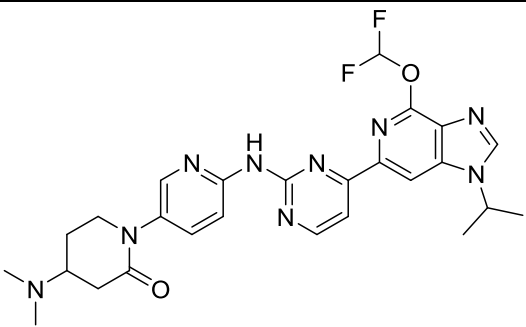
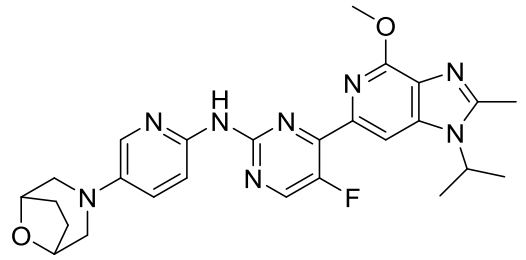
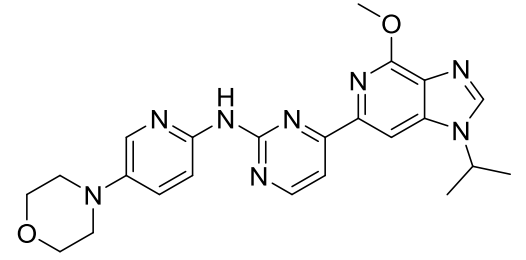
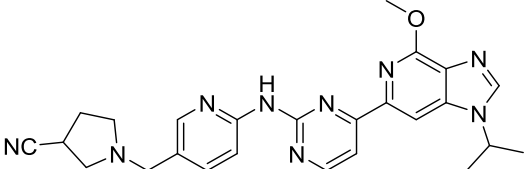
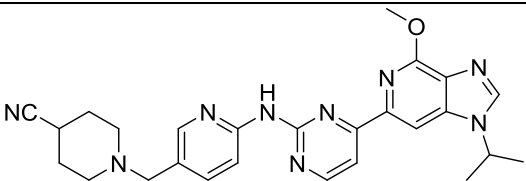
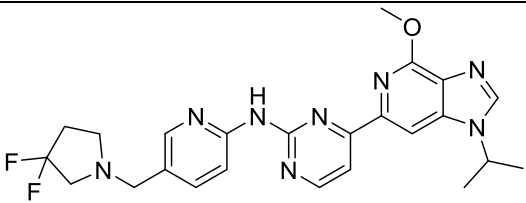
Ejemplos sintéticos 62-1 y 62-2

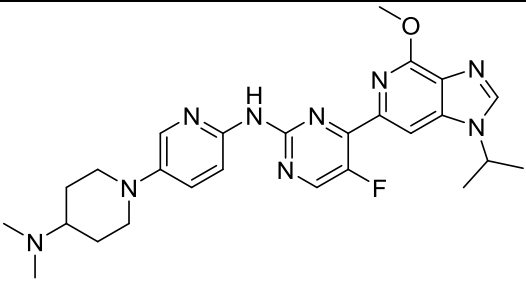
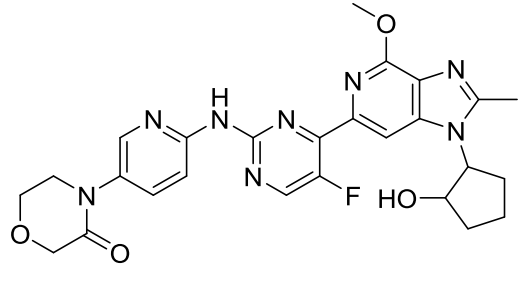
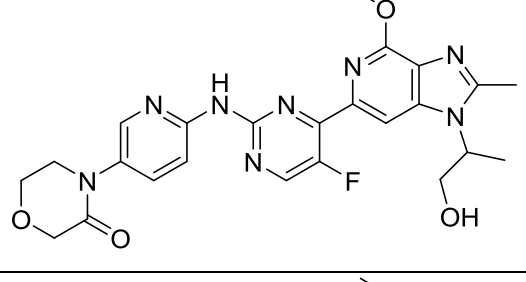
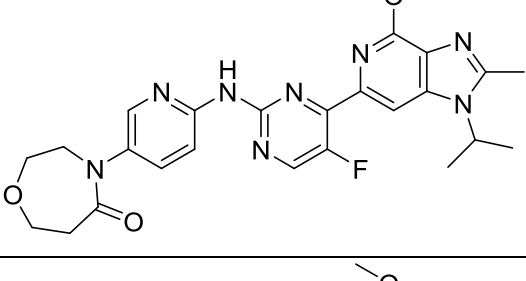
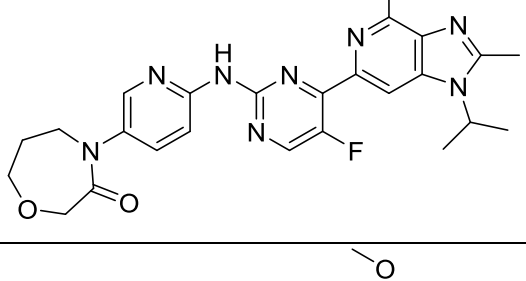
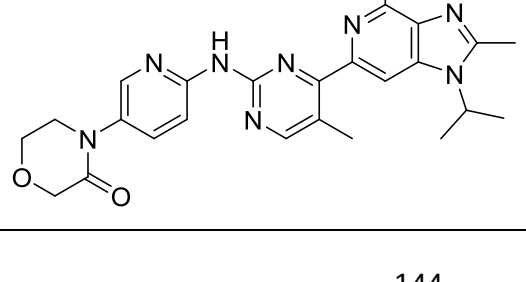


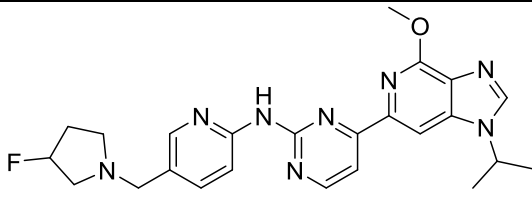
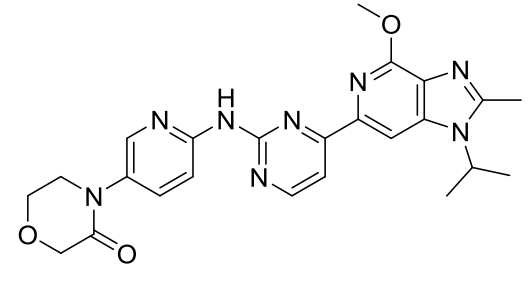
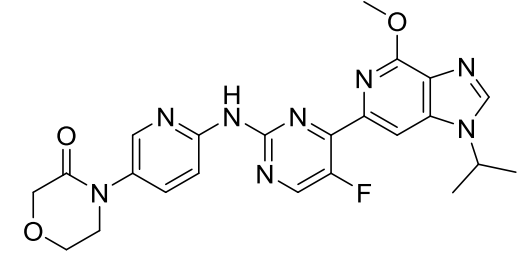
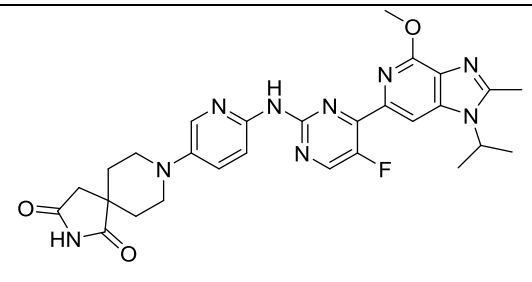
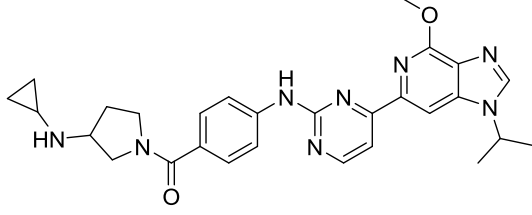
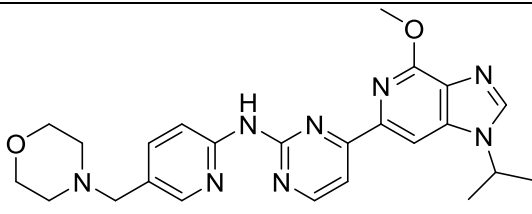
Ejemplo 62-1, IC₅₀ de CDK4: A; IC₅₀ de CDK6: B; IC₅₀ de CDK2: D.

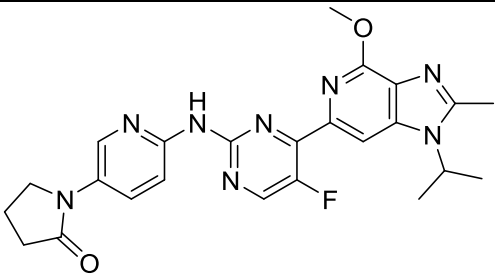
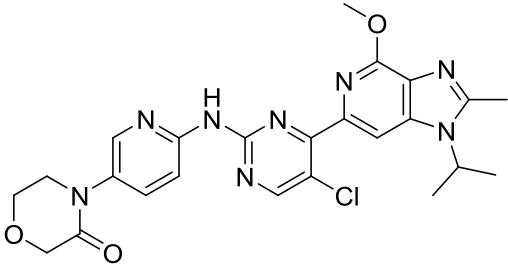
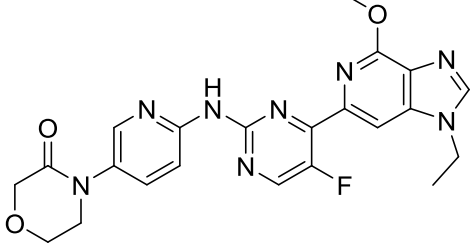
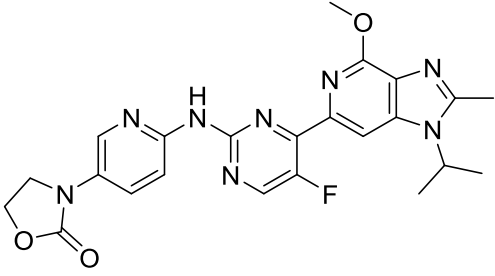
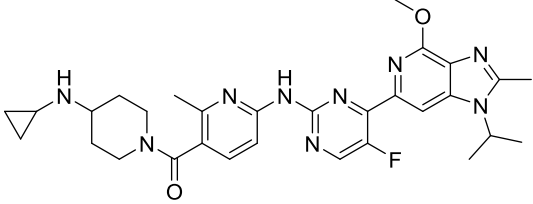
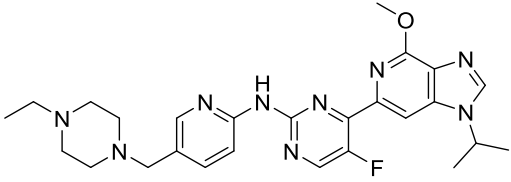
Ejemplo 62-2, IC₅₀ de CDK4: A; IC₅₀ de CDK6: B; IC₅₀ de CDK2: D.

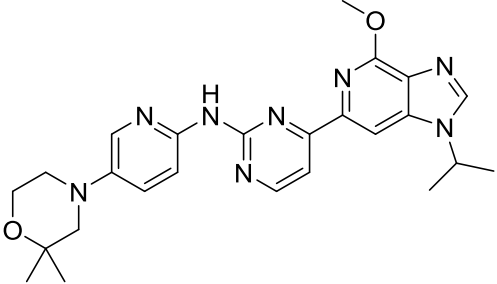
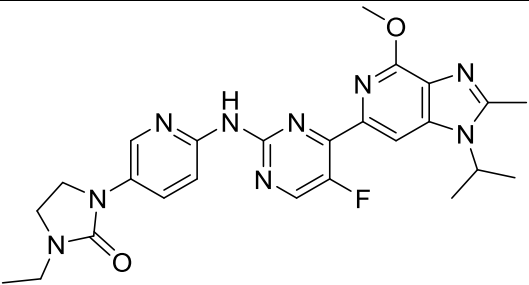
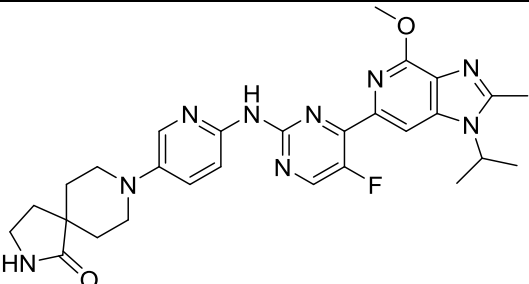
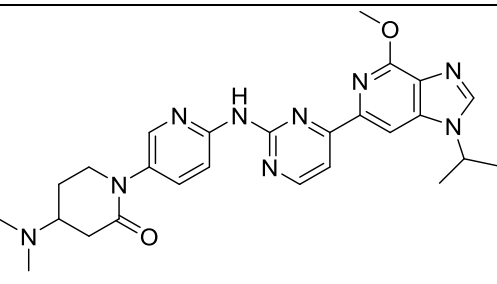
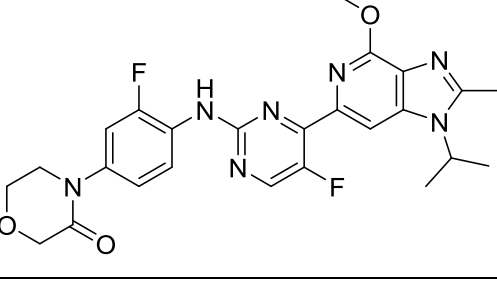
Ejemplo sintético	Estructura	LC- MS: m/z [M+H] ⁺	IC ₅₀ de CDK4	IC ₅₀ de CDK6	IC ₅₀ de CDK2
63		497,2	A	B	C

64		538,2	A		D
65		505,2	B		D
66		447,3	A		D
67		470,2	B		D
68		484,3	A	B	D
69		481,3	B		D

70		506,3	A	B	D
71		535,2	B		D
72		509,2	B		D
73		507,2	A	B	D
74		507,2	A	B	D
75		489,2	A	B	C

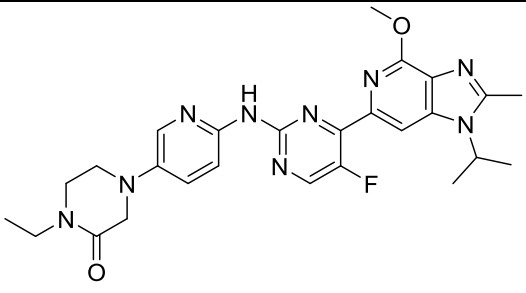
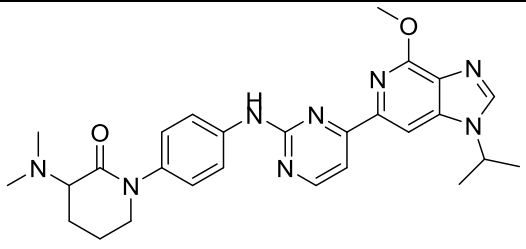
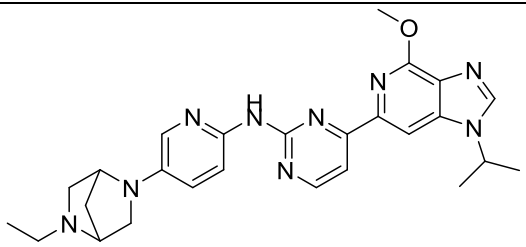
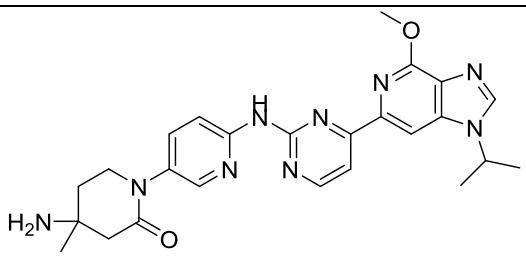
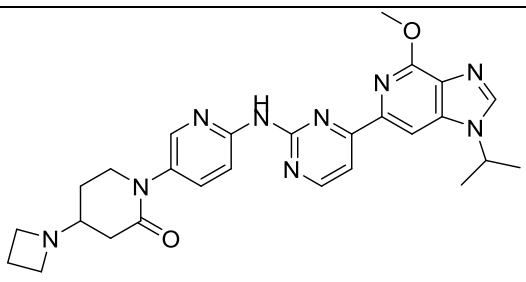
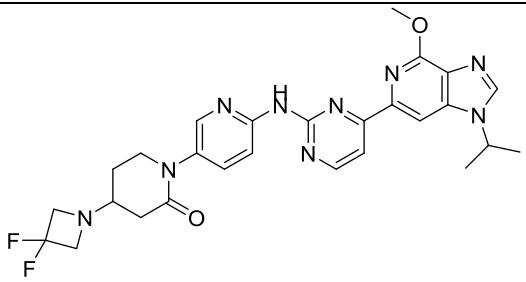
76		463,2	B		D
77		475,2	A	B	C
78		479,2	A	B	C
79		560,2	B		D
80		513,3	A	B	A
81		461,2	B		D

82		477,2	B		C
83		509,2	A	A	C
84		465,1	B	C	D
85		479,2	B		D
86		574,1	B	B	D
87		506,2	A	B	

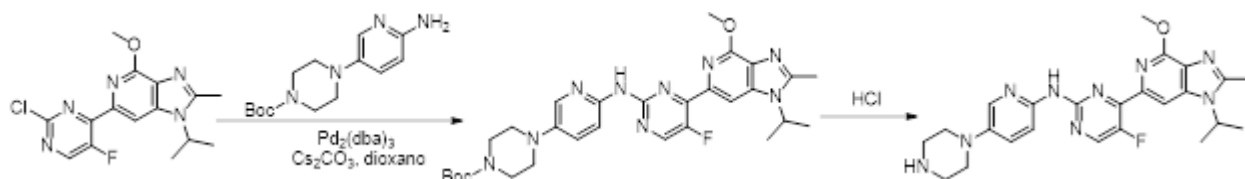
88		475,3	B		D
89		506,2	B		D
90		546,3	B		D
91		502,3	A	A	C
92		510,2	A	B	B

93		491,2	A	B	D
94		520,1	A	B	D
95		520,3	B	B	D
96		461,2	B		D
97		493,2	B		D
98		493,3	A	B	D

99		532,2	A	B	C
100		544,3	A	B	C
101		532,3	B	B	
102		478,1	B	C	C
103		492,2	B	B	D
104		459,2	B		D

105		520,2	B		D
311		501,3	A		C
312		486,3	A	B	D
313		488,2	B	A	C
314		514,3	A	B	B
315		550,2	A	B	C

Ejemplo sintético 106



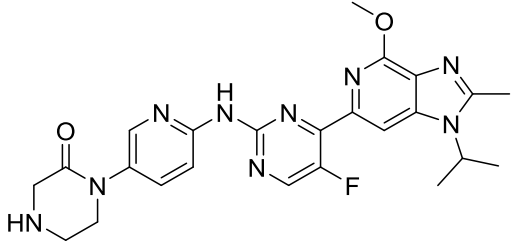
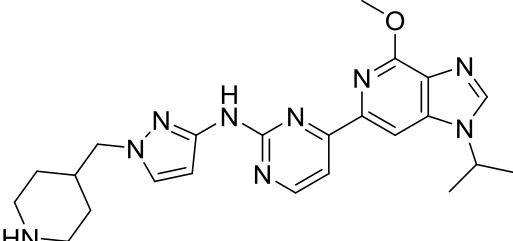
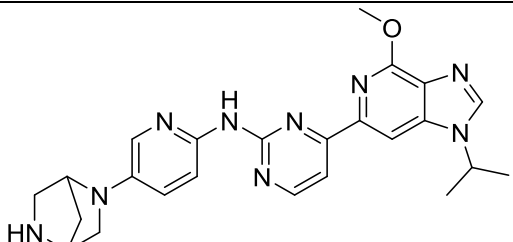
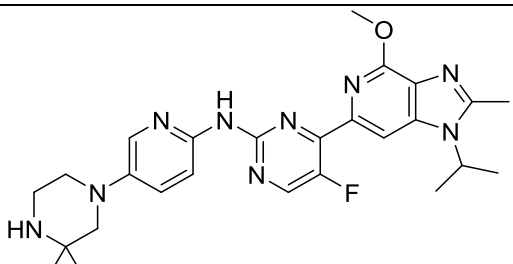
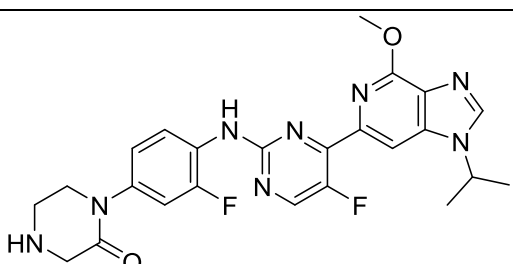
Etapas 1

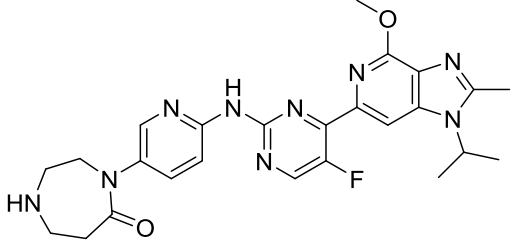
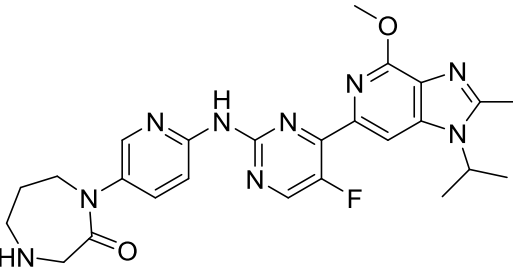
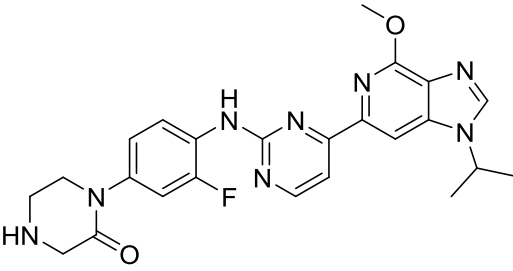
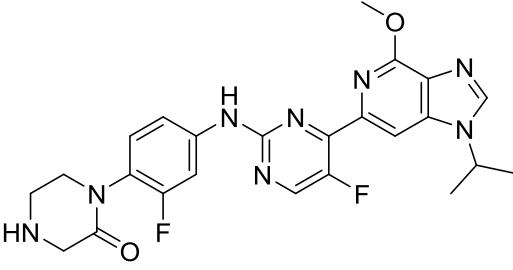
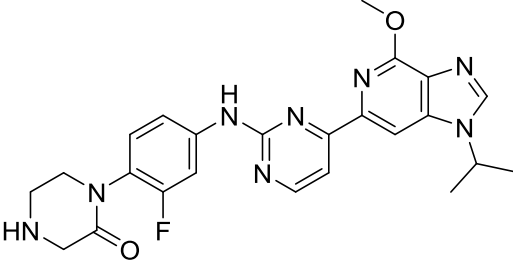
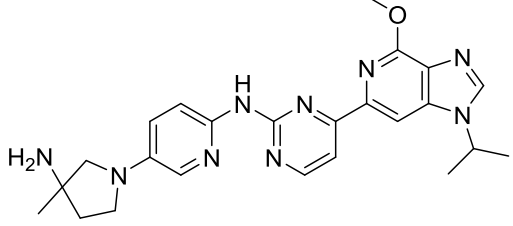
A una solución de 6-(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)-1-isopropil-4-metoxi-2-metilimidazo[4,5-c]piridina (70,0 mg, 208 μ mol) en dioxano seco (10 mL) se añadió 4-(6-amino-3-piridil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (69,6 mg, 250 μ mol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (19,0 mg, 20,8 μ mol), (5-difenilfosfanil-9,9-dimetil-xanten-4-il)-difenilfosfano (24,1 mg, 41,7 μ mol) y carbonato de cesio (203 mg, 625 μ mol). La mezcla se agitó a 110 °C por 16 horas. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (4 g de gel de sílice, MeOH en DCM 0-15 % en 20 minutos) para proporcionar el producto deseado (92,0 mg, rendimiento: 76 %) como un sólido blanco. LC-MS: m/z 578,2 [M+H]⁺.

Etapas 2

A una solución de 4-[6-[[5-fluoro-4-(1-isopropil-4-metoxi-2-metilimidazo[4,5-c]piridin-6-il)pirimidin-2-il]amino]-3-piridil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (92,0 mg, 159 μ mol) en DCM seco (5 mL) se añadió cloruro de hidrógeno (4 N en 1,4-dioxano) (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C por 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado (10,8 mg, rendimiento del 14 %) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z 478,2 [M+H]⁺.

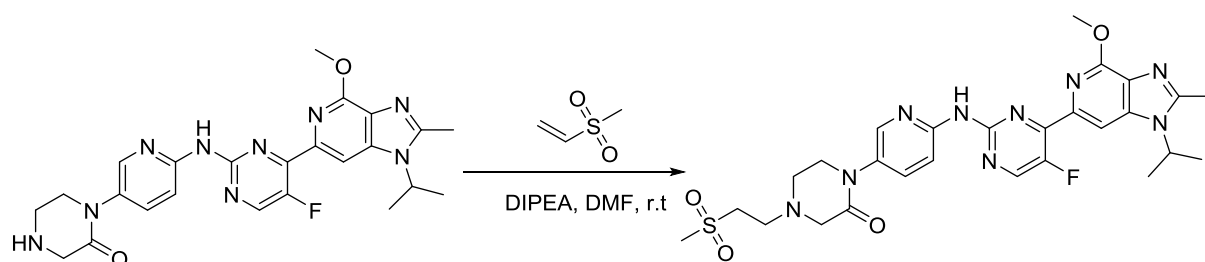
IC₅₀ de CDK4: A; IC₅₀ de CDK6: B; IC₅₀ de CDK2: D.

Ejemplo sintético	Estructura	LC-MS: m/z [M+H] ⁺	IC ₅₀ de CDK4	IC ₅₀ de CDK6	IC ₅₀ de CDK2
107		492,2	A	B	D
108		448,3	B		D
109		458,2	A	B	D
110		504,3	B		D
111		495,2	A	B	B

112		506,3	A	B	D
113		506,2	A	B	C
114		477,2	A	B	B
115		495,2	A	B	B
116		477,2	A	B	B
117		460,3	B	B	D

118		474,3	A	B	D
119		460,2	A	B	B
120		534,3	B		D

Ejemplo sintético 121

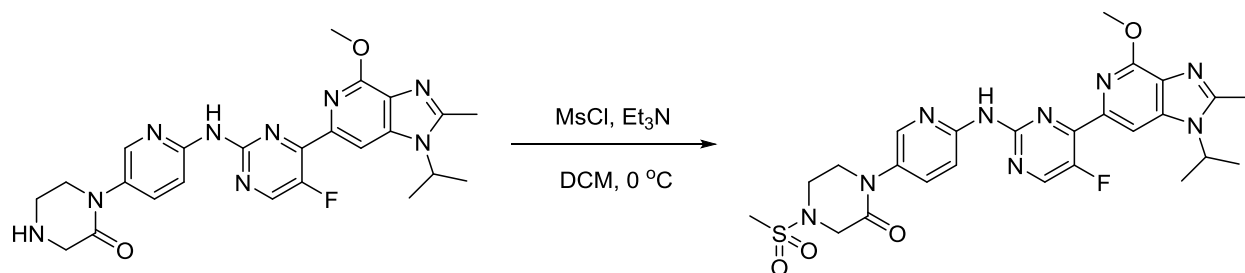


A una solución de 1-[6-[[5-fluoro-4-(1-isopropil-4-metoxi-2-metil-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)pirimidin-2-il]amino]-3-piridil]piperazin-2-ona (50,0 mg, 101 μmol) y 1-metilsulfoniletileno (21,6 mg, 203 μmol) en DMF (5 mL) se añadió DIPEA (30,9 mg, 305 μmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C por 48 h. Luego, la mezcla de reacción se diluyó con H₂O (30 mL) y se extrajo con EA (3×10 mL). La capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa eluyendo con acetonitrilo en agua (0,1 % FA) 22 %-24 % en 6,0 minutos para proporcionar el producto deseado (2,7 mg, rendimiento del 4 %) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z 598,3 [M+H]⁺.

IC₅₀ de CDK4: A; IC₅₀ de CDK6: B; IC₅₀ de CDK2: D.

Ejemplo sintético	Estructura	LC-MS: m/z [M+H] ⁺	IC ₅₀ de CDK4	IC ₅₀ de CDK6	IC ₅₀ de CDK2
122		506,2	A	B	C
123		492,3	A	B	D
124		574,2	A	B	D
125		510,3	B		D
126		524,2	A	B	C

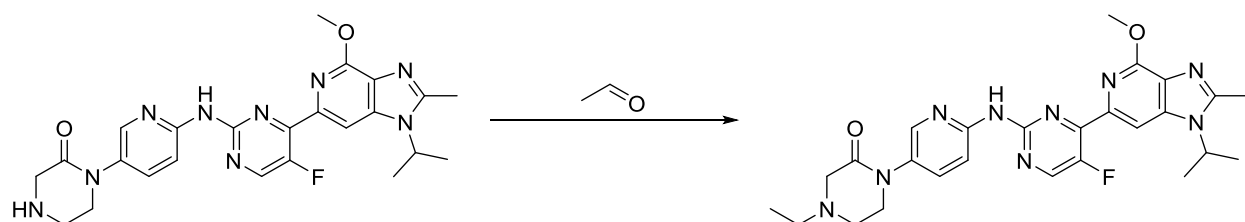
Ejemplo sintético 127



A una solución de 1-[6-[[5-fluoro-4-(1-isopropil-4-metoxi-2-metil-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)pirimidin-2-il]amino]-3-piridil]piperazin-2-ona (0,2 g, 305 μmol) y TEA (92,6 mg, 915 μmol) en DCM (5 mL) se añadió cloruro de metilsulfonilo (52,4 mg, 457 μmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C por 0,5 h. La mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el producto deseado (7,8 mg, rendimiento del 4 %) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z 570,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

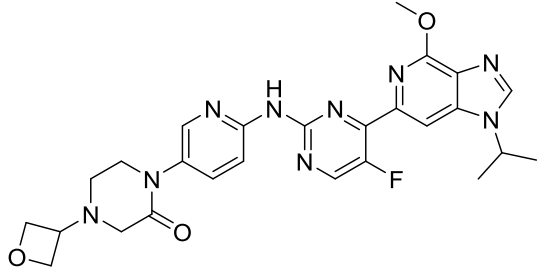
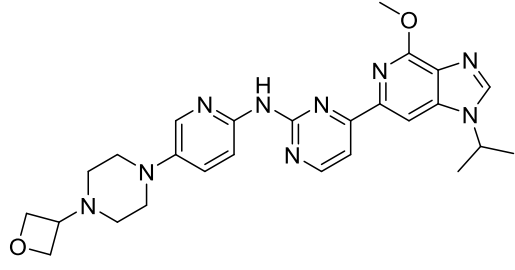
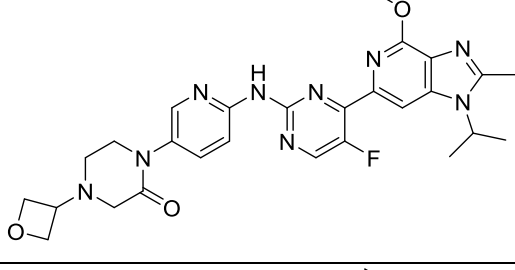
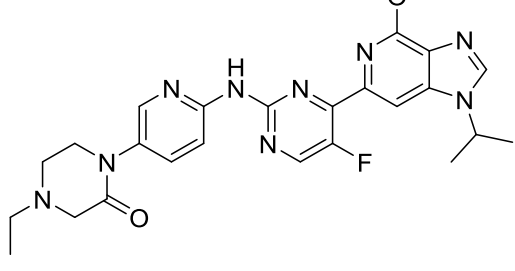
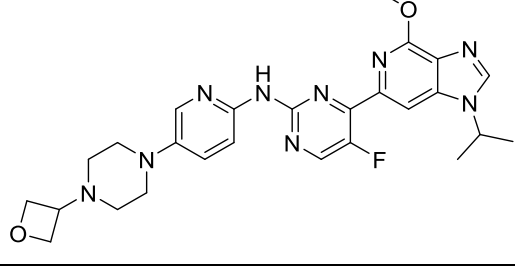
IC_{50} de CDK4: A; IC_{50} de CDK6: B; IC_{50} de CDK2: C.

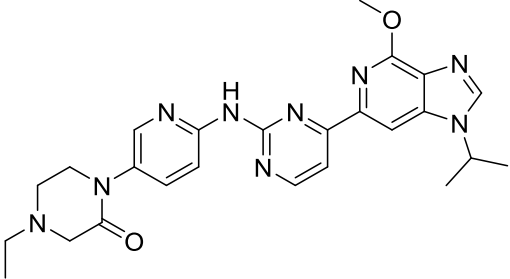
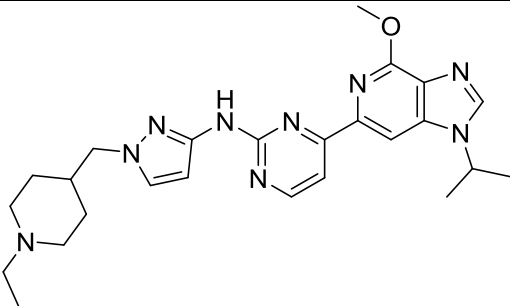
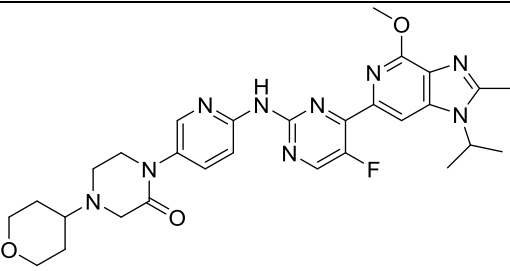
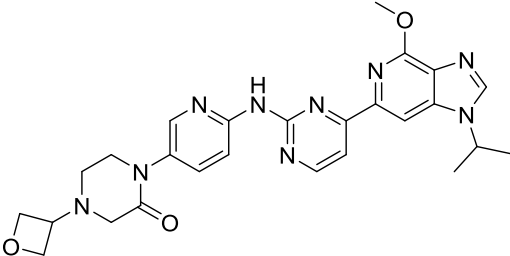
Ejemplo sintético 128



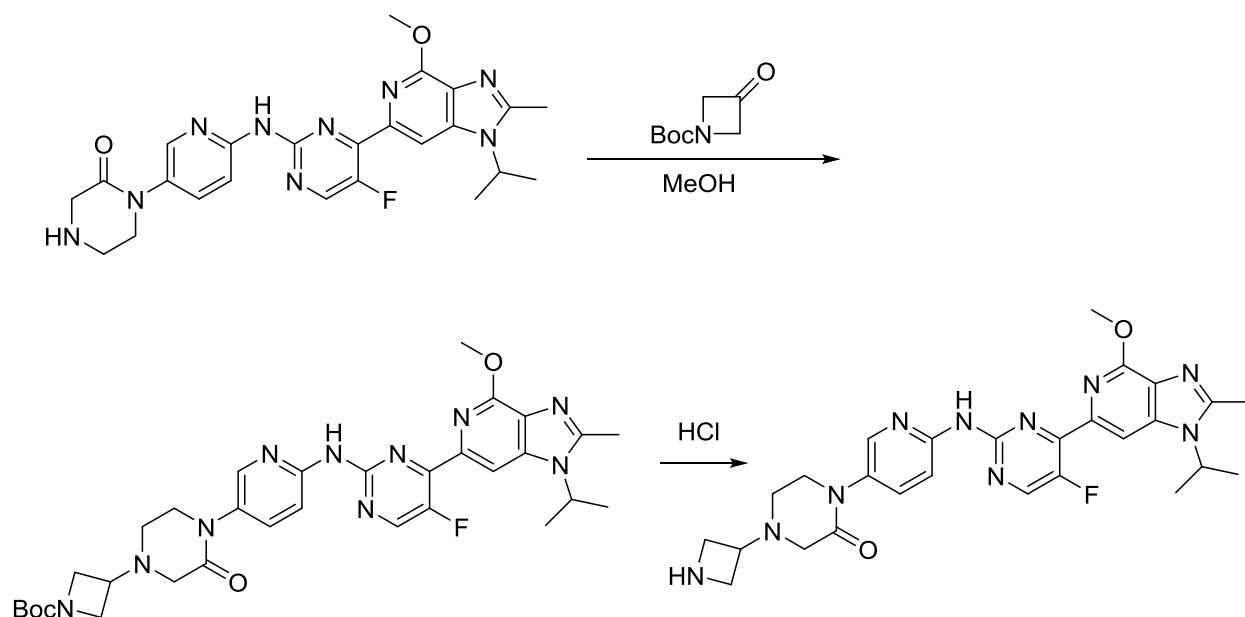
A una solución de 1-[6-[[5-fluoro-4-(1-isopropil-4-metoxi-2-metil-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)pirimidin-2-il]amino]-3-piridil]piperazin-2-ona (100 mg, 203 μmol) y acetaldehído (17,9 mg, 406 μmol) en DCM (5 mL) se añadió $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ (129 mg, 610 μmol). La mezcla se agitó a 25 °C por 1 h. La mezcla se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con DCM (2×10 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante HPLC preparativa para obtener el producto deseado (16,0 mg, rendimiento del 15 %) como un sólido amarillo.

IC_{50} de CDK4: A; IC_{50} de CDK6: B; IC_{50} de CDK2: D.

Ejemplo sintético	Estructura	LC-MS: m/z [M+H] ⁺	IC ₅₀ de CDK4	IC ₅₀ de CDK6	IC ₅₀ de CDK2
129		534,2	A	B	D
130		502,3	A		D
131		548,2	A	B	D
132		506,2	A	B	D
133		520,3	B		D

134		488,2	A	B	C
135		476,2	B		D
136		576,3	A	B	D
137		516,2	A	B	C

Ejemplo sintético 138



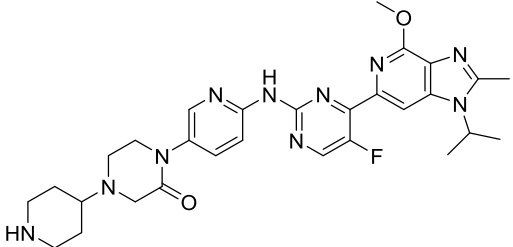
Etapas 1

A una solución agitada de 3-oxoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (26,1 mg, 152 μmol) en metanol (5 mL) se añadió 1-[6-[[5-fluoro-4-(1-isopropil-4-metoxi-2-metil-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)pirimidin-2-il]amino]-3-piridil]piperazin-2-ona (50,0 mg, 101 μmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C bajo atmósfera de N_2 durante 1 hora. A la mezcla anterior se añadió cianoborohidruro de sodio (12,8 mg, 203 μmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C bajo atmósfera de N_2 durante 11 horas. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (columna de gel de sílice de 4 g), eluyendo con DCM/MeOH con MeOH 0-6 %, para obtener el producto deseado (25,0 mg, rendimiento del 38 %) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z 647,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

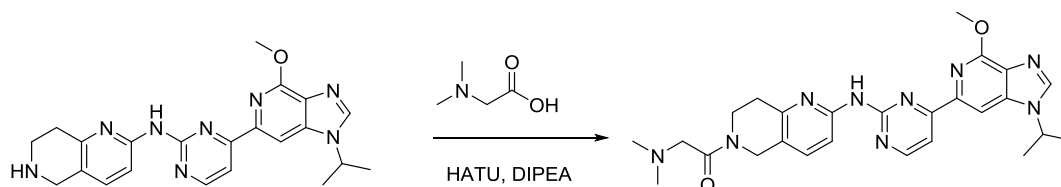
Etapas 2

A una solución agitada de 3-[4-[6-[[5-fluoro-4-(1-isopropil-4-metoxi-2-metil-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)pirimidin-2-il]amino]-3-piridil]-3-oxo-piperazin-1-il]azetidin-1-carboxilato de terc-butilo (20,0 mg, 30,9 μmol) en DCM (3 mL) se añadió HCl (1 N en dioxano, 3 mL). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C bajo atmósfera de N_2 durante 1 hora. La mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto deseado (1,8 mg, rendimiento del 11 %) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z 547,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

IC_{50} de CDK4: A; IC_{50} de CDK6: B; IC_{50} de CDK2: C.

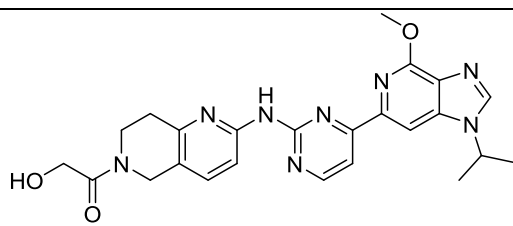
Ejemplo sintético	Estructura	LC-MS: m/z [M+H] ⁺	IC ₅₀ de CDK4	IC ₅₀ de CDK6	IC ₅₀ de CDK2
139		575,3	A	A	D

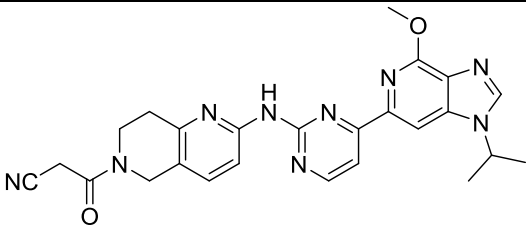
Ejemplo sintético 140



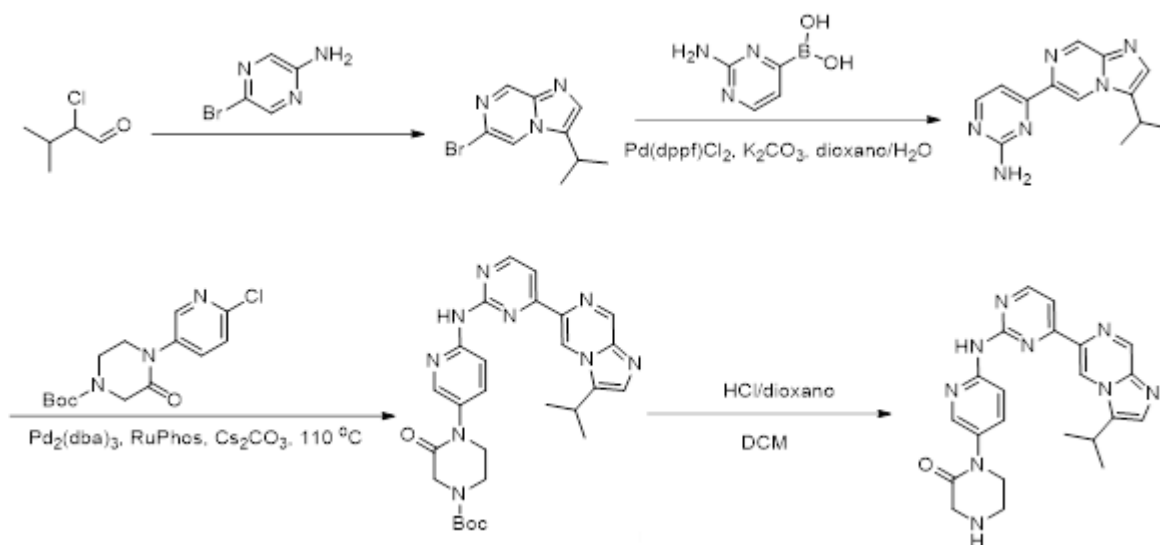
A una mezcla de ácido 2-(dimetilamino) acético (6,9 mg, 67,2 μ mol) en DCM (6 mL) se añadió DIPEA (82,3 mg, 636 μ mol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 10 min. A la mezcla anterior se añadió N-[4-(1-isopropil-4-metoxi-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)pirimidin-2-il]-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-amina (28,0 mg, 67,2 μ mol) y HATU (25,7 mg, 67,3 μ mol). La mezcla se agitó a 20 °C por 12 horas. La mezcla se inactivó con agua (1 mL) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto deseado (14,5 mg, rendimiento del 43 %) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI) m/z 502,2 [M+H]⁺.

IC₅₀ de CDK4: A; IC₅₀ de CDK6: B; IC₅₀ de CDK2: D.

Ejemplo sintético	Estructura	LC-MS: m/z [M+H] ⁺	IC ₅₀ de CDK4	IC ₅₀ de CDK6	IC ₅₀ de CDK2
141		475,2	B		D

142		484,2	B		D
-----	---	-------	---	--	---

Ejemplo sintético 143



Etapas 1

Una solución de 2-cloro-3-metil-butanal (1,1 g, 9,1 mmol) y 5-bromopirazin-2-amina (1,6 g, 9,1 mmol) en etilenglicol (10 mL) se agitó a 120 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con agua (25 mL), se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante FCC (20 g gel de sílice, EtOAc 0-50 % en PE) para dar el producto deseado (200 mg, rendimiento del 9 %) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI) m/z 240,2 [M+H]⁺.

Etapas 2

Una solución de 6-bromo-3-isopropil-imidazo[1,2-a]pirazina (480 mg, 999 μmol), ácido (2-aminopirimidin-4-il)borónico (138 mg, 999,5 μmol), K₂CO₃ (276 mg, 2,0 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (73,1 mg, 99,9 μmol) en dioxano (10 mL) y H₂O (0,5 mL) se agitó a 110 °C bajo N₂ durante 16 horas. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante FCC (20 g gel de sílice, 0-10 % MeOH en DCM) para dar el producto deseado (77,0 mg, rendimiento del 30 %) como un sólido oscuro. LC-MS: (ESI) m/z

255,1 [M+H]⁺.

Etapa 3

Una solución de 4-(3-isopropilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)pirimidin-2-amina (77,0 mg, 302 µmol), 4-(6-cloro-3-piridil)-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (94,4 mg, 302 µmol), Cs₂CO₃ (197 mg, 605 µmol), RuPhos (28,2 mg, 60,5 µmol) y Pd₂(dba)₃ (27,7 mg, 30,2 µmol) en dioxano (8 mL) se agitó a 110 °C bajo N₂ durante 16 horas. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante FCC (12 g de gel de sílice, 0-10 % MeOH en DCM) para dar el producto deseado (95,0 mg, rendimiento del 59 %) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI) m/z 530,2 [M+H]⁺.

Etapa 4

A una solución de 4-[6-[[4-(3-isopropilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)pirimidin-2-il]amino]-3-piridil]-3-oxo-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (95,0 mg, 179 µmol) en DCM (8 mL) se añadió HCl (4 N, 180 µL) a 25 °C. La reacción se agitó a 25 °C por 4 horas. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para dar el producto deseado (19,4 mg, rendimiento del 25 %) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI) m/z 430,2 [M+H]⁺.

IC₅₀ de CDK4; B; IC₅₀ de CDK2: D.

Ejemplo sintético comparativo 1

Se preparó el compuesto 10 descrito en CN109503573A. Como se muestra en la tabla siguiente, este compuesto tiene una actividad muy débil en el ensayo de CDK4 y CDK6.

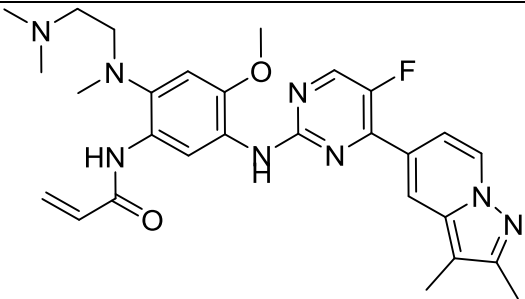
	Estructura	IC ₅₀ de CDK4	IC ₅₀ de CDK6
Compuesto 10 en CN109503573A		>10000 nM	>10000 nM

Tabla A

Ejemplo sintético	IC ₅₀ de T47D	IC ₅₀ de Phospho T47D Ser807	Ejemplo sintético	IC ₅₀ de T47D	IC ₅₀ de Phospho T47D Ser807
1	++++	++++	64	+++	
2	++++		65		+++
3	++++	++++	66	+++	+++
4	+	+	67		+++
5	+	+	68	+++	++++
6	++		69	+++	+++
7	+++	+++	70	+++	++++
8	+		73	++	++++
9	+++		74	+++	+++
10	+++		75	++++	
11	+++		76		+++
12	++		77	+++	++++
13	+++		78	++++	++++
14	++++		79		+++
15	++		80	+++	++++
16	++++	++++	81	+++	+++
18	++		82	+++	+++
21	++++	++++	83	++++	++++
23	++		86	+++	
25	++++	++++	87	+++	
26	+++	++++	88	+++	+++
27	++++	+++	91	++++	++++
28	++++	++++	93	+++	+++
29	++++	++++	94	++++	+++
30	+++	++++	96	+++	+++
31	++++	++++	98	++++	++++
32	+++	+++	99	++++	++++
33	++++	++++	100		+++
34	++++	++++	103	+++	++++
35	++++	++++	104	+++	+++
36	+++	+++	106	+++	++++
37	++++	++++	107	+++	

38	+	++	109	++++	++++
39	++++	++++	111	+++	+++
40	++++	++++	112	++++	+++
41	++++	++++	113	+++	+++
42	++++	++++	114		+++
43	++++	++++	115	+++	+++
44	+	++	116	+++	++++
45	+++	++	117	+++	+++
46	++++	++++	118	+++	++++
47	++++	++++	119		+++
48	++++	++++	122	++++	++++
49	+++		123	+++	+++
50	++++	++++	124	+++	
51	++++	++++	125		+++
52		++++	126	+++	+++
53	+++	++++	127	+++	+++
54	+++		128	+++	++++
55	++	+++	129	+++	++++
56		+++	130	+++	+++
57	+++	++++	131	+++	+++
58	+		132	+++	++++
59	++++	++++	133		+++
61	++++	++++	134		++++
62	++++	++++	135	+++	
62-1	+++	+++	136		+++
62-2	++++	++++	137		++++
63	+++	++++	140		++++
144	++++		240	+	+
156	+++	++++	241	+++	++++
157	++++	++++	242	++	++++
158	++++	++++	243	++	+++
159	++++	++++	244	++	++
160	++++	++++	245	++	+++
161	++++	++++	246	++	

162	++++	++++	247	++++	
163	++++	++++	248	++++	
164	++++	++++	249	++++	
165	++++	+++	250	++++	
166	++++	++++	252	++++	
167	++++	++++	253	++++	
168	++++	++++	257	++++	
169		++++	258	++++	++++
170	++++		259	++++	++++
171	++++	++++	260	++++	
172	++++	++++	261		++++
173	++++	++++	262	++++	++++
174	+++		263	++++	
175	++++	++++	265	++++	
176	++++	++++	266	++++	
178	++++		267	++++	
184	++++	++++	268	++++	
185	++++		269	++++	
191	++++	++++	270	++++	++++
192	++++	++++	271		++++
193	++++	++++	272	++++	++++
194	+++	++++	273	++++	++++
195	++++	++++	275		++++
196	++++	++++	276	++++	++++
197	++++	++++	277	++++	++++
198	++++	++++	278	++++	++++
199	++++	++++	279	++++	++++
200	++++	++++	280	++++	++++
201	++++		281	++++	++++
202	++++	++++	282	++++	++++
203	++++	++++	283	++++	++++
204	++++	++++	284	++++	
205	++++	++++	285	++++	++++
206	++++	++++	286	++++	++++

207	++++	++++	287	++++	++++
208	++++		289		++++
209	++++	++++	290		++++
210	+		293	++++	++++
211	++		294	++++	
214	++++	++++	295	++++	
215	++++		298	++++	
216	++++		299	++++	
217	++++		300	++++	
218		++++	301	++++	++++
219	++++		302	++++	
220	++++		303	++++	
221	++++		304	++++	
226	++++		306	++++	
227	++++	++++	308	++++	
234	++++	++++	309	++++	
235	++++	++++	311	++++	
236	++++	++++	312	+++	++++
237	++++	++++	313		++++
238	+++		314	++++	++++
239	+++		315	+++	++++

IC₅₀ ≤ 100 nM: “++++”

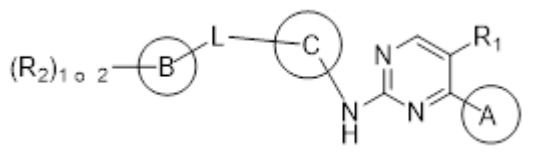
100 nM < IC₅₀ ≤ 500 nM: “+++”

500 nM < IC₅₀ ≤ 1 μM: “++”

1 μM < IC₅₀: “+”

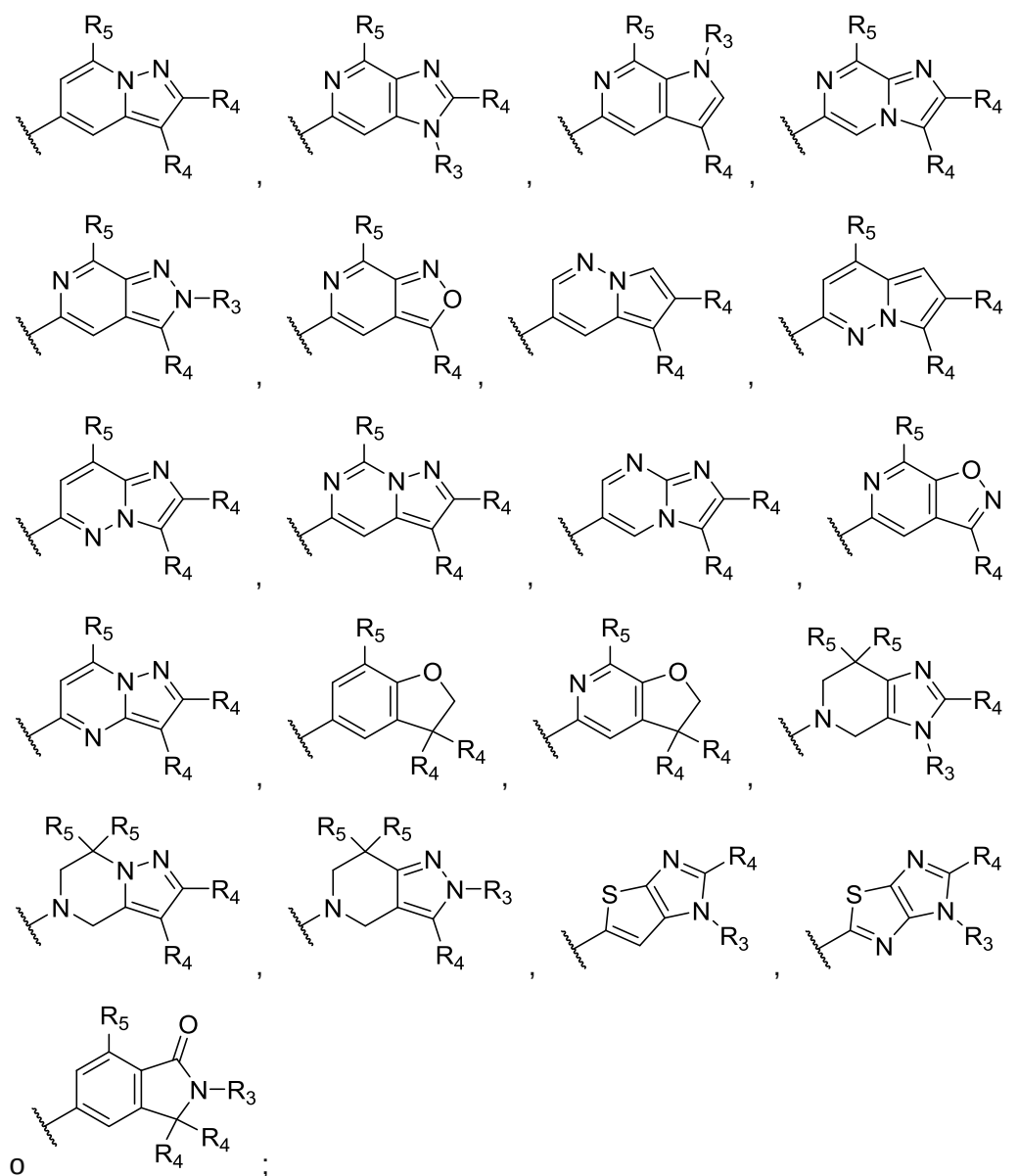
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula estructural (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable, o un estereoisómero de este, en donde

el anillo A es



el anillo B es un enlace, heterociclilo de 3 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros;

el anillo C es heteroarilo de 5-6 miembros, heterociclilo de 5-10

miembros, fenilo, grupo bicíclico con puente de 5-10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos R_{12} ;

El enlazador L es un enlace, $-(CH_2)_q-$, $-(CH_2)_qO-$, $-NR^a(CH_2)_q-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^a)-$, o $-S(O)_2-$;

cada instancia de R^a es H o CH_3 ;

R_1 es H, deuterio, halógeno, $-OH$, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi, o C_{1-4} haloalcoxi;

cada instancia de R_2 es H, deuterio, halógeno, $-OH$, CN, C_{1-8} alquilo, C_{2-8} alquenilo, C_{2-8} alquinilo, C_{1-8} alcoxi, $-(CH_2)_nOR_6$, $-(CH_2)_nSR_6$, $-(CH_2)_nC(O)R_6$, $-(CH_2)_nC(O)OR_6$, $-(CH_2)_nS(O)_mR_6$, $-(CH_2)_nNR_7R_8$, $-(CH_2)_nC(O)NR_7R_8$, $-(CH_2)_nNR_7C(O)R_6$, $-(CH_2)_nNR_7S(O)_mR_6$, C_{3-8} cicloalquilo, heterociclilo de 3-10 miembros, arilo de 6-14 miembros, heteroarilo de 5-14 miembros, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo representado por R_2 está cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de deuterio, halógeno, CN, $-OH$, C_{1-8} alquilo, C_{1-8} haloalquilo, C_{1-8} alcoxi, y NR_7R_8 ; o

cuando el anillo B es heterociclilo de 3-10 miembros, dos R_2 unidos al mismo átomo de anillo del anillo B pueden formar C_{3-6} cicloalquilo o heterociclilo de 3-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de deuterio, halógeno, CN, $-OH$, C_{1-8} alquilo, C_{1-8} haloalquilo, C_{1-8} alcoxi, C_{1-8} haloalcoxi, y NR_7R_8 ;

cada instancia de R_3 se selecciona independientemente de H, deuterio, C_{1-8} alquilo, C_{2-8} alquenilo, C_{2-8} alquinilo, C_{3-8} cicloalquilo, o heterociclilo de 3-10 miembros; en donde el C_{1-8} alquilo, C_{2-8} alquenilo, C_{2-8} alquinilo, C_{3-8} cicloalquilo, o heterociclilo de 3-10 miembros representado por R_3 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de deuterio, halógeno, CN, $-OH$, C_{1-8} alquilo, y C_{1-8} haloalquilo;

cada instancia de R_4 se selecciona independientemente de H, deuterio, halógeno, CN, C_{1-8} alquilo, C_{2-8} alquenilo, C_{2-8} alquinilo, C_{1-8} alcoxi, $C(O)C_{1-8}$ alquilo, C_{3-8} cicloalquilo, o heterociclilo de 3-10 miembros; en donde el C_{1-8} alquilo, C_{2-8} alquenilo, C_{2-8} alquinilo, C_{1-8} alcoxi, C_{3-8} cicloalquilo, o heterociclilo de 3-10 miembros representado por R_4 o en el grupo representado por R_4 está cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de deuterio, halógeno, $-OH$, C_{1-8} alquilo y C_{1-8} haloalquilo; o

dos grupos R_4 unidos al mismo átomo del anillo A forman C_{3-6}

cicloalquilo o heterociclilo de 3-6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de deuterio, halógeno, CN, -OH, C₁₋₈ alquilo, C₁₋₈ haloalquilo, C₁₋₈ alcoxi, C₁₋₈ haloalcoxi, y NR₇R₈;

cada instancia de R₅ es H, deuterio, halógeno, -OH, CN, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ haloalcoxi, C(O)C₁₋₄ alquilo, o heterociclo de 3-6 miembros;

cada instancia de R₆ es independientemente H, C₁₋₈ alquilo, C₂₋₈ alquenilo, C₂₋₈ alquinilo, C₃₋₈ cicloalquilo, heterociclilo de 3-10 miembros, arilo de 6-14 miembros, heteroarilo de 5-14 miembros, en donde el C₁₋₈ alquilo, C₂₋₈ alquenilo, C₂₋₈ alquinilo, C₃₋₈ cicloalquilo, heterociclilo de 3-10 miembros, arilo de 6-14 miembros, heteroarilo de 5-14 miembros representado por R₆ está cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, CN, -OH, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alcoxi, y NR₇R₈;

cada instancia de R₇ y R₈ es independientemente H, C₁₋₄ alquilo o ciclopropilo;

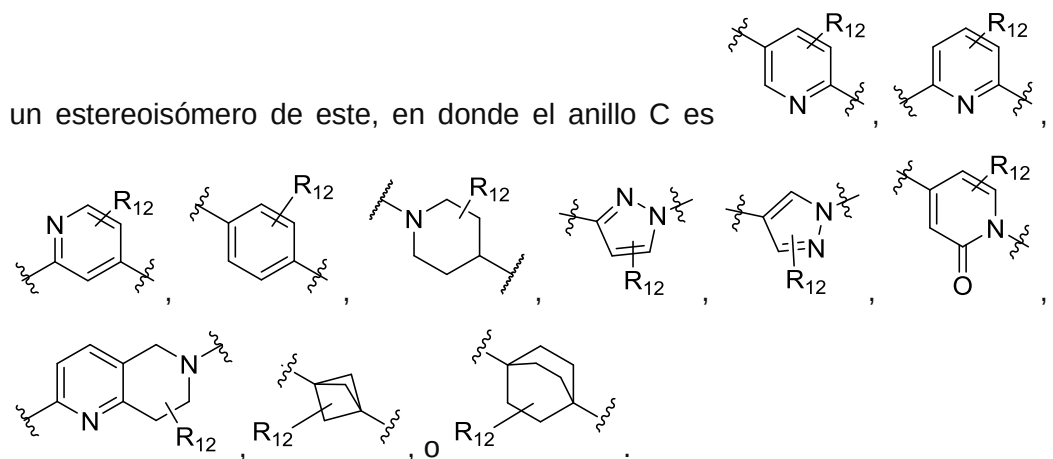
cada instancia de R₁₂ es H, deuterio, halógeno, -OH, CN, NH₂, C₁₋₈ alquilo, C₂₋₈ alquenilo, C₂₋₈ alquinilo, C₁₋₈ alcoxi, C₃₋₈ cicloalquilo, o heterociclilo de 3 a 10 miembros; en donde el C₁₋₈ alquilo, C₂₋₈ alquenilo, C₂₋₈ alquinilo, C₁₋₈ alcoxi, C₃₋₈ cicloalquilo, o heterociclilo de 3-10 miembros representado por R₁₂ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, CN, -OH, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, y C₁₋₄ alcoxi;

q es 0, 1 o 2;

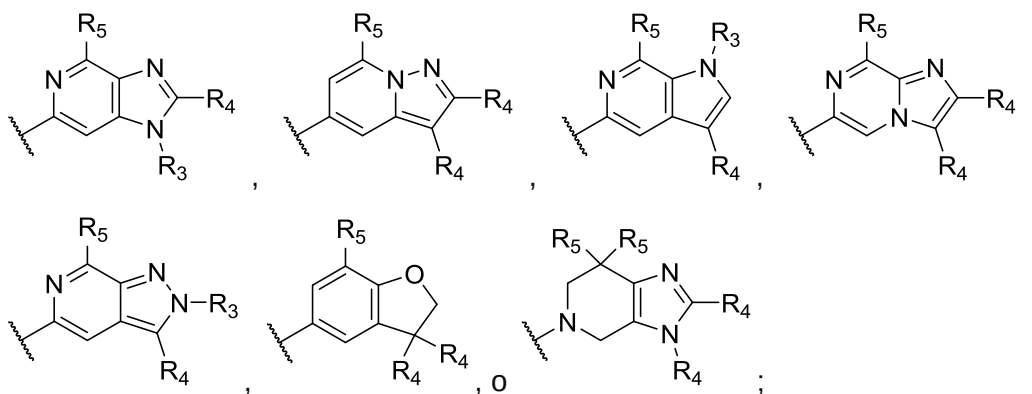
n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y

m es 0, 1 o 2.

2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable, o



3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un estereoisómero de este, en donde el anillo A es



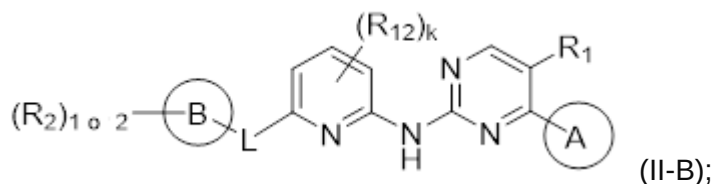
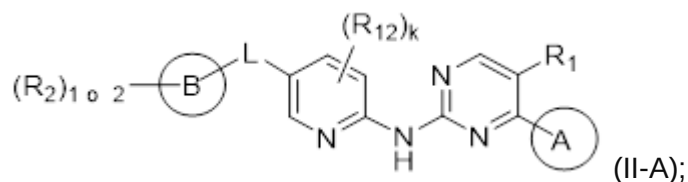
en donde

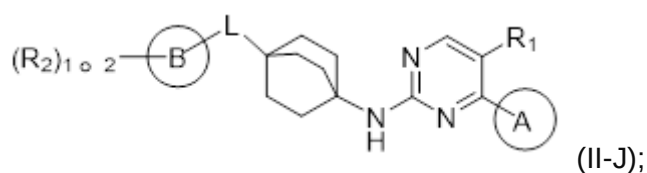
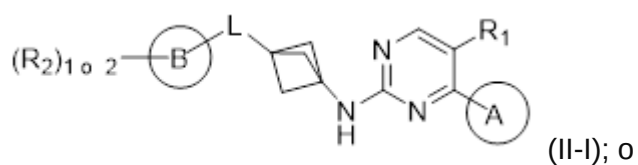
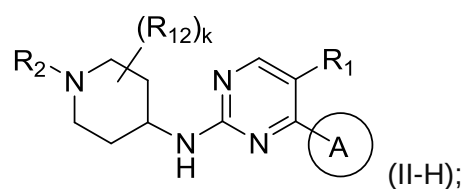
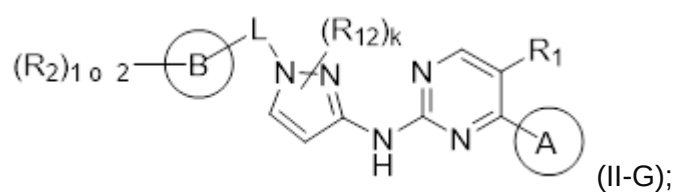
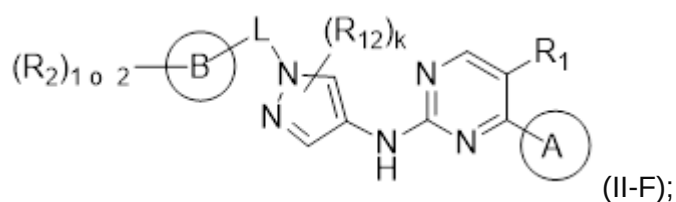
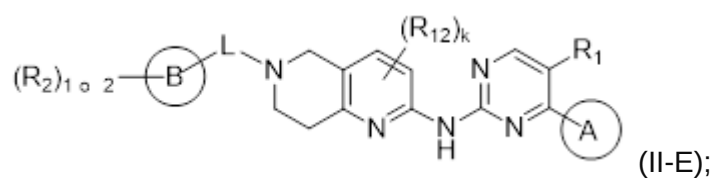
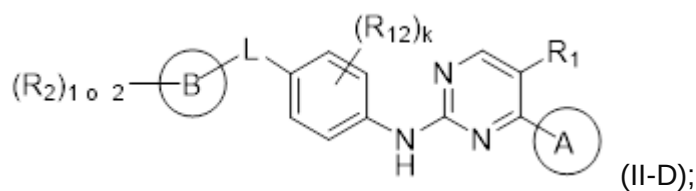
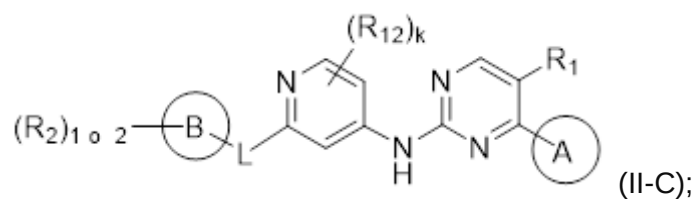
cada instancia de R_3 es H, deuterio, C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con -OH, o C_{3-6} cicloalquilo opcionalmente sustituido con -OH;

cada instancia de R_4 es H, deuterio, halógeno, C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con flúor, C_{2-4} alqueno, C_{3-6} cicloalquilo opcionalmente sustituido con metilo o heterociclilo de 3-6 miembros; o dos grupos R_4 unidos al mismo átomo del anillo A forman C_{3-6} cicloalquilo o heterociclilo de 3-6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, CN, -OH, C_{1-2} alquilo, C_{1-2} alcoxi, y NR_7R_8 ;

R_5 es H, deuterio, halógeno, CN, -OH, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, o C_{1-4} haloalcoxi.

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el compuesto se representa por las fórmulas estructurales (II-A)-(II-J):





o una sal farmacéuticamente aceptable, o un estereoisómero de este, en donde R_{12} es H, F, Cl, CH_3 , o CF_3 ; y k es 0, 1, o 2.

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un estereoisómero de este, en donde L es un

enlace, $-(CH_2)-$, $-O(CH_2)-$, $-C(=O)-$, o $-S(O)_2-$.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un estereoisómero de este, en donde el anillo B es heterociclilo de 4-10 miembros o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R_2 .

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un estereoisómero de este, en donde

cada instancia de R_2 es H, halógeno, CN, $-OH$, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo,

hidroxialquilo, $-(CH_2)_nOR_6$, $-(CH_2)_nC(O)R_6$, $-(CH_2)_nC(O)OR_6$, $-(CH_2)_nS(O)_2R_6$, $-(CH_2)_nNR_7R_8$, $-(CH_2)_nC(O)NR_7R_8$, $-(CH_2)_nC(O)NHR_7$, $-(CH_2)_nNR_7C(O)R_6$, $-(CH_2)_nNR_7S(O)_2R_6$, C_{3-8} cicloalquilo, heterociclilo de 3-6 miembros, fenilo, o heteroarilo de 5-6 miembros; o

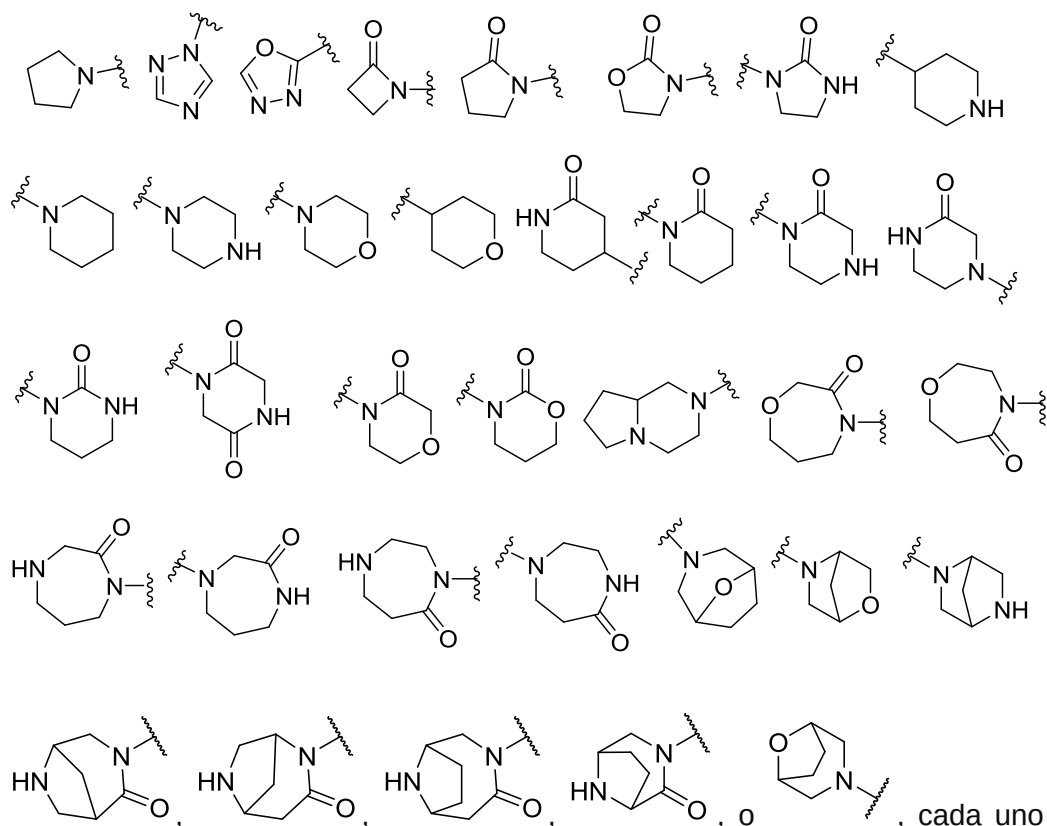
dos R_2 unidos al mismo átomo de anillo del anillo B forman un heterociclilo de 3-6 miembros (cuando el anillo B es heterociclilo de 3-10 miembros) opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, $-OH$, C_{1-2} alquilo, C_{1-2} haloalquilo, C_{1-2} alcoxi, C_{1-2} haloalcoxi, y NR_7R_8 ;

cada instancia de R_6 es independientemente H, C_{1-4} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, heterociclilo de 3-7 miembros, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, en donde el C_{1-4} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, heterociclilo de 3-7 miembros, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros representado por R_6 está cada uno opcionalmente sustituido con halógeno, CN, $-OH$, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi, o NR_7R_8 ; y

n es 0, 1 o 2.

8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un estereoisómero de este, en donde R_1 es H, F, Cl, o CH_3 .

9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un estereoisómero de este, en donde el anillo B es



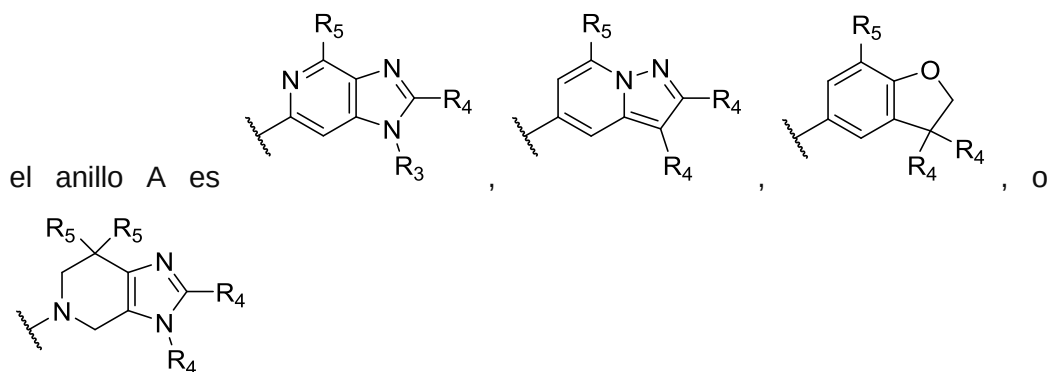
de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R_2 .

10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un estereoisómero de este, en donde

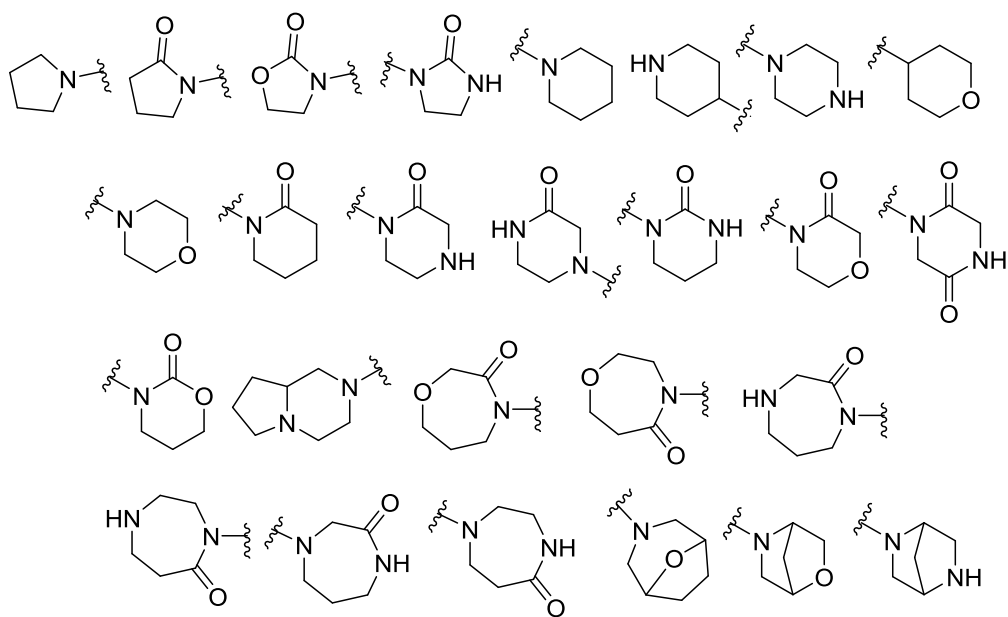
cada instancia de R_2 es H, halógeno, CN, -OH, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} hidroxialquilo, $-(CH_2)_nS(O)_2C_{1-4}$ alquilo, $-(CH_2)_nNR_7R_8$, C_{3-4} cicloalquilo, o heterociclilo de 3-6 miembros; y n es 0, 1, o 2; o

dos R_2 unidos al mismo átomo de anillo del anillo B forman un heterociclilo de 3-6 miembros cuando el anillo B es heterociclilo de 4-7 miembros.

11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o un estereoisómero de este, en donde



12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un estereoisómero de este, en donde R^1 es H o F.
13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un estereoisómero de este, en donde
 cada instancia de R_3 es H, C_{1-3} alquilo opcionalmente sustituido con -OH, o C_{3-6} cicloalquilo opcionalmente sustituido con -OH;
 cada instancia de R_4 es H, halógeno, C_{1-3} alquilo, C_{2-4} alquenilo, ciclopentilo, tetrahidro-2H-piraniilo, 3,6-dihidro-2H-piraniilo; y
 cada instancia de R_5 es H, F, CN, metoxi, $OCHF_2$.
14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un estereoisómero de este, en donde L es un enlace.
15. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un estereoisómero de este, en donde el anillo B es



cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R_2 .

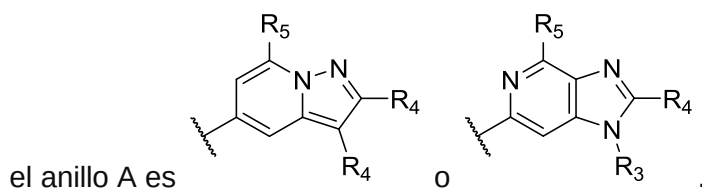
16. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un estereoisómero de este, en donde
 cada instancia de R_2 es H, halógeno, CN, C_{1-3} alquilo, C_{1-3} haloalquilo, C_{1-3} hidroxialquilo, NH_2 , $N(CH_3)_2$, NH ciclopropilo, $-(CH_2)_nS(O)_2C_{1-3}$ alquilo, ciclopropilo, azetidiniilo opcionalmente sustituido con F, oxetanilo, morfolinilo,

piperidinilo, tetrahidro -2H-piranilo, o

dos R_2 unidos al mismo átomo de anillo del anillo B forman 2,5-pirrolidindionilo o 2-pirrolidonilo cuando el anillo B es piperidinilo; y

n es 0, 1 o 2.

17. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o un estereoisómero de este, en donde



18. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un estereoisómero de este, en donde

cada instancia de R_3 es H o C_{1-3} alquilo;

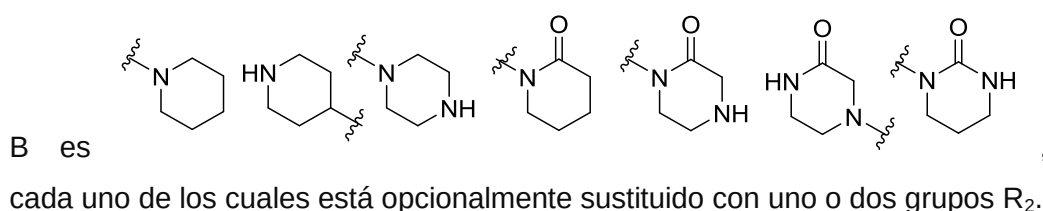
cada instancia de R_4 es H o C_{1-3} alquilo; y

cada instancia de R_5 es H, F u OMe.

19. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-18, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un estereoisómero de este, en donde R^1 es H.

20. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-19, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un estereoisómero de este, en donde el anillo C no está sustituido.

21. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-20, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un estereoisómero de este, en donde el anillo



22. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-21, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un estereoisómero de este, en donde cada instancia de R_2 es H, halógeno, CN, C_{1-3} alquilo, C_{1-3} haloalquilo, C_{1-3} hidroxialquilo, NH_2 , $N(CH_3)_2$, NH ciclopropilo.

23. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un estereoisómero de este, en donde el compuesto es un compuesto enumerado en los ejemplos.

24. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-23, o una sal

farmacéuticamente aceptable, o un estereoisómero de este, y un portador farmacéuticamente aceptable.

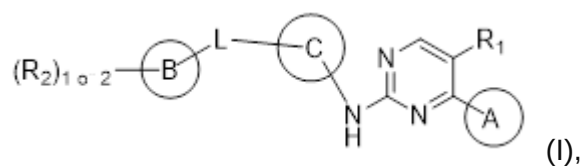
25. Un método para tratar un cáncer que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-23, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un estereoisómero de este, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, glioblastoma, linfoma de células del manto, leucemia mieloide crónica y leucemia mieloide aguda.
26. Un método para tratar un cáncer mediante la inhibición de una cinasa dependiente de ciclina (CDK), dicho método comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-23.
27. El método de la reivindicación 26, en donde el cáncer es carcinoma de vejiga, mama, colon, riñón, epidermis, hígado, pulmón, esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cuello uterino, tiroides, nariz, cabeza y cuello, próstata o piel; un tumor hematopoyético de linaje linfóide; un tumor hematopoyético de linaje mieloide; cáncer folicular de tiroides; un tumor de origen mesenquimatoso; un tumor del sistema nervioso central o periférico; melanoma; seminoma; teratocarcinoma; osteosarcoma; xeroderma pigmentoso; queratocantoma; cáncer folicular de tiroides; o Sarcoma de Kaposi.
28. El método de la reivindicación 27, en donde el tumor hematopoyético de linaje linfóide es leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, linfoma de células B, linfoma de células T, mieloma múltiple, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células pilosas o linfoma de Burkett.
29. El método de acuerdo con la reivindicación 26, en donde el cáncer es cáncer de mama pRb⁺, o cáncer de receptor hormonal (HR) positivo (por ejemplo, receptor de estrógeno positivo (ER⁺), receptor de progesterona positivo (PR⁺), o ER⁺PR⁺), HER2/neu negativo.
30. El método de la reivindicación 29, en donde el cáncer es cáncer de mama avanzado o metastásico o recurrente.
31. El método de la reivindicación 30, en donde el cáncer de mama está en una mujer adulta o en una mujer posmenopáusica.
32. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 29-31, que comprende

además administrar un segundo agente seleccionado de: un inhibidor de aromatasas, un modulador selectivo del receptor de estrógeno (SERM), un antiestrógeno puro sin actividad agonista de estrógeno, un compuesto que suprime temporalmente la función ovárica (por ejemplo, producción de estrógeno y/o progesterona) como un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) o un agonista de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LH-RH), un compuesto que inhibe CYP3A4, o un anticuerpo monoclonal o un fragmento de unión a antígeno de este contra IGF-1/IGF-2.

33. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 25-32, que comprende además la administración de un inhibidor de punto de control inmunitario (como un inhibidor de PD-1, un inhibidor de PD-L1 o un inhibidor de CTLA-4), un inhibidor de la cinasa Tyr del receptor y/o un antagonista del receptor de hormonas (como el receptor de estrógeno).

RESUMEN

La invención proporciona un compuesto representado por la fórmula estructural (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable, o un estereoisómero de este, útil para tratar el cáncer.