

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 807 582**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 401/14</b>	(2006.01)	<b>A61P 35/00</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/04</b>	(2006.01)		
<b>C07D 401/12</b>	(2006.01)		
<b>C07D 403/12</b>	(2006.01)		
<b>C07D 403/04</b>	(2006.01)		
<b>C07D 413/12</b>	(2006.01)		
<b>C07D 417/12</b>	(2006.01)		
<b>C07D 417/14</b>	(2006.01)		
<b>C07D 251/18</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/53</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.07.2014 PCT/US2014/046204**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **15.01.2015 WO15006592**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.07.2014 E 14745309 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.06.2020 EP 3019490**

54 Título: **Compuestos N,6-bis(aril o heteroaril)-1,3,5-triazina-2,4-diamina como inhibidores de mutantes IDH2 para el tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

**11.07.2013 US 201361845352 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**23.02.2021**

73 Titular/es:

**AGIOS PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)  
88 Sidney Street  
Cambridge, MA 02139, US**

72 Inventor/es:

**TRAVINS, JEREMY y  
UTLEY, LUKE**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 807 582 T3

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

**DESCRIPCIÓN**

Compuestos n,6-bis(aril o heteroaril)-1,3,5-triazina-2,4-diamina como inhibidores de mutantes IDH2 para el tratamiento del cáncer

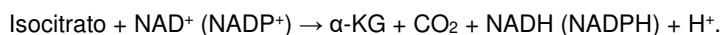
5

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

Las isocitrato deshidrogenasas (IDH) catalizan la descarboxilación oxidativa de isocitrato en 2-oxoglutarato (es decir,  $\alpha$ -cetoglutarato). Estas enzimas pertenecen a dos subclases distintas, una de las cuales utiliza NAD(+) como aceptor de electrones y la otra NADP(+). Se han informado cinco isocitrato deshidrogenasas: tres isocitrato deshidrogenasas dependientes de NAD(+), que se localizan en la matriz mitocondrial, y dos isocitrato deshidrogenasas dependientes de NADP(+), una de las cuales es mitocondrial y la otra predominantemente citosólica. Cada isoenzima dependiente de NADP(+) es un homodímero.

15 La IDH2 (isocitrato deshidrogenasa 2 (NADP+), mitocondrial) también se conoce como IDH; IDP; IDHM; IDPM; ICD-M; o mNADP-IDH. La proteína codificada por este gen es la isocitrato deshidrogenasa dependiente de NADP(+) que se encuentra en las mitocondrias. Desempeña un papel en el metabolismo intermedio y la producción de energía. Esta proteína puede asociarse estrechamente o interactuar con el complejo de piruvato deshidrogenasa. El gen IDH2 humano codifica una proteína de 452 aminoácidos. Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos para IDH2 se pueden encontrar como las entradas de GenBank NM\_002168.2 y NP\_002159.2 respectivamente. La secuencia de nucleótidos y aminoácidos para IDH2 humana también se describe en, por ejemplo, Huh y col., Enviado (NOV-1992) a las bases de datos EMBL/GenBank/DDBJ; y The MGC Project Team, Genome Res. 14:2121-2127(2004).

20 La IDH2 no mutante, por ejemplo, de tipo silvestre, cataliza la descarboxilación oxidativa de isocitrato en  $\alpha$ -cetoglutarato ( $\alpha$ -KG), reduciendo así NAD<sup>+</sup> (NADP<sup>+</sup>) en NADH (NADPH), por ejemplo, en la reacción directa:

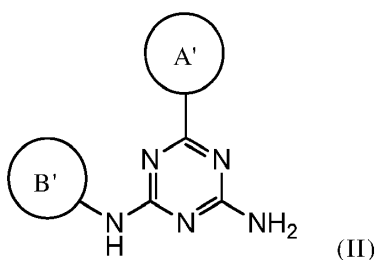


Se ha descubierto que las mutaciones de IDH2 presentes en ciertas células cancerosas dan como resultado una nueva capacidad de la enzima para catalizar la reducción dependiente de NADPH del  $\alpha$ -cetoglutarato en *R*(-)-2-hidroxioglutarato (2HG). 2HG no está formado por IDH2 de tipo silvestre. Se cree que la producción de 2HG contribuye a la formación y progresión del cáncer (Dang, L et al, Nature 2009, 462:739-44).

Por lo tanto, la inhibición de IDH2 mutante y su neoactividad es un tratamiento terapéutico potencial para el cáncer. Por consiguiente, existe una necesidad continua de inhibidores de mutantes IDH2 que tengan actividad de hidroxilo alfa.

**RESUMEN DE LA INVENCION**

40 En esta invención se describen compuestos de Fórmula Estructural II, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:



45 El compuesto de Fórmula II, o como se describe en cualquiera de las realizaciones de esta invención, inhibe la IDH2 mutante, particularmente la IDH2 mutante que tiene neoactividad de alfa hidroxilo. También se describen en esta invención composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula II y procedimientos para usar dichas composiciones para tratar cánceres caracterizados por la presencia de una IDH2 mutante.

**50 DESCRIPCIÓN DETALLADA**

Los detalles de construcción y la disposición de los componentes expuestos en la siguiente descripción o ilustrados en los dibujos no pretenden ser limitativos. Se incluyen expresamente otras realizaciones y diferentes formas de poner en práctica la invención. Además, la fraseología y la terminología utilizadas en esta invención tienen fines de descripción y no deben considerarse limitantes. El uso de "que incluye", "que comprende" o "que tiene", "que contiene", "que implica" y variaciones de las mismas en esta invención, pretende abarcar los elementos enumerados a

continuación y equivalentes de los mismos, así como elementos adicionales.

### **Definiciones:**

5 El término "halo" o "halógeno" se refiere a cualquier radical de flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "alquilo" se refiere a una cadena hidrocarburo completamente saturada que puede ser una cadena lineal o una cadena ramificada, que contiene el número indicado de átomos de carbono. Por ejemplo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> indica que el grupo puede tener de 1 a 12 (inclusive) átomos de carbono en el mismo. El término "haloalquilo" se refiere a un alquilo en el que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por halo, e incluye restos alquilo en los que todos los hidrógenos se han reemplazado por halo (por ejemplo, perfluoroalquilo). Los términos "arilalquilo" o "aralquilo" se refieren a un resto alquilo en el que un átomo de hidrógeno alquilo se reemplaza por un grupo arilo. Aralquilo incluye grupos en los que más de un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por un grupo arilo. Los ejemplos de "arilalquilo" o "aralquilo" incluyen grupos bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 9-fluorenilo, benzhidrilo y tritilo.

15 El término "alquilenilo" se refiere a un alquilo divalente, por ejemplo, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- y -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-.

El término "alquenilo" se refiere a una cadena hidrocarburo lineal o ramificada que contiene 2-12 átomos de carbono y que tiene uno más dobles enlaces. Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen, pero sin limitación, grupos alilo, propenilo, 2-butenilo, 3-hexenilo y 3-octenilo. Uno de los carbonos de doble enlace puede ser opcionalmente el punto de unión del sustituyente alquenilo.

25 El término "alquinilo" se refiere a una cadena hidrocarburo lineal o ramificada que contiene 2-12 átomos de carbono y está caracterizada por que tiene uno o más enlaces triples. Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen, pero sin limitación, etinilo, propargilo y 3-hexinilo. Uno de los carbonos de triple enlace puede ser opcionalmente el punto de unión del sustituyente alquinilo.

30 El término "alcoxi" se refiere a un radical -O-alquilo. El término "haloalcoxi" se refiere a un alcoxi en el que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por halo, e incluye restos alcoxi en los que todos los hidrógenos se han reemplazado por halo (por ejemplo, perfluoroalcoxi).

A menos que se especifique de otro modo, el término "arilo" se refiere a un sistema anular hidrocarburo monocíclico, bicíclico o tricíclico completamente aromático. Ejemplos de restos arilo son fenilo, naftilo y antracenilo. A menos que se especifique de otro modo, cualquier átomo en el anillo en un arilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes. El término "arilo monocíclico" significa un sistema anular hidrocarburo monocíclico completamente aromático, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que no pueden formar un anillo bicíclico o tricíclico condensado.

40 El término "carbociclilo" se refiere a un sistema anular hidrocarburo no aromático, monocíclico, bicíclico o tricíclico. Los grupos carbociclilo incluyen sistemas anulares completamente saturados (por ejemplo, cicloalquilos), y sistemas anulares parcialmente saturados.

45 El término "cicloalquilo", como se emplea en esta invención, incluye grupos hidrocarburo cíclicos, bicíclicos, tricíclicos o policíclicos saturados que tienen de 3 a 12 carbonos. Cualquier átomo del anillo puede estar sustituido (por ejemplo, con uno o más sustituyentes). Los ejemplos de restos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclohexilo, metilciclohexilo, adamantilo y norbornilo.

A menos que se especifique de otro modo, el término "heteroarilo" se refiere a un sistema anular monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 8-12 miembros, o tricíclico de 11-14 miembros completamente aromático que tiene 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si bicíclico, o 1-9 heteroátomos si son tricíclicos, estando dichos heteroátomos seleccionados de entre O, N o S (o las formas oxidadas como N<sup>+</sup>-O<sup>-</sup>, S(O) y S(O)<sub>2</sub>). El término "heteroarilo monocíclico" significa un sistema anular monocíclico completamente aromático que tiene 1-3 heteroátomos, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que no pueden formar un anillo bicíclico o tricíclico condensado.

60 El término "heterociclilo" se refiere a un sistema anular monocíclico de 3-10 miembros, bicíclico de 8-12 miembros, o tricíclico de 11-14 miembros no aromático que tiene 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si bicíclico, o 1-9 heteroátomos si son tricíclicos, estando dichos heteroátomos seleccionados de entre O, N o S (o las formas oxidadas como N<sup>+</sup>-O<sup>-</sup>, S(O) y S(O)<sub>2</sub>). El heteroátomo puede ser opcionalmente el punto de unión del sustituyente heterociclilo. Los ejemplos de heterociclilo incluyen, pero sin limitación, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, morfolino, pirrolinilo, pirimidinilo y pirrolidinilo. Los grupos heterociclilo incluyen sistemas anulares completamente saturados, y sistemas anulares parcialmente saturados.

65 Los sistemas anulares bicíclicos y tricíclicos que contienen uno o más heteroátomos y anillos tanto aromáticos como no aromáticos se consideran grupos heterociclilo o heteroarilo. Los sistemas anulares bicíclicos o tricíclicos, donde un

arilo o un heteroarilo se fusionan con un carbociclilo o heterociclilo y el punto de unión del sistema anular al resto de la molécula es a través de un anillo aromático, se consideran grupos arilo o heteroarilo, respectivamente. Los sistemas anulares bicíclicos o tricíclicos, donde un arilo o un heteroarilo se fusionan con un carbociclilo o heterociclilo y el punto de unión del sistema anular al resto de la molécula es a través del anillo no aromático, se consideran grupos carbociclilo  
5 (por ejemplo, cicloalquilo) o heterociclilo, respectivamente.

Los grupos arilo, heteroarilo, carbociclilo (incluyendo cicloalquilo) y heterociclilo, en solitario o como parte de un grupo (por ejemplo, la porción arilo de un grupo aralquilo), están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos sustituibles con, a menos que se especifique de otro modo, sustituyentes seleccionados independientemente de entre: halo, -C≡N,  
10 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, =O, -OR<sup>b</sup>, -OR<sup>b'</sup>, -SR<sup>b</sup>, -SR<sup>b'</sup>, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>b</sup>)(R<sup>b'</sup>), -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>b</sup>)(R<sup>b'</sup>), -N(R<sup>b</sup>)(R<sup>b'</sup>), -N(R<sup>b</sup>)(R<sup>b'</sup>),  
-O-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>b</sup>)(R<sup>b'</sup>), -O-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>b</sup>)(R<sup>b'</sup>), -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>b</sup>)(R<sup>b'</sup>), -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>b</sup>)(R<sup>b'</sup>), -C(O)-N(R<sup>b</sup>)(R<sup>b'</sup>), -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-N(R<sup>b</sup>)(R<sup>b'</sup>), -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-N(R<sup>b</sup>)(R<sup>b'</sup>), -OR<sup>b'</sup>, R<sup>b'</sup>, -C(O)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)R<sup>b'</sup>, -C(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>b'</sup>), -N(R<sup>b</sup>)C(O)(R<sup>b'</sup>), -N(R<sup>b</sup>)C(O)(R<sup>b'</sup>), -N(R<sup>b</sup>)SO<sub>2</sub>(R<sup>b'</sup>), -SO<sub>2</sub>N(R<sup>b</sup>)(R<sup>b'</sup>), -N(R<sup>b</sup>)SO<sub>2</sub>(R<sup>b'</sup>), y -SO<sub>2</sub>N(R<sup>b</sup>)(R<sup>b'</sup>), donde cualquier sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido además con uno  
15 o más de -OH, -O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halo, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), o -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>;

cada R<sup>b</sup> se selecciona independientemente de entre hidrógeno y alquilo -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; o se toman dos R<sup>b</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclilo de 4 a 8 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de entre N, S y O; y  
20 cada R<sup>b'</sup> se selecciona independientemente de entre carbociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, fenilo, heteroarilo y heterociclilo, donde una o más posiciones sustituibles en dicho sustituyente fenilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido además con uno o más de -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -(fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -OH, -O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -O-(fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halo, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), o -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>.

25 Los grupos heterociclilo, en solitario o como parte de un grupo, están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de nitrógeno sustituibles con oxo, alquilo -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con flúor.

El término "sustituido" se refiere a la sustitución de un átomo de hidrógeno por otro grupo.

30 Como se usa en esta invención, el término "niveles elevados de 2HG" significa que está presente entonces el 10 %, 20 %, 30 %, 50 %, 75 %, 100 %, 200 %, 500 % o más de 2HG en un sujeto que no porta un alelo mutante IDH2. El término "niveles elevados de 2HG" puede referirse a la cantidad de 2HG dentro de una célula, dentro de un tumor, dentro de un órgano que comprende un tumor, o dentro de un fluido corporal.

35 El término "fluido corporal" incluye uno o más fluido amniótico que rodea al feto, humor acuoso, sangre (por ejemplo, plasma sanguíneo), suero, líquido cefalorraquídeo, cerumen, quimo, líquido de Cowper, eyaculación femenina, líquido intersticial, linfa, leche materna, moco (por ejemplo, drenaje nasal o flema), líquido pleural, pus, saliva, sebo, semen, suero, sudor, lágrimas, orina, secreción vaginal, o vómito.

40 Como se usa en esta invención, los términos "inhibir" o "prevenir" incluyen la inhibición y la prevención tanto completas como parciales. Un inhibidor puede inhibir total o parcialmente el objetivo deseado.

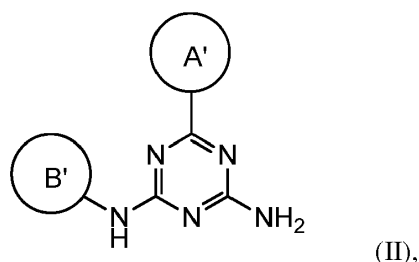
El término "tratar" significa descender, suprimir, atenuar, disminuir, detener o estabilizar el desarrollo o la progresión de una enfermedad/trastorno (por ejemplo, un cáncer), disminuir la gravedad de la enfermedad/trastorno (por ejemplo,  
45 un cáncer), o mejorar los síntomas asociados con la enfermedad/trastorno (por ejemplo, un cáncer).

Como se usa en esta invención, una cantidad de un compuesto efectiva para tratar un trastorno, o una "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a una cantidad del compuesto que es efectiva, tras la administración de dosis única o múltiple a un sujeto, en el tratamiento de una célula, o al curar, aliviar, aligerar o mejorar un sujeto con un  
50 trastorno más allá de lo esperado en ausencia de dicho tratamiento.

Como se usa en esta invención, el término "sujeto" pretende incluir animales humanos y no humanos. Los sujetos humanos ejemplares incluyen un paciente humano (denominado paciente) que tiene un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en esta invención o un sujeto normal. El término "animales no humanos" de un aspecto de la  
55 invención incluye todos los vertebrados, por ejemplo, no mamíferos (tales como pollos, anfibios, reptiles) y mamíferos, tales como primates no humanos, animales domesticados y/o agrícolamente útiles, por ejemplo, ovejas, perros, gatos, vacas, cerdos, etc.

### Compuestos

60 El compuesto es un compuesto que tiene la fórmula estructural II:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

- 5 el anillo A' se selecciona de fenilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, oxazol-4-ilo, isoxazol-3-ilo, tiazol-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-2-ilo, donde el anillo A' está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre 1-propenilo, -ciclopropil-OH, cloro, flúor, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -S(O)CH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH(OH)CH<sub>3</sub>, -CH(OH)CF<sub>3</sub>, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)-NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>3</sub>), -CN y -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; y
- 10 el anillo B' se selecciona de fenilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, piridazin-4-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-3-ilo, tiazol-5-ilo, pirimidin-5-ilo y pirazol-4-ilo, donde el anillo B' está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre halo; -CN; -OH; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido con halo, CN u -OH; -S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; -S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; -S(O)<sub>2</sub>-NH-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; -S(O)<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>; -S(O)<sub>2</sub>-N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>; -S(O)<sub>2</sub>-azetidín-1-ilo; -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>, morfolin-4-ilo, ciclopropilo, -ciclopropil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -ciclopropil-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropil-CN, -S(O)<sub>2</sub>-NH-ciclopropilo; -S(O)<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-ciclopropilo; -C(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -C(O)-O-CH<sub>3</sub>; donde:

- a. el anillo A' y el anillo B' no son ninguno un fenilo opcionalmente sustituido;
- 20 b. cuando el anillo A' es piridilo sin sustituir, entonces el anillo B' no es fenilo opcionalmente sustituido con uno a dos grupos seleccionados independientemente de entre metilo, etilo, t-butilo, metoxi, CH(OH)CH<sub>3</sub>, Cl, Br, y CF<sub>3</sub>;
- c. cuando el anillo A' es un heteroarilo de 5 miembros, entonces el anillo B' no es fenilo opcionalmente sustituido con uno a dos grupos seleccionados independientemente de entre F, Cl, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C(O)OCH<sub>3</sub>, metilo, etilo, t-butilo, metoxi, etoxi, CF<sub>3</sub>, y OH;
- 25 d. el compuesto no es:

- (1) 6-(6-metoxi-3-piridinil)-N<sup>2</sup>-(4-metilfenil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina; o  
 (2) 6-(2-metoxi-3-piridinil)-N<sup>2</sup>-(4-metilfenil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina.

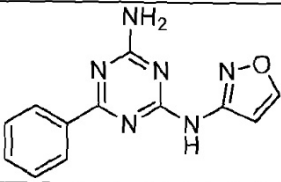
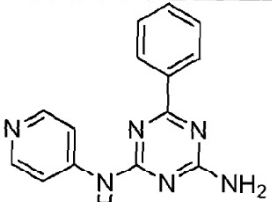
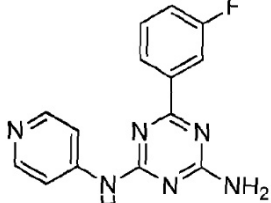
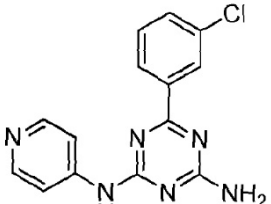
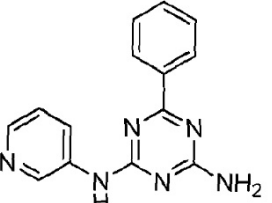
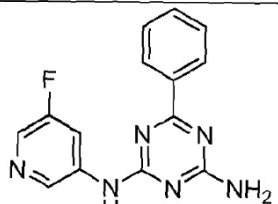
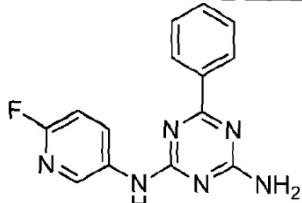
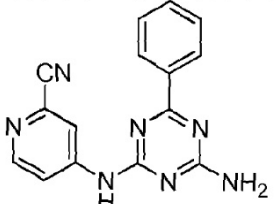
- 30 En ciertas realizaciones de Fórmula II, el anillo A' se selecciona de entre 2-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 2-metoxifenilo, 3-hidroxifenilo, 3-metilsulfonilfenilo, 3-metilsulfonilfenilo, 3-metilaminofenilo, 3-metoxi-2-fluorofenilo, 5-metoxi-2-fluorofenilo, 3-hidroxi-2-fluorofenilo, 5-hidroxi-2-fluorofenilo, 5-hidroxi-3-fluorofenilo, 3-hidroximetilfenilo, 3,5-dihidroxifenilo, 3-trifluorometil-5-clorofenilo, 3-(1-hidroxi-2,2,2-trifluoroetil)fenilo, 3-(1-hidroxietil)fenilo, 3-(1-hidroxiciclopropil)fenilo, piridin-2-ilo, 3-fluoropiridin-2-ilo, 3-cianopiridin-2-ilo, 3,6-difluoropiridin-2-ilo, 3-fluoro-6-
- 35 metoxipiridin-2-ilo, 3-fluoro-6-hidroxipiridin-2-ilo, 3-fluoro-6-aminopiridin-2-ilo, 4-fluoro-6-aminopiridin-2-ilo, 6-propen-1-ilpiridin-2-ilo, 6-prop-1-ilpiridin-2-ilo, 6-metilaminopiridin-2-ilo, 3-fluoro-6-trifluorometilpiridin-2-ilo, 4-cloro-6-aminopiridin-2-ilo, 4-fluoro-6-aminopiridin-2-ilo, 4-cloro-6-metoxipiridin-2-ilo, 6-aminopiridin-3-ilo, 2-metoxipiridin-3-ilo, 6-aminopiridin-2-ilo, 6-cloropiridin-2-ilo, 6-trifluorometilpiridin-2-ilo, 6-difluorometilpiridin-2-ilo, 4-(hidroximetil)-6-trifluorometil-piridin-2-ilo, 4-(hidroximetil)-6-cloro-piridin-2-ilo, 6-(1,1-difluoroetil)-4-fluoropiridin-2-ilo, 4-
- 40 trifluorometilpirimidin-2-ilo, 4-aminopirimidin-2-ilo, 6-trifluorometil-4-aminopirimidin-2-ilo, 4-trifluorometil-6-aminopirimidin-2-ilo, 4-aminopirimidin-2-ilo, 2-aminopirimidin-4-ilo, 2-aminopirimidin-5-ilo, 4,6-dicloropiridin-2-ilo, 3,5-diclorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2-metiloxazol-4-ilo, 3-metilisoxazol-5-ilo, 4-trifluorometil-tiazol-2-ilo, 4-metiltiazol-2-ilo y fenilo.

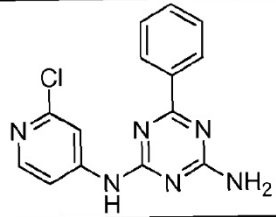
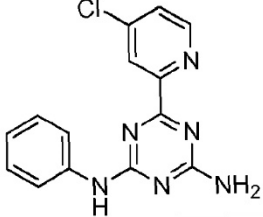
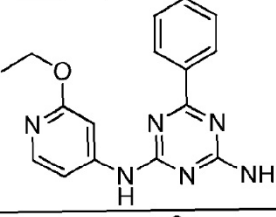
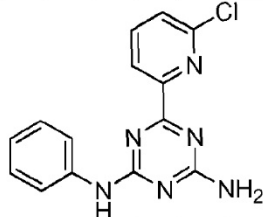
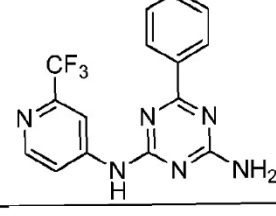
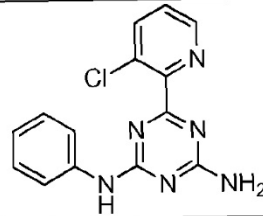
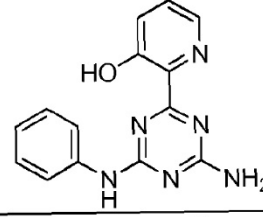
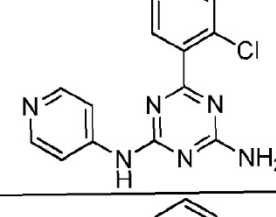
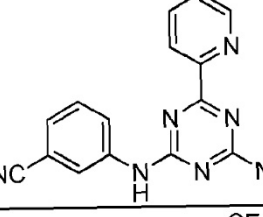
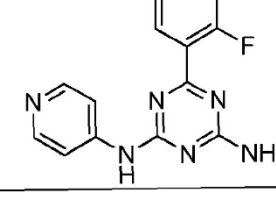
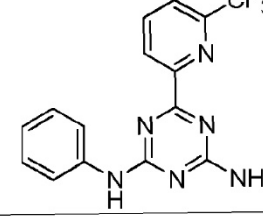
- 45 En ciertas realizaciones de Fórmula II, el anillo B' se selecciona de entre 2-(morfolin-4-il)piridin-4-ilo, 2-dimetilaminopiridin-4-ilo, 3-(2-metiloxietil)fenilo, 3,5-difluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-cianometilfenilo, 3-cianofenilo, 3-(ciclopropilmetil)fenilo, 3-ciclopropilaminosulfonilfenilo, 3-dimetilaminosulfonilfenilo, 3-etilsulfonilfenilo, 3-fluorofenilo, 3-metilsulfonilfenilo, 4-fluorofenilo, 3-(1-hidroxiisopropil)fenilo, 3-metilsulfonil-5-clorofenilo, 3-metilsulfonil-5-fluorofenilo, 3-(N-2,2,2-trifluoroetilaminosulfonil)fenilo, 3-(N-ciclopropil)benzamida, 5-cloropiridin-3-ilo, 5-cianopiridin-3-ilo, 5-
- 50 cianopiridin-4-ilo, 5-fluoropiridin-3-ilo, 2-(1-hidroxiisopropil)piridin-4-ilo, 5-trifluorometilpiridin-3-ilo, 2-trifluorometilpiridin-4-ilo, 2-difluorometilpiridin-4-ilo, 2-cloropiridin-4-ilo, 6-cloropiridin-4-ilo, 6-cianopiridin-4-ilo, 2-cianopiridin-4-ilo, 6-ciclopropilpiridin-4-ilo, 6-etoxipiridin-4-ilo, 6-fluoropiridin-3-ilo, 2-fluoropiridin-4-ilo, 5,6-difluoropiridin-3-ilo, 6-fluoropiridin-4-ilo, 6-metilpiridin-4-ilo, 2-difluorometilpiridin-4-ilo, 6-trifluorometilpiridin-4-ilo, 2-(1-metoxiciclopropil)piridin-4-ilo, 2-ciclopropilpiridin-4-ilo, 2-(propanoil)piridin-4-ilo, 2-(1-metilciclopropil)piridin-4-ilo, 2-(1-
- 55 cianociclopropil)piridin-4-ilo, 2-(1-cianoisopropil)piridin-4-ilo, isoxazol-4-ilo, fenilo, piridin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, 1-propilpirazol-4-ilo, 6-metil-piridazin-4-ilo, y tiazol-5-ilo.

Otras realizaciones proporcionadas en esta invención incluyen combinaciones de una o más de las realizaciones particulares expuestas anteriormente.

En otra realización, el compuesto se selecciona de entre uno cualquiera de los compuestos expuestos en la Tabla 1, 5 a continuación.

Tabla 1. Compuestos representativos

Comp. N.º	Estructura	Comp. N.º	Estructura
		169	
129		184	
		185	
154		193	
		196	
		197	

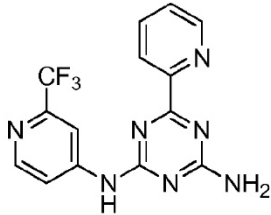
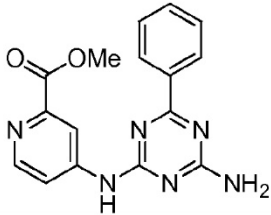
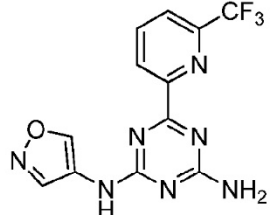
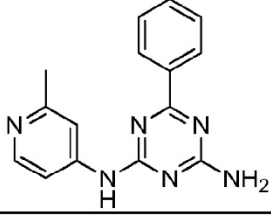
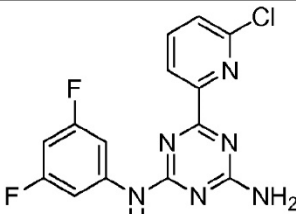
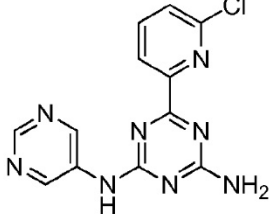
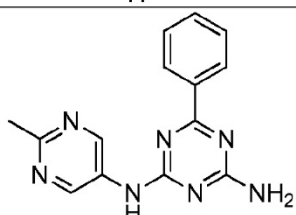
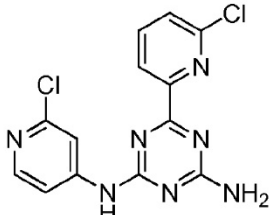
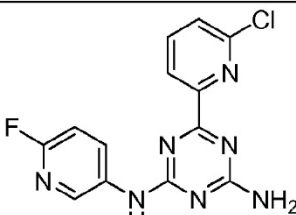
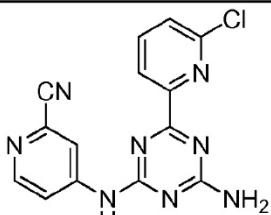
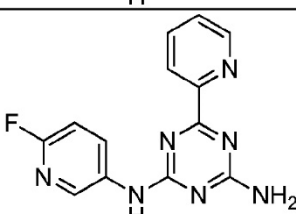
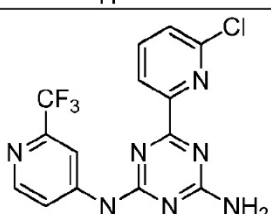
Comp. N.º	Estructura	Comp. N.º	Estructura
199		228	
200		229	
202		230	
		231	
226		246	
227		247	

Comp. N.º	Estructura	Comp. N.º	Estructura
266		292	
270			
281		298	
288			
289			
290			

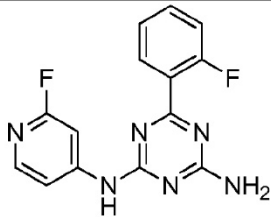
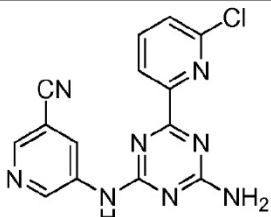
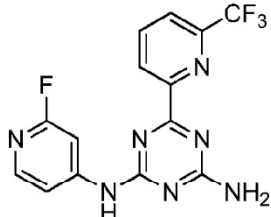
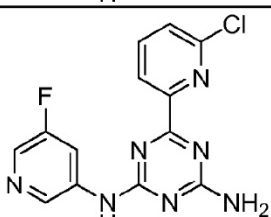
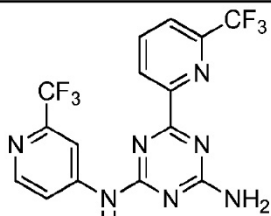
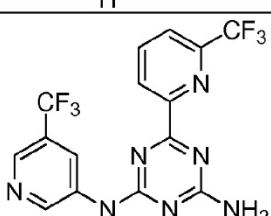
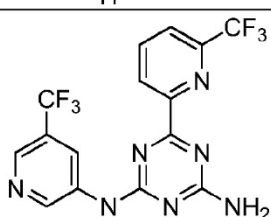
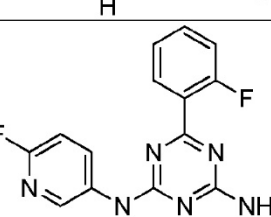
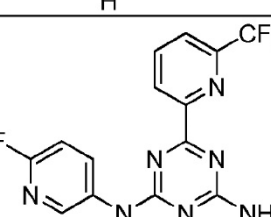
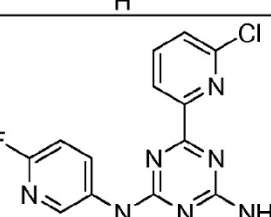
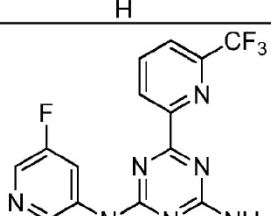
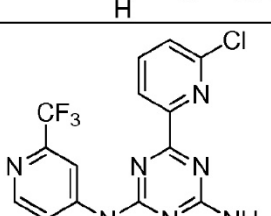


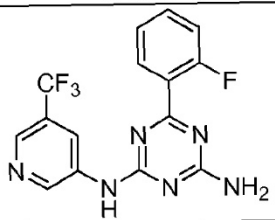
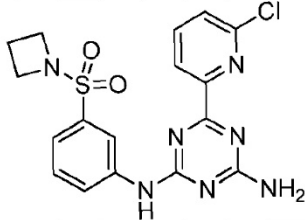
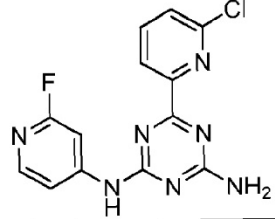
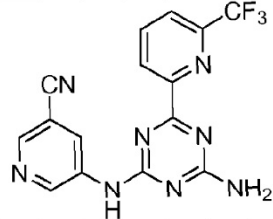
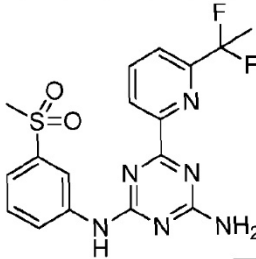
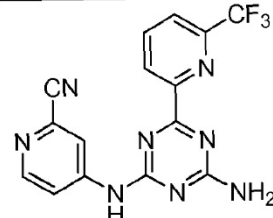
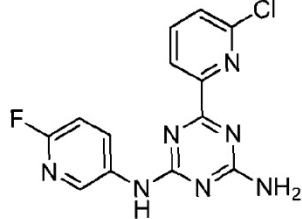
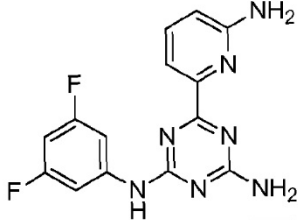
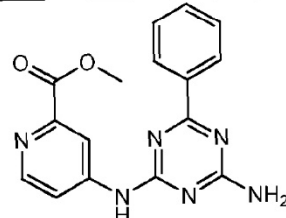
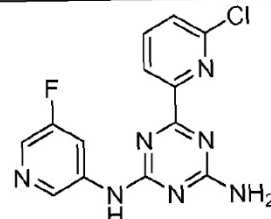
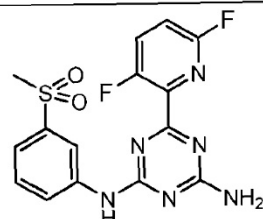
Comp. N.º	Estructura	Comp. N.º	Estructura
		313	
308		314	
309		315	
310		316	
311		318	
312		319	

Comp. N.º	Estructura	Comp. N.º	Estructura
320		327	
321		328	
322		329	
323		330	
325		331	
326			

Comp. N.º	Estructura	Comp. N.º	Estructura
334		346	
337		350	
340		353	
343		354	
344		355	
345		356	

Comp. N.º	Estructura	Comp. N.º	Estructura
357		364	
358			
359		366	
360		367	
361		368	
363		369	

Comp. N.º	Estructura	Comp. N.º	Estructura
371		382	
377		383	
378		386	
379		387	
380		388	
381		389	

Comp. N.º	Estructura	Comp. N.º	Estructura
392		400	
393		401	
395		403	
		410	
398		450	
399		454	

Comp. N.º	Estructura	Comp. N.º	Estructura
455		462	
456			
458		464	
459			
460		468	
461			

Comp. N.º	Estructura	Comp. N.º	Estructura
469		482	
470		483	
474		484	
477		485	
481		486	

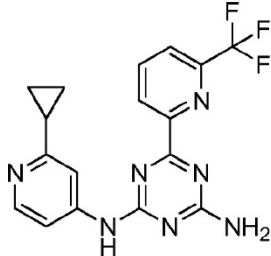
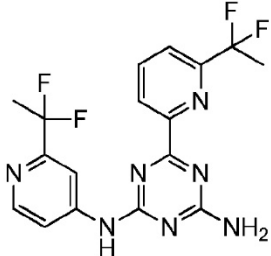
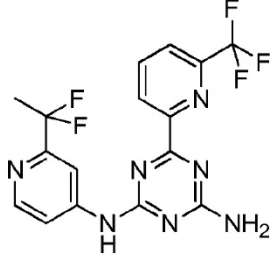
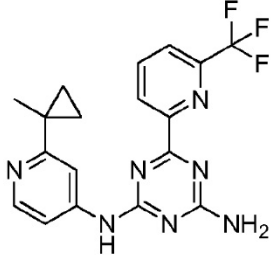
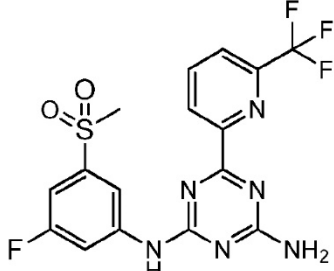
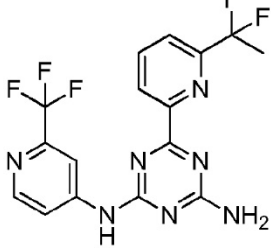
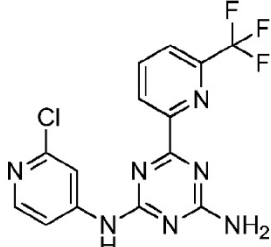
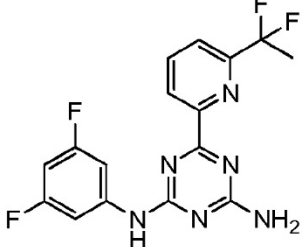
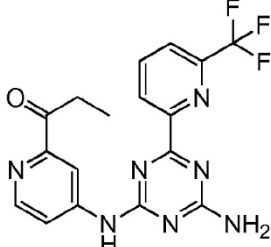
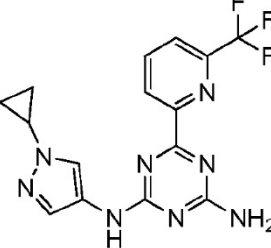


Comp. N.º	Estructura	Comp. N.º	Estructura
487		492	
488		493	
489		494	
490		495	
491		496	

Comp. N.º	Estructura	Comp. N.º	Estructura
497		502	
498		503	
499		511	
500		514	
501		515	

Comp. N.º	Estructura	Comp. N.º	Estructura
516		528	
518		535	
519		536	
521		537	
522		538	

Comp. N.º	Estructura	Comp. N.º	Estructura
540		555	
543		557	
551		559	
554		560	
561			

Comp. N.º	Estructura	Comp. N.º	Estructura
563		576	
567		581	
570		582	
572		583	
574		586	

Comp. N.º	Estructura	Comp. N.º	Estructura
592		604	
594		605	
596		606	
598		607	
599		608	

Comp. N.º	Estructura	Comp. N.º	Estructura
609		618	
610		621	
611		622	
612		623	
614		624	
		627	

Comp. N.º	Estructura	Comp. N.º	Estructura
629		639	
630		640	
632		644	
633		645	
634		647	
635			

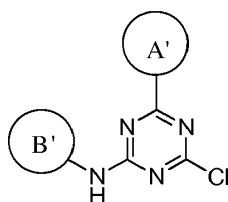


Comp. N.º	Estructura	Comp. N.º	Estructura
648		653	
649		654	
650		655	
651		657	
652		658	

Comp. N.º	Estructura	Comp. N.º	Estructura
662		670	
663		671	
664		672	
665		673	
669			

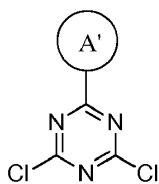
Comp. N.º	Estructura	Comp. N.º	Estructura
675			
676		687	
678		691	
		696	

Se incluyen procedimientos para preparar compuestos de Fórmula II o un compuesto de cualquiera de las realizaciones descritas en esta invención que comprenden hacer reaccionar



5

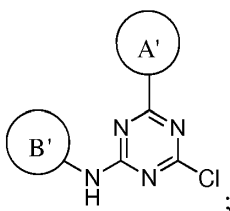
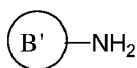
con NH<sub>3</sub>. En algunas realizaciones, los procedimientos anteriores comprenden la etapa de (1) reacción de



con

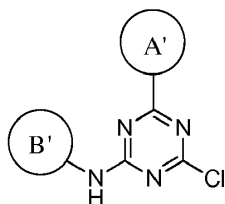
5

para dar



10

y la etapa de (2) reacción de



15 con NH<sub>3</sub>.

Los compuestos de un aspecto de esta invención pueden contener uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden aparecer como racematos, mezclas racémicas, mezclas escalémicas y mezclas diastereoméricas, así como enantiómeros individuales o estereoisómeros individuales que están sustancialmente libres de otro posible enantiómero o estereoisómero. El término "sustancialmente libre de otros estereoisómeros", como se usa en esta invención, significa una preparación enriquecida en un compuesto que tiene una estereoquímica seleccionada en uno o más estereocentros seleccionados en al menos aproximadamente el 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o el 99 %. El término "enriquecido" significa que al menos el porcentaje designado de una preparación es el compuesto que tiene una estereoquímica seleccionada en uno o más estereocentros seleccionados.

25 Los procedimientos para obtener o sintetizar un enantiómero o estereoisómero individual para un compuesto dado son conocidos en la técnica y pueden aplicarse como sea posible a los compuestos finales o al material de partida o intermedios.

En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula II está enriquecido por una estructura o estructuras que tienen una estereoquímica seleccionada en uno o más átomos de carbono. Por ejemplo, el compuesto se enriquece en el estereoisómero específico en al menos aproximadamente el 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o el 99 %.

Los compuestos de Fórmula II también pueden comprender una o más sustituciones isotópicas. Por ejemplo, H puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo <sup>1</sup>H, <sup>2</sup>H (D o deuterio), y <sup>3</sup>H (T p tritio); C puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo <sup>11</sup>C, <sup>12</sup>C, <sup>13</sup>C, y <sup>14</sup>C; N puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo <sup>13</sup>N, <sup>14</sup>N y <sup>15</sup>N; O puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo <sup>15</sup>O, <sup>16</sup>O y <sup>18</sup>O; F puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo <sup>18</sup>F; y similares. Por ejemplo, el compuesto está enriquecido en una forma isotópica específica de H, C, N, O y/o F en al menos aproximadamente el 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o el 99 %.

A menos que se indique de otro modo, cuando un compuesto descrito se nombra o se representa mediante una estructura sin especificar la estereoquímica y tiene uno o más centros quirales, se entiende que representa todos los estereoisómeros posibles del compuesto.

45

Los compuestos de un aspecto de esta invención también pueden representarse en múltiples formas tautoméricas, en

tales casos, un aspecto de la invención incluye expresamente todas las formas tautoméricas de los compuestos descritos en esta invención, aunque solo pueda representarse una única forma tautomérica (por ejemplo, la alquilación de un sistema anular puede dar como resultado la alquilación en múltiples sitios, un aspecto de la invención incluye expresamente todos esos productos de reacción y tautómeros ceto-enol). En esta invención se incluyen expresamente  
5 todas estas formas isoméricas de dichos compuestos.

Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular una sal correspondiente del compuesto activo, por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable. Se analizan ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables en Berge y col., 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts". J. Pharm. Sci. Vol. 66, págs. 1-19.

10

Por ejemplo, si el compuesto es aniónico, o tiene un grupo funcional que puede ser aniónico (*por ejemplo*, -COOH puede ser -COO<sup>-</sup>), entonces se puede formar una sal con un catión adecuado. Los ejemplos de cationes inorgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, iones de metales alcalinos tales como Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup>, cationes de metales alcalinos, tales como Ca<sup>2+</sup> y Mg<sup>2+</sup>, y otros cationes, tal como Al<sup>3+</sup>. Los ejemplos de cationes orgánicos adecuados incluyen, pero  
15 sin limitación, ión amonio (es decir, NH<sub>4</sub><sup>+</sup>) e iones amonio sustituidos (por ejemplo, NH<sub>3</sub>R<sup>+</sup>, NH<sub>2</sub>R<sup>2+</sup>, NHR<sup>3+</sup>, NR<sup>4+</sup>). Los ejemplos de algunos iones amonio sustituidos son los obtenidos a partir de: etilamina, dietilamina, dicitohexilamina, trietilamina, butilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, bencilamina, fenilbencilamina, colina, meglumina y trometamina, así como aminoácidos tales como lisina y arginina. Un ejemplo de un ión amonio cuaternario habitual es N(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub><sup>+</sup>.

20

Por ejemplo, si el compuesto es aniónico, o tiene un grupo funcional que puede ser aniónico (por ejemplo, -NH<sub>2</sub> puede ser -NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), entonces se puede formar una sal con un catión adecuado. Los ejemplos de aniones inorgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, los derivados de los siguientes ácidos inorgánicos: clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, sulfuroso, nítrico, nitroso, fosfórico y fósforo.

25

Los ejemplos de aniones orgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, los derivados de los siguientes ácidos orgánicos: 2-acetioxi benzoico, acético, ascórbico, aspártico, benzoico, canforsulfónico, cinámico, cítrico, edético, etanodisulfónico, etanosulfónico, fumárico, glucoheptónico, glucónico, glutámico, glicólico, hidroximaleico, hidroxinaftalencarboxílico, isetiónico, láctico, lactobiónico, láurico, maleico, málico, metanosulfónico, múcico, oleico,  
30 oxálico, palmítico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fenilsulfónico, propiónico, pirúvico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, tartárico, toluenosulfónico y valérico. Los mesilatos de cada compuesto en la Tabla 1 se incluyen explícitamente en esta invención. Los ejemplos de aniones orgánicos poliméricos adecuados incluyen, pero sin limitación, los derivados de los siguientes ácidos poliméricos: ácido tánico, carboximetilcelulosa.

Por lo tanto, los compuestos proporcionados en esta invención incluyen los propios compuestos, así como sus sales. Los compuestos proporcionados en esta invención pueden modificarse y convertirse en profármacos añadiendo funcionalidades apropiadas para mejorar las propiedades biológicas seleccionadas, por ejemplo, direccionamiento a un tejido particular. Dichas modificaciones (es decir, profármacos) son conocidas en la técnica e incluyen aquellas que aumentan la penetración biológica en un compartimento biológico dado (por ejemplo, sangre, sistema linfático, sistema  
40 nervioso central), aumentan la disponibilidad oral, aumentan la solubilidad para permitir la administración por inyección, alteran metabolismo, y alterar la tasa de excreción. Los ejemplos de profármacos incluyen ésteres (por ejemplo, fosfatos, ésteres de aminoácidos (por ejemplo, valina)), carbamatos y otros derivados farmacéuticamente aceptables que, tras la administración a un sujeto, son capaces de proporcionar compuestos activos. Los fosfatos de calcio y sodio de cada compuesto en la Tabla 1, si corresponde, se incluyen explícitamente en esta invención. Los ésteres de  
45 aminoácidos (por ejemplo, valina) de cada compuesto en la Tabla 1, si corresponde, se incluyen explícitamente en esta invención.

### **Composiciones y rutas de administración**

Los compuestos utilizados en los procedimientos descritos en esta invención pueden formularse junto con un vehículo o adyuvante farmacéuticamente aceptable en composiciones farmacéuticamente aceptables antes de administrarse a un sujeto. En otra realización, dichas composiciones farmacéuticamente aceptables comprenden además agentes terapéuticos adicionales en cantidades efectivas para lograr una modulación de la enfermedad o síntomas de la enfermedad, incluyendo los descritos en esta invención.

55

El término "vehículo o adyuvante farmacéuticamente aceptable" se refiere a un vehículo o adyuvante que puede administrarse a un sujeto, junto con un compuesto de un aspecto de esta invención, y que no destruye la actividad farmacológica del mismo y no es tóxico cuando administrado en dosis suficientes para administrar una cantidad terapéutica del compuesto.

60

Los portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas de un aspecto de esta invención incluyen, pero sin limitación, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDDS), tal como succinato de d- $\alpha$ -tocoferol polietilenglicol 1000, tensioactivos utilizados en formas de dosificación farmacéutica tal como Tweens u otras matrices de administración poliméricas similares, proteínas séricas, tal como albúmina sérica humana, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas parciales de  
65

- glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y grasa de lana. Las
- 5 ciclodextrinas, tales como  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ -ciclodextrina, o los derivados químicamente modificados tales como las hidroxialquilciclodextrinas, incluyendo 2 y 3-hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrinas, u otros derivados solubilizados también pueden usarse ventajosamente para mejorar la administración de compuestos de las fórmulas descritas en esta invención.
- 10 Las composiciones farmacéuticas de un aspecto de esta invención pueden administrarse por vía oral, parenteral, pulverización por inhalación, tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o a través de un depósito implantado, preferiblemente por administración oral o administración por inyección. Las composiciones farmacéuticas de un aspecto de esta invención pueden contener cualquier portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable no tóxico convencional. En algunos casos, el pH de la formulación puede ajustarse con ácidos, bases o tampones
- 15 farmacéuticamente aceptables para aumentar la estabilidad del compuesto formulado o su forma de administración. El término parenteral, como se usa en esta invención, incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intraarterial, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intralesional e intracraneal.
- 20 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, por ejemplo, una suspensión acuosa u oleaginosas inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse según técnicas conocidas en la técnica que usan agentes dispersantes o humectantes (tal como, por ejemplo, Tween 80) y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, en forma de una solución en 1,3-butanodiol.
- 25 Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están manitol, agua, la solución de Ringer y una solución de cloruro sódico isotónica. Además, convencionalmente, se emplean aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Con esta finalidad, se puede emplear cualquier aceite fijo no volátil, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como el ácido oleico y sus derivados de glicérido, son útiles en la preparación de inyectables, así como los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como el aceite de
- 30 oliva o el aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones de aceite pueden contener también un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, o carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que se usan comúnmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables tales como emulsiones y/o suspensiones. También se puedan usar para fines de formulación otros tensioactivos de uso común, tales como Tweens, Spans, y otros agentes emulsionantes o potenciadores de la
- 35 biodisponibilidad que se usan comúnmente en la fabricación de formas farmacéuticas, sólidas, líquidas u otras formas de dosificación farmacéuticamente aceptables.
- Las composiciones farmacéuticas de un aspecto de esta invención pueden administrarse por vía oral en cualquier forma de dosificación aceptable por vía oral incluyendo, pero sin limitación, cápsulas, comprimidos, emulsiones y
- 40 suspensiones, dispersiones y soluciones acuosas. En el caso de comprimidos para uso oral, los vehículos que se usan habitualmente incluyen lactosa y almidón de maíz. Típicamente, también se añadan agentes lubricantes, tales como el estearato de magnesio. Para administración oral en forma de cápsulas, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se administran por vía oral suspensiones y/o emulsiones acuosas, el principio activo puede suspenderse o disolverse en una fase oleosa y se combina con agentes emulsionantes y/o de suspensión. Si
- 45 se desea, se pueden añadir ciertos agentes edulcorantes y/o aromatizantes y/o colorantes.
- Las composiciones farmacéuticas de un aspecto de esta invención también se pueden administrar en forma de supositorios para administración rectal. Estas composiciones se pueden preparar mezclando un compuesto de un aspecto de esta invención con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido
- 50 a la temperatura rectal y, por lo tanto, se fundirá en el recto para liberar los componentes activos. Dichos materiales incluyen, pero sin limitación, manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.
- La administración tópica de las composiciones farmacéuticas de un aspecto de esta invención es útil cuando el tratamiento deseado implica áreas u órganos fácilmente accesibles por aplicación tópica. Para la aplicación por vía
- 55 tópica a la piel, la composición farmacéutica debe formularse con un ungüento adecuado que contiene los componentes activos suspendidos o disueltos en un vehículo. Los vehículos para administración tópica de los compuestos de un aspecto de esta invención incluyen, pero sin limitación, aceite mineral, petróleo líquido, vaselina, propilenglicol, polioxietileno, compuesto de polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Como alternativa, la composición farmacéutica puede formularse con una loción o crema adecuada que contiene el compuesto activo
- 60 suspendido o disuelto en un vehículo con agentes emulsionantes adecuados. Los vehículos aceptables incluyen, pero sin limitación, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua. Las composiciones farmacéuticas de un aspecto de esta invención también pueden aplicarse por vía tópica al tracto intestinal inferior mediante una formulación de supositorio rectal o en una formulación de enema adecuada. Los parches transdérmicos tópicos también se incluyen en un aspecto de esta
- 65 invención.

Las composiciones farmacéuticas de un aspecto de esta invención pueden administrarse mediante aerosol nasal o inhalación. Dichas composiciones se preparan según 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 absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarburos y/o otros agentes solubilizantes o dispersantes conocidos en la técnica.

10 Cuando las composiciones de un aspecto de esta invención comprenden una combinación de un compuesto de las fórmulas descritas en esta invención y uno o más agentes terapéuticos o profilácticos adicionales, tanto el compuesto como el agente adicional deben estar presentes en niveles de dosificación de entre aproximadamente el 1 y el 100 %, y más preferiblemente entre aproximadamente el 5 y el 95 % de la dosis administrada normalmente en un régimen de monoterapia. Los agentes adicionales pueden administrarse por separado, como parte de un régimen de dosis múltiple, a partir de los compuestos de un aspecto de esta invención. Como alternativa, estos agentes pueden formar parte de una forma de dosificación única, mezclada junto con los compuestos de un aspecto de esta invención en una composición única.

15 Los compuestos descritos en esta invención pueden administrarse, por ejemplo, por inyección, por vía intravenosa, intraarterial, subdérmica, intraperitoneal, intramuscular o subcutánea; o por vía oral, bucal, nasal, transmucosal, tópica, en una preparación oftálmica, o por inhalación, con una dosis que varía de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, como alternativa, dosis entre 1 mg y 1000 mg/dosis, cada 4 a 120 horas, o según los requisitos del fármaco en particular. Los procedimientos contemplan en esta invención la administración de una cantidad efectiva de compuesto o composición de compuestos para lograr el efecto deseado o indicado. Típicamente, las composiciones farmacéuticas de un aspecto de esta invención se administrarán de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 veces al día o, como alternativa, en forma de infusión continua. Dicha administración se puede utilizar como terapia crónica o aguda. La cantidad de principio activo que se puede combinar con los materiales portadores para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del huésped tratado y el modo de administración concreto. Una preparación típica contendrá de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 95 % de compuesto activo (p/p). Como alternativa, dichas preparaciones contienen de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 80 % de compuesto activo.

30 Pueden ser necesarias dosis menores o mayores que las citadas anteriormente. La dosis específica y los regímenes de tratamiento para cualquier sujeto en particular dependerán de una diversidad de factores, incluida la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la tasa de excreción, la combinación farmacológica, la gravedad y el curso de la enfermedad, la afección o síntomas, la disposición del sujeto a la enfermedad, la afección o síntomas, y el criterio del médico tratante.

35 Después de la mejora de una condición de un sujeto, se puede administrar una dosis de mantenimiento de un compuesto, composición o combinación de un aspecto de esta invención, si es necesario. Posteriormente, la dosificación o frecuencia de administración, o ambas, puede reducirse, en función de los síntomas, a un nivel en el que la condición mejorada se conserva cuando los síntomas se han aliviado al nivel deseado. Sin embargo, los sujetos pueden requerir un tratamiento intermitente a largo plazo tras cualquier reaparición de los síntomas de la enfermedad.

Las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente que comprenden un compuesto de Fórmula Estructural II o un compuesto descrito en cualquiera de las realizaciones de esta invención, pueden comprender además otro agente terapéutico útil para tratar el cáncer.

#### 45 **Procedimientos de uso**

Las actividades inhibitorias de los compuestos proporcionados en esta invención contra mutantes IDH2 (por ejemplo, IDH2R140Q e IDH2R172K) pueden ensayarse mediante procedimientos descritos en el Ejemplo A o procedimientos análogos.

Se proporciona un procedimiento para inhibir una actividad mutante de IDH2 que comprende poner en contacto a un sujeto que lo necesite con un compuesto de Fórmula Estructural II, un compuesto descrito en cualquiera de las realizaciones en esta invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, el cáncer a tratar se caracteriza por un alelo mutante de IDH2, donde la mutación IDH2 da como resultado una nueva capacidad de la enzima para catalizar la reducción dependiente de NADPH de  $\alpha$ -cetoglutarato en *R*(-)-2-hidroxioglutarato en un sujeto. En un aspecto de esta realización, el IDH2 mutante tiene una mutación R140X. En otro aspecto de esta realización, la mutación R140X es una mutación R140Q. En otro aspecto de esta realización, la mutación R140X es una mutación R140W. En otro aspecto de esta realización, la mutación R140X es una mutación R140L. En otro aspecto de esta realización, el IDH2 mutante tiene una mutación R172X. En otro aspecto de esta realización, la mutación R172X es una mutación R172K. En otro aspecto de esta realización, la mutación R172X es una mutación R172G.

También se proporcionan procedimientos para tratar un cáncer caracterizados por la presencia de un alelo mutante de IDH2 que comprende la etapa de administrar al sujeto que lo necesite (a) un compuesto de Fórmula Estructural II, un compuesto descrito en cualquiera de las realizaciones en esta invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o (b) una composición farmacéutica que comprende (a) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En una realización, el cáncer a tratar se caracteriza por un alelo mutante de IDH2, donde la mutación IDH2 da como resultado una nueva capacidad de la enzima para catalizar la reducción dependiente de NADPH de  $\alpha$ -cetoglutarato en *R(-)-2*-hidroxiglutarato en un paciente. En un aspecto de esta realización, el IDH2 mutante tiene una mutación R140X. En otro aspecto de esta realización, la mutación R140X es una mutación R140Q. En otro aspecto de esta realización, la mutación R140X es una mutación R140W. En otro aspecto de esta realización, la mutación R140X es una mutación R140L. En otro aspecto de esta realización, el IDH2 mutante tiene una mutación R172X. En otro aspecto de esta realización, la mutación R172X es una mutación R172K. En otro aspecto de esta realización, la mutación R172X es una mutación R172G. Se puede analizar un cáncer secuenciando muestras de células para determinar la presencia y la naturaleza específica de (por ejemplo, el aminoácido modificado presente en) una mutación en el aminoácido 140 y/o 172 de IDH2.

Sin quedar ligados por la teoría, los Solicitantes creen que los alelos mutantes de IDH2 donde la mutación IDH2 da como resultado una nueva capacidad de la enzima para catalizar la reducción dependiente de NADPH de  $\alpha$ -cetoglutarato en *R(-)-2*-hidroxiglutarato, y en particular las mutaciones R140Q y/o R172K de IDH2, caracterizan un subconjunto de todos los tipos de cáncer, sin importar su naturaleza celular o ubicación en el cuerpo. Por lo tanto, los compuestos y procedimientos de un aspecto de esta invención son útiles para tratar cualquier tipo de cáncer que está caracterizado por la presencia de un alelo mutante de IDH2 que imparte dicha actividad y, en particular, una mutación IDH2 R140Q y/o R172K.

En un aspecto de esta realización, la eficacia del tratamiento del cáncer se controla midiendo los niveles de 2HG en el sujeto. Típicamente, los niveles de 2HG se miden antes del tratamiento, donde se indica un nivel elevado para el uso del compuesto de Fórmula II o un compuesto descrito en cualquiera de las realizaciones descritas en esta invención para tratar el cáncer. Una vez que se establecen los niveles elevados, el nivel de 2HG se determina durante el curso y/o después de la finalización del tratamiento para establecer la eficacia. En ciertas realizaciones, el nivel de 2HG solo se determina durante el curso y/o después de la finalización del tratamiento. Una reducción de los niveles de 2HG durante el curso del tratamiento y después del tratamiento es indicativa de eficacia. De manera similar, una determinación de que los niveles de 2HG no están elevados durante el curso o después del tratamiento también es indicativa de eficacia. Típicamente, estas mediciones de 2HG se utilizarán junto con otras determinaciones bien conocidas de la eficacia del tratamiento del cáncer, tal como la reducción en el número y el tamaño de los tumores y/u otras lesiones asociadas al cáncer, la mejora de la salud general del sujeto, y alteraciones en otros biomarcadores que están asociados con la eficacia del tratamiento del cáncer.

Se puede detectar 2HG en una muestra por LC/MS. La muestra se mezcla 80:20 con metanol y se centrifuga a 3.000 rpm durante 20 minutos a 4 grados Celsius. El sobrenadante resultante se puede recoger y almacenar a -80 grados Celsius antes del análisis por LC-MS/MS para evaluar los niveles de 2-hidroxiglutarato. Se puede usar una diversidad de diferentes procedimientos de separación por cromatografía líquida (LC). Cada procedimiento se puede acoplar mediante ionización por electronebulización negativa (ESI, -3,0 kV) a espectrómetros de masas de triple cuadrupolo que funcionan en modo de monitorización de reacción múltiple (MRM), con parámetros de MS optimizados en soluciones estándar de metabolitos infundidos. Los metabolitos se pueden separar por cromatografía de fase inversa utilizando tributilamina 10 mM como agente de apareamiento iónico en la fase móvil acuosa, según una variante de un procedimiento previamente informado (Luo y col. *J Chromatogr A* 1147, 153-64, 2007). Un procedimiento permite la resolución de metabolitos de TCA: t = 0, 50 % de B; t = 5, 95 % de B; t = 7, 95 % de B; t = 8, 0 % de B, donde B se refiere a una fase móvil orgánica de metanol al 100 %. Otro procedimiento es específico para 2-hidroxiglutarato, ejecutando un gradiente lineal rápido del 50 % -95 % de B (tampones como se han definido anteriormente) durante 5 minutos. Se puede usar un Synergi Hydro-RP, 100 mm x 2 mm, tamaño de partícula de 2,1  $\mu$ m (Phenomex) como columna, como se ha descrito anteriormente. Los metabolitos se pueden cuantificar mediante la comparación de áreas de pico con estándares de metabolitos puros a concentraciones conocidas. Los estudios de flujo de metabolitos de  $^{13}$ C-glutamina se pueden realizar como se describe, por ejemplo, en Munger y col. *Nat Biotechnol* 26, 1179-86, 2008.

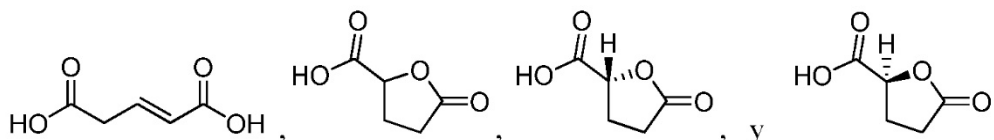
En una realización, se evalúa directamente 2HG.

En otra realización, se evalúa un derivado de 2HG formado en el procedimiento de realización del procedimiento analítico. A modo de ejemplo, tal derivado puede ser un derivado formado en el análisis de MS. Los derivados pueden incluir un aducto de sal, por ejemplo, un aducto de Na, una variante de hidratación, o una variante de hidratación que también es un aducto de sal, por ejemplo, un aducto de Na, por ejemplo, como se forma en el análisis de MS.

En otra realización, se evalúa un derivado metabólico de 2HG. Los ejemplos incluyen especies que se acumulan o son elevadas, o reducidas, como resultado de la presencia de 2HG, tal como glutarato o glutamato que se correlacionarán con 2HG, por ejemplo, R-2HG.

Los derivados de 2HG ejemplares incluyen derivados deshidratados tales como los compuestos proporcionados a continuación o un aducto de sal de los mismos:





En una realización, el cáncer es un tumor donde al menos el 30, 40, 50, 60, 70, 80 o el 90 % de las células tumorales portan una mutación IDH2, y en particular, una mutación IDH2 R140Q, R140W o R140L y/o R172K o R172G, en el momento del diagnóstico o tratamiento.

En otra realización, un aspecto de la invención proporciona un procedimiento para tratar un cáncer seleccionado de entre glioblastoma (glioma), síndrome mielodisplásico (MDS), neoplasia mieloproliferativa (MPN), leucemia mielógena aguda (AML), sarcoma, melanoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas, condrosarcoma, colangiocarcinomas o linfoma angioinmunoblástico en un paciente mediante la administración al paciente de un compuesto de Fórmula II en una cantidad efectiva para tratar el cáncer. En una realización más específica, el cáncer a tratar es glioma, síndrome mielodisplásico (MDS), neoplasia mieloproliferativa (MPN), leucemia mielógena aguda (AML), melanoma, condrosarcoma o linfoma no Hodgkin (NHL) angioinmunoblástico.

En otra realización, los procedimientos descritos en esta invención se usan para tratar glioma (glioblastoma), leucemia mielógena aguda, sarcoma, melanoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), colangiocarcinomas (por ejemplo, colangiocarcinoma intrahepático (IHCC)), condrosarcoma, síndromes mielodisplásicos (MDS), neoplasia mieloproliferativa (MPN), cáncer de próstata, leucemia mielomonocítica crónica (CMML), leucemias linfoblásticas agudas de linfocitos B (B-ALL), leucemias linfoblásticas agudas de linfocitos B (B-ALL), sarcoma mielóide, mieloma múltiple, linfoma, cáncer de colon o linfoma no Hodgkin (NHL) angioinmunoblástico en un paciente. En otra realización, el cáncer a tratar es una neoplasia hematológica avanzada seleccionada de entre linfoma (por ejemplo, linfoma no Hodgkin (NHL) tal linfoma de linfocitos B (por ejemplo, linfoma de Burkitt, leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico pequeño (CLL/SLL), linfoma difuso de linfocitos B grandes, linfoma folicular, linfoma inmunoblástico de células grandes, linfoma linfoblástico precursor de linfocitos B y linfoma de células del manto) y linfoma de linfocitos T (por ejemplo, micosis fungoide, linfoma anaplásico de células grandes y linfoma linfoblástico precursor de linfocitos T).

Se sabe que 2HG se acumula en el trastorno metabólico hereditario de la aciduria 2-hidroxiglutarica. Esta enfermedad es causada por una deficiencia en la enzima 2-hidroxiglutarato deshidrogenasa, que convierte 2HG en  $\alpha$ -KG (Struys, E. A. y col. *Am J Hum Genet* 76, 358-60 (2005)). Los pacientes con deficiencias de 2-hidroxiglutarato deshidrogenasa acumulan 2HG en el cerebro según lo evaluado por el análisis de MRI y CSF, desarrollan leucoencefalopatía y tienen un mayor riesgo de desarrollar tumores cerebrales (Aghili, M., Zahedi, F. & Rafiee, *J Neurooncol* 91, 233-6 (2009); Kolker, S., Mayatepek, E. & Hoffmann, G. F. *Neuropediatrics* 33, 225-31 (2002); Wajner, M., Latini, A., Wyse, A. T. & Dutra-Filho, C. S. *J Inher Metab Dis* 27, 427-48 (2004)). Además, los niveles cerebrales elevados de 2HG provocan un aumento de los niveles de ROS (Kolker, S. y col. *Eur J Neurosci* 16, 21-8 (2002); Latini, A. y col. *Eur J Neurosci* 17, 2017-22 (2003)), contribuyendo potencialmente a un mayor riesgo de cáncer. La capacidad de 2HG para actuar como un agonista del receptor NMDA puede contribuir a este efecto (Kolker, S. y col. *Eur J Neurosci* 16, 21-8 (2002)). 2HG también puede ser tóxico para las células al inhibir competitivamente el glutamato y/o las enzimas que utilizan  $\alpha$ KG. Estos incluyen transaminasas que permiten la utilización de nitrógeno glutamato para la biosíntesis de aminoácidos y ácidos nucleicos, y prolil hidroxilasas dependientes de  $\alpha$ KG, tal como las que regulan los niveles de Hif1-alfa.

Por lo tanto, según otra realización, un aspecto de la invención proporciona un procedimiento para tratar la aciduria 2-hidroxiglutarica, particularmente la aciduria D-2-hidroxiglutarica, en un paciente mediante la administración al paciente de un compuesto de Fórmula Estructural II o un compuesto descrito en cualquiera de las realizaciones descritas en esta invención.

Los procedimientos de tratamiento descritos en esta invención pueden comprender adicionalmente diversas etapas de evaluación antes y/o después del tratamiento con un compuesto de Fórmula Estructural II o un compuesto descrito en cualquiera de las realizaciones descritas en esta invención.

En una realización, antes y/o después del tratamiento con un compuesto de Fórmula Estructural II o un compuesto descrito en cualquiera de las realizaciones descritas en esta invención, el procedimiento comprende además la etapa de evaluar el crecimiento, tamaño, peso, invasividad, estadio y/u otro fenotipo del cáncer.

En una realización, antes y/o después del tratamiento con un compuesto de Fórmula II o un compuesto descrito en cualquiera de las realizaciones descritas en esta invención, el procedimiento comprende además la etapa de evaluar el genotipo IDH2 del cáncer. Esto puede lograrse mediante procedimientos ordinarios en la técnica, tales como secuenciación de ADN, inmunoanálisis y/o evaluación de la presencia, distribución o nivel de 2HG.

En una realización, antes y/o después del tratamiento con un compuesto de Fórmula II o un compuesto descrito en cualquiera de las realizaciones descritas en esta invención, el procedimiento comprende además la etapa de

determinar el nivel de 2HG en el sujeto. Esto puede lograrse mediante análisis espectroscópico, por ejemplo, análisis basado en resonancia magnética, por ejemplo, medición de MRI y/o MRS, análisis de muestras de fluido corporal, tal como análisis de suero, médula ósea, sangre, orina o líquido cefalorraquídeo, o mediante análisis de material quirúrgico, por ejemplo, por espectroscopía de masas.

5

### **Terapias de combinación**

En algunas realizaciones, los procedimientos descritos en esta invención comprenden la etapa adicional de administrar conjuntamente a un sujeto que lo necesita una segunda terapia, por ejemplo, un agente terapéutico adicional contra el cáncer o un tratamiento adicional contra el cáncer. Ejemplos de agentes terapéuticos adicionales para el cáncer incluyen, por ejemplo, quimioterapia, terapia dirigida, terapias con anticuerpos, inmunoterapia y terapia hormonal. Los tratamientos adicionales contra el cáncer incluyen, por ejemplo: cirugía y radioterapia. A continuación se proporcionan ejemplos de cada uno de estos tratamientos.

15 El término "administración conjunta", como se usa en esta invención, con respecto a agentes terapéuticos adicionales para el cáncer significa que el agente terapéutico adicional para el cáncer puede administrarse junto con un compuesto de un aspecto de esta invención como parte de una única forma de dosificación (tal como una composición de un aspecto de esta invención que comprende un compuesto de un aspecto de la invención y un segundo agente terapéutico como se ha descrito anteriormente) o como formas de dosificación múltiples separadas. Como alternativa, 20 el agente terapéutico adicional contra el cáncer puede administrarse antes, consecutivamente o después de la administración de un compuesto de un aspecto de esta invención. En dicho tratamiento de terapia de combinación, tanto los compuestos de un aspecto de esta invención como el segundo agente o agentes terapéuticos se administran por procedimientos convencionales. La administración de una composición de un aspecto de esta invención, que comprende tanto un compuesto de un aspecto de la invención como un segundo agente terapéutico, a un sujeto no 25 impide la administración por separado de ese mismo agente terapéutico, cualquier otro segundo agente terapéutico o cualquier compuesto de un aspecto de esta invención a dicho sujeto en otro momento durante un curso de tratamiento. El término "administración conjunta", como se usa en esta invención, con respecto a un tratamiento adicional contra el cáncer significa que el tratamiento adicional contra el cáncer puede ocurrir antes, consecutivamente, simultáneamente o después de la administración de un compuesto de un aspecto de esta invención.

30

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional contra el cáncer es un agente quimioterapéutico. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos utilizados en la terapia contra el cáncer incluyen, por ejemplo, antimetabolitos (por ejemplo, derivados de ácido fólico, purina y pirimidina), agentes alquilantes (por ejemplo, mostazas nitrogenadas, nitrosoureas, platino, sulfonatos de alquilo, hidrazinas, triazenos, aziridinas, veneno del huso, agentes citotóxicos, 35 inhibidores de topoisomerasa y otros), y agentes hipometilantes (por ejemplo, decitabina (5-aza-desoxicitidina), zebularina, isotiocianatos, azacitidina (5-azacitidina), 5-fluoro-2'-desoxicitidina, 5,6-dihidro-5-azacitidina y otros). Los agentes ejemplares incluyen aclarubicina, actinomomicina, alitretinoína, altretamina, aminopterina, ácido aminolevulínico, amrubicina, amsacrina, anagrelida, trióxido arsénico, asparaginasa, atrasentán, belotecán, bexaroteno, bendamustina, bleomicina, bortezomib, busulfán, camptotecina, capecitabina, carboplatino, carbocouona, 40 carmofur, carmustina, celecoxib, clorambucilo, clormetina, cisplatino, cladribina, clofarabina, crisantaspa, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomomicina, daunorrubicina, decitabina, demecolcina, docetaxel, doxorubicina, efaproxiral, elesclamol, elsamitrucina, enocitabina, epirubicina, estramustina, etoglucid, etopósido, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo (5FU), fotemustina, gemcitabina, implantes de gliadel, hidroxycarbamida, hidroxiiurea, idarrubicina, ifosfamida, irinotecán, irofulven, ixabepilona, larotaxel, leucovorina, doxorubicina liposomal, 45 daunorrubicina liposomal, lonidamina, lomustina, lucantona, manosulfán, masoprocol, melfalano, mercaptopurina, mesna, metotrexato, aminolevulinato de metilo, mitobronitol, mitoguazona, mitotano, mitomicina, mitoxantrona, nedaplatino, nimustina, oblimersen, omacetaxina, ortataxel, oxaliplatino, paclitaxel, pegaspargasa, pemetrexed, pentostatina, pirarubicina, pixantrona, plicamicina, porfímero sódico, prednimustina, procarbazona, raltitrexed, ranimustina, rubitecán, sapacitabina, semustina, ceradenovec sitimageno, estrataplato, estreptozocina, talaporfina, 50 tegafur-uracilo, temoporfina, temozolomida, tenipósido, tesetaxel, testolactona, tetranitrato, tiotepa, tiazofurina, tioguanina, tipifarnib, topotecán, trabectedina, triazicuona, trietilenmelamina, triplatino, tretinoína, treosulfano, trofosfamida, uramustina, valubicina, verteporfina, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina, vorinostat, zorrubicina, y otros agentes citostáticos o citotóxicos descritos en el presente documento.

55 Debido a que algunos fármacos funcionan mejor juntos que en solitario, a menudo se administran dos o más fármacos al mismo tiempo. Con frecuencia se utilizan dos o más agentes quimioterapéuticos como quimioterapia combinada.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional contra el cáncer es un agente de diferenciación. Dicho agente de diferenciación incluye retinoides (tales como ácido trans-retinoico total (ATRA), ácido 9-cis retinoico, ácido 13-*cis*-retinoico (13-cRA) y 4-hidroxi-fenretinamida (4-HPR)); trióxido de arsénico; inhibidores de histona desacetilasa HDAC (tal como azacitidina (Vidaza) y butiratos (por ejemplo, fenilbutirato de sodio)); compuestos polares híbridos (tal como hexametileno bisacetamida ((HMBA)); vitamina D; y citocinas (tales como factores estimulantes de colonias incluyendo G-CSF y GM-CSF, e interferones).

65 En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional contra el cáncer es un agente de terapia dirigida. La terapia dirigida constituye el uso de agentes específicos para las proteínas no reguladas de las células cancerosas. Los

- fármacos de terapia dirigida a moléculas pequeñas son generalmente inhibidores de dominios enzimáticos en proteínas mutadas, sobreexpresadas o de otro modo críticas dentro de la célula cancerosa. Los ejemplos más destacados son los inhibidores de tirosina cinasa tales como Axitinib, Bosutinib, Cediranib, dasatinib, erlotinib, imatinib, gefitinib, lapatinib, Lestaurtinib, Nilotinib, Semaxanib, Sorafenib, Sunitinib, y Vandetanib, y también inhibidores de cinasa dependientes de ciclina tales como Alvocidib y Seliciclib. La terapia con anticuerpos monoclonales es otra estrategia en la que el agente terapéutico es un anticuerpo que se une específicamente a una proteína en la superficie de las células cancerosas. Los ejemplos incluyen el anticuerpo anti-HER2/neu trastuzumab (HERCEPTIN®), usado típicamente en cáncer de mama, y el anticuerpo anti-CD20, rituximab y Tositumomab, típicamente usados en una diversidad de neoplasias de linfocitos B. Otros anticuerpos ejemplares incluyen Cetuximab, Panitumumab, Trastuzumab, Alemtuzumab, Bevacizumab, Edrecolomab, y Gemtuzumab. Las proteínas de fusión ejemplares incluyen Aflibercept y Denileukin difitox. En algunas realizaciones, la terapia dirigida puede usarse en combinación con un compuesto descrito en esta invención, por ejemplo, una biguanida tal como metformina o fenformina, preferiblemente fenformina.
- 15 La terapia dirigida también puede implicar péptidos pequeños como "dispositivos de localización" que pueden unirse a receptores de superficie celular o la matriz extracelular afectada que rodea al tumor. Los radionúclidos que están unidos a estos péptidos (por ejemplo, RGD) eventualmente destruyen la célula cancerosa si el nucleido se descompone en la proximidad de la célula. Un ejemplo de dicha terapia incluye BEXXAR®.
- 20 En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional contra el cáncer es un agente inmunoterapéutico. La inmunoterapia del cáncer se refiere a un conjunto diverso de estrategias terapéuticas diseñadas para inducir el propio sistema inmunológico del sujeto para combatir el tumor. Los procedimientos contemporáneos para generar una respuesta inmune contra tumores incluyen la inmunoterapia intravesicular con BCG para el cáncer superficial de la vejiga, y el uso de interferones y otras citocinas para inducir una respuesta inmune en sujetos de carcinoma de células renales y melanoma.
- El trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas puede considerarse una forma de inmunoterapia, ya que las células inmunes del donante a menudo atacarán el tumor en un efecto de injerto contra tumor. En algunas realizaciones, los agentes de inmunoterapia pueden usarse en combinación con un compuesto descrito en esta invención.
- En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional contra el cáncer es un agente de terapia hormonal. El crecimiento de algunos cánceres puede inhibirse proporcionando o bloqueando ciertas hormonas. Los ejemplos comunes de tumores sensibles a hormonas incluyen ciertos tipos de cánceres de mama y de próstata. La eliminación o bloqueo de estrógeno o testosterona es a menudo un tratamiento adicional importante. En ciertos cánceres, la administración de agonistas hormonales, tales como los progestágenos, puede ser terapéuticamente beneficiosa. En algunas realizaciones, los agentes de terapia hormonal pueden usarse en combinación con un compuesto o una composición descrita en esta invención.
- 40 Otras posibles modalidades terapéuticas adicionales incluyen imatinib, terapia génica, vacunas de péptidos y células dendríticas, clorotoxinas sintéticas y fármacos y anticuerpos radiomarcados.

## EJEMPLOS

### 45 ABREVIATURAS

anh.	- anhidro	δ	- desplazamiento químico
ac.	- acuoso/a	J	- constante de acoplamiento
min	- minuto(s)	s	- singlete
ml	- mililitro	d	- doblete
mmol	- milimol(es)	t	- triplete
mol	- mol(es)	c	- cuadruplete
MS	- espectrometría de masas	m	- multiplete
RMN	- resonancia magnética nuclear	a	- ancho
TLC	- cromatografía de capa fina	cd	- cuadruplete de dobletes
HPLC	- cromatografía líquida de alto rendimiento	dquin	- doblete de quintupletes
		dd	- doblete de dobletes
Hz	- hercio	dt	- doblete de tripletes
CHCl <sub>3</sub>	- cloroformo	NaHCO <sub>3</sub>	- bicarbonato sódico
DCM	- diclorometano	LiHMDS	- hexametildisililamida de litio

DMF	- dimetilformamida	NaHMDS	- hexametildisilamida de sodio
Et <sub>2</sub> O	- éter dietílico	LAH	- hidruro de litio y aluminio
EtOH	- alcohol etílico	NaBH <sub>4</sub>	- borohidruro sódico
EtOAc	- acetato de etilo	LDA	- diisopropilamida de litio
MeOH	- alcohol metílico	Et <sub>3</sub> N	- trietilamina
MeCN	- acetonitrilo	DMAP	- 4-(dimetilamino)piridina
PE	- éter de petróleo	DIPEA	- <i>N,N</i> -diisopropiletilamina
THF	- tetrahidrofurano	NH <sub>4</sub> OH	- hidróxido de amonio
AcOH	- ácido acético	EDCI mide	- 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
HCl	- ácido clorhídrico		
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	- ácido sulfúrico		
NH <sub>4</sub> Cl	- cloruro de amonio	HOBt	- 1-hidroxibenzotriazol
KOH	- hidróxido potásico	HATU	- <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
NaOH	- hidróxido sódico		
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	- carbonato potásico		
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	- carbonato sódico	BINAP	- 2,2'-bis(difenilfosfanil)-1,1'-binaftilo
TFA	- ácido trifluoroacético		
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	- sulfato sódico		
NaBH <sub>4</sub>	- borohidruro sódico		

Los reactivos que se pueden usar en esta invención se adquieren en fuentes comerciales y se pueden usar sin purificación adicional. Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se obtienen en un Bruker AMX-400 NMR (Bruker, Suiza). Los cambios químicos se informaron en partes por millón (ppm,  $\delta$ ) campo abajo de tetrametilsilano. Los espectros de masas se ejecutan con ionización por electronebulización (ESI) a partir de un espectrómetro de masas Waters LCT TOF (Waters, EE. UU.).

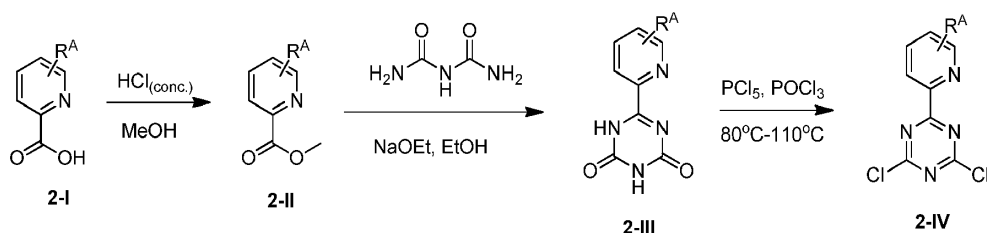
Para los ejemplos de compuestos descritos en esta sección, la especificación de un estereoisómero (por ejemplo, un estereoisómero (R) o (S)) indica una preparación de ese compuesto de modo que el compuesto se enriquezca en el estereocentro especificado en al menos aproximadamente un 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o un 99 %. El nombre químico de cada uno de los compuestos ejemplares descritos a continuación se genera por el software ChemDraw. Los compuestos de Fórmula II pueden prepararse mediante procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, siguiendo procedimientos análogos descritos en la Solicitud de Patente Internacional PCT/CN2013/000009 y la Solicitud de Patente de Estados Unidos 13/735.467.

#### Ejemplo 1. Preparación de productos intermedios para preparar compuestos de Fórmula II donde el anillo A' es fenilo

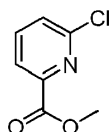


**Preparación de 2,4-dicloro-6-fenil-1,3,5-triazina.** A una solución de 2,4,6-tricloro-[1,3,5]triazina (120 g, 0,652 mol) en THF anhidro (1200 ml) se le añadió gota a gota bromuro de fenilmagnesio (217 ml, 0,651 mol, 3 M en éter) de -10 a -0 °C bajo protección de N<sub>2</sub>. Después de la adición, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La reacción se enfrió a 0 °C y se interrumpió mediante la adición de NH<sub>4</sub>Cl saturado (200 ml), a continuación se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó, se concentró y se purificó a través de cromatografía en columna (eluida con éter de petróleo) para proporcionar 2,4-dicloro-6-fenil-1,3,5-triazina en forma de un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,51-7,55 (m, 2H), 7,64-7,67 (m, 1H), 8,49-8,63 (m, 2H).

30 **Ejemplo 2. Preparación de intermedios para preparar compuestos de Fórmula II donde el anillo A' es piridin-2-ilo sustituido.**



- Etapa 1: Preparación de éster metílico del ácido 6-cloro-piridin-2-carboxílico (2-II).** A una solución de ácido 6-cloro-piridin-2-carboxílico (48 g, 0,31 mol) en metanol (770 ml) se le añadió HCl concentrado (6 ml). La mezcla se agitó a 80 °C durante 48 horas y después se concentró para eliminar el producto volátil. El producto en bruto se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución sat. de NaHCO<sub>3</sub>. La capa orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró para dar éster metílico del ácido 6-cloro-piridin-2-carboxílico en forma de un sólido de color blanco.

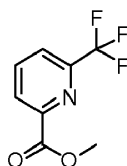


10

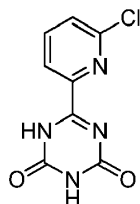
LC-MS: m/z 172,0 (M+H)<sup>+</sup>.

El procedimiento expuesto en la **Etapa 1** se usó para producir los siguientes intermedios (2-II) usando el material de partida apropiado 2-I.

- 15 **Éster metílico del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico.**

20 LC-MS: m/z 206 (M+H)<sup>+</sup>.

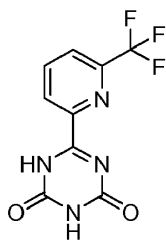
- Etapa 2: Preparación de 6-(6-cloropiridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diona.** A una solución de Na (32 g, 0,16 mol) en etanol (500 ml) se le añadieron 6-cloropiridinato de metilo (32 g, 0,16 mol) y biuret (5,3 g, 0,052 mol). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. A continuación, se concentró para dar un residuo que se vertió en agua y se añadió una solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> para ajustar el pH a 7, el sólido precipitado se recogió por filtración y se secó para dar 6-(6-cloropiridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4-diona.

30 LC-MS: m/z 225 (M+H)<sup>+</sup>.

**Se usó la Etapa 2** para producir los siguientes intermedios (2-III) partiendo del intermedio apropiado 2-II.

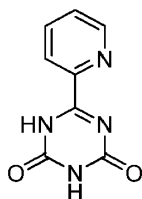
**6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-1H-1,3,5-triazina-2,4-diona** en forma de un sólido de color blanco pálido.

35



LC-MS: m/z 259 (M+H)<sup>+</sup>.

5 **6-piridin-2-il-1H-1,3,5-triazina-2,4-diona.**

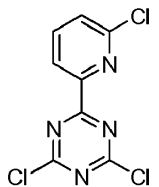


10 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>4</sub>): δ 11,9-12,5 (s, 1H), 11,3-11,6 (s, 1H), 8,7-8,9 (m, 1H), 8,2-8,4 (m, 1H), 8,0-8,2 (m, 1H), 7,6-7,8 (m, 1H).

**Etapa 3: Preparación de 2,4-dicloro-6-(6-cloropiridin-2-il)-1,3,5-triazina**

15 A una solución de 6-(piridin-2-il)-1,3,5-triazina-2,4(1H,3H)-diona (3,0 g, 0,13 mol) en POCl<sub>3</sub> (48 ml) se le añadió PCl<sub>5</sub> (23 g, 0,1 mol). La mezcla se agitó a 100°C durante 2 horas y después se concentró para eliminar el producto volátil. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución sat. de NaHCO<sub>3</sub>. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró para dar 2,4-dicloro-6-(6-cloropiridin-2-il)-1,3,5-triazina en forma de un sólido de color pardo.

20

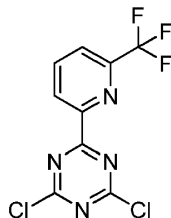


LC-MS: m/z 260,9 (M+H)<sup>+</sup>.

25 El procedimiento expuesto en la **Etapa 3** junto con el intermedio de partida apropiado **2-III** se usó para producir los siguientes intermedios (**2-IV**).

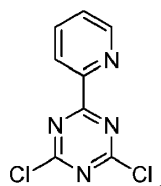
**2,4-dicloro-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-1,3,5-triazina en forma de un sólido de color amarillo claro.**

30



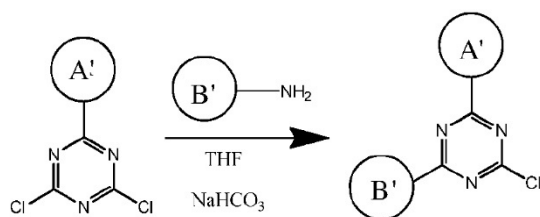
LC-MS: m/z 294,9 (M+H)<sup>+</sup>.

35 **2,4-Dicloro-6-piridin-2-il-[1,3,5]triazina (1,0 g, 80 %) en forma de un sólido de color oscuro.**



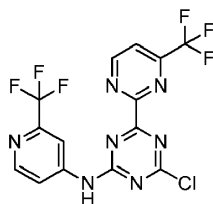
LC-MS: m/z 227,0 (M+H)<sup>+</sup>.

**5 Ejemplo 3. Preparación de compuestos de Fórmula II donde el anillo A' es arilo o heteroarilo sustituido.**



(NB: en la fórmula a la derecha el Anillo B' está unido a la triazina a través de un grupo -NH).

- 10 **Preparación de 4-cloro-6-(4-(trifluorometil-pirimidin-2-il)-[1,3,5]triazin-2-il)-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-amina.** A una solución de 2,4-dicloro-6-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1,3,5-triazina (981 mg, 3,31 mmol) en THF (80 ml) se le añadieron 2-(trifluorometil)piridin-4-amina (590 mg, 3,64 mmol) y NaHCO<sub>3</sub> (556 mg, 6,6 mmol). La mezcla se agitó a reflujo durante 18 horas. La mezcla se concentró, se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un residuo, que se purificó por cromatografía sobre SiO<sub>2</sub> para dar 4-cloro-6-(4-(trifluorometil-pirimidin-2-il)-[1,3,5]triazin-2-il)-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-amina.



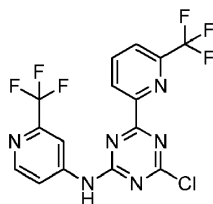
LCMS: m/z 422,2 (M+H)<sup>+</sup>

20

Por consiguiente, el siguiente intermedio se preparó de forma similar:

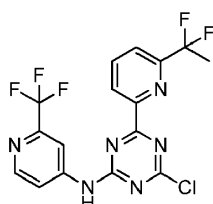
**4-cloro-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2-amina**

25



LCMS: m/z 421,2 (M+H)<sup>+</sup>

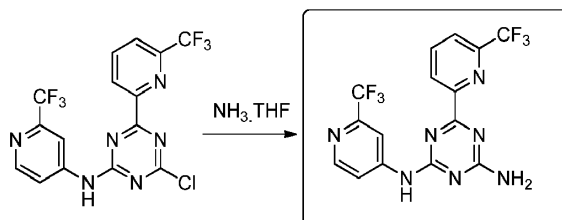
- 30 **4-cloro-6-(6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)-N-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2-amina**



LCMS: m/z 416,3 (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 4: Preparación de 6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-N2-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina (Compuesto 378)**

5



A NH<sub>3</sub> en THF (10 %, 15 ml) se le añadió 4-cloro-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2-amina (2,0 g, 4,76 mmol), y se formó un precipitado al mismo tiempo. Después de agitar durante 2 h más, el sólido se filtró y se secó para dar el producto deseado 1,6 g (rendimiento: 82 %). PM (402,2, M+1). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOH-d) δ: 8,71 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,38 (s a, 1H), 8,24 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 8,18 (s a, 1H), 8,01 (d, J = 7,8 Hz, 1H).

#### 15 Ejemplo A. Ensayos enzimáticos y celulares.

**Ensayo enzimático.** Los compuestos se ensayan para determinar la actividad inhibitoria de IDH2 R172K a través de un ensayo de agotamiento de cofactor. Los compuestos se preincuban con enzima, a continuación se inicia la reacción mediante la adición de NADPH y α-KG, y se deja que continúe durante 60 minutos en condiciones previamente demostradas como lineales con respecto al tiempo de consumo tanto del cofactor como del sustrato. La reacción se termina mediante la adición de una segunda enzima, diaforasa, y un sustrato correspondiente, resazurina. La diaforasa reduce la resazurina a la resorufina altamente fluorescente con la oxidación concomitante de NADPH a NADP, tanto deteniendo la reacción de IDH2 al agotar el grupo de cofactores disponibles como facilitando la cuantificación de la cantidad de cofactor restante después de un periodo de tiempo específico a través de la producción cuantitativa de un fluoróforo fácilmente detectable.

Específicamente, en cada uno de los 12 pocillos de una placa de 384 pocillos, se coloca 1 μl de una serie de dilución de compuesto 100x seguido de la adición de 40 μl de tampón (fosfato de potasio 50 mM (K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>), pH 7,5; NaCl 150 mM; MgCl<sub>2</sub> 10 mM, glicerol al 10 %, albúmina sérica bovina al 0,05 %, beta-mercaptoetanol 2 mM) que contiene 1,25 μg/ml de IDH2 R172K. A continuación, el compuesto de prueba se incuba durante una hora a temperatura ambiente con la enzima; antes de comenzar la reacción de IDH2 con la adición de 10 μl de mezcla de sustrato que contiene NADPH 50 μM y α-KG 6,3 mM en el tampón descrito anteriormente. Después de una hora más de incubación a temperatura ambiente, la reacción se detiene y el NADPH restante se mide a través de la conversión de resazurina en resorufina mediante la adición de 25 μl de Stop Mix (36 μg/ml de enzima diaforasa y 60 μM de resazurina; en tampón). Después de un minuto de incubación, la placa se lee en un lector de placas a Ex544/Em590.

Para la determinación de la potencia inhibitoria de los compuestos contra IDH2 R140Q en un formato de ensayo similar al anterior, se realiza un procedimiento similar, excepto que la concentración de prueba final es 0,25 μg/ml de proteína IDH2 R140Q, NADPH 4 μM y α-KG 1,6 mM, y el tiempo de preincubación es una hora o dieciséis horas.

40

Para la determinación de la potencia inhibitoria de los compuestos frente a IDH2 R140Q en un formato de detección de alto rendimiento, se realiza un procedimiento similar, excepto que se utilizó 0,25 μg/ml de proteína IDH2 R140Q en la etapa de preincubación, y la reacción se inició con el adición de NADPH 4 μM y α-KG 8 μM.

**Ensayo basado en células U87MG pLVX-IDH2 R140Q-neo.** Las células U87MG pLVX-IDH2 R140Q-neo se cultivan en matraces T125 en DMEM que contiene FBS al 10 %, 1x penicilina/estreptomina y 500 μg/ml de G418. Se cosechan con tripsina y se siembran en placas de fondo blanco de 96 pocillos a una densidad de 5000 células/pocillo en 100 μl/pocillo en DMEM con FBS al 10 %. No se colocan células en las columnas 1 y 12. Las células se incuban durante una noche a 37 °C en CO<sub>2</sub> al 5 %. Al día siguiente, los compuestos se preparan a una concentración de 2x y se añaden 100 ul a cada pocillo celular. La concentración final de DMSO es del 0,2 % y los pocillos de control de DMSO se colocan en placas en la fila G. A continuación, las placas se colocan en la incubadora durante 48 horas. A las 48 horas, se extraen 100 ul de medio de cada pocillo y se analizan por LC-MS para determinar las concentraciones de 2-HG. La placa celular se coloca de nuevo en la incubadora durante 24 horas más. 72 horas después de la adición del compuesto, se descongelan y se mezclan 10 ml/placa de reactivo Promega Cell Titer Glo. La placa celular se retira de la incubadora y se deja equilibrar a temperatura ambiente. A continuación, se añaden 100 ul de reactivo a cada pocillo de medio. Después, se coloca la placa celular en un agitador orbital durante 10 minutos y a continuación se deja reposar a temperatura ambiente durante 20 minutos. A continuación, la placa se lee para determinar la luminiscencia con un tiempo de integración de 500 ms para determinar los efectos del compuesto sobre la inhibición del crecimiento.

55

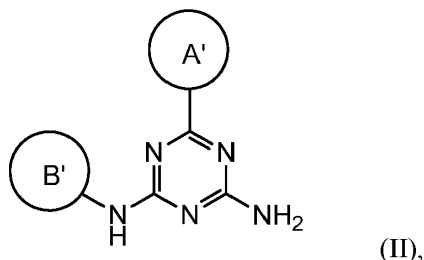


El compuesto representativo 378 se probó en un ensayo enzimático R140Q (16 horas de tiempo de preincubación) y un ensayo basado en células R140Q como se ha descrito anteriormente o similar al mismo, que tiene una  $CI_{50}$  inferior a 50 nM en ambos ensayos.

5

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la Fórmula II:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

- el anillo A' se selecciona de fenilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, oxazol-4-ilo, isoxazol-3-ilo, tiazol-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-2-ilo, donde el anillo A' está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre 1-propenilo, -ciclopropil-OH, cloro, flúor, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -S(O)CH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH(OH)CH<sub>3</sub>, -CH(OH)CF<sub>3</sub>, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)-NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>3</sub>), -CN y -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; y el anillo B' se selecciona de fenilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, piridazin-4-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-3-ilo, tiazol-5-ilo, pirimidin-5-ilo y pirazol-4-ilo, donde el anillo B' está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre halo; -CN; -OH; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido con halo, CN u -OH; -S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; -S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; -S(O)<sub>2</sub>-NH-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; -S(O)<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>; -S(O)<sub>2</sub>-N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>; -S(O)<sub>2</sub>-azetidín-1-ilo; -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>, morfolín-4-ilo, ciclopropilo, -ciclopropil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -ciclopropil-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropil-CN, -S(O)<sub>2</sub>-NH-ciclopropilo; -S(O)<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-ciclopropilo; -C(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -C(O)-O-CH<sub>3</sub>; donde:

- el anillo A' y el anillo B' no son ninguno un fenilo opcionalmente sustituido;
- cuando el anillo A' es piridilo sin sustituir, entonces el anillo B' no es fenilo opcionalmente sustituido con uno a dos grupos seleccionados independientemente de entre metilo, etilo, t-butilo, metoxi, CH(OH)CH<sub>3</sub>, Cl, Br, y CF<sub>3</sub>;
- cuando el anillo A' es un heteroarilo de 5 miembros, entonces el anillo B' no es fenilo opcionalmente sustituido con uno a dos grupos seleccionados independientemente de entre F, Cl, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C(O)OCH<sub>3</sub>, metilo, etilo, t-butilo, metoxi, etoxi, CF<sub>3</sub>, y OH;
- el compuesto no es:

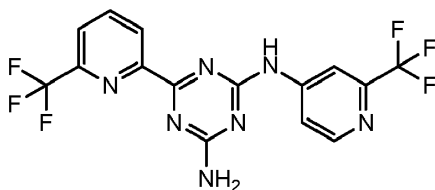
- 1-(6-metoxi-3-piridinil)-N<sup>2</sup>-(4-metilfenil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina; o
- 2-(2-metoxi-3-piridinil)-N<sup>2</sup>-(4-metilfenil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina.

2. El compuesto de la reivindicación 1, donde el anillo A' se selecciona de entre 2-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 2-metoxifenilo, 3-hidroxifenilo, 3-metilsulfonilfenilo, 3-metilsulfonilfenilo, 3-metilaminofenilo, 3-metoxi-2-fluorofenilo, 5-metoxi-2-fluorofenilo, 3-hidroxi-2-fluorofenilo, 5-hidroxi-2-fluorofenilo, 5-hidroxi-3-fluorofenilo, 3-hidroximetilfenilo, 3,5-dihidroxifenilo, 3-trifluorometil-5-clorofenilo, 3-(1-hidroxi-2,2,2-trifluoroetil)fenilo, 3-(1-hidroxi-etil)fenilo, 3-(1-hidroxiciclopropil)fenilo, piridin-2-ilo, 3-fluoropiridin-2-ilo, 3-cianopiridin-2-ilo, 3,6-difluoropiridin-2-ilo, 3-fluoro-6-metoxipiridin-2-ilo, 3-fluoro-6-hidroxipiridin-2-ilo, 3-fluoro-6-aminopiridin-2-ilo, 4-fluoro-6-aminopiridin-2-ilo, 6-propen-1-ilpiridin-2-ilo, 6-metilaminopiridin-2-ilo, 3-fluoro-6-trifluorometilpiridin-2-ilo, 4-cloro-6-aminopiridin-2-ilo, 4-fluoro-6-aminopiridin-2-ilo, 4-cloro-6-metoxipiridin-2-ilo, 6-aminopiridin-3-ilo, 2-metoxipiridin-3-ilo, 6-aminopiridin-2-ilo, 6-cloropiridin-2-ilo, 6-trifluorometilpiridin-2-ilo, 6-difluorometilpiridin-2-ilo, 4-(hidroximetil)-6-trifluorometil-piridin-2-ilo, 4-(hidroximetil)-6-cloro-piridin-2-ilo, 6-(1,1-difluoroetil)-4-fluoropiridin-2-ilo, 4-trifluorometilpirimidin-2-ilo, 4-aminopirimidin-2-ilo, 6-trifluorometil-4-aminopirimidin-2-ilo, 4-trifluorometil-6-aminopirimidin-2-ilo, 4-aminopirimidin-2-ilo, 2-aminopirimidin-4-ilo, 2-aminopirimidin-5-ilo, 4,6-dicloropiridin-2-ilo, 3,5-diclorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2-metiloxazol-4-ilo, 4-trifluorometil-tiazol-2-ilo, 4-metil-tiazol-2-ilo y fenilo.

3. El compuesto de la reivindicación 2, donde el anillo B' se selecciona de entre 2-(morfolín-4-il)piridin-4-ilo, 3,5-difluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-cianometilfenilo, 3-cianofenilo, 3-(ciclopropilmetil)fenilo, 3-ciclopropilaminosulfonilfenilo, 3-dimetilaminosulfonilfenilo, 3-etilsulfonilfenilo, 3-fluorofenilo, 3-metilsulfonilfenilo, 4-fluorofenilo, 3-(1-hidroxiisopropil)fenilo, 3-metilsulfonil-5-clorofenilo, 3-metilsulfonil-5-fluorofenilo, 3-(N-2,2,2-trifluoroetilaminosulfonil)fenilo, 5-cloropiridin-3-ilo, 5-cianopiridin-3-ilo, 5-cianopiridin-4-ilo, 5-fluoropiridin-3-ilo, 5-trifluorometilpiridin-3-ilo, 2-trifluorometilpiridin-4-ilo, 2-difluorometilpiridin-4-ilo, 2-cloropiridin-4-ilo, 6-cloropiridin-4-ilo, 6-cianopiridin-4-ilo, 2-cianopiridin-4-ilo, 6-ciclopropilpiridin-4-ilo, 6-etoxipiridin-4-ilo, 6-fluoropiridin-3-ilo, 2-fluoropiridin-4-ilo, 5,6-difluoropiridin-3-ilo, 6-fluoropiridin-4-ilo, 6-metilpiridin-4-ilo, 2-difluorometilpiridin-4-ilo, 6-trifluorometilpiridin-4-ilo, 2-(1-metoxiciclopropil)piridin-4-ilo, 2-ciclopropilpiridin-4-ilo, 2-propanoilpiridin-4-ilo, 2-(1-metilciclopropil)piridin-4-ilo, 2-(1-cianociclopropil)piridin-4-ilo, 2-(1-cianoisopropil)piridin-4-ilo, isoxazol-4-ilo, fenilo, piridin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, 1-

propilpirazol-4-ilo, 6-metil-piridazin-4-ilo, y tiazol-5-ilo.

4. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto es



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

6. La composición farmacéutica de la reivindicación 5, que comprende además un segundo agente terapéutico útil en el tratamiento del cáncer.

7. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso en un procedimiento de tratamiento de un cáncer **caracterizado por** la presencia de una mutación IDH2, donde la mutación IDH2 da como resultado una nueva capacidad de la enzima para catalizar la reducción dependiente de NADPH de  $\alpha$ -cetoglutarato en *R(-)*-2-hidroxioglutarato en un paciente, donde el procedimiento comprende la etapa de administrar dicho compuesto al paciente que lo necesita.

20

8. El compuesto para su uso de la reivindicación 7, donde la mutación IDH2 es una mutación IDH2 R140Q o R172K.

9. El compuesto para su uso de la reivindicación 8, donde la mutación IDH2 es una mutación IDH2 R140Q.

25

10. El compuesto para su uso de la reivindicación 7, donde el cáncer se selecciona de entre glioblastoma (o glioma), síndrome mielodisplásico (MDS), neoplasia mieloproliferativa (MPN), leucemia mielógena aguda (AML), sarcoma, melanoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas, condrosarcoma, colangiocarcinomas o linfoma no Hodgkin (NHL) angioinmunoblástico.

30

11. El compuesto para su uso de la reivindicación 7, que comprende además administrar al paciente que lo necesita un segundo agente terapéutico útil en el tratamiento del cáncer.