

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 524 119**

51 Int. Cl.:

C07D 413/04 (2006.01)

A61K 31/4245 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.07.2010 E 10740196 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.10.2014 EP 2459553**

54 Título: **Furazanobencimidazoles como profármacos para tratar enfermedades neoplásicas o autoinmunes**

30 Prioridad:

27.07.2009 EP 09166469

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

04.12.2014

73 Titular/es:

**BASILEA PHARMACEUTICA AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 487
4005 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**POHLMANN, JENS y
BACHMANN, FELIX**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 524 119 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

Furazanobencimidazoles como profármacos para tratar enfermedades neoplásicas o autoinmunes

5 La presente invención, se refiere a profármacos de furazanobencimidazoles sustituidos, a procedimientos para la preparación de éstos y de composiciones farmacéuticas que contengan los mismos, y al uso de éstos, de una forma opcional, en combinación con uno o más de estos compuestos farmacéuticamente activos, para la terapia de enfermedades neoplásicas y de neoplasias autoinmunes.

10 El cáncer, es una de las principales causas de muerte en los seres humanos. A pesar del hecho de que se han desarrollado una gran variedad de fármacos contra las enfermedades neoplásicas y de que se encuentran disponibles técnicas tales como las consistentes en la cirugía y la terapia de radiación (radioterapia), existe todavía una necesidad, en cuanto al hecho de poder disponer de procedimientos alternativos y mejorados del tratamiento de las enfermedades neoplásicas.

15 Las enfermedades autoinmunes, se encuentran asociadas con la linfoproliferación anormal, como resultado de defectos en la terminación de la activación y el crecimiento de los linfocitos. A menudo, tales tipos de enfermedades, se encuentran asociadas con la inflamación, tal como la artritis reumatoidea, la diabetes mellitus insulino dependiente, la esclerosis múltiple, el lupus eritematoso sistémico, y por el estilo. El tratamiento de tales tipos de enfermedades, está centralizado en los fármacos antiinflamatorios e inmunodepresivos, los cuales, en numerosos casos, muestran graves efectos secundarios. Así, de este modo, existe una necesidad en cuanto al hecho de poder disponer de fármacos alternativos, con una nueva forma de acción, la cual muestre menos efectos laterales.

20 La apoptosis, es un término, utilizado para describir una serie de eventos celulares, los cuales acontecen para provocar la muerte de células programada. Existen varias trayectorias apoptóticas, habiéndose caracterizado algunas de ellas, si bien, otras de ellas, permanecen sin dilucidar. Si el equilibrio entre la división celular y la apoptosis se interrumpe o se altera, pueden entonces acontecer enfermedades que amenazan a la vida, tales como las consistentes en el cáncer, los trastornos o desórdenes autoinmunes, y las enfermedades neurodegenerativas y cardiovasculares.

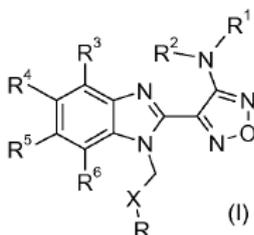
25 En años recientes, se ha evidenciado el hecho de que, la muerte celular programada (apoptosis), es tal importante, para la salud del organismo multicelular, como lo es la división celular. Mediante la división y la diferenciación celular, durante la totalidad del desarrollo o la reparación del tejido, se generan células sobrantes o incluso nocivas o perjudiciales. Con objeto de mantener la homeostasis del tejido, estas células, deben extraerse o matarse. La delicada interacción entre el crecimiento celular y la apoptosis, en un organismo, se refleja en el complejo equilibrio molecular, el cual determina el hecho consistente en si, una célula individual, se detiene en el ciclo celular, o si ésta se encuentra comprometida con una muerte celular programada.

30 La desregulación de la proliferación celular, o la ausencia de la muerte celular apropiada, tiene una amplia gama de implicaciones clínicas. Un amplio número de enfermedades asociadas con tal tipo de desregulación, involucran a la hiperproliferación, a la inflamación, a la remodelación y a la reparación de los tejidos. Las indicaciones familiares, en esta categoría, incluyen al cáncer, a la restenosis, a la hiperplasia neointimal, a la angiogénesis, a la endometriosis, a los desórdenes o trastornos linfoproliferativos, a las patologías relacionadas con los trasplantes (rechazo de injertos), a la poliposis, a la pérdida de las funciones neurales, en el caso de la remodelación del tejido, y por el estilo. Tales tipos de células, pueden perder el control regulador normal de la división celular, y pueden también fallar, en cuanto a lo consistente en una muerte celular apropiada.

35 Puesto que la apoptosis se inhibe o se retarda en la mayoría de tipos de enfermedades proliferativas neoplásicas, la inducción de la apoptosis, es una opción para el tratamiento del cáncer, de una forma especial, en el caso de los tipos de cáncer los cuales muestran una resistencia a la quimioterapia clásica, a la radiación y a la inmunoterapia (Apoptosis and Cancer Chemotherapy, - Apoptosis y Quimioterapia del Cáncer -, Hickman and Dive, eds., Blackwell Publishing, 1999). Así mismo, también, en las enfermedades y patologías autoinmunes y relacionadas con los trasplantes, pueden utilizarse compuestos, los cuales inducen la apoptosis, con objeto de restaurar los procesos normales de la muerte celular y, así, de este modo, éstos pueden erradicar los síntomas y pueden curar las enfermedades. Las aplicaciones adicionales de los compuestos que inducen la apoptosis, pueden ser en la restenosis, es decir, en la acumulación de células vasculares del músculo liso, en las paredes de las arterias, y las inflamaciones persistentes provocadas por un fallo para erradicar las células infectadas por bacterias y por virus. De una forma adicional, la apoptosis, puede inducirse o restablecerse en las células epiteliales, en las células endoteliales, en las células musculares, y en otras, las cuales hayan perdido el contacto con la matriz extracelular. Estas células, son potencialmente aptas para colonizar otros órganos y, así, por lo tanto, éstas pueden desarrollarse convirtiéndose en patologías tales como las consistentes en las neoplasias, la endometriosis, y por el estilo.

40 La patente internacional WO 2004 / 103 994, da a conocer compuestos de furazanobencimidazol de la fórmula (I).

65



en donde, R, R¹ a R⁶ y X, tienen ciertos significados ampliamente definidos, como inductores de la apoptosis, en las células cancerosas.

La referencia, da a conocer, de una forma adicional, el hecho consistente en que, estos compuestos, pueden administrarse en forma de profármacos, los cuales se descomponen en el cuerpo humano o animal, para proporcionar el correspondiente compuesto de la fórmula (I), y menciona el hecho de que, entre otros tipos de amidas profármacos de los aminoácidos de origen natural, tales como, por ejemplo, las amidas formadas a partir de la función ácido del aminoácido y de grupos aminoácidos apropiados del compuesto de la fórmula (I), son apropiados como profármacos.

La solubilidad acuosa de los furazanobenzimidazoles, tales como aquéllos que se ejemplifican en la patente internacional WO 2004 / 103 994, es generalmente baja. Esto es un problema para la preparación de composiciones farmacéuticas, de una forma especial, de composiciones para la administración parenteral. La referencia, sugiere, sólo de una forma muy general, el hecho de usar una solución acuosa, como sal soluble en agua de los compuestos de la fórmula (I), para la administración parenteral.

Se ha encontrado, ahora, el hecho de que, las amidas seleccionadas derivadas de los furazanobenzimidazoles de la fórmula anteriormente mencionada, arriba (I), en donde, R representa un grupo arilo o heteroarilo sustituido por, por lo menos un grupo amino, y un aminoácido natural seleccionado de entre glicina (Gly), alanina (Ala) y lisina (Lys), exhiben una solubilidad acuosa significativamente mejorada, y se segmentan, in vivo, a la amina aromática o heteroaromática progenitora original, actuando, así, de este modo, como profármacos. La solubilidad acuosa incrementada, simplifica la preparación de composiciones farmacéuticas y reduce la necesidad de excipientes mejoradores de la solubilidad, en comparación con el producto progenitor original. Esto representa una desventaja especial, debido al hecho de que, estos excipientes, pueden provocar unos efectos tóxicos no deseados (Excipient Toxicity and Safety, - Toxicidad de los excipientes y seguridad - ; Weiner, Myra L.; Kotkoskie, Lois A.; Editors. (2000), Editor : Dekker, New York, USA. Pharmacological effects of formulation vehicles: implications for cancer chemotherapy, - Efectos farmacológicos de las implicaciones de la formulación de vehículos, para la quimioterapia para el cancer -; ten Tije, Albert J.; Verweij, Jaap; Loos, Walter J.; Sparreboom, Alex; Clinical Pharmacokinetics -, Farmacocinética Clínica -, (2003), 42(7), 665-685).

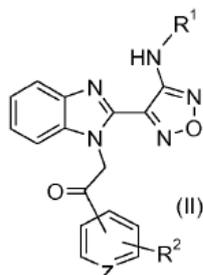
De una forma específica, para el profármaco derivado de la lisina (Lys), se observa una solubilidad fuertemente incrementada, sobre un rango de valores pH especialmente amplio, e incluso en condiciones únicamente ligeramente ácidas. Estas propiedades específicas de solubilidad del derivado de la lisina, también a unos elevados valores pH, proporcionan una flexibilidad particularmente excelente, en la preparación de composiciones farmacéuticamente aceptables. Se ha encontrado también, de una forma adicional, en los estudios farmacocinéticos realizados en ratones, el hecho consistente en que, los profármacos de amidas, derivados de la glicina (Gly), la alanina (Ala) y la lisina (Lys), proporcionan una exposición significativamente mayor de los animales a los fármacos progenitores originales (expresado como AUC [área de bajo la curva - (AUC, del inglés, Area Under de curve) -]), que la correspondiente a la derivada de otros aminoácidos naturales. Así, por ejemplo, los valores de la AUC, son mayores, en un porcentaje de más de un 50 por ciento, con respecto a los valores de AUC encontrados después de la administración de profármacos de amidas derivados de otros aminoácidos naturales muy similares, tales como, por ejemplo, los consistentes en la asparagina (Asn), la serina (Ser), la glutamina (Gln), o la arginina (Arg).

De una forma adicional se ha encontrado el hecho de que, el profármaco específico derivado de la Lys, del ejemplo 1 de esta solicitud, se tolera de una forma mejor, proporciona una exposición más larga de los tumores al fármaco, y tiene una eficacia mayor en los modelos de tumores de los animales, a la dosis máxima tolerada, que la correspondiente al fármaco progenitor original. Estos sorprendentes efectos, sugieren, también, una alta eficacia de este profármaco, en la terapia de las enfermedades neoplásicas y de las enfermedades autoinmunes.

En el ensayo de la sangre entera, *in vitro*, una amida de aminoácido derivada del grupo amino en el anillo de furano, se convierte, de una forma menos eficiente, en el profármaco progenitor original, que el correspondiente derivado, siendo la amida de aminoácido, un sustituto del residuo R, en la anteriormente mencionada fórmula (I). Este hecho, muestra que, no todas las amidas derivadas del grupo amino del compuesto de la fórmula (I), y el aminoácido natural, son, igualmente bien apropiados, como profármacos.

Muchos otros tipos de profármacos de amina, se encuentran descritos en la literatura especializada (tal como por ejemplo, en A. L. Simplicio, J. M. Clancy, J. F. Gilmer, *Molecules* 2008, 13, 519 - 546; *Prodrugs: Challenges and Rewards*, - Profármacos: Retos y recompensas -, [en: *Biotechnol.: Pharm. Aspects*, 2007; 5(Pt. 2)] V. J. Stella, R. T. Borchardt, M. J. Hageman, R. Oliyai, H. Maag, J. W. Tilley, Editors, USA. 2007, páginas 102 - 131, Editor: (Springer, New York, N. Y.); J. Rautio, H. Kumpulainen, T. Heimbach, R. Oliyai, D. Oh, T. Järvinen, J. Savolainen, *Nature Rev. Drug Discovery* -, *Revista de la Naturaleza, Descubrimiento de fármacos* -, 2008, 7, 255-270). No obstante, no cada profármaco potencial, se convierte de una forma suficiente en su fármaco progenitor original en cada caso, hecho éste, el cual se ejemplifica con una amidina y un derivado de sulfamato de los furazanobencimidazoles, los cuales no proporcionan unos niveles de plasma cuantificables del profármaco progenitor original, después de su administración, en estudios de animales. Este hecho, acentúa de una forma adicional, el reto de identificar, para un fármaco dado, profármacos apropiados los cuales combinen todas las propiedades requeridas.

La presente invención, se refiere correspondientemente en concordancia, a compuestos de la fórmula (II)



en donde,



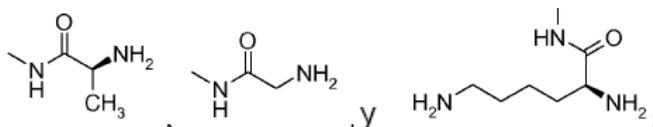
representa

un residuo de benceno, divalente, el cual se encuentra insustituido o sustituido por uno o dos sustituyentes adicionales, seleccionados, de una forma independiente, de entre alquilo inferior, halo-alquilo inferior, hidroxi-alquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, alciloxi-alquilo inferior, fenilo, hidroxi, alcoxi inferior, hidroxi-alcoxi inferior, alcoxi inferior-alcoxi inferior, fenil-alcoxi inferior, alquilcarboniloxi inferior, amino, monoalquilamino, dialquilamino, alcocarbonil-amino inferior, alcocarbonilamino inferior, alquilcarbonilamino inferior, amino sustituido, en donde, los dos sustituyentes sobre nitrógeno, forman, conjuntamente con el nitrógeno, heterociclilo, alquilcarbonilo inferior, carboxi, alcocarbonilo inferior, ciano, halógeno y nitro; o en donde, dos sustituyentes contiguos, pueden ser metilendioxi,

ó un residuo de piridina divalente (Z = N), el cual se encuentra insustituido o sustituido adicionalmente con alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxi inferior-alcoxi inferior, amino, opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo inferior, alquenilo inferior y alquilcarbonilo, halo-alquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, ó halógeno;

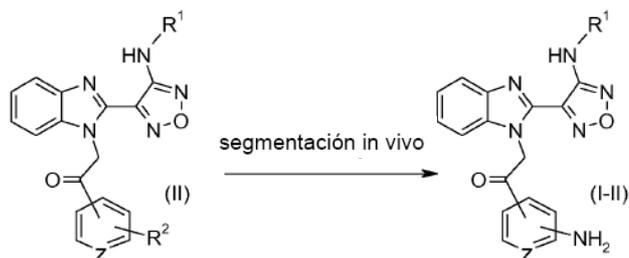
R¹, representa hidrógeno, alquilcarbonilo inferior, hidroxi-alquilo inferior, ó ciano-alquilo inferior; y

R², representa un grupo seleccionado de entre:



y sales de éstos, farmacéuticamente aceptables.

Los furazanobencimidazoles de la fórmula (II), son profármacos con una solubilidad acuosa incrementada, y se segmentan in vivo, para proporcionar el correspondiente profármaco progenitor original de la fórmula (I - II).



en donde, R¹ y Z, tienen los mismos significados que la fórmula (II). Los compuestos, se segmentan, así mismo, también, en ensayos celulares y en sangre entera.

5 Los furazanobencimidazoles de la fórmula (II), tienen, de una forma correspondientemente en concordancia, los mismos usos medicinales que los correspondientes a los respectivos fármacos progenitores originales, los cuales se encuentran descritos, en detalle, en la patente internacional WO 2004 / 103 994. De una forma particular, los compuestos de la fórmula (II), inducen apoptosis, de una forma selectiva, en la células cancerosas, y así, de este modo, éstos pueden utilizarse para el tratamiento de las enfermedades neoplásicas y las enfermedades autoinmunes. Correspondientemente en concordancia con ello, la presente invención, se refiere así mismo, también, a los compuestos de la fórmula (II) para su uso como medicamentos. La presente invención, se refiere así mismo, también, a procedimientos para la síntesis de tales tipos de compuestos, a las composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de la fórmula (II), al uso de los compuestos de la fórmula (II), para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades neoplásicas y autoinmunes, y a procedimientos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas y autoinmunes, mediante la utilización de tales tipos de compuestos de la fórmula (II), o de las composiciones farmacéuticas que contienen los mismos.

20 Para los propósitos de la presente solicitud de patente, el prefijo "inferior", significa un radical, el cual tiene de 1 a 7 átomos de carbono, e incluyendo dicho máximo de 7, de una forma especial, de 1 a 4 átomos de carbono, e incluyendo dicho máximo de 4, siendo, los radicales en cuestión, o bien ya sea lineales, o bien ya sea ramificados, con una ramificación adicional o múltiple.

Allí en donde se utiliza la forma plural, para los compuestos, las sales, y por el estilo, esto debe tomarse como pretendiendo dar a entender, también, un compuesto, sal o por el estilo, individual.

25 Los enlaces dobles, pueden tener, en principio, la configuración E ó la configuración Z. los compuestos de la presente invención, pueden existir, así, por lo tanto, como mezclas isoméricas o como isómeros individuales. Pretendiéndose, en el caso de que no se especifique, ambas formas isoméricas.

30 Cualquier átomo de carbono asimétrico, para el cual, no se indique en la fórmula (II), el hecho de que éste tenga una configuración específica, puede encontrarse presente en la configuración (R)-, (S)-, ó (R,S), encontrándose éste presente, de una forma preferible, en la configuración (R)- ó (S)-. Los compuestos, así, de este modo, pueden encontrarse presentes como mezclas de isómeros o como isómeros, encontrándose éstos presentes, de una forma preferible, como estereoisómeros de enantiómeros puros.

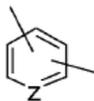
35 La presente invención, se refiere, también, a posibles tautómeros de la fórmula (II).

El alquilo inferior, tiene, de una forma preferible, de 1 a 4 átomos de carbono, y éste es butilo, tal como n-butilo, sec.-butilo, tert.-butilo, propilo, tal como n-propilo ó isopropilo, etilo ó metilo. De una forma preferible, el alquilo inferior, es metilo ó etilo.

40 El cicloalquilo tiene, de una forma preferible, de 3 a 6 átomos de de anillo, y éste puede encontrarse insustituido o sustituido, tal como, por ejemplo, mediante alquilo inferior ó mediante alcoxi inferior. El cicloalquilo es, por ejemplo, ciclohexilo, ciclopentilo, o metilciclopentilo.

45 Arilo, significa un grupo aromático de anillo monocíclico ó bicíclico, condensado, con 5 a 10 átomos de carbono, tales como los consistentes en fenilo, 1-naftilo ó 2-naftilo, ó así mismo, también, un anillo condensado, bicíclico parcialmente saturado, el cual comprende un grupo fenilo, tal como el consistente en indanilo, dihidro- ó tetrahidronaftilo.

50 Si



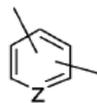
55 representa un residuo de benceno divalente, y éste comprende sustituyentes adicionales, éstos son, de una forma preferible, alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxi inferior-alcoxi inferior, amino, opcionalmente sustituidos por uno o dos sustituyentes, seleccionados de entre alquilo inferior, alquenilo inferior, y alquilcarbonilo, metilendioxi, halo-alcoxi inferior, alcoxi inferior – alquilo inferior ó halógeno, de una forma más preferible, alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxi inferior-alcoxi inferior, metilendioxi, halo-alquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, ó halógeno.

El residuo divalente, de una forma preferible, es 1,4-fenileno.

65 Heteroarilo, representa un grupo aromático, el cual contiene por lo menos un heteroátomos seleccionado de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y éste mono- ó bicíclico. El heteroarilo monocíclico, incluye 5 ó 6 grupos heteroarilo con

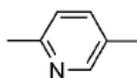
5 ó con 6 , que contienen 1, 3, 4 ó 4 heteroátomos, seleccionados de entre nitrógeno, azufre y oxígeno. El heteroarilo bicíclico, incluye grupos heteroarilo de anillos condensados, de 9 ó 10 miembros. Los ejemplos de heteroarilo, incluyen a pirrolilo, tienilo, furilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, derivados benzo fusionados, tales como los grupos heteroarilo monocíclico, tales como el indolilo, el bencimidazolilo ó benzofuranilo, el quinolinilo, el isoquinolinilo, el quinazolinilo, o el purinilo.

Si



representa un grupo piridina divalente, y éste comprende sustituyentes adicionales, éstos son, de una forma preferible, alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxi inferior-alcoxi inferior, amino, opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados de entre alquilo inferior, alqueno inferior y alquilcarbonilo, halo-alquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, ó halógeno, de una forma más preferible, alcoxi inferior, amino ó halógeno.

De una forma preferible, el grupo piridina divalente, es un grupo de la fórmula



Heterociclilo, significa, de una forma preferible, un anillo bicíclico, saturado, parcialmente saturado o insaturado, el cual contiene 4 – 10 átomos, los cuales comprenden uno, dos, o tres heteroátomos, seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, el cual, a menos de que se especifique de otro modo, puede encontrarse enlazado con carbono o con nitrógeno, en donde, el anillo de nitrógeno, puede encontrarse opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de entre alquilo inferior, amino-alquilo inferior, arilo, arilo-alquilo inferior, y acilo, y un átomo de carbono, puede encontrarse sustituido por alquilo inferior, amino-alquilo inferior, arilo, aril-alquilo inferior, heteroarilo, alcoxi inferior, hidroxilo u oxo. Los ejemplos de heterociclilo, son pirrolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, dioxolanilo y tetrahidropirano.

Acilo, significa, por ejemplo, alquilcarbonilo inferior, ciclohexilcarbonilo, arilcarbonilo, aril-alquilcarbononilo inferior, ó heteroarilcarbonilo. Acilo es, de una forma preferible, alquilcarbonilo inferior, de una forma particular, propionilo ó acetilo.

Hidroalquilo inferior es, de una forma preferible, hidroximetilo, 2-hidroxi-etilo, ó 2-hidroxi-2-propilo.

Ciano-alquilo inferior, significa, de una forma preferible, cianometilo y cianoetilo.

Halo-alquilo inferior es, de una forma preferible, fluoro-alquilo inferior, siendo éste, de una forma especial, trifluorometilo, 3,3,3-trifluoroetilo ó pentafluoroetilo.

Halógeno, es flúor, cloro, bromo ó yodo.

Alcoxi inferior es, de una forma especial, metoxi, etoxi, isopropiloxi, ó tert.-butiloxi.

Las sales son, de una forma específica, las sales farmacéuticamente aceptables. Tales tipos de sales, se encuentran formadas, por ejemplo, como sales de adición de ácidos, de una forma preferible, con ácidos orgánicos o ácidos inorgánicos, de compuestos de la fórmula (II), con un átomo de nitrógeno, básico. Los ácidos inorgánicos apropiados son, por ejemplo, los ácidos de halógenos, tales como los consistentes en el ácido clorhídrico, el ácido sulfúrico ó el ácido fosfórico. Los ácidos orgánicos apropiados son, por ejemplo, los consistentes en los ácidos carboxílicos, fosfónicos, sulfónicos ó sulfámicos, tales como, por ejemplo, el ácido acético, el ácido propiónico, el ácido octanoico, el ácido decanoico, el ácido dodecanoico, el ácido glicólico, el ácido láctico, el ácido fumárico, el ácido succínico, el ácido adípico, el ácido pimélico, el ácido subérico, el ácido azelaico, el ácido málico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, los aminoácidos, tales como el ácido glutámico o el ácido aspártico, el ácido maleico, el ácido hidroximálico, el ácido metilmaleico, el ácido ciclohexanocarboxílico, el ácido adamantanocarboxílico, el ácido benzoico, el ácido salicílico, el ácido 4-aminosalicílico, el ácido ftálico, el ácido fenilacético, el ácido mandélico,, el ácido cinámico, el ácido metano- ó etano-sulfónico, el ácido 2-hidroxietanosulfónico, el ácido etano-1,2-disulfónico, el ácido 2-, 3-, ó 4-metil-bencenosulfónico, el ácido metilsulfúrico, el ácido etilsulfúrico, el ácido dodecilsulfúrico, el ácido N-ciclohexilsulfámico, el ácido N-metil-, N-etil- ó N-propil-sulfámico, u otros ácidos protónicos orgánicos, tales como el ácido ascórbico.

Para los propósitos de aislamiento o de purificación, es también posible el hecho de usar sales farmacéuticamente

inaceptables, tales como, por ejemplo, los picratos o los percloratos. Para el uso terapéutico, únicamente se utilizan sales farmacéuticamente aceptables o compuestos libres, (en donde éstos sean aplicables, en forma de preparaciones farmacéuticas), y éstas son, por lo tanto, las formas preferidas.

5 En vistas a la íntima relación entre los nuevos compuestos, en forma libre, y aquéllas en forma de sus sales, incluyendo a aquéllas sales que pueden utilizarse como intermediarios, tales como, por ejemplo, en la purificación o en la identificación de nuevos compuestos, cualquier referencia a los compuestos libres, a los cuales se ha hecho referencia anteriormente, arriba, o en lo sucesivo, en este documento de solicitud, deberá entenderse como haciendo referencia a las sales correspondientes, de la forma apropiada y conveniente.

10 Los compuestos de la fórmula (II), pueden utilizarse de la misma forma que los correspondientes fármacos progenitores originales. Así, por lo tanto, la presente invención, se refiere, también, a los compuestos de la fórmula (II), de la forma que se ha definido anteriormente, arriba, para su uso como medicamentos, de una forma particular, para el tratamiento de una enfermedad neoplásica, una enfermedad autoinmune, una patología relacionada con los trasplante, y / o una enfermedad degenerativa, de una forma particular, para el tratamiento de una enfermedad neoplásica sólida.

15 Los compuestos de la fórmula (II) en concordancia con la presente invención, muestran una eficacia terapéutica contra las enfermedades neoplásicas y las enfermedades autoinmunes. De una forma preferible, los compuestos de la presente invención, son activos contra las malignidades o neoplasias, tales como, por ejemplo, los neoplasmas epiteliales, las neoplasmas de células escamosas, los neoplasmas de células basales, los papilomas de células transicionales y los carcinomas, los adenomas, y los adenocarcinomas, los neoplasmas anexiales y del apéndice de la piel, los neoplasmas mucocutáneos, los neoplasmas císticos, los neoplasmas mucinosos y serosos, los neoplasmas ductales, lobulares y medulares, los neoplasmas de células acinares, los neoplasmas epiteliales complejos, los neoplasmas gonadales especializados, los paragangliomas y tumores del glomus, los naevi (nevus) y melanomas, los tumores y sarcomas de tejidos blandos, los neoplasmas fibromatosos, los neoplasmas mixomatosos, los neoplasmas lipomatosos, los neoplasmas miomatosos, los neoplasmas mixtos complejos y estromales, los neoplasmas fibroepiteliales, los neoplasmas del tipo similar al sinovial, los neoplasmas mesoteliales, los neoplasmas de células germinales, los neoplasmas trofoblásticos, los mesonefomas, los tumores de los vasos sanguíneos, los tumores de los vasos linfáticos, los tumores de los vasos linfáticos, los neoplasmas óseos y condromatosos, los tumores de células gigantes, los tumores óseos variados, los tumores odontogénicos, los gliomas, los neoplasmas neuroepiteliomatosos, los meningiomas, los tumores de la vaina nerviosa, los tumores de las células granulares y los sarcomas de las partes blandas alveolares, los linfomas de Hodgkin y no de Hodgkin, otros neoplasmas linfoproliferativos, las leucemias, los trastornos o desórdenes mieloproliferativos variados, los trastornos linfoproliferativos y los síndromes mielodisplásicos.

20 De una forma particular, un compuesto de la fórmula (II) en concordancia con la presente invención, muestra una eficacia terapéutica, de una forma especial, contra las enfermedades neoplásicas sólidas, tales como, por ejemplo, las consistentes en los neoplasmas epiteliales, las neoplasmas de células escamosas, los neoplasmas de células basales, los papilomas de células transicionales y los carcinomas, los adenomas, y los adenocarcinomas, los neoplasmas anexiales y del apéndice de la piel, los neoplasmas mucocutáneos, los neoplasmas císticos, los neoplasmas mucinosos y serosos, los neoplasmas ductales, lobulares y medulares, los neoplasmas de células acinares, los neoplasmas epiteliales complejos, los neoplasmas gonadales especializados, los paragangliomas y tumores del glomus, los naevi (nevus) y melanomas, los tumores y sarcomas de tejidos blandos, los neoplasmas fibromatosos, los neoplasmas mixomatosos, los neoplasmas lipomatosos, los neoplasmas miomatosos, los neoplasmas mixtos complejos y estromales, los neoplasmas fibroepiteliales, los neoplasmas del tipo similar al sinovial, los neoplasmas mesoteliales, los neoplasmas de células germinales, los neoplasmas trofoblásticos, los mesonefomas, los tumores de los vasos sanguíneos, los tumores de los vasos linfáticos, los tumores de los vasos linfáticos, los neoplasmas óseos y condromatosos, los tumores de células gigantes, los tumores óseos variados, los tumores odontogénicos, los gliomas, los neoplasmas neuroepiteliomatosos, los meningiomas, los tumores de la vaina nerviosa, los tumores de las células granulares y los sarcomas de las partes blandas alveolares.

25 Los compuestos de la presente invención, son así mismo, también, activos contra las enfermedades autoinmunes, tal como, por ejemplo, contra el lupus eritematoso cutáneo, discoide o subagudo, la artritis reumatoidea, el síndrome antifosfolípido, CREST (esclerosis limitada), la esclerosis sistémica progresiva, las enfermedades mixtas de los tejidos conectivos (síndrome de Sharp), el síndrome de Reiter, la artritis juvenil, la enfermedad de las aglutininas frías, la crioglobulinemia mixta esencial, la fiebre reumática, la espondilitis anquilosante, la poliartritis crónica, la miastenia gravis, la esclerosis múltiple, la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, el síndrome de Guillan-Barré, la dermatomiositis / polimiositis, la anemia hemolítica autoinmune, la púrpura trombocitopénica, la neutropenia, la diabetes mellitus del tipo I, la tiroiditis (incluyendo a la enfermedad de Hashimoto y Grave), la enfermedad de Addison, el síndrome poliglandular, el pénfigo, (vulgar, foliáceo, sebáceo y vegetante), el pénfigoide bulloso y cicatricial, la gestaciónis pénfigoide, la epidermolísis bullosa aquística, la enfermedad de IgA lineal, liquen escleroso y atrófico, la enfermedad (morbus) de Dühring, la psoriasis vulgaris, guttata, la psoriasis postular y la psoriasis postular localizada, el vitiligo, la alopecia areata, la cirrosis biliar primaria, la hepatitis autoinmune, todas las formas de glomerulonefritis, la hemorragia pulmonar (síndrome de Goodpasture), la neuropatía por IgA, la anemia perniciosa y

la gastritis autoinmune, las enfermedades inflamatorias del intestino (incluyendo a la colitis ulcerosa y a la enfermedad de Crohn), la enfermedad de Behcet, la enfermedad celíaca y sprue, la uveítis autoinmune, la miocarditis autoinmune, la orquitis granulomatosa, la espermatogénesis sin orquitis, la fibrosis pulmonar idiopática y secundaria, la enfermedad inflamatoria sin una posibilidad de patogénesis autoinmune, tal como el pioderma gangrenoso, el liquen ruber (liquen plano), la sarcoidosis (incluyendo al tipo de Löfgren y cutáneo / subcutáneo), el granuloma anular, la reacción inmunológica alérgica del tipo I y del tipo IV, el asma bronquial, la pollinosis, el síndrome atópico, la dermatitis por contacto y aérea, la vasculitis de vasos grandes (arteritis de células gigantes y de Takayasu), la vasculitis de los vasos de tamaño medio (poliarteritis nodosa, enfermedad de Kawasaki), las vasculitis de los vasos pequeños (granulomatosis de Wegener, síndrome de Churg Strauss, polangeitis microscópica, púrpura o síndrome de Henoch – Schoenlein, vasculitis crioglobulinémica esencial, angiitis leucoplástica cutánea), los síndromes de hipersensibilidad, la necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Stevens – Jonsón, eritema multiforme), enfermedades debidas a los efectos secundarios de las drogas o fármacos, todas las formas de efectos sistémicos efectos específicos y sistémicos debidos a las formas inmunológicas de reacción del tipo I – VI (clasificación de Coombs), las patologías relacionadas con los trasplantes, tales como las consistentes en la enfermedad aguda y crónica de injerto versus huésped, y del huésped versus injerto, que involucran a todos los órganos (la piel, el corazón, los riñones, la médula ósea, los ojos, el hígado, el bazo, los pulmones, los músculos, el sistema genito-urinario, las orejas, el cartilago, el sistema linfático primario y secundario, incluyen a la médula ósea, los nódulos o ganglios linfáticos, el timo, el tracto gastrointestinal, incluyendo a la orofaringe, al esófago, al estómago, al intestino delgado, al colon, y al recto, incluyendo partes de los órganos anteriormente mencionados, arriba, hasta el nivel y estructuras de las células individuales, tales como, por ejemplo, las células germinales).

Un compuesto de la fórmula (II), puede administrarse solo, o en combinación con uno o con más agentes terapéuticos, tomando la posible terapia de combinación, la forma de combinaciones fijas, o sugiriéndose la administración de un compuesto de la invención y uno más agentes terapéuticos adicionales, o proporcionándose de una forma independiente el uno con respecto a los otros, o la administración de combinaciones fijas y uno o más agentes terapéuticos adicionales. Un compuesto de la fórmula (II) puede, aparte de ello, o de una forma adicional, administrarse, de una forma especial, para la terapia de tumores, en combinación con una quimioterapia, una radioterapia, una inmunoterapia, una intervención quirúrgica, o una combinación de entre éstas. La terapia de largo plazo, es igualmente posible, ya que ésta es una terapia adyuvante, en el contexto de otras estrategias de tratamiento, de la forma que se ha descrito anteriormente, arriba. Otros posibles tratamientos, son los consistentes en la terapia para mantener el estatus del paciente, después de la regresión del tumor, o incluso la quimioterapia preventiva, por ejemplo, en pacientes con riesgo. Se prefiere, de una forma particular, el uso de los compuestos d la fórmula (II), en combinación con una radioterapia.

Los agentes terapéuticos, para las posibles combinaciones son, de una forma especial, uno o más compuestos citostáticos o citotóxicos, tales como, por ejemplo, los consistentes en un agente quimioterápico, o algunos varios, seleccionados de entre el grupo que comprende la indarubicina, la citarabina, el interferón, la hidroxurea, el bisulfano, o un inhibidor de la biosíntesis de poliamina, un inhibidor de proteína quinasa, especialmente, de proteína serina / treonina quinasa, tal como la consistente en la proteína quinasa C, o de proteína tirosina quinasa, tal como el receptor de tirosina quinasa del factor de crecimiento epidérmico, una citocina, un regulador negativo del crecimiento, tal como el TGF- β , ó el IFN- β , un inhibidor de aromataasa, un citostático clásico, un inhibidor de la interacción del dominio de SH2, con una proteína fosforilizada, un inhibidor de Bel-2 y moduladores de los miembros de la familia Bel-2, tales como los consistentes en Bax, Bid, Bim, Nip3, y las proteínas del tipo solo BH3.

Un compuesto en concordancia con la presente invención, no es únicamente para el tratamiento (profiláctico y, de una forma preferible, terapéutico) de los seres humanos, sino también, para el tratamiento de otros animales de sangre caliente, tales como, por ejemplo, los animales de utilidad comercial, como por ejemplo, los roedores, tales como los ratones, los conejos o las ratas, o los cochinitillos de indias. Tal tipo de compuesto, puede también ser de utilidad como referencia estándar, para permitir una comparación con otros compuestos.

50 Descripción resumida de los dibujos

La Figura 1, muestra una comparación de la actividad anti-tumoral del profármaco de lisina en concordancia con el Ejemplo 1, y el correspondiente fármaco progenitor de origen, en xenógrafos del cáncer colorrectal SW480, después de una aplicación intravenosa, una vez a la semana.

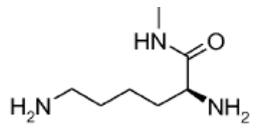
La Figura 2, muestra una comparación de la actividad anti-tumoral de los citados compuestos, en xenógrafos del cáncer colorrectal SW480, después de una aplicación intravenosa de 3 veces por semana.

60 Con los grupos de compuestos preferidos de la fórmula (II), anteriormente mencionados, arriba, las definiciones, o los sustituyentes de las definiciones generales mencionadas anteriormente, arriba, pueden utilizarse, de una forma razonable, por ejemplo, para reemplazar las definiciones más generales, con definiciones más específicas o, de una forma especial, con definiciones caracterizadas como siendo las preferidas.

65 Una forma específica de presentación de la presente invención, los compuestos de la fórmula (II), como tales, es

decir, los cuales no se encuentren en forma de una sal. Se ha encontrado de una forma concreta, el hecho de que, la forma de sal, no se requiere, con objeto de proporcionar una suficiente solubilidad de los compuestos en un medio acuoso. Éste es particularmente el caso, con los compuestos de la fórmula (II), en donde, R^2 , representa un grupo de la fórmula

5

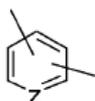


10

Estos compuestos, son ya perfectamente solubles en medio acuoso, el cual tenga un valor pH situado entre 6,5 y 5.

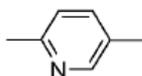
Se prefieren los compuestos de la fórmula (II), en donde, el grupo

15



20

representa 1,4-fenileno, ó un grupo de la fórmula



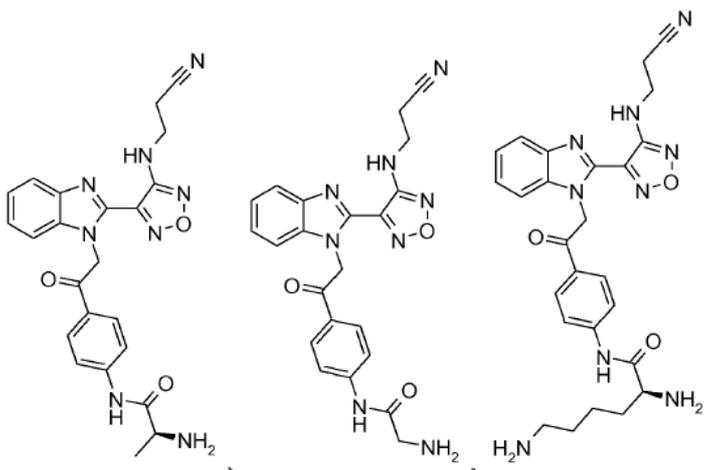
25

Otro grupo preferido de los compuestos de la fórmula (II), son aquéllos, en donde, R^1 , representa hidrógeno o cianoalquilo inferior, de una forma particular, cianoetilo.

Una selección adicional especialmente preferida de los compuestos de la fórmula (II), son los compuestos de las fórmulas

30

35



40

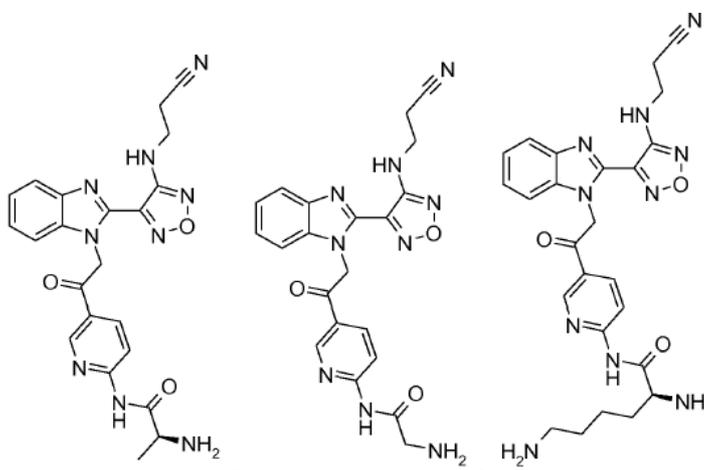
45

50

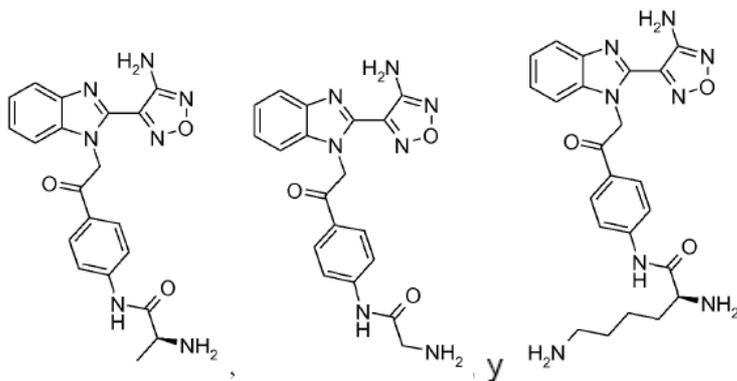
55

60

65



5

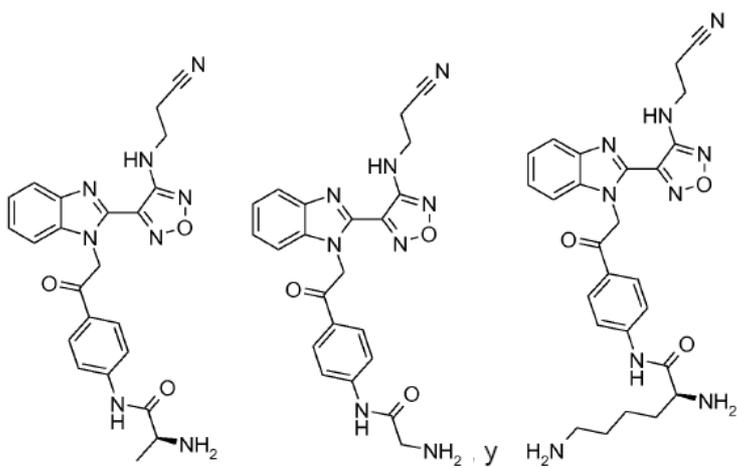


10

15

especialmente, los compuestos de las fórmulas

20



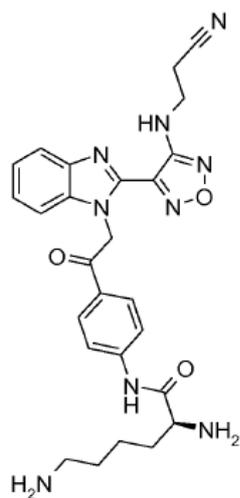
25

30

35

El mayormente preferido, es el compuesto que tiene la fórmula

40



45

50

55

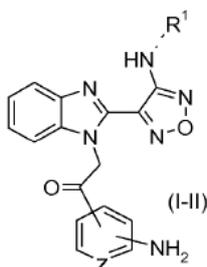
y las sales de éste, farmacéuticamente aceptables, tal como, por ejemplo, una sal de clorhidrato.

60

Los compuestos de la presente invención, pueden prepararse mediante procedimientos los cuales son en sí mismos conocidos, de una forma particular, un procedimiento en donde, un compuesto de la fórmula (I - II)

65

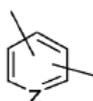
5



10

en donde, R¹ y Z, se definen del mismo modo que el que se han definido para la fórmula (II), y en donde, el grupo

15

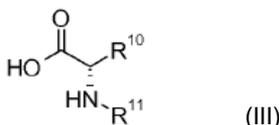


20

puede encontrarse adicionalmente sustituido, de una forma opcional, por uno o dos sustituyentes adicionales, de la forma que se ha definido anteriormente, arriba, tal como un compuesto que comprenda grupos funcionales en una forma protegida, o una sal de éste, se encuentra

(1) acetilada con un aminoácido de la fórmula (III)

25



30

en donde,

R¹⁰, se selecciona de entre hidrógeno (Gly); metilo (Ala), y aminobutilo protegido (Lys), y
R¹¹, es un grupo amino protector apropiado, y

35

(2) cualesquiera grupos protectores del compuesto resultante, se retiran, con objeto de obtener un compuesto de la fórmula (II) y, en el caso en el que así se desee,

40

(3) el citado compuesto de la fórmula (II), se convierte en una sal, de la forma que se ha descrito anteriormente, arriba, o una sal de un compuesto de la fórmula (II), se convierte en el correspondiente compuesto libre de la fórmula (II), o en otra sal, y / o una mezcla de compuestos de producto isoméricos, se separan en los isómeros individuales.

45

La acilación de un compuesto de la fórmula (I – II) con un aminoácido de la fórmula (III), se lleva a cabo, de una forma que es en sí misma conocida, de una forma usual, en presencia de un disolvente aprótico polar o dipolar que sea apropiado, mediante una refrigeración o un calentamiento, de la forma que se requiera, por ejemplo, en un rango de temperaturas correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde los aproximadamente menos 80 °C, hasta los aproximadamente mas 150 °C, siendo éste, de una forma preferible, el correspondiente a valor comprendido dentro unos márgenes que van desde menos 30 °C, hasta mas 120 °C, y de una forma especial, de un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde los aprox. 0°C hasta la temperatura de reflujo del disolvente utilizado. De una forma opcional, se procede a añadir una base apropiada, de una forma particular, una base aromática, tal como la consistente en la piridina o en la colidina, o una base de amina terciaria, tal como la trietilamina, o la diisopropilenetilamina, o un sal básica inorgánica, tal como, por ejemplo, el carbonato potásico o el carbonato sódico.

50

55

La acilación, puede llevarse a cabo en las condiciones utilizadas para la formación de amidas, las cuales son en sí mismo conocidas, en la química de los péptidos, por ejemplo, con agentes activantes para el grupo carboxilo, tales como las carbodiimidas como las N,N'-dietil-, N,N'-dipropil-, N,N'-diisopropil-, N,N'-diciohexilcarbodiimida y el clorhidrato de N-(3-dimetilaminoisopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC), o con agentes tales como los consistentes en el 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), el hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)-fosfonio (BOP), el hexafluorofosfato de O-(7-aza-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (HATU), el tetrafluoroborato de 2-(2-oxo-1-(2H)-piridil)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TPTU), de una forma opcional, en presencia de bases, catalizadores, o co-reactivos, los cuales sean apropiados. El grupo carboxi, puede también encontrarse activado, como el halogenuro de acilo, de una forma preferible, como cloruro de acilo, como por ejemplo, mediante la reacción con cloruro de tionilo o con cloruro de oxalilo, o como un anhídrido simétrico o asimétrico, de una forma opcional, en presencia de bases, de catalizadores, o de co-reactivos, los cuales sean apropiados

60

65 Si uno o más grupos funcionales, tale como por ejemplo, los grupos funcionales carboxi, hidroxí ó amino, se

5 encuentran protegidos, o deben protegerse, en un compuesto de la fórmula (I - II) o de la fórmula (III), debido al hecho de que, no deben tomar parte en la reacción, éstos de tratan de tales tipos de grupos protectores, como los que se aplican de una forma usual en la síntesis de las amidas, tales como, de una forma particular, los compuestos de péptidos, las cefalosporinas, las penicilinas, los derivados de ácidos nucleicos, y los azúcares, los cuales son bien conocidos, por parte de las personas expertas en el arte especializado de la técnica. Los grupos protectores apropiados para los grupos amino son, por ejemplo, el carbamato de tert.-butilo, el carbamato de bencilo ó carbamato de 9-fluorenilmetilo.

10 Los grupos protectores, pueden encontrarse ya presentes en los precursores, y éstos deberían proteger a los grupos funcionales concernidos, contra las reacciones secundarias no deseadas, tales como las consistentes en las alquilaciones, las acilaciones, las eterificaciones, las esterificaciones, las oxidaciones, la solvolisis, y las reacciones similares. Es una característica de los grupos protectores, el hecho consistente en que, éstos, se prestan por sí solos, y de una forma sencilla, es decir, sin reacciones secundarias no deseadas, a la eliminación, de una forma típica, mediante solvolisis, mediante reducción, mediante fotólisis, o así mismo, también, mediante actividad enzimática, tal como, por ejemplo, en unas condiciones análogas a las condiciones fisiológicas, y en que éstos, no se encuentran presentes en los productos finales. Las personas especialitas en el arte especializado de la técnica, conocen bien, o puede establecer fácilmente, cuales grupos protectores son apropiados con las reacciones mencionadas anteriormente arriba, y con las que se mencionarán en la parte que sigue de este documento.

20 La protección de tales tipos de grupos funcionales, mediante tales tipos de grupos protectores, los grupos protectores en sí mismos, y sus reacciones de eliminación, se encuentran descritos, por ejemplo, en los libros estándar de referencia, para las síntesis de los péptidos, y en libros especiales sobre los grupos protectores, tales como los consistentes en J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", - Grupos protectores en la química orgánica -, Plenum Press, Londres y New York 1973, en "Procedimientoen der organischen Chemie" (Procedimientos of organic chemistry), - Procedimientos de la química orgánica -, Houben-Weyl, 4ª Edición, volumen 5 / I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, y en T. W. Greene, G. M. Wuts "Protective Groups in Organic Synthesis", - Grupos protectores en la síntesis orgánica -, Wiley, New York, 2006.

30 En las etapas adicionales del procedimiento, las cuales se llevan a cabo de la forma deseada, pueden encontrarse presentes grupos funcionales de los compuestos de partida, los cuales no deben tomar parte en la reacción, en una forma desprotegida, o éstos pueden encontrarse protegidos, tal como, por ejemplo, mediante uno o más de los grupos protectores los cuales se han mencionado anteriormente, arriba, con la denominación de "grupos protectores". Los grupos protectores, se eliminan entonces, totalmente o parcialmente, en concordancia con uno de los procedimientos los cuales se describen en dicho apartado.

35 Las sales de un compuesto de la fórmula (II), con un grupo de formación de sal, puede prepararse de una forma que es en sí misma conocida. Las sales de adición de ácidos de los compuestos de la fórmula (II), pueden obtenerse, así, de este modo, mediante el tratamiento con un ácido, o con un reactivo apropiado de intercambio de aniones.

40 Las sales, pueden convertirse en los compuestos libres, tal como, por ejemplo, para las sales de adición de ácidos, mediante el tratamiento con agentes básicos apropiados, tal como, por ejemplo, con carbonatos de metales alcalinos, hidrógenocarbonatos de metales alcalinos, o hidróxidos de metales alcalinos, siendo éstos, de una forma típica, el carbonato potásico o el hidróxido sódico.

45 Debe enfatizarse sobre el hecho consistente en que, las reacciones análogas a las conversiones, las cuales se mencionan en este capítulo, pueden no tener lugar, al nivel apropiado de intermediarios.

50 Todas las etapas del proceso que se encuentran descritas aquí, en este documento, pueden llevarse a cabo bajo unas condiciones de reacción que son conocidas, de una forma preferible, bajo las condiciones que se mencionan de una forma específica, en ausencia, o de una forma usual, en presencia, de disolventes o de diluyentes, de una forma preferible, de tal forma que sean inertes a los reactivos utilizados, y que sea aptos para disolverlos, en ausencia o en presencia de catalizadores, agentes de condensación, o agentes neutralizantes, tales como, por ejemplo, los intercambiadores de iones, de una forma típica, los intercambiadores de cationes, tal como, por ejemplo, en la forma H^+ , en dependencia del tipo de reacción y / o de reactivos, a una temperatura reducida, a una temperatura normal, o a una temperatura elevada tal como, por ejemplo, la correspondiente a un rango comprendido dentro de unos márgenes que van desde los (menos 100) °C, hasta los aprox. 190 °C, siendo ésta, de una forma preferible, la correspondiente a un rango comprendido dentro de unos márgenes que van desde los aprox. (menos 80) °C, hasta los aprox. 150 °C, tal como, por ejemplo, a una temperatura comprendida dentro de unos márgenes que van desde los aprox. (menos 80) °C, hasta los a aprox. 60 °C, a una temperatura comprendida dentro de unos márgenes que van desde los aprox. (menos 20) °C, hasta los aprox. 40 °C, a la temperatura ambiente, o al punto de ebullición del disolvente utilizado, a la presión atmosférica, o en un recipiente cerrado, en donde sea apropiado, bajo presión, y / o en una atmósfera inerte, tal como, por ejemplo, en una atmósfera de argón o de nitrógeno.

65 Las sales, pueden encontrarse presentes en la totalidad de los compuestos de partida y transitorios, si éstos comprenden grupos formadores de sales. Las sales, pueden también encontrarse presentes durante la reacción de

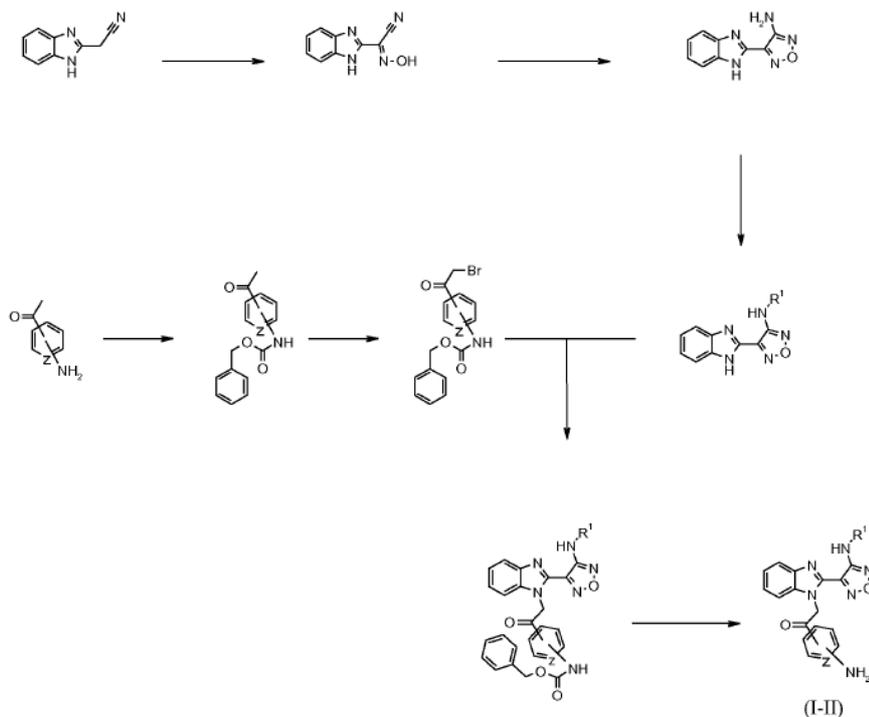
tales tipos de compuestos, con la condición de que, la reacción, no se encuentren perturbada por éstos.

En todas las etapas de la reacción, las mezclas isoméricas que acontecen, pueden separarse en sus isómeros individuales, tal como, por ejemplo, diastómeros o enantiómeros, o en cualesquiera mezclas de isómeros, tal como, por ejemplo, los racematos y las mezclas distereoméricas.

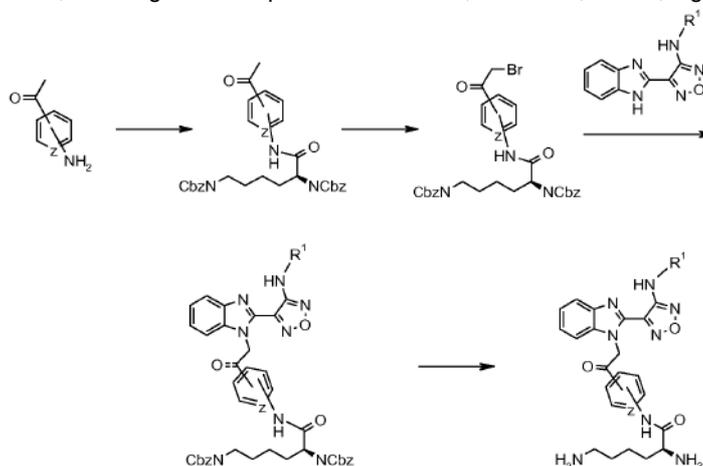
En la forma preferida de presentación, los compuestos de la fórmula (II), se prepararan en concordancia con los procesos o las etapas de los procesos, los cuales se describen en los Ejemplos, o bien de una forma análoga a dichos procesos o etapas de los procesos.

Los compuestos de la fórmula (II), incluyendo a sus sales, pueden también encontrarse en forma de hidratos o en forma de solvatos.

Los materiales de partida de las fórmulas (I – II) y (III), son conocidos y, éstos, o bien se encuentran comercialmente disponibles en el mercado, o bien pueden sintetizarse de una forma análoga o en concordancia con los procedimientos los cuales son conocidos en el arte especializado de la técnica. La fabricación de los compuestos de la fórmula (I – II), se describe, por ejemplo, en la patente internacional WO 2004 / 103 994, y ésta puede llevarse a cabo, por ejemplo, en concordancia con el siguiente esquema general de reacción:

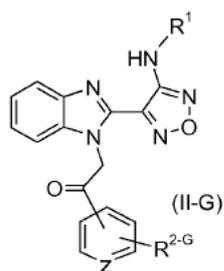


Los compuestos de la fórmula (II), pueden también fabricarse de la forma que se muestra, para los correspondientes profármacos de lisina amida, en el siguiente esquema de reacción, en donde, "Cbz", significa benciloxicarbonilo:



Este proceso, no sólo puede utilizarse para la fabricación de los compuestos del presente fórmula (II), sino que, éste, puede también utilizarse, de una forma ventajosa, para la fabricación de profármacos de amidas de los compuestos de la fórmula (I), según se define en la patente internacional WO 2004 / 103 994, con un aminoácido de origen natural, de una forma general, por ejemplo las profármacos de amidas, de la fórmula (I - II), según se define anteriormente, arriba, con los citados aminoácidos, es decir, con glicina, alanina, arginina, asparagina, ácido asparagínico, cisteína, glutamina, ácido glutamínico, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metonina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina ó valina, por ejemplo.

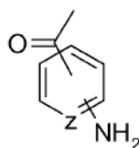
La invención, se refiere, por lo tanto, a un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula (II - G):



o una sal de éste,

el cual comprende las etapas de:

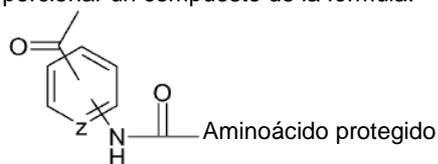
(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



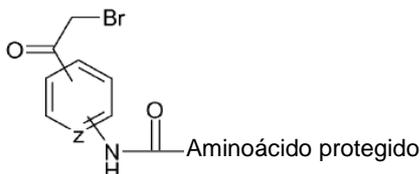
con un derivado de alfaaminoácido de la fórmula:



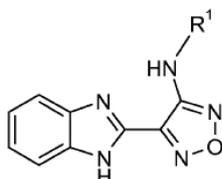
en presencia de un agente activante y, de una forma opcional, en presencia de bases, catalizadores y co-reactivos apropiados, de una forma preferible, en presencia de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), y 2,4,6-colidina, para proporcionar un compuesto de la fórmula:



(b) hacer reaccionar el producto de la etapa (a), con un agente de bromación, tal como el bromo ó el bromuro cúprico, de una forma preferible, el bromuro cúprico, para proporcionar el compuesto de bromo de la fórmula:

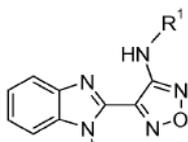


(c) hacer reaccionar el citado compuesto de bromo obtenido en la etapa (b), con un compuesto de la fórmula:



en presencia de una base, tal como, por ejemplo, el carbonato potásico, para proporcionar el compuesto de la fórmula

5



10

(d) eliminar cualesquiera grupos de protección los cuales se encuentren presentes, procedentes del grupo "Aminoácido protegido", para proporcionar el compuesto de la fórmula (II - G) y, de una forma opcional;
(e) convertir el citado compuesto de la fórmula (II - G), en una sal de éste,

15

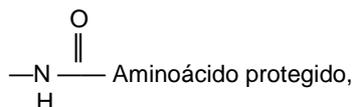
20 en cuyas fórmulas, R¹ y



25 tienen uno de los significados que se han descrito anteriormente, arriba,

R^{2G}, es un grupo de la fórmula

30



35

"Aminoácido", representa un residuo derivado de la glicina, la alanina o la lisina, mediante la eliminación del grupo carboxilo, del átomo de alfa-carbono, y "Aminoácido protegido", significa el mismo aminoácido que el "Aminoácido", grupos amino primarios, y, en caso requerido, también, otros grupos funcionales del citado aminoácido, sin embargo, encontrándose protegido por un grupo protector apropiado. Los grupos protectores apropiados, son conocidos, por parte de aquellas personas expertas en el arte especializado de la técnica, y éstos se encuentran descritos, por ejemplo, en la obra "Protective Groups in Organic Synthesis" Third Edition -, Grupos protectores en la síntesis orgánica", Tercera Edición, por Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts. John Wiley & Sons, New York. 1999. xxi + 779 páginas, 16 x 24 cm. ISBN 0 - 471 - 16019 - 9

40

La presente invención, se refiere así mismo, también, a composiciones farmacéuticas, las cuales comprenden un compuesto de la fórmula (II), como componente o ingrediente activo, y el cual puede utilizarse, de una forma especial, como un medicamento, de una forma particular, en el tratamiento de las enfermedades anteriormente mencionadas, arriba.

45

Las composiciones para la administración enteral, tal como la consistente en la administración nasal, rectal ó, de una forma especial, oral, o para la administración parenteral, tal como la consistente en la administración intravenosa, intramuscular, ó subcutánea, a los animales de sangre caliente, de una forma especial, a los seres humanos, son las que se prefieren, de una forma especial. Las composiciones, comprenden el ingrediente activo, de una forma preferible, conjuntamente con un portador o soporte farmacéuticamente aceptable. La dosificación del ingrediente activo, depende de la enfermedad a ser tratada, y de las especies, de su edad, de su peso, y de las condiciones individuales, de los datos farmacocinéticos individuales, y del modo de administración.

55

La presente invención, se refiere así mismo, también, a composiciones farmacéuticas para su uso en un procedimiento para el control y gestión profiláctica o especialmente, terapéutica, de un cuerpo humano o de un animal, de una forma particular, en un procedimiento para tratar las enfermedades neoplásicas, la enfermedad autoinmune, las patologías relacionadas con los trasplantes y / o las enfermedades degenerativas, de una forma especial, aquellas las cuales se han mencionado anteriormente, arriba.

60

La presente invención, se refiere, así mismo, también, a procedimientos y al uso de los compuestos de la fórmula (II), para la preparación de preparaciones farmacéuticas, las cuales comprenden compuestos de la fórmula (II), o las sales de éstos, como componente farmacéuticamente activo.

65

La presente invención, se refiere así mismo, también, al uso de los compuestos de la fórmula (II), en sistemas Depot, para el suministro local de fármacos, tales como los polímeros biodegradables.

Una composición farmacéutica para el control o gestión profiláctica o, de una forma especial, terapéutica, de una enfermedad neoplásica, una enfermedad autoinmune, una patología relacionada con los trasplantes y / o una enfermedad degenerativa, de un animal de sangre caliente, de una forma especial, un ser humano o un mamífero, el cual requiera tal tipo de tratamiento, la cual comprende un compuesto de la fórmula (II), como ingrediente activo, en una cantidad tal que, ésta, sea profilácticamente o de una forma especial, terapéuticamente activa, contra las citadas enfermedades, se prefiere, del mismo modo.

Las composiciones farmacéuticas, comprenden un porcentaje de ingrediente activo correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde aprox. un 1 %, hasta aprox. un 95 %. Las formas de administración de dosis individuales, comprenden, de una forma preferible, un porcentaje de ingrediente activo correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde aprox. un 20 %, hasta aprox. un 90 % y, las formas que no son del tipo de dosis individual, comprenden un porcentaje de ingrediente activo correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde aprox. un 5 %, hasta aprox. un 20 %. Las formas de dosis unitarias son, por ejemplo, las tabletas recubiertas y no recubiertas, las ampollas, los viales, los supositorios o las cápsulas. Otras formas de dosificación son, por ejemplo, los ungüentos, las cremas, las pastas, las espumas, las tinturas, las barras de labios, las gotas, las dispersiones, etc. Los ejemplos de éstas, son las cápsulas, las cuales contienen desde aprox. 0,01 g hasta aprox. 1,0 g de ingrediente activo.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención, se preparan de una que es en sí mismo conocida, tal como, por ejemplo, por mediación de procesos convencionales de mezclado, de granulación, de recubrimiento, de disolución o de liofilización.

Se le da una preferencia específica, al uso de soluciones del ingrediente activo, de una forma particular, a las soluciones acuosas isotónicas, las cuales, por ejemplo, en el caso de las composiciones liofilizadas que comprenden el ingrediente activo, solo, o conjuntamente con un portador o soporte, tal como por ejemplo, el manitol, pueden antes prepararse antes de su uso. Las composiciones farmacéuticas, pueden esterilizarse y / o pueden comprender excipientes, tales como, por ejemplo, los consistentes en los conservantes, los estabilizantes, los agentes humectantes y / o emulsiones, solubilizantes, sales para la regulación de la presión osmótica y / o tampones, y éstas se prepararan de una forma la cual es en sí misma conocida, tal como, por ejemplo, por mediación de procedimientos convencionales de disolución y de liofilización. Las citadas soluciones o suspensiones, pueden comprender agentes que incrementen la viscosidad, de una forma típica, la carboximetilcelulosa sódica, la carboximetilcelulosa, el dextrano, la polivinilpirrolidona, o gelatinas, o así mismo, también, solubilizante, tales como, por ejemplo, el consistente en Tween 80® (mono-oleato de polixitilen(20)sorbitán).

La fabricación de las preparaciones inyectables, se lleva a cabo, de una forma usual, bajo unas condiciones estériles, tal como lo es el llenado, por ejemplo, en ampollas o viales, y el sellado de los recipientes.

Los portadores o soportes apropiados son, de una forma específica, los azúcares, tales como, por ejemplo, la lactosa, la sacarosa, el manitol o el sorbitol, las preparaciones de celulosa, y / o los fosfatos de calcio, tales como, por ejemplo, el fosfato tricálcico ó el hidrógenofosfato cálcico, y así mismo, también, los ligantes, tales como los consistentes en los almidones, como por ejemplo, los almidones de maíz, de trigo, de arroz, o de patata, la metilcelulosa, la hidroxipropilmetilcelulosa, la carboximetilcelulosa sódica, y / o la polivinilpirrolidona, y / o, en el caso en el que se desee, los desintegrantes, tales como los consistentes en los almidones anteriormente mencionados, arriba, y también, el almidón de carboximetilo, la polivinilpirrolidona reticulada, el ácido algínico, o sales de éstos, tales como el alginato sódico. Los excipientes adicionales son, de una forma especial, los acondicionantes de fluidez y los lubricantes, tales como, por ejemplo, los consistentes en el ácido silícico, el talco, el ácido esteárico, o sales de éste, tales como el estearato cálcico, y / o el polietilenglicol, o derivados de éstos,

Los núcleos de las tabletas, pueden dotarse de capas de recubrimiento apropiadas, de una forma opcional, entéricas, mediante el uso, entre otros, de soluciones de azúcares concentradas, las cuales pueden comprender goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y / o dióxido de titanio, o soluciones de (capas de) recubrimiento, en disolventes orgánicos o mezclas de disolventes, los cuales sean apropiados, o para la preparación de (capas de) recubrimiento, soluciones de preparaciones apropiadas de celulosa, tal como el ftalato de acetilcelulosa o el ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa. A las tabletas o las capas de recubrimiento de las tabletas, se les pueden añadir colorantes o pigmentos, por ejemplo, para los propósitos de identificación, o para indicar diferentes dosis de ingrediente activo.

Las composiciones farmacéuticas para la administración oral, incluyen así mismo, también, a cápsulas duras, consistentes en gelatina, y también, a cápsulas selladas, blandas, consistentes en una gelatina y un plastificante, tal como el glicerol o el sorbitol. Las cápsulas duras, pueden contener el ingrediente activo, en forma de gránulos, tal como, por ejemplo, en mezcla con cargas, tales como el almidón de maíz, ligantes, y / o agentes de deslizamiento (antiapelmazantes), tales como el talco y el estearato magnésico, y de una forma opcional, estabilizantes. En las

cápsulas blandas, el ingrediente activo, de una forma preferible, se disuelve o se suspende en excipientes líquidos apropiados, tales como los aceites grasos, el aceite de parafina, o los polietilenglicoles líquidos, o los ésteres de ácidos grasos de etilenglicol o de propilenglicol, a los cuales, se les puede también añadir detergentes, tales como, por ejemplo, del tipo consistente en éster de ácido graso de polietilén sorbitán.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables para la administración rectal son, por ejemplo, los supositorios, los cuales consisten en una combinación del ingrediente activo y una base de supositorio. Las bases de supositorios apropiadas son, por ejemplo, los triglicéridos naturales o sintéticos, los hidrocarburos de parafina, los polietilenglicoles, o los alcanoles superiores.

Para la administración parenteral, son especialmente apropiadas, las soluciones acuosas de un ingrediente activo, en una forma soluble en agua, tal como, por ejemplo, de una sal soluble en agua, o un las suspensiones de inyección acuosas, las cuales contienen sustancias que incrementan la viscosidad, tales como, por ejemplo, la carboximetilcelulosa sódica, el sorbitol y / o dextrano y, en caso deseado, estabilizadores. El ingrediente activo, de una forma opcional, conjuntamente con excipientes, puede también ser en forma de un liofilizado y éste puede también prepararse convirtiéndolo en una solución, antes de la administración parenteral, mediante la adición de disolventes apropiados.

Las soluciones, tal como éstas se utilizan, por ejemplo, para la administración parenteral, pueden también emplearse como soluciones de infusión.

Los conservantes que se prefieren son, por ejemplo, los antioxidantes, tales como los consistentes en el ácido ascórbico, o los microbicidas, tales como el ácido sórbico o el ácido benzoico.

La presente invención, se refiere, de una forma adicional, a un procedimiento para el tratamiento de una enfermedad neoplásica, una enfermedad autoinmune, una patología relacionada con los trasplantes y / o una enfermedad degenerativa, la cual comprende la administración de un compuesto de la fórmula (II) o de una sal de éste, farmacéuticamente aceptable, en donde, los radicales y los símbolos, tienen los significados que se han definido anteriormente, arriba, para la fórmula (II), en una cantidad efectiva contra la citada enfermedad, a un animal de sangre caliente, el cual requiera tal tipo de tratamiento. Los compuestos de la fórmula (II), pueden administrarse como tales, o de una forma específica, en forma de composiciones farmacéuticas, de una forma profiláctica o terapéutica, de una forma preferible, en una cantidad que sea efectiva contra la citada enfermedad, a un animal de sangre caliente, tal como, por ejemplo, un humano, el cual requiera tal tipo de tratamiento. En el caso de un individuo, el cual tenga un peso corporal de aprox. 70 kg, la dosis diaria administrada, es la correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde los aprox. 0,01 g, hasta los aprox. 5 g, siendo dicha dosis diaria administrada, de una forma preferible, la correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde los aprox. 0,05 g, hasta los aprox. 1,5 g.

La presente invención, se refiere, así mismo, también, de una forma especial, al uso de un compuesto de la fórmula (II), o de una sal de éste farmacéuticamente aceptable, de una forma especial, un compuesto de la fórmula (II), el cual se dice que se prefiere, o una sal de éste, farmacéuticamente aceptable, como tal, o en forma de una formulación farmacéutica, con por lo menos un portador o soporte, farmacéuticamente aceptable, para la gestión y control farmacéuticos y también profilácticos, de una o más de las enfermedades anteriormente mencionadas, arriba, de una forma particular, un enfermedad neoplásica, una enfermedad autoinmune, una patología relacionada con trasplantes, y / o una enfermedad degenerativa.

La cantidad de la dosis, la composición y la preparación de las formulaciones farmacéuticas (medicinal), las cuales se utilizan, en cada caso, se encuentra descritas anteriormente, arriba.

Los ejemplos que se facilitan a continuación, sirven para ilustrar la invención, sin limitar la invención, en cuanto a lo referente a su alcance.

Ejemplos

Abreviaciones: Cbz = benciloxicarbonilo, DIPEA = N,N-diisopropil-N-etilamina, DMAP = N,N-dimetilaminopiridina, DMF = N,N-dimetilformamida, DMSO = dimetilsulfóxido, eq = equivalente, ESI = ionización por electroproyección, HATU = hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, THF = tetrahidrofurano.

Todos los reactivos y disolventes, son de calidad comercial, y éstos se utilizan sin ninguna purificación adicional, a menos de que se indique de otro modo.

Las temperaturas reportadas, son temperaturas externas del baño, a menos de que se indique de otro modo.

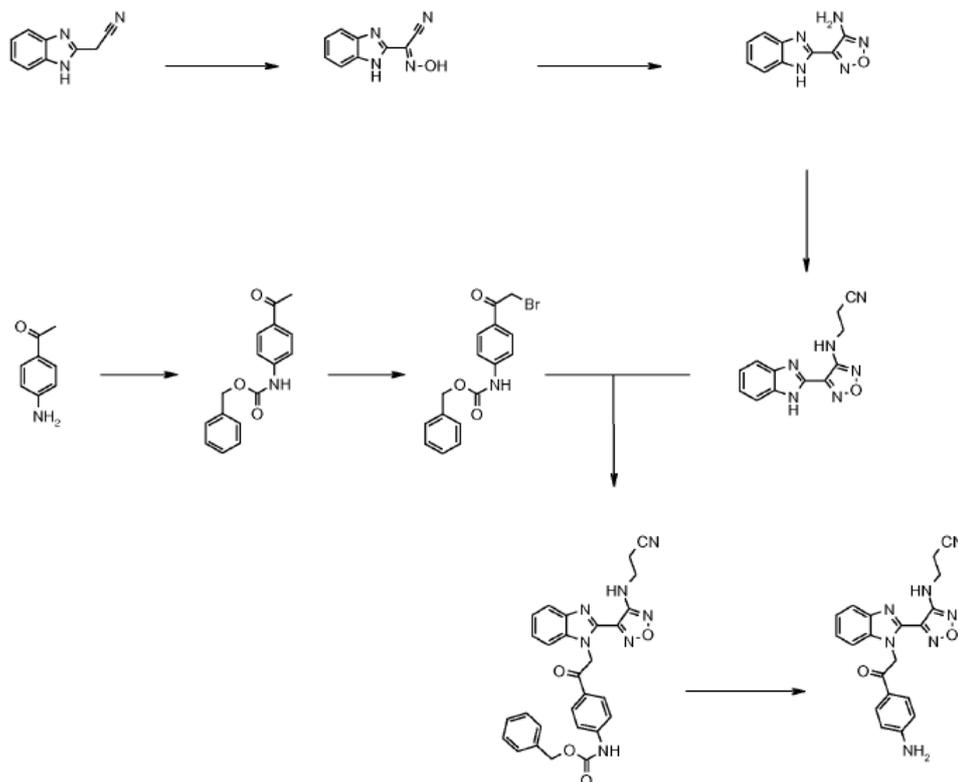
Los espectros de masa (ESI-MS) se han registrado mediante la utilización de un espectrómetro del tipo "Waters

Micromass ZQ spectrometer”, de un espectrómetro del tipo “Varian 1200L Quadrupole MS spectrometer” o mediante la utilización de un espectrómetro del tipo “Agilent 1100 LC/MSD spectrometer”.

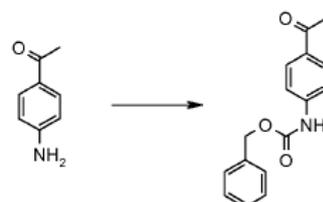
Los espectros de NMR, se han obtenido mediante la utilización de un espectrómetro del tipo “Bruker Avance 400 MHz spectrometer” o mediante la utilización de un espectrómetro del tipo “Varian Mercury Plus 400 MHz spectrometer”, mediante la utilización de DMSO-d₆, CDCl₃, acetona-d₆, CD₃OD, D₂O, como disolvente. Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en ppm.

Ejemplo 1

(A) Síntesis del 3-(4-{1-[2-(4-amino-fenil)-2-oxo-etil]-1H-benzoimidazol-2-il}-furazan-3-ilamino)-propionitrilo



Éster bencílico del ácido (4-acetil-fenil)-carbámico



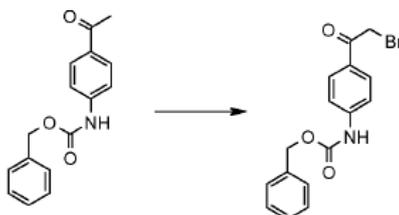
A una solución agitada de 10 g de 4-aminoacetofenona (74 mmol, 1 eq), en una mezcla de 60 ml de agua y 100 ml de dioxano, a una temperatura de 0 °C, se le añaden 12,43 g de NaHCO₃ (148 mmol, 2 eq.) y 15,3 g de cloroformiato de bencilo (85 mmol, 1,15 eq, 95 % de pureza). La mezcla, se agita a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 4 horas y, a continuación, ésta se concentra, bajo la acción de presión reducida, con objeto de eliminar el dioxano. A continuación, la dilución, se diluye con 70 ml de agua y 150 ml de acetato de etilo. Las fases, se separan y, la capa orgánica, se lava con 2 x 50 ml de salmuera, ésta se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, y se concentra, bajo la acción de presión reducida, para proporcionar 19,6 g del producto, como un sólido.

MS (ESI+): 270 [M + H].

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 10,18 (s, 1H), 7,92 - 7,89 (m, 2H), 7,61 - 7,58 (m, 2H), 7,46-7,33 (m, 5H), 5,18 (s, 2H), 2,51 (s, 3H).

Éster bencílico del ácido [4-(2-bromo-acetil)-fenil]-carbámico

5



10 Se procede a calentar, a reflujo, una mezcla de 18,5 g de éster bencílico del ácido (4-acetil-fenil)-carbámico (95%, 65,3 mmol, 1 eq) y 30,7 g de CuBr_2 (138 mmol, 2,1 eq) en 740 ml de etanol, a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 2 h. Después de proceder a enfriar a la temperatura ambiente, la mezcla se filtra y el residuo, se lava con 2000 ml de acetato de etilo. Los filtrados ácidos (de un valor pH < 1) combinados de etanol y acetato de etilo, se lleva a un valor pH de 5, mediante la adición de una solución acuosa de NaOH 1 N. A continuación, se procede a añadir 200 ml de agua. La fase orgánica se separa, se lava con 3 x 200 ml de salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se concentra, bajo la acción de presión reducida, para proporcionar 23,78 g del producto crudo, como un sólido, el cual se utiliza en la etapa siguiente, sin ninguna purificación.

15 **MS** (ESI+): 348 + 350 [M + H].

20 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) ppm: 10,26 (s, 1H), 8,00 - 7,90 (m, 2H), 7,65 - 7,59 (m, 2H), 7,46 - 7,34 (m, 5H), 5,19 (s, 2H), 4,84 (s, 2H).

(1H-Benzoimidazol-2-il)-hidroxiimino-acetonitrilo

25



30 A una solución agitada, enfriada con hielo, de 10 g de 2-benzimidazolilacetoniitrilo (63,6 mmol, 1 eq) en 50 ml de ácido acético glacial, se le añade, mediante procedimiento de goteo, una solución de 4,83 g de nitruro sódico, (70 mmol, 1,1 eq) disuelto en una mínima cantidad de agua (10 ml). Cuando de ha completado la reacción, se deja la mezcla de reacción, en régimen de agitación, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 1 h. El precipitado formado durante el transcurso de la reacción, se filtra y se lava con 2 x 20 ml de agua fría y 2 x 30 ml de dietiléter para proporcionar 11,8 g del producto, como un sólido de color amarillo claro.

35 **MS** (ESI+): 187 [M + H].

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) ppm: 14,44 (amplia, 1H), 13,15 (s, 1H), 7,80 - 7,20 (m, 4H).

4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-furazan-3-ilamina

40



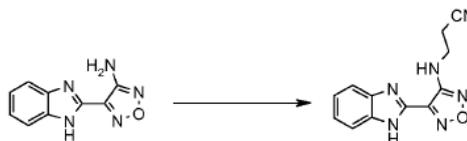
45 A una solución agitada, enfriada con hielo, de 13,2 g, de clorhidrato de hidroxilamina (190 mmol, 3 eq) en 20 ml de agua, se le añaden, de una forma lenta, 15,3 g de hidróxido potásico (27,2 mmol, 4,3 eq). A continuación, se procede a añadir 60 ml de diglima (dimetiléter de dietilenglicol) y 11,8 g de (1H-benzoimidazol-2-il)-hidroxiimino-acetonitrilo (63,4 mmol, 1 eq). Se procede a retirar el baño de hielo y, la mezcla de reacción, se calienta a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 8 h (temperatura del baño 170 °C). Después de proceder a enfriar a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción, se filtra y el residuo se lava con agua, para proporcionar la primera del la primera cosecha del producto deseado (6,2 g). El filtrado, se trata con 150 ml de agua. La suspensión resultante, se filtra y se lava con agua para proporcionar una segunda cosecha del producto (2,17 g). Ambas cosechas del producto, se combinan, y éstas se utilizan en la siguiente etapa.

50 **MS** (ESI+): 202 [M + H].

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) ppm: 13,7 (amplia, 1H), 7,78 (amplia, 2H), 7,35 - 7,32 (m, 2H), 6,84(s, 2H).

3-[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-furazan-3-ilamino]-propionitrilo

60



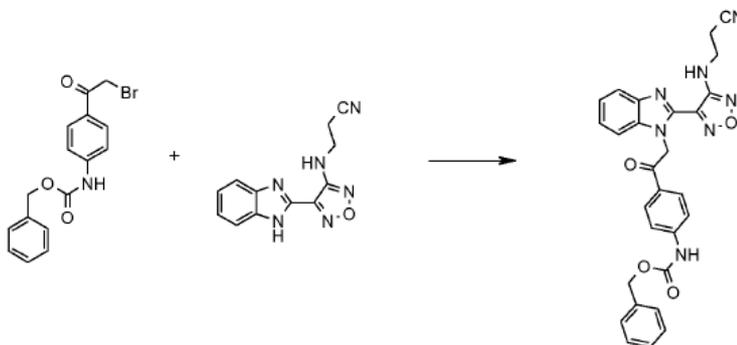
65 A una solución agitada, enfriada con hielo, de 18,2 g de 4-(1H-benzoimidazol-2-il)-furazan-3-ilamina (90,5 mmol, 1 eq) en 240 ml de piridina, se le añaden ml de una solución de metóxido (30 % en MeOH) (163 mmol, 1,8 eq) y subsiguientemente, 6 ml de acrilonitrilo (90,5 mmol, 1 eq). La mezcla de reacción, se agita a la temperatura

ambiente, durante el transcurso de toda la noche, antes de concentrarse, bajo la acción de presión reducida. El residuo se suspende en 250 ml de agua y se extrae con 4 x 400 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas, se lavan con 2 x 500 ml de salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y, éstas, se concentran, bajo la acción de presión reducida. El producto crudo, se disuelve en aproximadamente 1000 ml de acetato de etilo a reflujo. A continuación, se procede a añadir, a la solución, 1700 ml de n-hexano. La mezcla turbia resultante, se deja en reposo, a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche y, el precipitado formado, se filtra, para proporcionar 11,1 g del producto, como un sólido de color amarillo claro. el precipitado, se concentra, hasta secado, bajo la acción de presión reducida, y el residuo, se suspende en 100 ml de una mezcla 1 / 1 de n-hexano / acetato de etilo. La suspensión, se filtra, para proporcionar 4,7 g de producto adicional.

MS (ESI+): 255 [M + H].

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 13,75 (amplio, 1H), 7,81 (amplio, 1H), 7,61 (amplio, 1H), 7,37 - 7,34 (m, 2H), 7,21 (t, 1H, J = 6 Hz), 3,68 (q, 2H, J = 6 Hz), 2,94 (t, 2H, J = 6 Hz).

Éster bencílico del ácido [4-(2-{2-[4-(2-ciano-etilamino)-furazan-3-il]-benzoimidazol-1-il}-acetil)-fenil]-carbámico

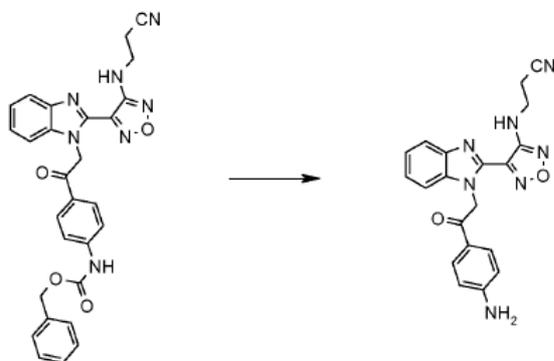


A una solución agitada de 11,1 g de 3-[4-(1H-benzimidazol-2-il)-furazan-3-ilamino]-propionitrilo (95%, 41,5 mmol, 1 eq) en 90 ml de N,N-dimetilformamida, se le añaden 7,84 g de carbonato potásico (56,8 mmol, 1,3 eq), seguido de 23,25 g de éster bencílico del ácido [4-(2-bromo-acetil)-fenil]-carbámico (75%, 50,1 mmol, 1,2 eq). La mezcla de reacción, se agita, durante un transcurso de tiempo de 4 h, a la temperatura ambiente. A continuación se añaden 700 ml de agua y, la suspensión resultante, se extrae con 3 x 800 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas, se lavan con agua y salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran, y se concentran, para proporcionar el producto crudo, como un sólido de color marrón oscuro. Este producto crudo, se suspende en 150 ml de una mezcla 2 / 1 de acetato de etilo / metanol. El filtrado, proporciona 12,63 g del producto deseado, como una materia en polvo, de color marrón claro.

MS (ESI+): 522 [M + H].

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 10,33 (s, 1H), 8,09 (d, 2H, J = 9 Hz), 7,91 - 7,82 (m, 2H), 7,71 (d, 2H, J = 9 Hz), 7,50 - 7,36 (m, 8H), 6,33 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 3,70 - 3,65 (m, 2H), 2,95 (t, 2H, J = 6,5 Hz).

3-(4-{1-[2-(4-Amino-fenil)-2-oxo-etil]-1H-benzimidazol-2-il}-furazan-3-ilamino)-propionitrilo



A una suspensión de 6,4 g de éster bencílico del ácido [4-(2-{2-[4-(2-ciano-etilamino)-furazan-3-il]-benzoimidazol-1-il}-acetil)-fenil]-carbámico (12,3 mmol, 1 eq) en una mezcla de 700 ml de acetato de etilo y 500 ml de metanol, se le añaden 1,3 g de paladio sobre carbono al 10 %. La mezcla de reacción, se agita, durante un transcurso de tiempo de 3 h, bajo atmósfera de hidrógeno (1 atm), a la temperatura ambiente. A continuación, ésta se filtra a través de celite y se concentra, bajo la acción de presión reducida, para proporcionar el producto crudo, como un sólido de color amarillo claro, el cual se suspende en 60 ml de una mezcla 7 / 5 de acetato de etilo / metanol. El filtrado, proporciona 3,5 g del producto deseado, como un sólido de tonalidad blanquecina. El precipitado, se concentra y el residuo se trata, de la misma forma que se ha descrito anteriormente, arriba, con 5 ml de la mezcla 7 / 5 de acetato

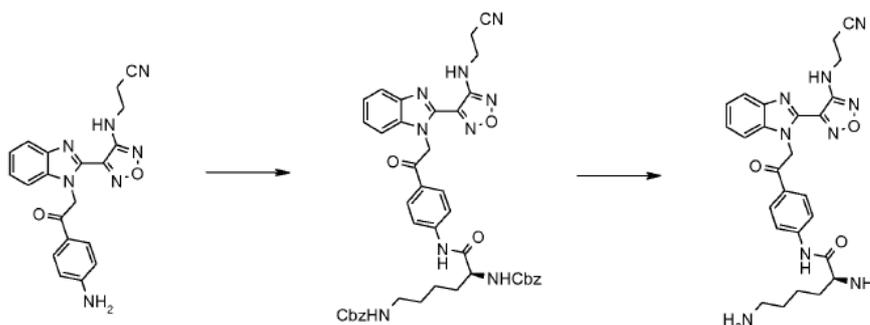
de etilo / metanol. El filtrado, proporciona 0,45 g de una segunda cosecha del producto.

MS (ESI+): 388 [M + H].

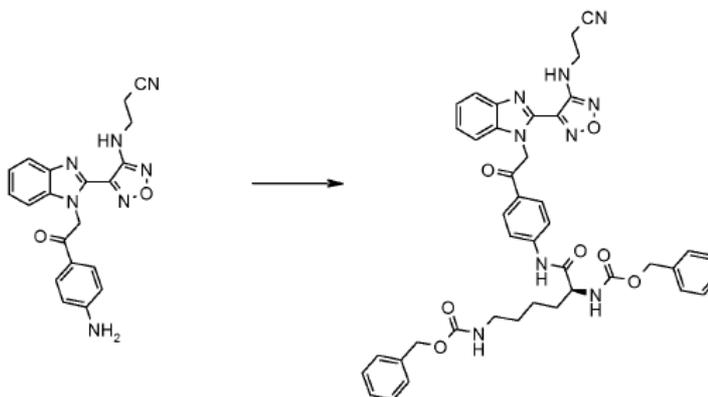
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 7,89 - 7,87 (m, 1H), 7,83 - 7,77 (m, 3H), 7,47 (t, 1H, *J* = 6 Hz), 7,42 - 7,38 (m, 2H), 6,67 - 6,65 (m, 2H), 6,28 (s, 2H), 6,19 (s, 2H), 3,70 - 3,66 (m, 2H), 2,95 (t, 2H, *J* = 6,5 Hz).

(B) Preparación de la [4-(2-{2-[4-(2-ciano-etilamino)-furazan-3-il]-benzoimidazol-1-il}-acetil)-fenil]-amida del ácido S-2,6-diamino-hexanóico

Procedimiento I



Éster bencílico del ácido S'-{5-benciloxycarbonilamino-5-[4-(2-{2-[4-(2-ciano-etilamino)-furazan-3-il]-benzoimidazol-1-il}-acetil)-fenil]-carbamoyl]-pentil}-carbámico



Procedimiento A

A una solución de 1,926 g de N,N-di-Z-L-lisina (4,65 mmol; 1,2 eq) en 10 ml de N,N-dimetilformamida seca (deshidratada) a una temperatura de 0°C, se le añaden 0,862 g de 4-metilmorfolina (8,52 mmol; 0,937 ml; 2,2 eq) y 0,572 g de cloroformato de etilo (5,27 mmol; 0,503 ml; 1,36 eq) y la mezcla, se agita, a una temperatura de 0°C, durante un transcurso de tiempo de 10 minutos. A continuación, se procede a añadir una solución de 1,5 g de 3-(4-{1-[2-(4-amino-fenil)-2-oxo-etil]-1H-benzoimidazol-2-il}-furazan-3-ilamino)-propionitrilo (3,87 mmol; 1 eq) en 10 ml de N,N-dimetilformamida seca (deshidratada) y, mezcla, se agita a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche. La conversión, no es completa y, así, por lo tanto, se procede a añadir otros 0,385 g de N,N-di-Z-L-lisina (0,93 mmol; 0,24 eq) en una pequeña cantidad de N,N-dimetilformamida y 0,172 g de 4-metilmorfolina (1,7 mmol; 0,187 ml; 0,44 eq) y 0,114 g de cloroformato de etilo (1,05 mmol; 0,1 ml; 0,27 eq) y, la mezcla de reacción, se agita, durante el transcurso de toda la noche, a la temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción, se diluye con acetato de etilo, y ésta se lava con una solución de ácido cítrico al 5% y salmuera. La capa orgánica, se seca sobre sulfato magnésico, se filtra, y se concentra, bajo la acción de presión reducida. El residuo, se lava con una mezcla de diclorometano y diisopropiléter, y éste se seca, bajo la acción de presión reducida, para proporcionar 2,38 g del producto, como un sólido de tonalidad blanquecina.

MS (ESI+): 784,5 [M + H].

¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm: 10,5 (s, 1H), 8,12 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,91 - 7,84 (m, 4H), 7,66 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,48 - 7,26 (m, 14H), 6,35 (s, 2H), 5,06 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 4,21 - 4,15 (m, 1H), 3,69 (q, *J* = 6,5 Hz, 2H), 3,01 - 2,94 (m, 4H), 1,80 - 1,65 (m, 2H), 1,50 - 1,25 (m, 4H).

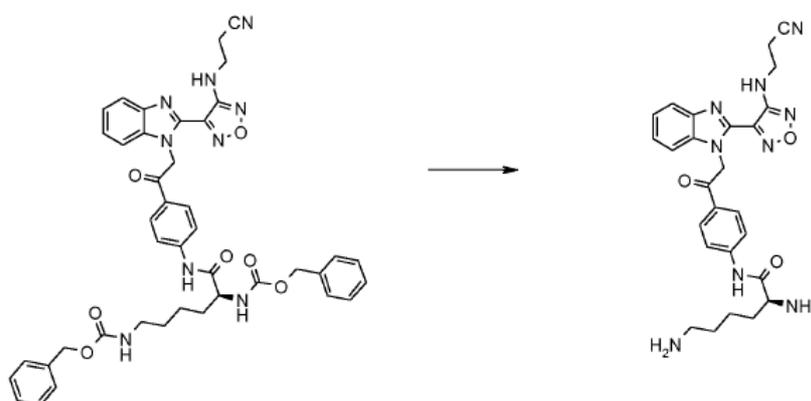
Procedimiento B

Se procede a disolver 3,73 g de N,N-di-Z-L-lisina (9,0 mmol; 1,2 eq), 1,82 g de 2,3,5-colidina (15 mmol; 1,95 ml; 2 eq) y 5,7 g de HATU (15 mmol; 2 eq), en 50 ml de N,N-dimetilformamida seca (deshidratada) y, la mezcla, se agita a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 5 minutos. A continuación, se añade una solución de

2,9 g de 3-(4-{1-[2-(4-amino-fenil)-2-oxo-etil]-1H-benzoimidazol-2-il}-furazan-3-ilamino)-propionitrilo (7,5 mmol; 1 eq) en 30 ml N,N-dimetilformamida seca (deshidratada) y, la mezcla, se agita a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 2 días. Subsiguientemente, se procede a añadir otros 0,37 g de N,N-di-Z-L-lisina (0,9 mmol; 0,12 eq) y, la mezcla se agita, durante un transcurso de tiempo de un día, a la temperatura ambiente. después, se procede a añadir otros 0,74 g de N,N-di-Z-L-lisina (1,8 mmol; 0,24 eq), 0,36 g de 2,3,5-colidina (3 mmol; 0,39 ml; 0,4 eq) y 1,14 g de HATU (3 mmol; 0,4 eq) y, la mezcla de reacción, se agita, durante un transcurso de tiempo de un día, a la temperatura ambiente.

A continuación, la mezcla de reacción, se diluye con acetato de etilo y se lava con agua, una solución de ácido cítrico al 5% y salmuera. La capa orgánica se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se concentra, bajo la acción de presión reducida. El residuo, se lava con una mezcla de ciclohexano / diclorometano / acetato de etilo 1 / 2 / 2 y, subsiguientemente, con una mezcla 1 / 1 de diclorometano / diisopropiléter. A continuación éste se seca bajo la acción de presión reducida, para proporcionar 4,26 g del producto, como un sólido de tonalidad blanquecina.

[4-(2-{2-[4-(2-Ciano-etilamino)-furazan-3-il]-benzoimidazol-1-il}-acetil)-fenil]-amida del ácido S-2,6-diaminohexanóico y su sal de clorhidrato (Ejemplo 1)



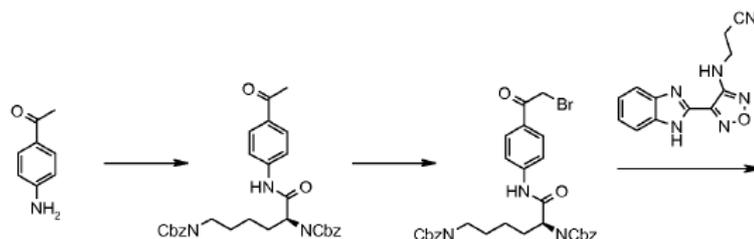
Se procede a tratar una solución de 4,77 g de éster bencílico del ácido S-{5-benciloxycarbonilamino-5-[4-(2-{2-[4-(2-ciano-etilamino)-furazan-3-il]-benzoimidazol-1-il}-acetil)-fenil]carbamoil]-pentil}-carbámico (6,09 mmol; 1 eq) en una mezcla de 200 ml THF, 50 ml metanol y 3,5 ml de ácido clorhídrico 2 N, con 0,129 g de Pd / C (10%) y la mezcla resultante se agita, durante un transcurso de tiempo de 5 horas, a la temperatura ambiente, bajo atmósfera de hidrógeno (1 atm). A continuación el catalizador, se elimina mediante filtrado y, los disolvente, se eliminan bajo la acción de presión reducida. El residuo, se purifica mediante cromatografía de MCl - gel, con agua / acetonitrilo 3 / 1, como eluyente, para proporcionar el producto deseado.

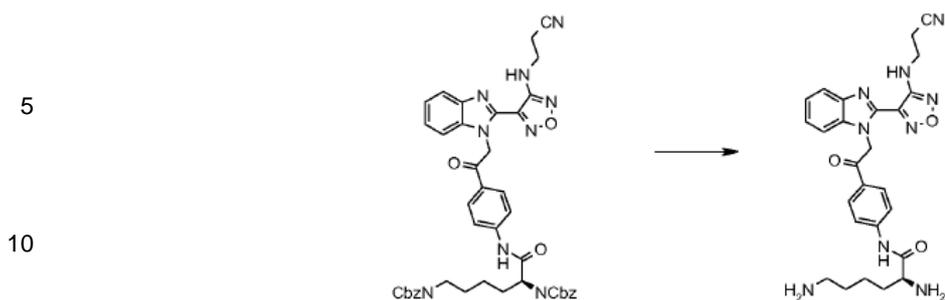
Conversión en la sal de clorhidrato: El producto se disuelve en una mezcla de 50 ml dioxano y 20 ml metanol, y se trata con 4 ml de una solución 4 M de HCl en dioxano. A continuación los disolventes, se eliminan, bajo la acción de presión reducida. El residuo, se lava con una mezcla de diclorometano y diisopropiléter y éste se seca, bajo la acción de presión reducida, para proporcionar 1,59 g del producto, como una materia en polvo, de tonalidad blanquecina.

MS (ES+): 516,4 [M + H].

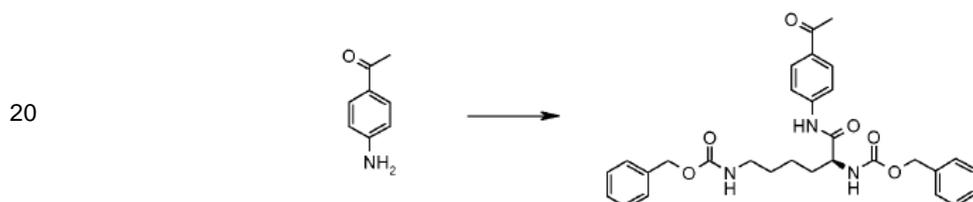
¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm: 11,6 (s, 1H), 8,51 (s, 3H), 8,16 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,97 - 7,85 (m, 7H), 7,45 - 7,39 (m, 3H), 6,36 (s, 2H), 4,19 - 4,17 (m, 1H), 3,69 (q, J = 6,3 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,81 - 2,79 (m, 2H), 1,99 - 1,88 (m, 2H), 1,65 - 1,61 (m, 2H), 1,50 - 1,46 (m, 2H).

Procedimiento II





15 **Éster bencílico del ácido S-[5-(4-acetil-fenilcarbamoil)-5-benciloxicarbonilamino-pentil]-carbámico**

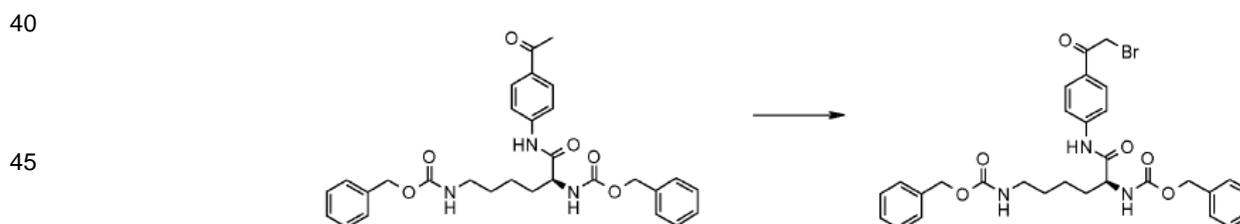


25 En un matraz de 250 ml de capacidad, equipado con un agitador magnético, se procede a disolver 5,0 g de N,N'-dibenciloxicarbonil-L-lisina (12,06 mmol, 1,0 eq), 9,17 g de HATU (24,13 mmol, 2,0 eq) y 2,19 g de 2,4,6-colidina (18,10 mmol, 1,5 eq), en 70 ml de N,N-dimetilformamida y, a continuación, se añaden 1,96 g de 4-aminoacetofenona (14,48 mmol, 1,2 eq). La mezcla, de un color amarillo claro, se agita a una temperatura de 10 °C, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. La mezcla de reacción, se diluye con 40 ml de una solución acuosa, saturada, de NH₄Cl. El precipitado, de color blanco, se filtra y, la torta de filtrado, se lava, de una forma minuciosa, con agua y con éter isopropílico, para proporcionar 5,3 g de producto deseado, como un sólido.

30 **MS** (ESI+): 532,3 [M + H].

35 **¹H-NMR** (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 10,34 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,58 (m, 1H), 7,33 - 7,30 (m, 10H), 7,20 (m, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 4,10 (m, 1H), 2,96 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,71 - 1,27 (m, 6H).

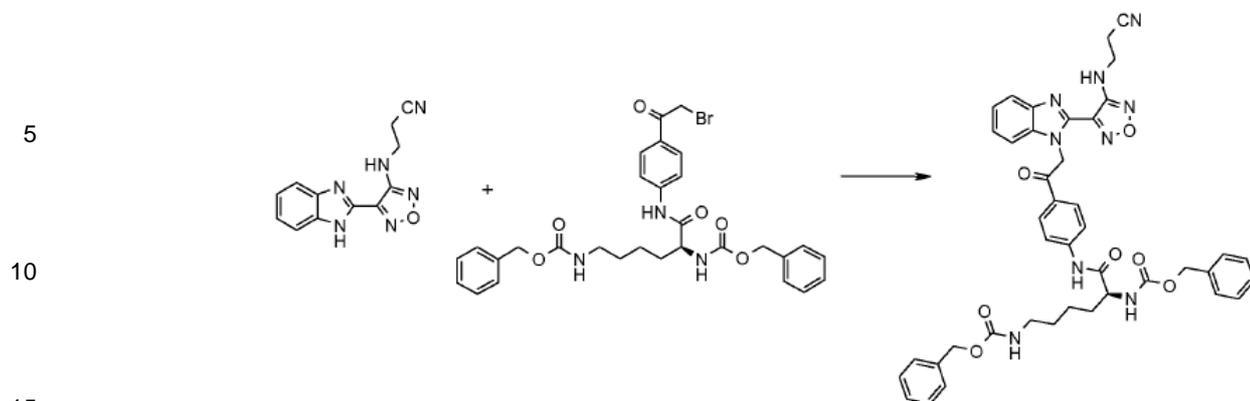
40 **Éster bencílico del ácido S-[5-benciloxicarbonilamino-5-[4-(2-bromo-acetil)-fenilcarbamoil]-pentil]-carbámico**



50 En un matraz de 100 ml de capacidad, equipado con un agitador magnético, se disuelven 0,5 g de éster bencílico del ácido S-[5-(4-acetil-fenilcarbamoil)-5-benciloxicarbonilamino-pentil]-carbámico (0,94 mmol, 1,0 eq), en ml de cloroformo y 15 ml de acetato de etilo y, a continuación, se procede a añadir, al matraz, 0,53 g de bromuro cúprico (2,35 mmol, 2,5 eq). La mezcla, de un color amarillo oscuro, se agita a una temperatura de 78°C, durante un transcurso de tiempo de 6 h. La mezcla, se enfría a la temperatura ambiente, ésta se diluye con 40 ml de diclorometano y se filtra. El filtrado, se lava con 20 ml de agua y las fases, se separan. La fase acuosa, se extrae, dos veces, con 10 ml de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas, se lavan con salmuera, éstas se secan sobre sulfato sódico, y se concentran, para proporcionar el producto crudo, el cual se purifica mediante recristalización, en 3 ml de tolueno, para proporcionar 350 mg del producto deseado, como un sólido de color amarillo claro.

60 **¹H-NMR** (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 10,39 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,39 - 7,20 (m, 10H), 7,13 (m, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 4,15 (m, 1H), 2,97 (m, 2H), 1,62 - 1,28 (m, 6H).

65 **Éster bencílico del ácido S-[5-benciloxicarbonilamino-5-[4-(2-[2-[4-(2-ciano-etilamino)-furazan-3-il]-benzoimidazol-1-il)-acetil]-fenilcarbamoil]-pentil]-carbámico**

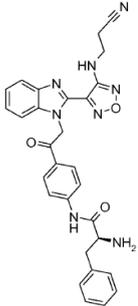
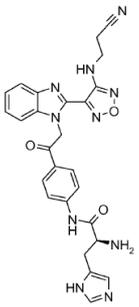
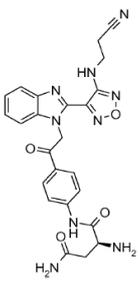
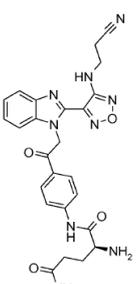
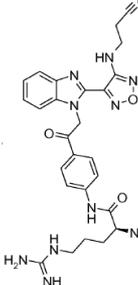


20 En un matraz de 50 ml de capacidad, equipado con un agitador magnético, se disuelven 1,3 g de éster bencílico del ácido S- {5-benciloxicarbonilamino-5-[4-(2-bromoacetil)-fenilcarbamoil]-pentil}-carbámico (2,13 mmol, 1,0 eq) y 569 mg de 3-[4-(1H-benzimidazol-2-il)-furan-3-ilamino]-propionitrilo (2,24 mmol, 1,05 eq), en 20 ml de N,N-dimetilformamida y, a continuación, se añaden, al matraz, 441 mg de carbonato potásico (3,19 mmol, 1,5 eq), a la temperatura ambiente. La mezcla se agita, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos. A continuación, ésta se diluye con 20 ml de una solución acuosa, saturada, de NH₄Cl. El precipitado resultante, se filtra y se lava, minuciosamente, a fondo, con agua y metanol, para proporcionar 1,3 g del producto deseado, como un sólido de color amarillo claro.

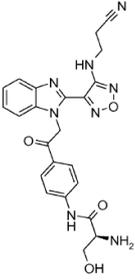
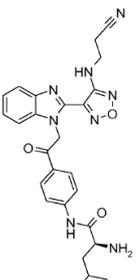
25 Los compuestos que siguen a continuación, se preparan de una forma análoga a la de los procedimientos anteriormente descritos, arriba, bien sea como una base libre, o bien sea como una sal de clorhidrato.

Estructura		NMR	MS (ESI+)
	Ejemplo 2 Alanina Invencción	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) ppm: 8,11 (d, 2H, J = 9 Hz), 7,92 - 7,84 (m, 4H), 7,48 - 7,38 (m, 3H), 6,35 (s, 2 H), 3,69 (q, 2H, J = 6,5 Hz), 3,49 (q, 1H, J = 7 Hz), 2,95 (t, 2H, J = 6,5 Hz), 1,25 (d, 3H, J = 7 Hz).	459,2 [M + H]
	Ejemplo 3 Glicina, como sal de HCl Invencción	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) ppm: 11,14 (s, 1H), 8,25 (s, 3H), 8,16 (d, 2H, J = 8,5 Hz) 7,92-7,84 (m, 4 H), 7,48 - 7,40 (m, 3H), 6,37 (s, 2H), 3,92 - 3,87 (m, 2 H), 3,68 (q, 2 H J = 6,5 Hz), 2,95 (t, 2H, J = 6,5 Hz).	445,3 [M + H]
	Ejemplo 4 Triptófano, como sal de HCl Comparación	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) ppm: 11,26 (s, 1H), 11,06 (s, 1H), 8,39 (s, 2H), 8,15 (d, 2 H, J = 8,5 Hz) 7,92 - 7,84 (m, 4H), 7,72 (d, 1H, J = 7,8 Hz) 7,48 - 7,34 (m, 4H), 7,28 (s, 1 H), 7,10 (t, 1 H, J = 7,6), 6,99 (t, 1 H, J = 7,5), 6,36 (s, 2 H), 4,35 - 4,27 (m, 1 H), 3,72 - 3,67 (m, 2H), 3,50 - 3,30 (m, 2H), 2,96 (t, 2 H, J = 6,5 Hz).	574,4 [M + H]

Continuación tabla

Estructura		NMR	MS (ESI+)
	<p>Ejemplo 5 Fenilalanina, como sal de HCl t</p> <p>Comparación</p>	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ppm: 11,28 (s, 1H), 8,48 (s, amplia, 3 H), 8,14 (d, 2 H, $J = 8,8$ Hz) 7,92 - 7,82 (m, 4 H), 7,48 - 7,38 (m, 3 H), 7,34 (s, 3H), 7,34 - 7,26 (m, 2H), 6,35 (s, 2H), 4,36 (s amplia, 1 H), 3,67 (q, 2H, $J = 6,5$ Hz), 3,28 - 3,13 (m, 2H), 2,95 (t, 2 H, $J = 6,5$ Hz).	<p>535,4 [M + H]</p>
	<p>Ejemplo 6 Histidina, como sal de HCl</p> <p>Comparación</p>	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ppm: 11,66 (s, 1H), 9,07 (s, 1 H), 8,70 (s ancha, 3 H), 8,16 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz) 7,96 - 7,85 (m, 4H), 7,59 (s, 1H), 7,48 - 7,40 (m, 3H), 6,36 (s, 2H), 4,60 - 4,57 (m 1H), 3,69 (q, 2H, $J = 6,5$ Hz), 3,48 - 3,32 (m, 2H), 2,95 (t, 2H, $J = 6,5$ Hz).	<p>525,4 [M + H]</p>
	<p>Ejemplo 7 Asparagina, como sal de HCl</p> <p>Comparación</p>	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ppm: 11,07 (s, 1H), 8,34 (s amplia, 3 H), 8,16 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz) 7,92 - 7,85 (m, 4 H), 7,75 (s, 1H), 7,48 - 7,40 (m, 3 H), 7,31 (s, 1H), 6,36 (s, 2 H), 4,35 - 4,29 (m, 1H), 3,69 (q, 2H, $J = 6,5$ Hz), 2,95 (t, 2H, $J = 6,5$ Hz), 2,92-2,73 (m, 2H).	<p>502,4 [M + H]</p>
	<p>Ejemplo 8 Glutamina, como sal de HCl</p> <p>Comparación</p>	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ppm: 11,28 (s, 1H), 8,45 (s amplia, 3 H), 8,18 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz) 7,92-7,85 (m, 4 H), 7,51 - 7,40 (m, 4H), 6,37 (s, 2H), 4,16 -4,09 (m, 1H), 3,69 (q, 2H, $J = 6,5$ Hz), 2,95 (t, 2H, $J = 6,5$ Hz), 2,34 - 2,28 (m, 2H), 2,13 - 2,07 (m, 2H).	<p>516,4 [M + H]</p>
	<p>Ejemplo 9 Arginina, como sal de HCl</p> <p>Comparación</p>	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ppm: 11,56 (s, 1H), 8,49 (s ancha, 3 H), 8,16 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz), 7,97 - 7,81 (m, 5H), 7,47 - 7,38 (m, 4H), 6,36 (s, 2H), 4,25 - 4,19 (m, 1 H), 3,68 (q, 2H, $J = 6,5$ Hz), 3,25 - 3,15 (m, 2 H), 2,95 (t, 2H, $J = 6,5$ Hz), 1,94 - 1,85 (m, 2H), 1,64 - 1,55 (m, 2 H).	<p>544,3 [M+H]</p>

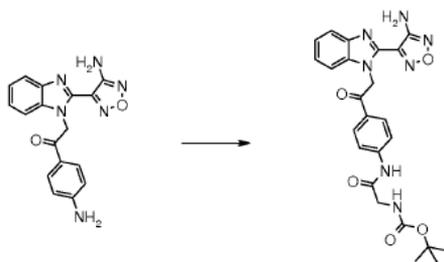
Continuación tabla

Estructura		NMR	MS (ESI+)
	<p>Ejemplo 10 Serina, como sal de HCl</p> <p>Comparación</p>	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ppm : 11,18 (s, 1H), 8,35 (s ancha, 2 – 3 H), 8,14 (d, 2H, $J= 8,5$ Hz) 7,91-7,84 (m, 4H), 7,47 - 7,39 (m, 3 H), 6,36 (s, 2 H), 4,15 - 4,11 (m, 1H), 3,97 - 3,87 (m, 2 H), 3,68 (q, 2H, $J = 6,5$ Hz), 2,95 (t, 2H, $J= 6,3$ Hz).	<p>475,4 [M + H]</p>
	<p>Ejemplo 11 Leucina</p> <p>Comparación</p>	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ppm: 8,11 (d, 2 H, $J = 8,9$ Hz), 7,92 - 7,84 (m, 4 H), 7,46 - 7,39 (m, 3 H), 6,35 (s, 2 H), 3,69 (q, 2H, $J = 6,4$ Hz), 3,40 (m, 1 H) 2,95 (t, 2 H, $J = 6,5$ Hz), 1,79 (m, 1H), 1,51 (m, 1H), 1,37 (m, 1 H), 0,92 (m, 6 H).	<p>501,2 [M+H]</p>

5 **Ejemplo 12****A) Éster tert.-butílico del ácido [(4-{2-[2-(4-Amino-furazan-3-il)-benzoimidazol-1-il]-acetil}-fenilcarbamoil)-metil]-carbámico**

10

15



20

25

30

35

A una solución agitada de 0,06 g de N-BOC-glicina (CAS 4530-20-5) (0,34 mmol; 1,2 eq.) en 1 ml de *N,N'*-dimetilformamida, se le añaden 0,16 g de hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (0,43 mmol; 1,5 eq.) y 0,1 ml de trietilamina (0,71 mmol; 2,5 eq.) a la temperatura ambiente. Después de haber procedido a agitar, durante un transcurso de tiempo de 0,5 horas, a la temperatura ambiente, se añade una solución de 0,1 g de 2-[2-(4-amino-furazan-3-il)-benzoimidazol-1-il]-1-(4-amino-fenil)-etanona (CAS 798577 – 83 - 0) (0,28 mmol; 1 eq.) en 1 ml de *N,N'*-dimetilformamida. La solución en reacción, se agita, durante el transcurso de toda la noche, a la temperatura ambiente. A continuación, se procede a añadir una solución de 0,03 g de N-BOC-glicina (0,17 mmol; 0,6 eq.) la cual contiene 0,08 g de hexafluorofosfato de (2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio HATU) (0,22 mmol; 0,75 eq.) y 0,05 ml de trietilamina (0,35 mmol; 1,25 eq.) en 0,5 ml de *N,N'*-dimetilformamida, a la solución en reacción, efectuándose, dicha adición, a la ambiente temperatura. Se procede a añadir la misma mezcla, otra vez, después de uno transcurso de tiempo adicional de 24 h y de un transcurso de tiempo adicional de 8 horas. A continuación, La mezcla de reacción, se agita adicionalmente, durante un transcurso de tiempo de 64 horas (tiempo de reacción total de 120 horas). La mezcla de reacción, se diluye con acetato de etilo (10 ml) y, después, ésta se lava con agua (10 ml), una solución acuosa de ácido cítrico al 10% (10 ml), y salmuera (2 x 5 ml), se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se concentra hasta secado, para proporcionar el producto crudo.

El producto crudo, se somete a cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo / ciclohexano = 1 / 1 a 4 / 1).

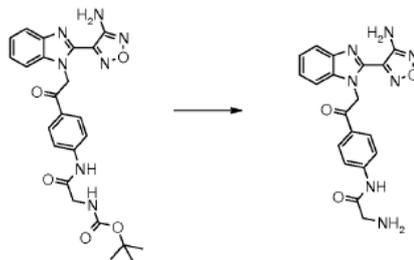
40

El material obtenido, se recristaliza en diclorometano, para proporcionar 0,085 g del producto deseado, como una material en polvo de color blanco.

MS (ESI+): 492,4 [M + H].

¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm: 10,40 (s, 1H), 8,12 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,88 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,82 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,11 (t, *J* = 6,0 Hz), 7,00 (s, 2H), 6,33 (s, 2H), 3,79 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 1,41 (s, 9H).

B) Sal de clorhidrato de 2-amino-N-(4-{2-[2-(4-amino-furazan-3-il)-benzoimidazol-1-il]-acetil}-fenil)-acetamida



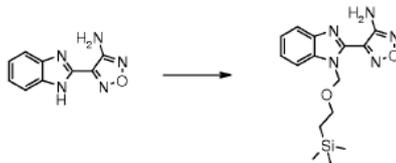
A una solución agitada de 0,045 g de éster ter.-butílico de [(4-{2-[2-(4-amino-furazan-3-il)-benzoimidazol-1-il]-acetil}-fenil)carbamoyl)-metil]-carbámico (0,09 mmol; 1 eq.) en 0,5 ml de 1,4-dioxano se añaden, mediante procedimiento de goteo, 0,11 ml de una solución 4M de HCl en 1,4-dioxano (0,44 mmol; 5 eq.) a la temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción, se agita, durante un transcurso de tiempo de 2 horas, a la temperatura ambiente. Subsiguientemente, se añaden 5 ml de diisopropiléter y, la suspensión resultante, se filtra, se lava con diisopropiléter (2 x 2 ml) y, ésta, se seca, bajo la acción de presión reducida, para proporcionar 0,04 g de material crudo. El material crudo, se somete a cromatografía de columna sobre MCI – gel, con una mezcla de agua / acetonitrilo (85 / 15 a 70 / 30), con un contenido del 0,05 % de HCl, para proporcionar 0,014 g del producto deseado como una materia en polvo de color naranja.

MS (ESI+): 392,4 [M + H].

¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm: 11,21 (s, 1H), 8,29 (br.s., 3H), 8,16 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,88 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,84 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,1-6,9 (m, 2H), 6,36 (s, 2H), 3,95 (m, 2H).

Ejemplo 13 (Comparación)

4-[1-(2-Trimetilsilanil-etoximetil)-1H-benzoimidazol-2-il]-furazan-3-ilamina

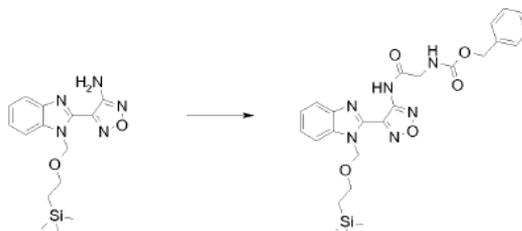


A una suspensión agitada de 0,5 g de 4-(1H-benzoimidazol-2-il)-furazan-3-ilamina (CAS 332026 – 86 - 5) (2,49 mmol; 1,0 eq.) en 15 ml de tetrahidrofurano, enfriada a una temperatura de 0 °C, se le añaden, en porciones, 0,075 g de hidruro sódico (2,98 mmol; 1,2 eq.). Después de haber procedido a agitar, durante un transcurso de tiempo de 10 minutos, a una temperatura de 0 - 5°C, la solución clara resultante, se trata con 0,54 ml de cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (2,91 mmol; 1,17 eq.). La solución en reacción, se agita, durante un transcurso de tiempo de 0,5 horas, a una temperatura de 0 - 5°C y a continuación, ésta se diluye con 30 ml de acetato de etilo. A continuación, la solución, se lava con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y, ésta, se concentra hasta secado. Subsiguientemente, el residuo aceitoso, se tritura en diisopropiléter (10 ml) y, el disolvente, se elimina, bajo la acción de presión reducida, para proporcionar 0,78 g del producto deseado, como un sólido de tonalidad blanquecina.

MS (ESI+): 332,4 [M+H].

¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm: 8,01 (m, 2H), 7,65 - 7,53 (m, 2H), 7,13 (s, 2H), 6,22 (s, 2H), 3,72 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 0,96 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 0,01 (s, 9H).

Éster bencílico del ácido ({4-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-benzoimidazol-2-il]-furazan-3-ilcarbamoyl)-metil)-carbámico

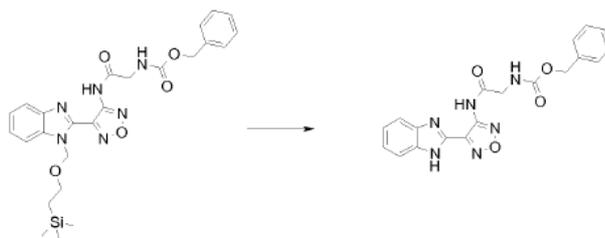


A una suspensión agitada de 1,42 g de N-Z-glicina (CAS 1138 - 80 - 3) (6,65 mmol; 2,9 eq.) en 4 ml de diclorometano, se le añaden, mediante procedimiento de goteo, 1,23 ml de 1-cloro-N,N-trimetil-1-propenilamina (9,17 mmol; 4 eq.) a la temperatura ambiente. La solución clara resultante, se agita, durante un transcurso de tiempo de 1 hora y, a continuación ésta se concentra hasta secado, para proporcionar el correspondiente cloruro de ácido, como un aceite incoloro. Se procede, a continuación, a tratar, en porciones, en un tubo sellado, una solución agitada de 0,8 g de 4-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-benzoimidazol-2-il]-furazan-3-ilamina (2,29 mmol; 1,0 eq.) en 10 ml de tetrahidrofurano, enfriada a una temperatura de 0 - 5 °C, mediante 0,29 g de hidruro sódico (11,5 mmol; 5 eq.) y, a continuación, con una solución del cloruro de ácido reciente preparado, en 5 ml de tetrahidrofurano. Al final de la adición, se procede a retirar el baño de hielo y se bloquea la tapa. A continuación, la solución, se calienta, a una temperatura de 70 °C y ésta se agita, durante un transcurso de tiempo de 21 horas, a esta temperatura. Subsiguientemente, se deja que la mezcla de reacción se enfríe, a la temperatura ambiente y, a continuación, ésta se diluye con 40 ml de acetato de etilo. A continuación, se procede a añadir agua (30 ml), de una forma cuidadosa y, las dos capas, se separan. La fase orgánica, se lava con salmuera (2 x 20 ml), se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y, ésta, se concentra hasta secado, bajo la acción de presión reducida, para proporcionar el producto crudo. El producto crudo, se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo / ciclohexano = 5 / 95 a 55 / 45), para proporcionar 0,57 g del producto deseado, como un sólido de color blanco.

MS (ESI+): 523,4 [M + H].

¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm: 11,76 (s, 1H), 8,29 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,78 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,53 - 7,29 (m, 5H), 6,08 (s, 2H), 5,08 (s, 2H), 4,02 (*J* = 5,6 Hz, 2H), 3,59 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 0,84 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 0,01 (s, 9H).

Éster bencílico del ácido {[4-(1H-Benzoimidazol-2-il)-furazan-3-ilcarbamoil]-metil}-carbámico

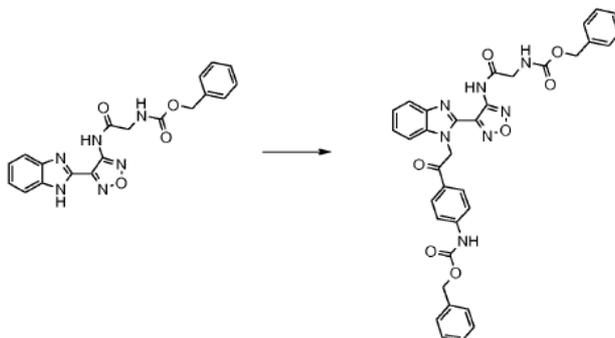


Se procede a añadir 0,55 g de éster bencílico del ácido ([4-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-benzoimidazol-2-il]-furazan-3-ilcarbamoil]-metil)-carbámico (1,00 mmol; 1 eq.), en porciones, a 2,75 ml de ácido trifluoroacético (35,3 mmol; 35 eq.), a la temperatura ambiente. A continuación, la solución, se agita, durante un transcurso de tiempo de 1 hora y, a continuación, ésta se concentra hasta secado, bajo la acción de presión reducida. El residuo, se disuelve en 3 ml de THF. A continuación, se procede a añadir 2 ml de una solución acuosa al 8%, de hidrógenocarbonato sódico. A continuación, se procede a calentar la mezcla bifásica resultante, a una temperatura de 50°C y ésta, se agita, de una forma vigorosa, durante un transcurso de tiempo de 1,5 h. Subsiguientemente, la mezcla, se diluye con 10 ml de acetato de etilo y 5 ml de agua y, la capa orgánica, se separa, se lava con salmuera (5 ml), se seca sobre sulfato magnésico, y ésta se filtra y se concentra hasta secado, bajo la acción de presión reducida, para proporcionar 0,4 g del producto deseado, como un sólido de color blanco.

MS (ESI+): 393,3 [M + H].

¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm: 11,65 (s, 1H), 8,26 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,3 - 7,30 (m, 7H), 5,10 (s, 2H), 4,04 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H).

Éster bencílico del ácido [4-(2-(2-[4-(2-benciloxicarbonilamino-acetilamino)-furazan-3-il]-benzoimidazol-1-il)-acetil)-fenil]-carbámico



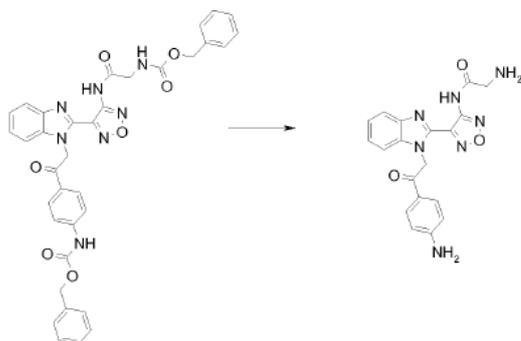
A una solución agitada de 0,4 g de éster bencílico del ácido [4-(1H-benzoimidazol-2-il)-furazan-3-ilcarbamoil]-metil)-carbámico (0,97 mmol, 1 eq.) en 6 ml de *N,N*-dimetilformamida, se le añaden 0,2 g de carbonato potásico (1,4 mmol; 1,45 eq.), a la temperatura ambiente, seguido de la adición de 0,41 g de éster bencílico del ácido [4-(2-bromo-

acetil]-fenil]-carbámico (CAS 157014 – 41 - 0) (1,16 mmol; 1,2 eq.). Se procede, a continuación, a agitar la mezcla de reacción, durante un transcurso de tiempo de 2 horas, a la temperatura ambiente y, a continuación, ésta se diluye con 20 ml de acetato de etilo. Subsiguientemente, la solución, se lava con agua (2 x 10 ml) y salmuera (2 x 10 ml), se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y ésta, se concentra hasta secado, bajo la acción de presión reducida. A continuación, se procede a disolver el residuo, en acetato de etilo caliente (2 ml) y, la solución, se emplaza en un baño de hielo. Después de un transcurso de tiempo de 0,5 horas, la suspensión resultante, se filtra y, el sólido, se lava con acetato de etilo frío (1 ml), para proporcionar 0,2 g del producto deseado como una materia en polvo, de color blanco.

MS (ESI+): 660,5 [M + H].

¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm: 11,80 (s, 1H), 10,35 (s, 1H), 8,34 (t, *J* = 4,6 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,80 (m, 2H), 7,73 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,50-7,32 (m, 12H), 6,38 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,06 (d, *J* = 4,6 Hz, 2H).

Sal de clorhidrato de la 2-amino-N-(4-{1-[2-(4-amino-fenil)-2-oxo-etil]-1H-benzoimidazol-2-il}-furan-3-il)-acetamida



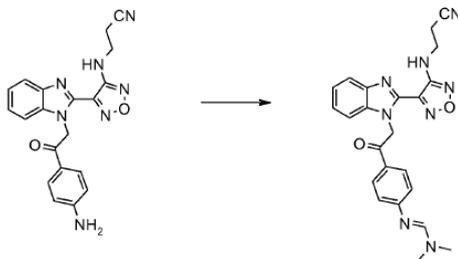
Se procede a agitar una mezcla de 0,2 g de éster bencílico del ácido [4-(2-{2-[4-(2-benciloxycarbonilamino)-acetilamino]-furan-3-il]-benzoimidazol-1-il)-acetil]-fenil]-carbámico (0,29 mmol; 1 eq.) en 2 ml de tetrahidrofurano y 2 ml de metanol, que contiene 0,19 ml de una solución 4M de HCl en 1,4-dioxano (0,86 mmol; 3 eq.) y 0,046 g de 10 % Pd/C (0,04 mmol; 0,14 eq.), durante un transcurso de tiempo de 7 horas, bajo atmósfera de hidrógeno, a la temperatura ambiente. A continuación, la mezcla, se filtra y, el filtrado, se concentra, bajo la acción de presión reducida. Subsiguientemente, el residuo, se suspende en 2 ml de una mezcla de diclorometano / diisopropiléter (1 / 1, vol. / vol.) y, la suspensión, se filtra. El sólido, se lava con 2 ml de diisopropiléter y, éste, se seca, bajo la acción de presión reducida, para proporcionar el producto crudo. El sólido, se purifica mediante cromatografía de columna sobre MCl - gel (eluyente agua / acetonitrilo = 75 / 25 a 65 / 35, con un contenido del 0,1 % de HCl), para proporcionar 0,02 g del producto deseado como una materia en polvo de color marrón claro.

MS (ESI+): 392,3 [M + H].

¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm: 11,29 (s, 1H), 8,46 (br.s., 3H), 7,95 - 7,83 (m, 4H), 7,41 (m, 2H), 6,98 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,22 (s, 2H), 4,23 (m, 2H).

Ejemplo 14 (Comparación)

N'-[4-(2-{2-[4-(2-Ciano-etilamino)-furan-3-il]-benzoimidazol-1-il)-acetil]-fenil]-N,N-dimetil-formamidina



Se procede a añadir, lentamente, una solución de 0,05 ml N,N-diisopropil-etilamina en 1 ml de N,N-dimetilformamida, a una solución de 116 mg (0,3 mmol) 3-(4-{1-[2-(4-amino-fenil)-2-oxo-etil]-1H-benzoimidazol-2-il}-furan-3-il-amino)-propionitrilo y 459 mg (0,3 mmol) oxocloruro de fósforo en 3 ml de N,N-dimetilformamida a una temperatura de -10°C. Después de haberse finalizado la adición, se deja que la mezcla se caliente, a la temperatura ambiente y, ésta, agita, durante un transcurso de tiempo de tres días. A continuación, se procede a añadir una solución acuosa, saturada, de cloruro amónico y, la mezcla de reacción, se extrae con diclorometano. Se forma un precipitado en la fase de diclorometano. Este precipitado, se recolecta mediante filtrado y, éste, se lava con agua y diclorometano, y se seca, bajo la acción de presión reducida. A continuación, el residuo, se disuelve en acetonitrilo y, la solución, se añade a una solución 2 N de hidróxido sódico en agua, a una temperatura de 0 °C. El pH resultante, es de un valor

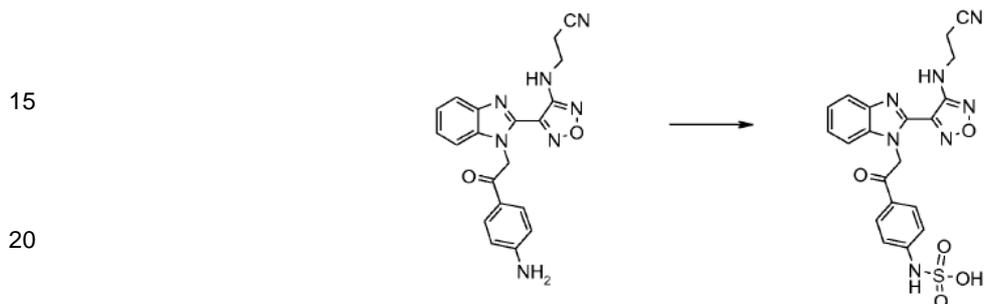
que se encuentra por encima de 11. La mezcla, se agita, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. El precipitado formado, se recolecta mediante filtrado, se lava con agua y acetonitrilo, y éste, se seca bajo la acción de presión reducida, para proporcionar 89 mg de, producto deseado.

MS (ESI+): 443,2 [M + H].

¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm: 8,00 - 7,97 (m, 3H), 7,91 - 7,83 (m, 2H), 7,49 - 7,38 (m, 3H), 7,11 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,32 (s, 2H), 3,69 (q, *J* = 6,5 Hz, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,95 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H).

Ejemplo 15 (Comparación)

10 Sal sódica del ácido [4-(2-{2-[4-(2-ciano-etilamino)-furazan-3-il]-benzoimidazol-1-il}-acetil)-fenil]-sulfámico



25 Se procede a añadir 50 µl (0,75 mmol) de ácido clorosulfónico, mediante procedimiento de goteo, a 603 ml (7,5 mmol) de piridina, procediendo a enfriar en un baño de hielo / etanol. Después de haber procedido a agitar la mezcla, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, se procede a añadir 116 mg (0,3 mmol) de 3-(4- {1-[2-(4-amino-fenil)-2-oxo-etil]-1H-benzoimidazol-2-il}-furazan-3-ilamino)-propionitrilo, disueltos en una pequeña cantidad de piridina y, la mezcla, se agita, a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche. A continuación, se procede a añadir una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico, hasta que se alcanza un valor pH de 10.

30 Subsiguientemente, la mezcla, se concentra, bajo la acción de presión reducida,. El residuo, se trata con agua y, el producto sólido (143 mg), se obtiene mediante centrifugación, seguido por un lavado con agua, y éste se seca, bajo la acción de presión reducida.

MS (ESI+): 468,1 [M + H].

¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm: 8,89 (s, 1H), 7,90 - 7,81 (m, 4H), 7,49 - 7,37 (m, 3H), 7,15 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,25 (s, 2H), 3,69 (q, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,95 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H).

Procedimientos para ensayar los compuestos de la invención

40 Determinación de la solubilidad cinética

Se procede a diluir los compuestos suministrados como soluciones stock 230 mM ó 10 mM, en 100 % DMS, a un valor de 1 : 4, en tampón acuoso, a una concentración de 0,5 mM y 0,25 mM, respectivamente, con un 2,5 % de DMSO residual. EL tampón de pH 6,5, consisten en 3-(N-morfolino)-2-hidroxiopropanosulfónico 0,05 M, (MOPSO), ajustado al valor pH objetivizado como diana, con NaOH. Se procede a preparar tampones a un valor pH de 5, y un valor pH de 3, a partir de concentrados comercialmente disponibles en el mercado (Titrisol®, Merck). Se procede, a continuación, a la incubación, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 6 horas, con una ligera agitación, seguido de un proceso de filtrado al vacío, a través de una placa de filtros múltiple, del tipo "MultiScreen DV plate" (membrana de PVDF, hidrofílica, Durapore, de 0,65 mm de tamaño de poro, Millipore). Los filtrados, se ajustan a un 20 % de acetonitrilo, y éstos se analizan, mediante espectroscopia de UV, para obtener el máximo de absorción, y la correspondiente longitud de onda. La concentración del compuesto en el filtrado, se calcula en base a la parte lineal de una curva estándar, mediante la utilización de 3 a 5 concentraciones conocidas de cada muestra, en tampón acuoso, suplementado con 20 % de acetonitrilo.

55 Todos los profármacos derivados de los aminoácidos, muestran una solubilidad acuosa mejorada, en comparación con el fármaco progenitor original. La solubilidad más alta, se obtiene a un pH de 3, para todos los profármacos. A unos valores de pH 5 y de pH 6,5, el profármaco de lisina, muestra la más alta solubilidad.

Ejemplo	pH	C eff (µM)
3-(4- {1-[2-(4-Amino-fenil)-2-oxoetil]-1H-benzoimidazol-2-il} - furazan-3-ilamino)-propionitrilo	6,5	< 10
	5,0	< 10
	3,0	< 10
Leu	6,5	20
Ejemplo 11	5,0	37
Comparación	3,0	189

Continuación tabla

Ejemplo	pH	C eff (µM)
Ala Ejemplo 2	6,5	91
	5,0	55
	3,0	> 200
71Gly Ejemplo 3	6,5	106
	5,0	71
	3,0	> 200
Lys Ejemplo 1	6,5	190
	5,0	> 200
	3,0	> 200

Estudios farmacocinéticos *in vivo*:

5 Los compuestos, se evalúan *in vivo*, después de la administración intravenosa, a ratones NMRI, mediante la utilización del procedimiento de exploración de la *Vena saphena*.

10 Se procede a administrar una dosis de 1 mg / kg del compuesto, i.v. como un bolo (5 ml / kg). Se extraen series de muestras de sangre (4 µl), después de la punción de la vena saphena, y éstos se recopilan en tubo capilar recubierto con heparina, procedentes de dos ratones al mismo momento de tiempo, a dosis previas, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 8 horas, y 24 horas después de la administración intravenosa.

15 Se procede a pesar las muestras de sangre y, la sangre, se extingue, en 300 µl de solución stop, consistente en acetonitrilo / agua (80 : 20), un patrón estándar interno.

20 Las concentraciones de sangre del compuesto (profármaco) y su fármaco progenitor de origen, se determina mediante la utilización de un análisis de LC – MS / MS, con un límite de cuantificación de 4 a 40 ng / ml.

Cálculo del área bajo la curva (AUC)

25 El cálculo de las concentraciones medias de plasma / sangre, se lleva a cabo mediante la utilización del un valor de BLQ (inferior al límite de cuantificación – [BLQ, del inglés, below limit of quantification] -), de cero, en caso necesario.

30 $AUC_{inf\ iv\ media}$ [ng* h/ml] El área bajo la curva de concentración de sangre – tiempo, para una aplicación media normalizada (1 mg / kg) iv, desde el tiempo cero, hasta el momento de tiempo del último muestreo, con una concentración por encima del límite de cuantificación.
La $AUC_{inf\ iv}$, se calcula **en concordancia con la norma lineal trapezoidal**.

35 En un estudio, se procede a tratar ratones, introvenosamente con profármacos en concordancia con la presente invención, seguido de la determinación de la concentración del fármaco en la sangre. A efectos comparativos, se ensayan, también, profármacos de amida similares, a base de aminoácidos naturales.

El valor de la AUC, se mide para la exposición total de los animales al fármaco.

40 Se encuentra el hecho consistente en que, los profármacos derivado de la lisina, de la glicina y de la alanina, proporcionan unos valores de AUC, por lo menos un 50 % mayores, de los productos progenitores originales, que los correspondientes a los profármacos comparativos, basados en los aminoácidos naturales más íntimamente relacionados, desde el punto de vista químico. Este remarcable incremento, en cuanto a lo referente a la exposición del fármaco progenitor original, después de la administración de los profármacos en concordancia con la presente invención, es bastante sorprendente e inesperado.

45

Aminoácido del profármaco	AUC del producto progenitor original 3-(4-{1-[2-(4-amino-fenil)-2-oxo-etil]- 1H-benzoimidazol-2-il]-furazan-3- ilamino)-propionitrilo [ng h/ml]
Lys (invención) Ejemplo 1	1090
Ala (invención) Ejemplo 2	1044
Gly (invención) Ejemplo 3	1000

Continuación tabla

Aminoácido del profármaco	AUC del producto progenitor original 3-(4-{1-[2-(4-amino-fenil)-2-oxo-etil]-1H-benzoimidazol-2-il}-furazan-3-ilamino)-propionitrilo [ng h/ml]
Trp (invención) Ejemplo 4	276
Phe (invención) Ejemplo 5	445
His (invención) Ejemplo 6	598
Asn (invención) Ejemplo 7	455
Gln (invención) Ejemplo 8	552
Arg (invención) Ejemplo 9	660
Ser (invención) Ejemplo 10	425
Leu (invención) Ejemplo 11	680

- 5 Después de la administración intravenosa del Ejemplo 14 y del Ejemplo 15, a los ratones, no se detectaron niveles significativos del fármaco progenitor original 3-(4-{1-[2-(4-amino-fenil)-2-oxo-etil]-1H-benzoimidazol-2-il}-furazan-3-ilamino)-propionitrilo

Estudios farmacocinéticos, en ratones xenoinjertados

10 Se procede a tratar ratones hembra CD-1 Nu / Nu, con la línea celular del carcinoma de colon humano SW480, bien ya sea con el "Fármaco progenitor de origen", a saber, el 3-(4-{1-[2-(4-amino-fenil)-2-oxo-etil]-1H-benzoimidazol-2-il}-furazan-3-ilamino)-propionitrilo, o bien ya fuere con el "Ejemplo 1", a saber, la sal de clorhidrato de la [4-(2-{[4-(2-ciano-etilamino)-furazan-3-il]-benzoimidazol-1-il}-acetil)-fenil]-amida del ácido S-2,6-diamino-hexanóico, cuando el tamaño del tumor, ha alcanzado un tamaño de 150 mm³ + / - 10 %. Los ratones (33 por compuesto), se tratan, i.v. (5 ml / kg), una vez a la semana, con 10 mg / g de "Fármaco progenitor original" (vehículo: 6,7 % NMP, 10 % Solutol HS15, 8,3 % Kolidon 12 en agua desmineralizada) o con 24,5 mg / kg de "Ejemplo 1" (vehículo: acetato sódico en solución salina, qs, pH 5), durante un transcurso de tiempo de 2 semanas. Debido a las pérdidas de peso corporal > 10 %, en algunos pocos animales, los volúmenes de aplicación, se reducen subsiguientemente, a un valor de 4 ml / kg, dando ello como resultado unas dosis de 8 mg / kg del "Fármaco progenitor original", y 19,6 mg / kg del "Ejemplo 1", durante un transcurso de tiempo adicional de 1 semana.

15 Después de la 4ª aplicación (4ª semana), se procede a sacrificar tres ratones / punto de muestreo procedentes del "Fármaco progenitor original", y "Ejemplo 1", antes de la administración, y 5 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 1,5 horas, 2 horas, 6 horas, y 24 horas post-administración. La sangre, se recoge mediante punción cardíaca, en tubos K₃EDTA, los cuales se guardan en hielo, hasta la centrifugación, a una temperatura de 4 °C. El plasma, se almacena a una temperatura de - 20 °C. En la necropsia, los tumores se extraen y éstos se pesan. Las muestras de plasma y de los tumores, se analizan, mediante LC – MS / MS. Los parámetros farmacocinéticos, se calculan mediante la utilización del sistema de software informático WinNoL, en 5.2. Todos los resultados para "Ejemplo 1", representan la base libre.

Resultados

20 Se demuestra la distribución de los tumores del "Fármaco progenitor original", administrado bien ya sea como tal, o bien ya sea en forma del "Ejemplo 1". Las concentraciones de los tumores, se detecta ya en el primer tiempo de muestreo, a los 5 minutos de post-administración. El factor de relación tumor / plasma, es el correspondiente a aproximadamente un valor de 1. No hay acumulación en tumores, cuando la concentración en tumores, es análoga a la concentración en plasma. No obstante, después de la administración del "Ejemplo 1", la exposición de los tumores del "Fármaco progenitor original", y el "Ejemplo 1", es casi dos veces más prologada (Vida media T_{1/2} de 8,3 horas y de 9,6 horas), en comparación con la exposición, después de la administración del fármaco (T_{1/2} de 5,4 horas).

25 Parámetros farmacocinéticos del "Fármaco progenitor original", en el plasma y en el tejido tumoral, después de la administración i.v. de 8 mg / g de "Fármaco progenitor original", a ratones xenoinjertados.

	Plasma	Tumores
C _{max} (ng / ml)	11000	3210
AUC _{last} (ng. h / ml)	44800	45500
T _{1/2} (h)	3,2	5,4

30 Parámetros farmacocinéticos del "Fármaco progenitor original", en el plasma y en el tejido tumoral, después de la administración i.v. de 19,6 mg / kg del "Ejemplo 1", a ratones xenoinjertados.

	Plasma	Tumores
C _{max} (ng / ml)	9290	5680
AUC _{last} (ng. h / ml)	47400	56300
T _{1/2} (h)	6,8	8,3

Parámetros farmacocinéticos del “Ejemplo 1”, en el plasma y en el tejido tumoral, después de la administración i.v. de 19,6 mg / g de “Ejemplo 1”, a ratones xenoinjertados.

	Plasma	Tumores
C _{max} (ng / ml)	81900	6010
AUC _{last} (ng. h / ml)	21100	29300
T _{1/2} (h)	5,5	9,6

5

Estudios de eficacia in vivo

Se utilizaron ratones que portaban xenoinjertos colorrectales SW480, con objeto de someter a tests de ensayo y comparar la eficacia antitumoral y la tolerancia de la aplicación intravenosa (i.v.) del profármaco en concordancia con el Ejemplo 1 (sal de clorhidrato de la [4-(2-{2-[4-(2-ciano-etilamino)-furazan-3-il]-benzoimidazol-1-il]-acetil)-fenil]-amida del ácido S-2,6-diamino-hexanoico) y del correspondiente fármaco progenitor original (3-(4-{1-[2-(4-amino-fenil)-2-oxo-etil]-1H-benzoimidazol-2-il]-furazan-3-ilamino)-propionitrilo), al nivel de dosificación máxima tolerada (MTD – [del inglés, maximum tolerated dose level] -). Previamente a al experimento de eficacia, se procede a llevar a cabo un determinación de la MTD de cada compuesto administrado una vez por semana, en ratones de la misma raza, desnudos, que no portaban el tumor. La administración de 24,5 mg / kg de profármaco, a razón de 10 mg / de fármaco progenitor original, proporcionado como un bolo i.v., una vez a la semana, tiene como resultado unas pérdidas de peso corporal > 10 %, en algunos pocos animales, en ambos grupos. Las MTDs, en los ratones que portan los tumores, se determinan, así, de este modo, como siendo de un 15 % - 20 %, inferiores, dando como resultado unas dosis de 21 mg / kg de profármaco y de 8 mg / kg de fármaco progenitor original. Se inyectan células de carcinoma colorrectal humano (SW480), de forma subcutánea (4 x 10⁶ células), en la espalda de los ratones arrítmicos desnudos. Los volúmenes de los tumores, se determinan a partir de mediciones realizadas con un calibrador del tipo “pié de rey”, correspondientes a la longitud del tumor (L) y la anchura de éste (I), en concordancia con la fórmula $(L \times I^2) / 2$. Se deja que los tumores se expandan a un volumen de 200 mm³ ($\pm 10\%$), antes del inicio del tratamiento. El profármaco y el fármaco progenitor original, se administran i.v., durante un transcurso de tiempo de 24 días, una vez por semana, a razón de 21 mg / kg y de 8 mg / kg, respectivamente, o tres veces por semana, (d 1 / 4 / 7), a razón de 7,1 mg / kg y de 2,7 mg / kg, respectivamente (ambos programas, representan la misma dosis semanal total). Los volúmenes de los tumores, y el peso corporal, se controlan diariamente.

Mediante la utilización de la programación correspondiente a una dosificación de una vez a la semana (véase la figura 1), el profármaco, proporciona un factor de relación T / C, final (factor de relación del volumen de los tumores, en el grupo en tratamiento, con respecto al grupo de control) en el día 24, de un porcentaje del 34 % (p < 0,001 vs controles), en comparación con un porcentaje del 45 % para el profármaco progenitor original (P < 0,001 vs controles). Mediante la utilización de una programación correspondiente a dosificaciones de una vez a la semana (véase la figura 2), el profármaco, proporciona un factor de relación T / C, final (en el día 24, de un porcentaje del 264 % (p < 0,001 vs control), en comparación con un porcentaje del 54 % para el profármaco progenitor original (P < 0,002 vs control). Los cambios observados en el peso corporal, fueron menores en todos los grupos de tratamiento. No obstante, un animal, en el grupo de profármaco progenitor (con un tratamiento de tres veces al día), murió en el día 10.

La administración de profármacos correspondiente a una programación de tres días por semana, proporciona un eficacia significativamente mayor, en el modelo de cáncer xenoinjertado en el ratón, que la correspondiente a la administración del fármaco progenitor original (p < 0,05).

La figura 1, proporciona una representación gráfica de los cambios en un el volumen medio tumoral, durante el transcurso de tiempo del tratamiento, cuando se utiliza la programación de administración, en donde, el profármaco y el fármaco progenitor original, se proporcionan una vez por semana, durante un transcurso de tiempo de 24 días, a dosis correspondientes a 21 mg / kg y 8 mg / kg, respectivamente, con los apropiados controles de vehículos (5 ml / kg), administrados con la misma programación. Los puntos de datos, representan valores + / - SEM (n = 7,8 animales, cada anima, se injertó con un tumor).

La figura 2, proporciona una representación gráfica de los cambios en el volumen medio de los tumores, durante el transcurso de tiempo del tratamiento, cuando se utiliza la programación de administración, en donde, el profármaco y el fármaco progenitor original, se proporcionan a razón de tres veces por semana (d 1 / 4 / 7), durante un transcurso de tiempo de 24 días, a dosis correspondientes a 7,1 mg / kg y 2,7 mg / kg, respectivamente, con los apropiados controles de vehículos (5 ml / kg), administrados con la misma programación. Los puntos de datos, representan valores + / - SEM (n = 7,8 animales, cada anima, se injertó con un tumor).

Comparación de la conversión del profármaco – fármaco de los productos en concordancia con el Ejemplo 12 (presente invención), y el profármaco en concordancia con el Ejemplo 13 (comparación) en sangre entera

5 Procedimiento

Se procede a inyectar 5 µl de una solución de 1 mg / ml de DMSO del analito (profármaco) a 495 µl de sangre de rata, heparinizada, fresca, a un temperatura de 37 °C. Después de unos transcurros de tiempo correspondientes a t = 0,5, 15, 30, 60 y 120 minutos, se toma una muestra de sangre y se precipita. A dicho efecto, después, se procede a añadir, a 50 µl de sangre o de sangre inyectada, 150 µl de acetonitrilo, que contienen un patrón estándar. Las muestras, se centrifugan y, 20 µl del sobrenadante, se inyectan en el sistema de HPLC, para la determinación de la concentración del compuesto (profármaco y producto progenitor original), mediante análisis de LC – MS / MS. Para la calibración, se procede a preparar una curva estándar, con un rango de concentración del compuesto, correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde los 10 ng / ml hasta los 10000 ng / ml, en sangre de rata con heparina, fresca. A dicho efecto, luego, las sangre, se somete a inyectado (2 µl de solución de DMSO, en 198 µl de sangre de rata fresca), y ésta se precipita, como los ejemplos no conocidos.

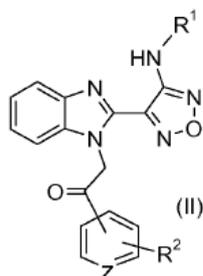
Resultados

20 El profármaco 2-amino-N-(4-{2-[2-(4-amino-furazan-3-il)-benzoimidazol-1-il]-acetil}-fenil)-acetamida en concordancia con la presente invención (Ejemplo 12), se convierte completamente en su fármaco progenitor original 2-[2-(4-amino-furazan-3-il)-benzoimidazol-1-il]-1-(4-amino-fenil)-etanona, en la sangre de la rata, después de un transcurso de tiempo de 12 minutos, mientras que, la conversión del regioisómero del citado profármaco, 2-amino-N-(4-{1-[2-(4-amino-fenil)-2-oxo-etil]-1H-benzoimidazol-2-il}-furazan-3-il)-acetamida (Ejemplo 13), es remarcablemente inferior (aproximadamente un 74 %, después de un transcurso de tiempo de 120 minutos).

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de la fórmula (II)

5



10

15

en donde,

20



representa

25

un residuo de benceno, divalente, el cual se encuentra insustituido o sustituido por uno o dos sustituyentes adicionales, seleccionados, de una forma independiente, de entre alquilo inferior, halo-alquilo inferior, hidroxi-alquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, aciloxi-alquilo inferior, fenilo, hidroxi, alcoxi inferior, hidroxi-alcoxi inferior, alcoxi inferior-alcoxi inferior, fenil-alcoxi inferior, alquilcarboniloxi inferior, amino, monoalquilamino, dialquilamino, alcoxycarbonil-amino, alcoxycarbonilamino inferior, alquilcarboniloxi inferior, amino, mono(alquilo inferior)amino, di(alquilo inferior)amino, mono(alqueno inferior)amino, di(alqueno inferior)amino, alcoxi carbonilamino inferior, alquilcarbonilamino inferior, amino sustituido, en donde, los dos sustituyentes sobre el nitrógeno, forman, conjuntamente, el nitrógeno, heterociclilo, alquilcarbonilo inferior, carboxi, alcoxycarbonilo inferior, ciano, halógeno y nitro; o en donde, dos sustituyentes contiguos, pueden ser metilendioxi, ó

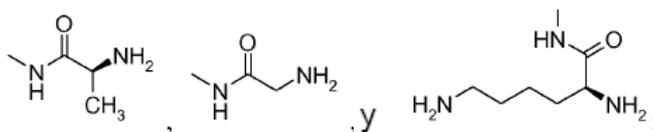
30

35

un residuo de piridina divalente (Z = N), el cual se encuentra insustituido o sustituido adicionalmente con alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxi inferior-alcoxi inferior, amino, opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo inferior, alqueno inferior y alquilcarbonilo, halo-alquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, ó halógeno;

R¹, representa hidrógeno, alquilcarbonilo inferior, hidroxi-alquilo inferior, ó ciano-alquilo inferior; y R², representa un grupo seleccionado de entre:

40



45

o sales de éste, farmacéuticamente aceptables, en donde, el prefijo "inferior", denota un radical lineal o ramificado, el cual tiene de 1 a 7 átomos de carbono.

50

2.- Un compuesto de la fórmula (II), en concordancia con la reivindicación 1, la cual no es una sal.

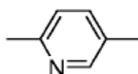
3.- Un compuesto, según la reivindicación 1 ó 2, en donde,

55



representa 1,4-fenileno ó un grupo de la fórmula

60



65

4.- Un compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde, R^1 , representa hidrógeno ó ciano-alkilo inferior.

5.- Un compuesto, según la reivindicación 1, el cual se selecciona de entre los compuestos de las fórmulas

5

10

15

20

25

30

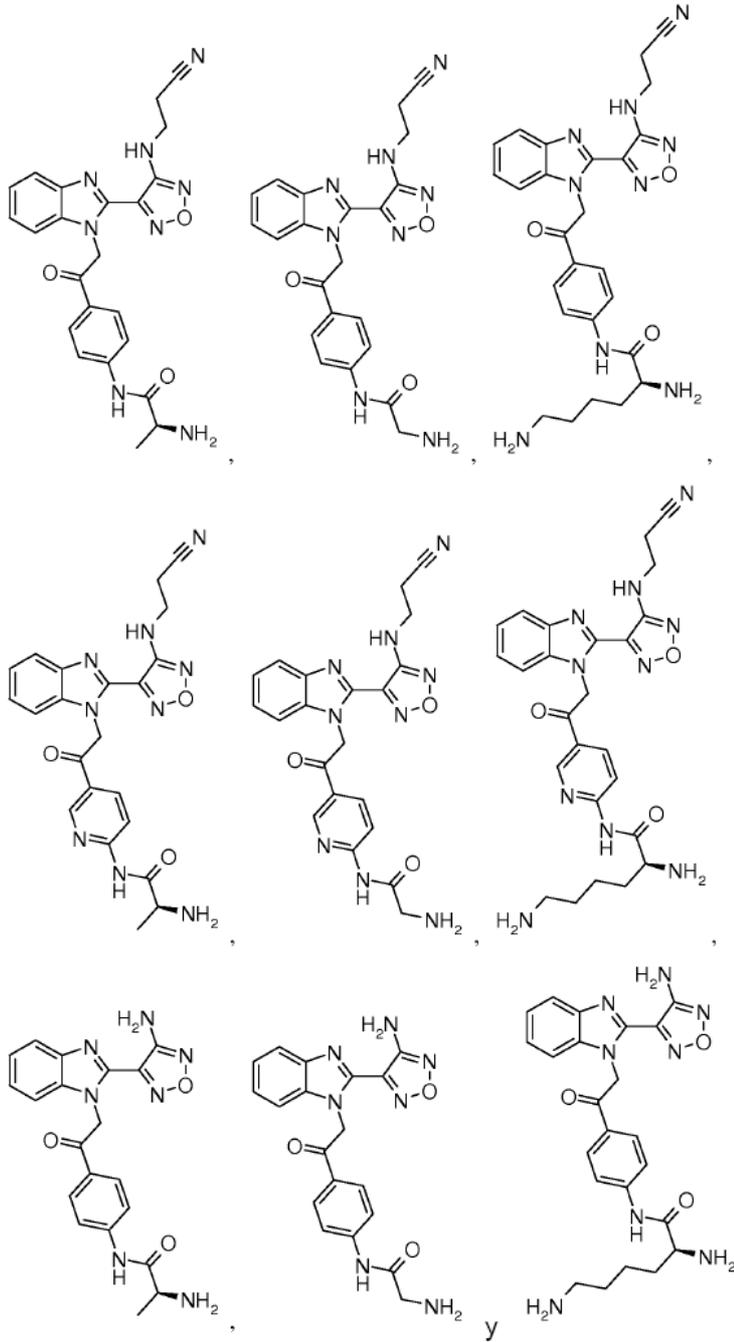
35

40

45

50

55



6.- Un compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde, R^1 , es cianoetilo.

60

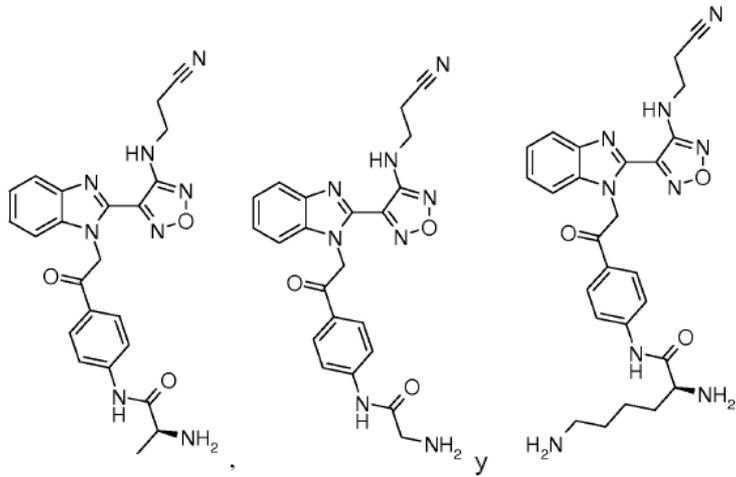
7.- Un compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 5 ó 6, seleccionado de entre los compuestos de las fórmulas

65

5

10

15



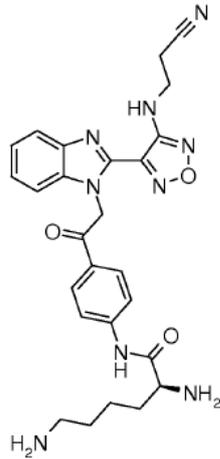
20

8.- El compuesto, según la reivindicación 2, el cual tiene la fórmula

25

30

35



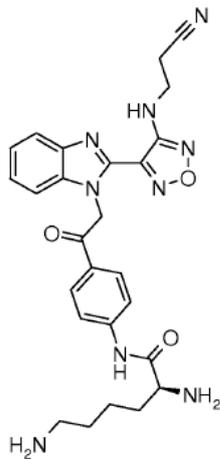
40

9.- El compuesto, según la reivindicación 1, el cual es una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula

45

50

55



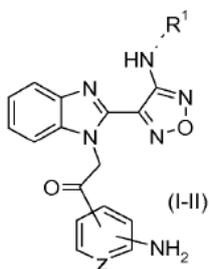
60

10.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (II), según se reivindica en una cualquier de las reivindicaciones 1 a 9, el cual comprende las etapas en donde:

65

(1) un compuesto de la fórmula (I – II)

5



10

en donde,
R¹ y el grupo

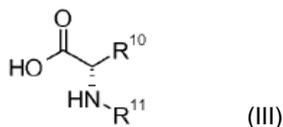
15



20

son como en la fórmula (II), ó tal tipo de compuesto, el cual comprende grupos funcionales en una forma protegida, o una sal de éste, se acila con un grupo amino de la fórmula (III)

25



30

en donde,
R¹⁰, se selecciona de entre hidrógeno (Gly), metilo (Ala), y aminobutilo protegido (Lys), y R¹¹, es un grupo amino protector apropiado, y

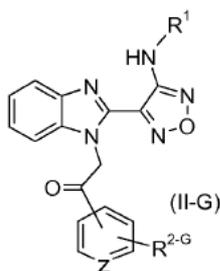
35

(2) cualesquiera grupos protectores del compuesto resultante, se retiran, con objeto de obtener un compuesto de la fórmula (II), o una sal de éste y, en el caso en el que así se desee,

40

11.- Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula (II – G):

45



50

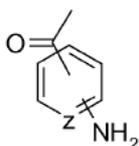
o una sal de éste,

55

el cual comprende las etapas de:

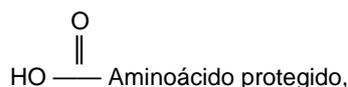
(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

60



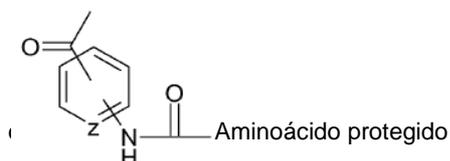
65

con un derivado de alfaaminoácido de la fórmula:



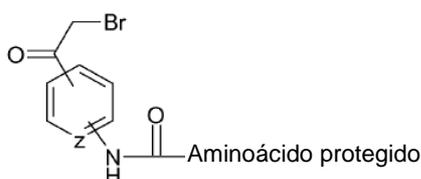
5 en presencia de un agente activante y, de una forma opcional, en presencia de bases, catalizadores y co-reactivos apropiados, para proporcionar un compuesto de la fórmula:

10



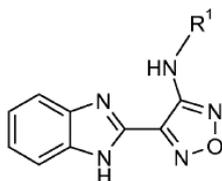
15 (b) hacer reaccionar el producto de la etapa (a), con un agente de bromación, para proporcionar el compuesto de bromo de la fórmula:

20



(c) hacer reaccionar el citado compuesto de bromo obtenido en la etapa (b), con un compuesto de la fórmula:

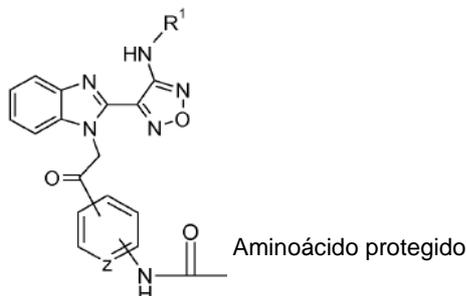
25



30

para proporcionar el compuesto de la fórmula

35



40

45 (d) eliminar cualesquiera grupos de protección los cuales se encuentren presentes, procedentes del grupo "Aminoácido protegido", para proporcionar el compuesto de la fórmula (II - G) y, de una forma opcional;

(e) convertir el citado compuesto de la fórmula (II - G), en una sal de éste, en cuyas fórmulas, R¹, representa hidrógeno, alquilcarbonilo inferior, hidroxil-alquilo inferior, o ciano-alquilo inferior, y

50



55 representa un residuo benceno divalente, el cual se encuentra insustituido o sustituido por uno dos sustituyentes seleccionados, de una forma independiente, de entre alquilo inferior, halo-alquilo inferior, hidroxil-alquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, aciloxi-alquilo inferior, fenilo, hidroxil, alcoxi inferior, hidroxil-alcoxi inferior, alcoxi inferior-alcoxi inferior, fenil-alcoxi inferior, alquilcarboniloxi inferior, amino,

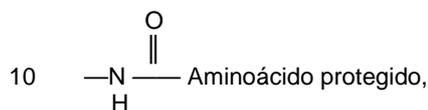
60

mono(alquilo inferior)amino, di(alquilo inferior)amino, mono(alqueno inferior)amino, di(alqueno inferior)amino, alcoxycarbonilamino inferior, alquilcarbonilamino inferior, amino sustituido, en donde, los dos sustituyentes sobre el nitrógeno, forman, conjuntamente con el nitrógeno, heterociclilo, alquilcarbonilo inferior, carboxil, alcoxycarbonilo inferior, ciano, halógeno y nitro; o en donde, dos sustituyentes contiguos, pueden ser metilendioxi, ó

65 un residuo de piridina divalente (Z = N), el cual se encuentra insustituido o sustituido adicionalmente con alquilo

inferior, alcoxi inferior, alcoxi inferior-alcoxi inferior, amino, opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo inferior, alqueno inferior y alquilcarbonilo, halo-alquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, ó halógeno;

5
R^{2G}, es un grupo de la fórmula



“Aminoácido”, representa un residuo derivado de la glicina, la alanina o la lisina, mediante la eliminación del grupo carboxilo, del átomo de alfa-carbono, y

15 “Aminoácido protegido”, significa el mismo aminoácido que el “Aminoácido”, grupos amino primarios, y, en caso requerido, también, otros grupos funcionales del citado aminoácido, sin embargo, encontrándose protegido por un grupo protector, significando, el grupo protector, un radical, lineal o ramificado, el cual tiene de 1 a 7 átomos de carbono.

20 12.- Un procedimiento, según la reivindicación 11, en donde, “Aminoácido”, representa lisina.

13.- Un procedimiento, según la reivindicación 11, para la fabricación de compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

25 14.- Un compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso como un medicamento.

15.- Un compuesto, para su uso en concordancia con la reivindicación 14, para el tratamiento de una enfermedad neoplásica, una enfermedad autoinmune, una patología relacionada con trasplantes y / o una enfermedad degenerativa.

30 16.- Un compuesto, para su uso según la reivindicación 14 ó 15, para el tratamiento de una enfermedad neoplásica sólida.

35 17.- Una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la fórmula (II), o una sal de éste, farmacéuticamente aceptable, según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, y portador farmacéuticamente aceptable e inerte.

40 18.- Una composición farmacéutica, según la reivindicación 17, la cual es una solución acuosa.

19.- Una composición farmacéutica, según la reivindicación 17, la cual es soluble en un portador acuoso.

20.- Una composición, según la reivindicación 17, la cual se encuentra adaptada como una composición para la administración parenteral.

45 21.- El uso de un compuesto de la fórmula (II), según una cualquiera de las fórmulas 1 a 9, o una sal de éste, farmacéuticamente aceptable, para la preparación de una composición farmacéutica, para el tratamiento de una enfermedad neoplásica, una enfermedad autoinmune, una patología relacionada con trasplantes y / o una enfermedad degenerativa, de una forma particular, para el tratamiento de una enfermedad neoplásica sólida.

50

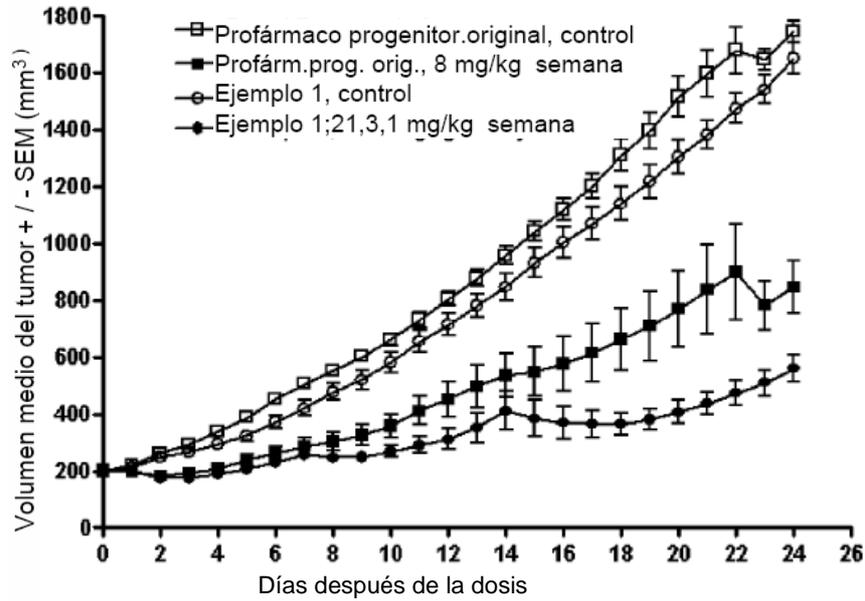


Figura 1: Actividad antitumoral del profármaco del Ejemplo 1, versus su fármaco progenitor original en xenoinjertos de cáncer colorrectal SW480, después de aplicaciones intravenosas, a razón de una vez por semana

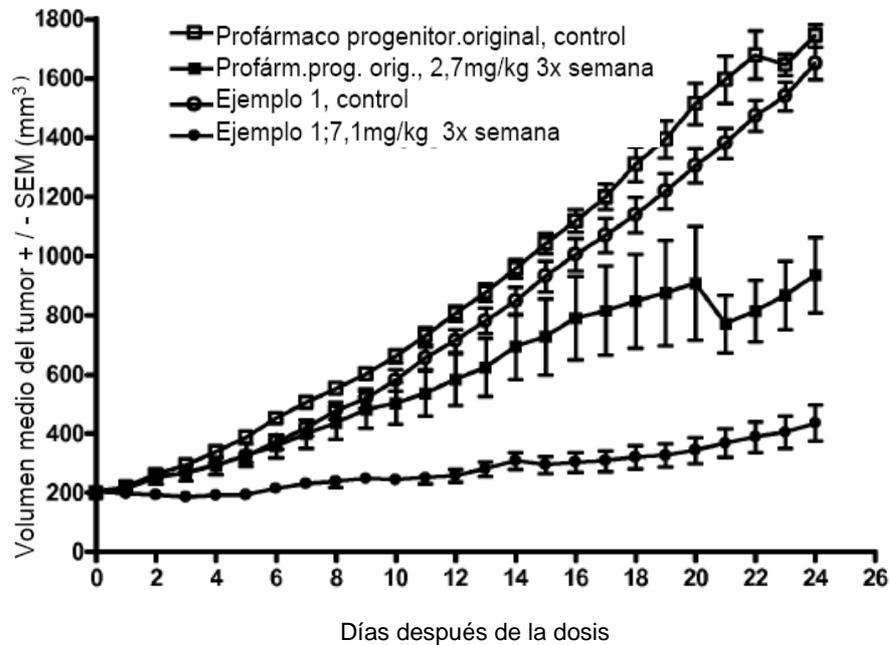


Figura 2: Actividad antitumoral del profármaco del Ejemplo 1, versus su fármaco progenitor original en xenoinjertos de cáncer colorrectal SW480, después de aplicaciones intravenosas, a razón de tres veces por semana.