

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 606 637**

51 Int. Cl.:

**C07D 491/048** (2006.01)

**A61K 31/4355** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61P 19/02** (2006.01)

**A61P 17/06** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

**A61P 27/06** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.01.2013 PCT/EP2013/000006**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.08.2013 WO13117285**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.01.2013 E 13700192 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.09.2016 EP 2812337**

54 Título: **Derivados de furo [3,2- b]piridina como inhibidores de TBK1 e IKK**

30 Prioridad:

**09.02.2012 EP 12000842**

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

**24.03.2017**

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)  
Frankfurter Strasse 250  
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**EGGENWEILER, HANS-MICHAEL;  
HOELZEMANN, GUENTER y  
DORSCH, DIETER**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 606 637 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

Derivados de furo [3,2- b]piridina como inhibidores de TBK1 e IKK

Antecedentes de la invención

- 5 La invención tenía el objeto de encontrar compuestos novedosos que tuvieran propiedades valiosas, en particular aquellos que pueden usarse para la preparación de medicamentos. La presente invención se refiere a compuestos de piridina que son capaces de inhibir una o más cinasas. Los compuestos encuentran aplicaciones en el tratamiento de una variedad de trastornos que incluyen cáncer, choque séptico, glaucoma primario de ángulo abierto (POAG), hiperplasia, artritis reumatoide, psoriasis, aterosclerosis, retinopatía, osteoartritis, endometriosis, inflamación crónica y/o enfermedades neurodegenerativas tal como la enfermedad de Alzheimer.
- 10 La presente invención se refiere a compuestos y a los compuestos para uso en la inhibición, regulación y/o modulación de la transducción de señal por cinasas, en particular las tirosina cinasas receptoras; y también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, y al uso de los compuestos para el tratamiento de las enfermedades inducidas por cinasas.
- 15 Debido a que las proteína-cinasas regulan casi cada proceso celular, lo que incluye el metabolismo, la proliferación de las células, la diferenciación de las células y la supervivencia de las células son blancos atractivos para una intervención terapéutica para diversos estados patológicos. Por ejemplo, el control del ciclo de las células y la angiogénesis, en los que las proteína-cinasas desempeñan un rol esencial, son procesos celulares asociados con numerosas condiciones patológicas tales como, pero no limitadas a, el cáncer, las enfermedades inflamatorias, la angiogénesis anormal y las enfermedades relacionados con la misma, la aterosclerosis, la degeneración macular, diabetes, obesidad y dolor.
- 20 En particular, la presente invención se refiere a compuestos, y a compuestos para usarse donde la inhibición, regulación y/o modulación de transducción de señal por parte de TBK1 e IKKε desempeñan un papel.
- 25 Uno de los mecanismos principales por los cuales se efectúa la regulación celular, es por medio de la transducción de las señales extracelulares a través de la membrana que, a su vez, modulan las vías bioquímicas dentro de la célula. La fosforilación de las proteínas representa un rumbo por el cual se propagan las señales intracelulares de molécula a molécula, lo cual da lugar finalmente a una respuesta celular. Estas cascadas de transducción de señal están muy reguladas y con frecuencia se solapan, tal como es evidente de la existencia de muchas proteínas-cinasas como también fosfatasa. La fosforilación de las proteínas ocurre de manera predominante en los residuos de serina, treonina o tirosina y, por lo tanto, las proteínas-cinasas han sido clasificadas por su especificidad de sitio de fosforilación, es decir serina/treonina cinasas y tirosina cinasas. Puesto que la fosforilación es un proceso ubicuo dentro de las células y puesto que los fenotipos celulares son influenciados en gran medida por la actividad de estas vías, en la actualidad se cree que una cantidad de estados patológicos y/o enfermedades pueden atribuirse a una activación aberrante o a mutaciones funcionales en los componentes moleculares de cascadas de cinasas. Por consiguiente, se ha dedicado una atención considerable a la caracterización de estas proteínas y compuestos que son capaces de modular su actividad (para una reseña véase: Weinstein-Oppenheimer et al. *Pharma. & Therap.*, 2000, 88, 229-279).
- 30 IKKε y TBK1 son serina/treonina cinasas que son muy homólogas entre sí y con otras IκB cinasas. Las dos cinasas desempeñan un papel integral en el sistema inmune innato. Los virus de ADN bicatenario son reconocidos por los receptores 3 y 4 de tipo Toll y las ARN helicasas RIG-I y MDA-5 y dan lugar a la activación de la cascada de señalización de TRIF-TBK1/IKKε-IRF3, que da lugar a una respuesta de interferón de tipo I.
- 35 En 2007, Boehm et al. describieron IKKε como un novedoso oncogén de cáncer de mama [J.S. Boehm et al., *Cell* 129, 1065-1079,2007]. Se investigaron 354 cinasas con respecto a su habilidad de recapitular el fenotipo que transforma Ras conjuntamente con una forma activada de la MAPK cinasa Mek. IKKε fue identificada aquí como un oncogén cooperativo. Además, los autores pudieron mostrar que IKKε se amplifica y se sobreexpresa en numerosas líneas celulares de cáncer de mama y muestras tumorales. La reducción en la expresión génica por medio de interferencia de ARN en células de cáncer de mama induce apoptosis y afecta la proliferación de las mismas. Eddy et al. obtuvieron hallazgos similares en 2005, lo cual subraya la importancia de IKKε en enfermedades de cáncer de mama [S. F. Eddy et al., *Cancer Res.* 2005; 65 (24),11375-11383].
- 40 Se informó acerca de un efecto protumorigénico de TBK1 por primera vez en 2006. En un cribado de una biblioteca génica que comprende 251.000 ADNc, Korherr et al. identificaron precisamente tres genes, TRIF, TBK1 y IRF3, que se involucran normalmente en la defensa inmune innata como factores proangiogénicos [C.Korherr et al., *PNAS*, 103, 4240-4245,2006]. En 2006, Chien et al. [Y.Chien et al., *Cell* 127, 157-170,2006] publicaron que sólo pueden transformarse células TBK1-/- hasta cierto punto usando Ras oncogénico, lo cual sugiere una participación de TBK1 en la transformación mediada por Ras. Por otra parte, fueron capaces de mostrar que una anulación mediada por ARNi de TBK1 dispara la apoptosis en células de MCF-7 y Panc-1. Barbie et al. publicaron recientemente que TBK1 es de importancia esencial en numerosas líneas celulares de cáncer con K-Ras mutada, lo cual sugiere que la
- 45
- 50
- 55

intervención de TBK1 podría ser de importancia terapéutica en tumores correspondientes [D.A.Barbie et al., Nature Letters 1-5; 2009].

5 Las enfermedades causadas por las proteína-quinasas se caracterizan por una actividad anómala o hiperactividad de tales proteína-quinasas. La actividad anómala se refiere a: (1) la expresión en células que no expresan usualmente estas proteína-quinasas; (2) expresión incrementada de quinasas, que da como resultado una proliferación celular no deseada, como cáncer; (3) mayor actividad de quinasas, que da como resultado una proliferación celular no deseada, tal como cáncer; y/o una hiperactividad de las correspondientes proteína-quinasas. La hiperactividad se refiere ya sea a la amplificación del gen que codifica una determinada proteína-quinasa o a la generación de un nivel de actividad que se puede correlacionar con una enfermedad de proliferación celular (es decir, la gravedad de uno o varios síntomas de la enfermedad de proliferación celular aumenta con mayor nivel de quinasa). La biodisponibilidad de una proteína-quinasa también puede verse influenciada por la presencia o la ausencia de un conjunto de proteínas de enlace de esta quinasa.

15 IKK $\epsilon$  y TBK1 son Ser/Thr quinasas, altamente homólogas, involucradas de modo crítico en la respuesta inmune innata por inducción de interferones de tipo 1 y otras citocinas. Estas quinasas son estimuladas en respuesta a una infección viral/bacteriana. La respuesta inmune a una infección viral y bacteriana incluye la unión de antígenos tales como lipopolisacárido bacteriano (LPS), RNS bicatenario viral (ARNbc) con receptores de tipo Toll, luego la activación subsiguiente de la vía de TBK1. TBK1 y IKK $\epsilon$  activadas fosforilan IRF3 e IRF7, lo cual dispara la dimerización y la translocación nuclear de aquellos factores de transcripción regulatoria de interferón, por lo cual en últimas se inducen cascadas de señalización que conducen a la producción de IFN.

20 Recientemente, IKK $\epsilon$  y TBK1 también han sido implicadas en cáncer. Se ha mostrado que la IKK $\epsilon$  coopera con la MEK activada para transformar células humanas. Adicionalmente, la IKK $\epsilon$  se amplifica/sobreexpresa frecuentemente en líneas celulares de cáncer de mama y en tumores derivados de pacientes. TBK1 se induce en condiciones hipóxicas y se expresa a niveles significativos en muchos tumores sólidos.

25 Por otra parte, se requiere TBK1 para soportar la transformación de Ras oncogénicas, y la actividad de TBK1 quinasa se eleva en células transformadas y se requiere para su supervivencia en cultivo. De manera similar se ha encontrado que la señalización de TBK1 y NF- $\kappa$ B es esencial en tumores mutantes de KRAS. Han identificado TBK1 como una pareja sintética letal de KRAS oncogénica.

Literatura:

Y.-H.Ou et al., Molecular Cell 41, 458-470, 2011;

30 D.A. Barbie et al., Nature, 1-5, 2009.

Por consiguiente, los compuestos de acuerdo con la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se administran para el tratamiento de cáncer, lo cual incluye carcinomas sólidos tales como, por ejemplo, carcinomas (por ejemplo de los pulmones, páncreas, tiroides, vejiga o colon), enfermedades mieloides (por ejemplo leucemia mieloide) o adenomas (por ejemplo adenomas de colon vellosos).

35 Por otra parte, los tumores incluyen leucemia monocítica, carcinoma de cerebro, urogenital, del sistema linfático, del estómago, de la laringe y de pulmón, lo cual incluye adenocarcinoma de pulmón y carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma pancreático y/o de mama.

Los compuestos son adecuados además para el tratamiento de inmunodeficiencia inducida por VIH-1 (Virus de Inmunodeficiencia Humana de tipo 1).

40 Las enfermedades hiperproliferativas de tipo cáncer han de considerarse como cáncer de cerebro, cáncer de pulmón, cáncer epitelial escamoso, cáncer de vejiga, cáncer de estómago, cáncer pancreático, cáncer de hígado, cáncer renal, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de cabeza, cáncer de cuello, cáncer esofágico, cáncer ginecológico, cáncer de tiroides, linfomas, leucemia crónica y leucemia aguda. En particular, el crecimiento celular de tipo cáncer es una enfermedad que representa un objetivo de la presente invención. Por lo tanto, la presente invención se refiere a compuestos de acuerdo con la invención como medicamentos y/o ingredientes activos de medicamento en el tratamiento y/o profilaxis de dichas enfermedades y al uso de compuestos de acuerdo con la invención para la preparación de un fármaco para el tratamiento y/o profilaxis de dichas enfermedades.

50 Puede mostrarse que los compuestos de acuerdo con la invención tienen una acción antiproliferativa, por ejemplo para inhibir el crecimiento tumoral, para reducir la inflamación asociada con una enfermedad linfoproliferativa, para inhibir el rechazo a trasplante o el daño neurológico debido a reparación tisular, etcétera. Los presentes compuestos son adecuados para propósitos profilácticos o terapéuticos. Tal como se usen la presente, el término "tratamiento" se usa para referirse tanto a la prevención de enfermedades como al tratamiento de condiciones preexistentes. La prevención de proliferación/vitalidad se logra mediante administración de los compuestos de acuerdo con la invención antes del desarrollo de la enfermedad manifiesta, por ejemplo para prevenir crecimiento tumoral. De

manera alternativa, los compuestos se usan para el tratamiento de enfermedades en desarrollo estabilizando o mejorando los síntomas clínicos del paciente.

5 El hospedero o paciente puede pertenecer a cualquier especie mamífera, por ejemplo una especie de primates, particularmente humanos; roedores, que incluyen ratones, ratas y hámsteres; conejos; equinos, bovinos, caninos, felinos, etc. Los modelos animales son de interés para investigaciones experimentales que proporcionan un modelo para el tratamiento de una enfermedad humana.

10 La susceptibilidad de una célula particular al tratamiento con los compuestos de acuerdo con la invención puede determinarse mediante ensayos in vitro. De manera típica, un cultivo de las células se incuba con un compuesto de acuerdo con la invención a diversas concentraciones durante un período de tiempo que es suficiente para permitir que los agentes activos induzcan muerte celular o inhiban proliferación celular, vitalidad o migración de las células, usualmente entre aproximadamente una hora y una semana. Los ensayos in vitro pueden realizarse utilizando células cultivadas a partir de una muestra de biopsia. La cantidad de células que permanecen después del tratamiento se determinan luego. La dosis varía dependiendo del compuesto específico usado, la enfermedad específica, el estado del paciente, etcétera. Una dosis terapéutica normalmente es suficiente para reducir de modo considerable la población de células no deseadas en el tejido diana, mientras que se mantiene la viabilidad del paciente. El tratamiento continúa generalmente hasta que haya ocurrido una reducción considerable, por ejemplo al menos aproximadamente 50% de reducción en la carga celular y puede continuarse hasta que esencialmente no se detecten más células no deseadas en el cuerpo.

20 Existen muchas enfermedades asociadas con la des-regulación de la proliferación celular de la muerte celular (apoptosis). Las condiciones de interés incluyen, pero no se limitan a, las siguientes. Los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento de diversas condiciones donde hay proliferación y/o migración de células de la musculatura lisa y/o células inflamatorias en la capa íntima de un vaso, lo cual da lugar a flujo sanguíneo restringido a través de ese vaso, por ejemplo en el caso de lesiones oclusivas neointimales. Las enfermedades vasculares oclusivas por injerto que son de interés incluyen aterosclerosis, enfermedad vascular coronaria después de injerto, estenosis por injerto de vena, restenosis protésica perianastomática, restenosis después de angioplastia o colocación del cánula, y similares.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse para lograr efectos adictivos o sinérgicos en determinadas quimioterapias y radioterapias de cáncer existentes y/o para restaurar la eficacia de determinadas quimioterapias y radioterapias de cáncer existentes.

30 El término "método" se refiere a maneras, medios, técnicas y procedimientos para llevar a cabo una tarea dada que incluyen, pero no se limitan a aquellas maneras, medios, técnicas y procedimientos, ya sean conocidos o fácilmente desarrollados, a partir de maneras, medios, técnicas y procedimientos conocidos, por expertos en los ámbitos químicos, farmacéuticos, biológicos bioquímicos y médicos.

35 El término "administrar", tal como se usa en la presente se refiere a un método para juntar un compuesto de la presente invención con una cinasa diana de tal manera que el compuesto pueda afectar la actividad enzimática de la cinasa, ya sea directamente, es decir interactuando con la cinasa misma, o indirectamente, es decir interactuando con otra molécula de la cual depende la actividad catalítica de la cinasa. Tal como se usa en la presente, la administración puede llevarse a cabo in vitro, es decir en un tubo de ensayo, o in vivo, es decir en células o tejidos de un organismo viviente.

40 En la presente, el término "tratar" incluye anular, sustancialmente inhibir, lentificar o invertir el progreso de una enfermedad o trastorno, sustancialmente mejorando los síntomas clínicos de una enfermedad o trastorno, o previniendo sustancialmente la aparición de síntomas clínicos de una enfermedad o trastorno.

En la presente, el término "evitar" se refiere a un método para proteger un organismo de la adquisición de un trastorno o enfermedad en primer lugar.

45 Para cualquier compuesto utilizado en esta invención, una cantidad terapéuticamente efectiva, también denominada en la presente dosis terapéuticamente efectiva, puede estimarse inicialmente a partir de ensayos de cultivo celular. Por ejemplo, una dosis puede formularse en modelos animales para lograr un intervalo de concentración circulante que incluye IC<sub>50</sub> o IC<sub>100</sub> tal como se determina en el cultivo celular. Tal información puede usarse para determinar más exactamente las dosis útiles en humanos. Las dosis iniciales también pueden estimarse a partir de datos in vivo. Usando estos lineamientos iniciales, alguien medianamente versado en la materia podría determinar una dosis efectiva en humanos.

55 Por otra parte, la toxicidad y la eficacia terapéutica de los compuestos descritos en la presente pueden ser determinadas mediante procedimientos farmacéuticos estandarizados en cultivos celulares o animales experimentales, por ejemplo determinando LD<sub>50</sub> y ED<sub>50</sub>. La relación de dosis entre efecto tóxico y efecto terapéutico es el índice terapéutico y puede expresarse como la relación entre LD<sub>50</sub> y ED<sub>50</sub>. Se prefieren los compuestos que sirven altos índices terapéuticos. Los datos obtenidos a partir de estos ensayos de cultivos celulares y estudios en

animales pueden usarse al formular un intervalo de dosificación que no sea tóxico para uso en humanos. La dosificación de tales compuestos se encuentra preferiblemente dentro de un intervalo de concentraciones circulantes que incluyen ED50 con poca o ninguna toxicidad. La dosificación puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada y la ruta de administración utilizada. La formulación exacta, la ruta de administración y la dosificación pueden elegirse por el médico individual en vista de la condición del paciente (véase, por ejemplo, Fingl et al., 1975, en: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, capítulo 1, página 1).

La cantidad y el intervalo de dosificación pueden ajustarse individualmente para proporcionar niveles de plasma del compuesto activo que sean suficientes para mantener el efecto terapéutico. Las dosificaciones usuales para pacientes, para administración oral, se encuentran en un intervalo desde aproximadamente 50-2000 mg/kg/día, comúnmente desde alrededor de 100-1000 mg/kg/día, preferiblemente desde alrededor de 150-700 mg/kg/día y del modo más preferible desde alrededor de 250-500 mg/kg/día.

De manera preferible, los niveles séricos terapéuticamente efectivos se lograrán administrando dosis múltiples cada día. En casos de administración local o de ingestión selectiva, la concentración local efectiva del medicamento puede no relacionarse con la concentración de plasma. Alguien versado en la materia será capaz de optimizar dosificaciones locales terapéuticamente efectivas.

Las enfermedades o trastornos preferidos para cuya prevención, tratamiento y/o estudio pueden ser útiles los compuestos descritos en la presente son trastornos de proliferación celular, especialmente cáncer tal como, pero no limitado a, papiloma, blastoglioma, sarcoma de Kaposi, melanoma, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de próstata, carcinoma de células escamosas, astrocitoma, cáncer de cabeza, cáncer de cuello, cáncer de piel, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer de mamá, cáncer de pulmón, cáncer de útero, cáncer de próstata, carcinoma de testículos, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides, cáncer pancreático, cáncer gástrico, carcinoma hepatocelular, leucemia, linfoma, enfermedad de Hodgkin y enfermedad de Burkitt.

#### Estado de la técnica

Otros derivados heterocíclicos y su uso como agentes anti-tumorales han sido descritos en los documentos WO 2011/046970 A1 y WO 2007/129044.

Otros derivados de piridina y pirazina han sido descritos para usarse en el tratamiento de cáncer en el documento WO 2009/053737 y en el tratamiento de otras enfermedades en el documento WO 2004/055005.

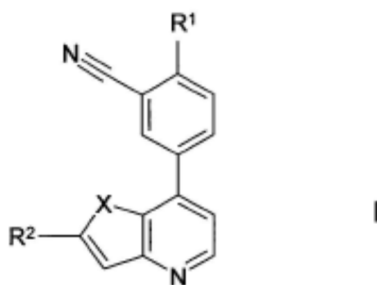
Otros derivados heterocíclicos han sido divulgados como inhibidores de IKK $\epsilon$  en el documento WO 2009/122180.

Pirrolopirimidinas han sido descritos como inhibidores de IKK $\epsilon$  y TBK1 en el documento WO 2010/100431.

Derivados de pirimidina han sido descritos como inhibidores de IKK $\epsilon$  y TBK1 en el documento WO 2009/030890.

#### Resumen de la invención

La invención se refiere a compuestos individuales de acuerdo con la reivindicación 1, cubiertos por la fórmula I



en la cual

X denota O o S,

R<sup>1</sup> denota O(CYV)<sub>n</sub>Het<sup>1</sup>, NY(CYV)<sub>n</sub>Het<sup>1</sup>, O(CYV)<sub>n</sub>CyC o NY(CYV)<sub>n</sub>CyC,

R<sup>2</sup> denota H, Hal, A, OY, NYV, O(CYV)<sub>m</sub>NYV, O(CYV)<sub>n</sub>Het<sup>2</sup>, NY(CYV)<sub>m</sub>NYV, NY(CYV)<sub>n</sub>Het<sup>2</sup>, Ar o Het<sup>2</sup>,

5 Het<sup>1</sup> denota dihidropirrolilo, pirrolidinilo, tetrahidroimidazolilo, dihidropirazolilo, tetrahidropirazolilo, tetrahidropiranilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo, piperidinilo, morfolinilo, hexahidropiridazinilo, hexahidropirimidinilo, [1,3]dioxolanilo, 2-oxa-6-aza-espiro[3.3]heptanilo, azepanilo, diazepanilo, tetrahidrofuranilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridilo, pirimidinilo, cromanilo o piperazinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o está mono- o disustituido por Hal, CN, A, COOA, OY, S(O)<sub>n</sub>A, S(O)<sub>n</sub>Ar y/u =O (oxígeno del carbonilo),

10 Het<sup>2</sup> denota un heterociclo mono-, bi- o tricíclico, saturado, insaturado o aromático, que tiene 1 a 4 átomos de N, O y/o S, el cual puede estar sin sustituir o estar mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido por Hal, A, (CYV)<sub>p</sub>OY, -(CYV)<sub>p</sub>NYV, (CYV)<sub>p</sub>-Het<sup>1</sup>, NO<sub>2</sub>, CN, (CYY)<sub>p</sub>-COOY, CO-NYY, NY-COA, NY-SO<sub>2</sub>A, SO<sub>2</sub>-NYY, S(O)<sub>n</sub>A, -CO-Het<sup>1</sup>, O(CYY)<sub>p</sub>-NYY, -O(CYY)<sub>p</sub>-Het<sup>1</sup>, NH-COOA, NH-CO-NYY, NH-COO-(CYY)<sub>p</sub>-NYY, NH-COO-(CYY)<sub>p</sub>-Het<sup>1</sup>, NH-CO-NH-(CYY)<sub>p</sub>-NYY, NH-CO-NH-(CYY)<sub>p</sub>-Het<sup>1</sup>, OCO-NH-(CYY)<sub>p</sub>-NYY, OCO-NH-(CYY)<sub>p</sub>-Het<sup>1</sup>, CHO, COA, =S, =NY y/u =O,

15 Ar denota fenilo, naftilo o bifenilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido por Hal, A, (CYY)<sub>p</sub>OY, (CYY)<sub>p</sub>-NYY, (CYY)<sub>p</sub>-Het<sup>1</sup>, NO<sub>2</sub>, CN, (CYY)<sub>p</sub>-COOY, CO(CYY)<sub>p</sub>NH<sub>2</sub>, CO-NYA, CONY(CYY)<sub>m</sub>NYCOOA, NY-COA, NY-SO<sub>2</sub>A, SO<sub>2</sub>-NYY, S(O)<sub>n</sub>A, CO-Het<sup>1</sup>, O(CYY)<sub>p</sub>-NYY, O(CYY)<sub>p</sub>-Het<sup>1</sup>, NH-COOA, NH-CO-NYY, NH-COO-(CYY)<sub>p</sub>-NYY, NH-COO-(CYY)<sub>p</sub>-Het<sup>1</sup>, NH-CO-NH-(CYY)<sub>p</sub>-NYY, NH-CO-NH-(CYY)<sub>p</sub>-Het<sup>1</sup>, OCO-NH-(CYY)<sub>p</sub>-NYY, OCO-NH-(CYY)<sub>p</sub>-Het<sup>1</sup>, CHO, CONY(CYY)<sub>p</sub>Het<sup>1</sup>, CONH(CYY)<sub>p</sub>NHCOA y/o COA,

Y denota H o alquilo con 1, 2, 3 o 4 átomos de C,

A denota alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1-10 átomos de C, en el cual 1-7 átomos de H pueden reemplazarse por F y/o Cl y/o en el cual uno o dos grupos no adyacentes de CH y/o CH<sub>2</sub> pueden reemplazarse por O y/o N,

20 Cyc denota cicloalquilo con 3-7 átomos de C, el cual está sin sustituir o monosustituido por Hal, CN o A,

Hal denota F, Cl, Br o I,

n denota O, 1 o 2,

m denota 1, 2 o 3,

p denota O, 1,2,3 o 4,

25 y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

El objeto reivindicado en la presente se refiere a la definición de las reivindicaciones; toda la divulgación que van más allá del alcance de las reivindicaciones sirve solamente para propósitos informativos.

30 La invención también se refiere a las formas ópticamente activas (estereoisómeros), sales, a los enantiómeros, los racematos, los diastereoisómeros y los hidratos y solvatos de estos compuestos. El término solvatos de los compuestos se toma para dar a entender productos de adición de moléculas inertes de solvente A los compuestos que se forman debido a su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, mono- o dihidratos o alcóxidos.

Por supuesto, la invención también se refiere a los solvatos de las sales.

35 El término derivados farmacéuticamente utilizables se toma para dar entender, por ejemplo, las sales de los compuestos de acuerdo con la invención.

El término derivados de profármacos se toma para dar entender compuestos de la fórmula I que han sido modificados por medio de, por ejemplo, grupos alquilo o acilo, azúcares u oligopéptidos y que se disocian rápidamente en el organismo para formar los compuestos efectivos de acuerdo con la invención.

40 Estos también incluyen derivados poliméricos biodegradables de los compuestos de acuerdo con la invención, tal como se describen, por ejemplo, en Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

La expresión "cantidad efectiva" denota la cantidad de un medicamento o de un ingrediente farmacéuticamente activo que causa en un tejido, sistema, animal o humano una respuesta biológica o médica que se busca o se desea, por ejemplo por parte de un investigador o un médico.

45 Además, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" denota una cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido esta cantidad, tiene la siguiente consecuencia:

tratamiento mejorado, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, síndrome, condición, queja, trastorno o efectos secundarios o también la reducción en el avance de una enfermedad, condición o trastorno.

La expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" también abarca las cantidades que son efectivas para incrementar una función fisiológica normal.

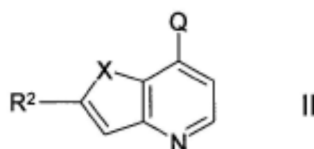
5 La invención también se refiere al uso de mezclas de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, por ejemplo mezclas de dos diastereoisómeros, por ejemplo en la proporción 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000.

Éstas son mezclas particularmente preferibles de compuestos estereoisoméricos.

La invención se refiere a los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y a sales de los mismos y a un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables de los mismos,

10 caracterizado porque

a) un compuesto de la fórmula II



en la cual Q denota Cl, Br o I,

X y R<sup>2</sup> tienen los significados de acuerdo con la reivindicación 1,

15 se hace reaccionar con un compuesto de fórmula III



en la cual R<sup>1</sup> tiene el significado de acuerdo con la reivindicación 1 y

L denota un ácido borónico o un grupo éster de ácido borónico,

o

20 b) un radical R<sup>2</sup> se convierte en otro radical R<sup>2</sup> al convertir un grupo COOH en un grupo amida,

y/o una base o un ácido de la fórmula I se convierte en una de sus sales.

Antes y más Adelante, los radicales R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y X tienen los significados indicados para la fórmula I, a menos que expresamente se indique de otra manera.

25 A denota alquilo, no ramificado (lineal) o ramificado, y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de C. A denota preferiblemente metilo, además etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o ter-butilo, además también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, más preferiblemente, por ejemplo, trifluorometilo.

30 A denota de manera muy particularmente preferible alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1,1, 1-trifluoroetilo.

Uno o dos grupos de CH y/o CH<sub>2</sub> en A también pueden reemplazarse por átomos de N, O o S. De esta manera, A también denota, por ejemplo, 2-metoxietilo.

35 Más preferiblemente, A denota alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1-10 átomos de C, en el cual 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F y/o en el cual uno o dos grupos no adyacentes de CH y/o CH<sub>2</sub> pueden estar reemplazados por O y/o N.

Ar denota, por ejemplo, fenilo, o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-ter-butilfenilo, o-, m- o p-trifluorometilfenilo, o-, m- o p-fluorfenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-

5 clorofenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-metilsulfonilfenilo, o-, m- o p-nitrofenilo, o-, m- o p-aminofenilo, o-, m- o p-metilaminofenilo, o-, m- o p-dimetilaminofenilo, o-, m- o p-aminosulfonilfenilo, o-, m- o p-metilaminosulfonilfenilo, o-, m- o p-aminocarbonilfenilo, o-, m- o p-carboxifenilo, o-, m- o p-metoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-etoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-acetilfenilo, o-, m- o p-formilfenilo, o-, m- o p-cianofenilo, más preferiblemente 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, p-yodofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo.

10 Ar de modo particularmente preferible denota fenilo, que está sin sustituir o está mono-, di- o trisustituido por (CYY)<sub>p</sub>-OY, (CYY)<sub>p</sub>-NYY, (CYY)<sub>p</sub>-Het<sup>1</sup>, (CYY)<sub>p</sub>-COOY, CO(CYY)<sub>p</sub>NH<sub>2</sub>, CO-NYA, CONY(CYY)<sub>m</sub>NYCOOA, CONY(CYY)<sub>p</sub>Het<sup>1</sup>, CONH(CYY)<sub>p</sub>NHCOA y/o CO-Het<sup>1</sup>.

15 Het<sup>1</sup> preferiblemente denota dihidropirrolilo, pirrolidinilo, tetrahidroimidazolilo, dihidropirazolilo, tetrahidropirazolilo, tetrahidropirranilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo, piperidinilo, morfolinilo, hexahidropiridazinilo, hexahidropirimidinilo, [1,3]dioxolanilo, 2-oxa-6-aza-spiro[3.3]heptanilo, azepanilo, diazepanilo, tetrahidrofuranilo, piridilo, cromanilo o piperazinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o mono- o disustituido por Hal, CN, A, COOA, OY, S(O)<sub>n</sub>A, S(O)<sub>n</sub>Ar y/u =O (oxígeno del carbonilo).

20 Independientemente de otras sustituciones, Het<sup>2</sup> denota, por ejemplo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, además preferiblemente 1, 2, 3-triazol-1-, -4- o 5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o 5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4- o 5-isoindolilo, indazolilo, 1-, 2-, 4- o 5-bencimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7- benzisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-cinolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8-2H-benzo-1,4-oxazinilo, más preferiblemente 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1 ,3-benzotiadiazol-4-, -5-ilo o 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo, azabicyclo[3.2.1]octilo o dibenzofuranilo.

Los radicales heterocíclicos también pueden estar parcial o totalmente hidrogenados.

30 Independientemente de otras sustituciones, de esta manera Het<sup>2</sup> también puede denotar, por ejemplo, 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o 5-furilo, tetrahidro-2- o -3-furilo, 1 ,3-dioxolan-4-ilo, tetrahidro-2- o -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- o -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1 ,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, 1 ,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, 4-, -5- o -6-piridilo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, 3- o -4-piranilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxan-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-quinolilo, 1 ,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8- 3,4-dihidro-2H-benzo-1,4-oxazinilo, además preferiblemente 2,3-metilenedioxifenilo, 3,4-metilenedioxifenilo, 2,3-etilenedioxifenilo, 3,4-etilenedioxifenilo, 3,4-(difluorometilenedioxi)fenilo, 2,3-dihidrobencofuran-5- o 6-ilo, 2,3-(2-oxometilenedioxi)fenilo o también 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, además preferiblemente 2,3-dihidrobencofuranilo, 2,3-dihidro-2-oxofuranilo, 3,4-dihidro-2-oxo-1 H-quinazolinilo, 2,3-dihidrobencoxazolilo, 2-oxo-2,3-dihidrobencoxazolilo, 2,3-dihidrobenzimidazolilo, 1,3-dihidroindol, 2-oxo-1,3-dihidroindol o 2-oxo-2,3-dihidrobenzimidazolilo.

35 40 Het<sup>2</sup> preferiblemente denota furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazol, piridazinilo, pirazinilo, indolilo, isoindolilo, benzimidazolilo, 2,3-dihidro-1H-benzimidazolilo, indazolilo, quinolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo o imidazopiridilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o está mono- o disustituido por A, S(O)<sub>n</sub>A, (CYY)<sub>p</sub>-Het<sup>1</sup> y/o =O.

45 R<sup>1</sup> de modo particularmente preferible O(CYY)<sub>n</sub>Het<sup>1</sup>.

Hal preferiblemente denota F, Cl o Br, pero también I, de modo particularmente preferible F o Cl.

En toda la invención, todos los radicales que se presentan más de una vez pueden ser idénticos o diferentes, es decir son independientes uno de otro.

50 Los compuestos de la fórmula I pueden tener uno o varios centros quirales y, por lo tanto, pueden presentarse en diversas formas estereoisoméricas. La fórmula I abarca todas estas formas.

Los compuestos de la fórmula I y también los materiales de partida para su preparación se preparan, además, mediante métodos conocidos per se, tal como se describen en la literatura (por ejemplo en las obras estándar tales como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Métodos de Química Orgánica], Georg-Tieme-Verlag, Stuttgart), para ser precisos en condiciones de reacción que son conocidas y adecuadas para dichas reacciones.



Aquí también puede hacerse uso de variantes conocidas per se que no se mencionan en la presente con mayor detalle.

Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse preferiblemente haciendo reaccionar compuestos de la fórmula II con un compuesto de fórmula III.

- 5 Los compuestos de la fórmula II y de la fórmula III son conocidos en términos generales. Si son novedosos, sin embargo, se preparan mediante métodos conocidos per se.

La reacción se lleva a cabo en condiciones estándar, conocidas como reacción de Suzuki para el experto en la materia.

En los compuestos de la fórmula III, L denota preferiblemente



Dependiendo de las condiciones usadas, el tiempo de reacción se encuentra entre unos minutos y 14 días, la temperatura de reacción se encuentra entre aproximadamente  $-30^{\circ}$  y  $140^{\circ}$ , normalmente entre  $0^{\circ}$  y  $110^{\circ}$ , en particular entre aproximadamente  $60^{\circ}$  y aproximadamente  $110^{\circ}$ .

- 15 Ejemplos de solventes inertes adecuados son hidrocarburos tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados tales como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o ter-butanol; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; ésteres de glicol tales como etilenglicol, éter monometílico o monoetílico, éter dimetílico de etilenglicol (diglima); cetonas, tales como acetona o butanona; amidas, tales como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos, tales como acetonitrilo; sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos tales como ácido fórmico o ácido acético; nitro-compuestos tales como nitrometano o nitrobenzeno; ésteres tal como acetato de etilo, o mezclas de dichos solventes.
- 20

Se da particular preferencia a etanol, tolueno, metoxietano, acetonitrilo, diclorometano, DMF, dioxano y/o agua.

- 25 Además, pueden obtenerse compuestos de la fórmula I preferiblemente convirtiendo un radical  $R^2$  en otro radical  $R^2$  al convertir un grupo COOH en un grupo amida en condiciones estándar, que son conocidas por el experto en la materia.

La disociación de un éter se lleva a cabo mediante métodos que son conocidos por la persona versada en la materia.

Un método estándar de disociación de éter, por ejemplo de un éter etílico, es el uso de tribromuro de boro.

- 30 Los grupos capaces de retirarse por medio de hidrogenólisis, por ejemplo la disociación de un éter bencílico, pueden disociarse por ejemplo mediante tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo un catalizador de metal noble tal como paladio, ventajosamente sobre un soporte, tal como carbón). Solventes adecuados aquí son aquellos indicados antes, en particular, por ejemplo, alcoholes tales como metanol o etanol, o amidas tal como DMF. La hidrogenólisis generalmente se lleva a cabo a temperaturas entre aproximadamente  $0$  y  $100^{\circ}$  y a presiones entre aproximadamente  $1$  y  $200$  bar, preferiblemente a  $20-30^{\circ}$  y  $1-10$  bar.
- 35

Los ésteres pueden saponificar se, por ejemplo, usando ácido acético o usando NaOH o KOH en agua, agua/THF o agua/dioxano, a temperaturas entre  $0$  y  $100^{\circ}$ .

Las alquilaciones en el nitrógeno se llevan a cabo en condiciones estándar, tal como se sabe el experto en la materia.

- 40 Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse además liberándolos de sus derivados funcionales mediante solvólisis, en particular hidrólisis, o mediante hidrogenólisis.

Materiales de partida preferidos para la solvólisis o hidrogenólisis son aquellos que contienen correspondientes grupos amino y/o hidroxilo protegidos en lugar de uno o más grupos libres amino y/o hidroxilo; preferiblemente aquellos que llevan un grupo protector de amino en lugar de un átomo de H enlazado a átomos de N; por ejemplo, aquellos que conforman la fórmula I pero contienen un grupo  $NHR'$  (en el cual  $R'$  denota un grupo protector de amino, por ejemplo BOC o CBZ) en lugar de un grupo  $NH_2$ .

45

Además, se da preferencia a materiales de partida que llevan un grupo protector de hidroxilo en lugar del átomo de H de un grupo hidroxilo; por ejemplo, aquellos que conforman la molécula I pero contienen un grupo R"O-fenilo (en el cual R" denota un grupo protector de hidroxilo) en lugar de un grupo hidroxifenilo.

5 También es posible que una pluralidad de grupos amino y/o hidroxilo protegidos, idénticos o diferentes, estén presentes en la molécula del material de partida. Si los grupos protectores presentes son diferentes uno de otro, en muchos casos estos pueden disociarse de manera selectiva.

10 La expresión "grupo protector de amino" es conocida en términos generales y se refiere a grupos que son adecuados para proteger (bloquear) un grupo amino frente a reacciones químicas, pero son fáciles de retirar después que se ha llevado a cabo la reacción química deseada en alguna otra parte de la molécula. Los grupos típicos son, en particular, grupos acilo, arilo, aralcoximetilo o aralquilo, no sustituidos o sustituidos. Puesto que los grupos protectores de amino se retiran después de la reacción deseada (o de la secuencia de reacciones), su tipo y tamaño no son cruciales; sin embargo, se da preferencia a aquellos que tienen 1-20, en particular 1-8, átomos de C. La expresión "grupo acilo" ha de entenderse en el sentido más amplio en conexión con el presente procedimiento. Este incluye grupos acilo derivados de ácidos alifáticos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, carboxílicos o sulfónicos, y en particular grupos alcóxicarbonilo, arilóxicarbonilo y especialmente aralcoxicarbonilo. Ejemplos de tales grupos acilo son alcanóilo, tales como acetilo, propionilo, butirilo; aralcanóilo, tal como fenilacetilo; aroilo, tal como benzoilo, toliilo; ariloxialcanóilo, tal como POA; alcóxicarbonilo, tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, BOC, 2-yodoetoxicarbonilo; aralcoxicarbonilo, tal como CBZ ("carbобензоxi"), 4-metoxibeniloxicarbonilo, FMOC; arilsulfonilo, tal como Mtr, Pbf, Pmc. Grupos protectores de amino preferidos son BOC y Mtr, y también CBZ, Fmoc, bencilo y acetilo.

15 La expresión "grupo protector de hidroxilo" es igualmente conocida en términos generales y se refiere a grupos que son adecuados para proteger un grupo hidroxilo frente a reacciones químicas, pero son fáciles de retirar después que se ha llevado a cabo la reacción química deseada en otra parte de la molécula. Grupos típicos tales son los ya mencionados grupos arilo, aralquilo o acilo, además también alquilo, no sustituidos o sustituidos. La naturaleza y el tamaño de los grupos protectores de hidroxilo no son cruciales puesto que se retiran nuevamente después de la reacción química o secuencia de reacciones deseadas; se da preferencia a grupos que tienen 1-20, en particular 1-10, átomos de C. Ejemplos de grupos protectores de hidroxilo son, entre otros, ter-butoxicarbonilo, bencilo, p-nitrobenzoilo, p-toluenosulfonilo, ter-butilo y acetilo, donde bencilo y ter-butilo son particularmente preferidos. Los grupos COOH en ácido aspártico y ácido glutámico se protegen preferiblemente en forma de sus ésteres ter-butílicos (por ejemplo Asp(OBut)).

20 Los compuestos de la fórmula I se liberan de sus derivados funcionales, dependiendo del grupo protector usado, usando por ejemplo ácidos fuertes, ventajosamente usando TFA o ácido perclórico, pero también usando otros ácidos inorgánicos fuertes tales como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, ácidos carboxílicos orgánicos fuertes, tal como ácido tricloroacético, o ácidos sulfónicos, tal como ácido benceno- o p-toluenosulfónico. La presencia de un solvente inerte adicional es posible pero no siempre necesaria. Los solventes inertes adecuados son preferiblemente ácidos orgánicos, por ejemplo carboxílicos, tal como el ácido acético, éteres como tetrahidrofurano o dioxanos, amidas como DMF, hidrocarburos halogenados como diclorometano, además también alcoholes, tales como metanol, etanol o isopropanol, y agua. Mezclas de los solventes antes mencionados también son adecuadas. TFA se usa preferiblemente en exceso sin adición de otro solvente; ácido perclórico se usa preferiblemente en forma de una mezcla de ácido acético y ácido perclórico al 70% en la proporción 9:1. Las temperaturas de reacción para la disociación se encuentran ventajosamente entre aproximadamente 0 y aproximadamente 50°, preferiblemente entre 15 y 30° (temperatura ambiente).

25 Los grupos BOC, OBut, Pbf, Pmc y Mtr pueden disociarse preferiblemente, por ejemplo, usando TFA en diclorometano o usando HCl de aproximadamente 3 a 5 N en dioxano a 15-30°, el grupo FMOC puede disociarse usando una solución de aproximadamente 5 a 50% de dimetilamina, dietilamina o piperidina en DMF a 15-30°.

30 Los grupos protectores (por ejemplo CBZ o bencilo) que pueden retirarse mediante hidrogenólisis, pueden disociarse, por ejemplo, mediante tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo un catalizador de metal noble, al como paladio, ventajosamente sobre un soporte tal como carbón). Los solventes adecuados aquí y aquellos indicados antes, en particular, por ejemplo, alcoholes tales como metanol u etanol, o amidas tales como DMF. La hidrogenólisis se lleva a cabo generalmente a temperaturas entre aproximadamente 0 y 100° y presiones entre aproximadamente 1 y 200 bar, preferiblemente a 20-30° y 1-10 bar. La hidrogenólisis del grupo CBZ tiene éxito, por ejemplo, en Pd/C al 5 hasta al 10% en metanol o usando formiato de amonio (en lugar de hidrógeno) sobre Pd/C en metanol/DMF a 20-30°.

#### Sales farmacéuticas y otras formas

35 Los compuestos mencionados de acuerdo con la invención pueden usarse en su forma final no salina. Por otra parte, la presente invención también abarca estos compuestos en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables que pueden derivarse de diversos ácidos y bases, orgánicos e inorgánicos, mediante procedimientos conocidos en la técnica. Las formas salinas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I de

acuerdo con la reivindicación 1 se preparan en su mayor parte mediante métodos convencionales. Si el compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 contiene un grupo carboxilo, una de sus sales adecuadas puede formarse haciendo reaccionar el compuesto con una base adecuada para producir la sal de adición de base correspondiente. Tales bases son, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino que incluyen hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metal alcalinotérreo tales como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcóxidos de metal alcalino, por ejemplo etóxido de potasio y propóxido de sodio; y diversas bases orgánicas tales como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Las sales de aluminio de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 se encuentran igualmente incluidas. En el caso de determinados compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, las sales de adición de ácido pueden formarse tratando estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo haluros de hidrógeno tales como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno, otros ácidos minerales y sales correspondientes de los mismos, tales como sulfato, nitrato o fosfato y similares, y alquilo- y monoarilsulfonatos, tales como sulfonato de etano, sulfonato de tolueno y sulfonato de benceno y otros ácidos orgánicos y sales correspondientes de los mismos, tales como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. De conformidad con esto, las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 incluyen los siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, sulfonato de etano, fumarato, galacterato (de ácido múcico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hippurato, clorohidrato, bromohidrato, yodohidrato, 2-hidroxietanosulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; y haluros de arilalquilo (de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), por ejemplo cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Ambos compuestos de acuerdo con la invención, solubles en agua y en aceite, pueden prepararse usando tales sales.

Además, las sales de base de los compuestos de acuerdo con la invención incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro (III), hierro (II), litio, magnesio, manganeso (III), manganeso (II), potasio, sodio y zinc, pero esto no pretende representar una restricción. De las sales mencionadas antes se da preferencia a las sales de amonio; de las sales de metal alcalino a las de sodio y potasio y de las sales de metal alcalinotérreo a las sales de calcio y magnesio. Las sales de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 que se derivan de bases orgánicas, no tóxicas, farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, que además incluyen aminas sustituidas de ocurrencia natural, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico, por ejemplo arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina (benzatina), diciohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilenediamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lidocaina, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaina, purinas, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y tris(hidroximetil)metilamina (trometamina), pero esto no pretende representar una restricción.

Los compuestos de la presente invención que contienen grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse usando agentes tales como haluros de alquilo (de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y ter-butilo; sulfatos de dialquilo (de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), por ejemplo sulfato de dimetilo, dietilo y diamilo; haluros de alquilo de (C<sub>10</sub>-C<sub>18</sub>), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; y haluros de arilalquilo (de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), por ejemplo cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Ambos compuestos de acuerdo con la invención, solubles en agua y en aceite, pueden prepararse usando tales sales.

Las sales farmacéuticas antes mencionadas que son preferidas incluyen acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, clorohidrato, bromohidrato, isetionato, mielato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trometamina, pero esto no pretende representar una restricción.

Las sales de adición de ácido de compuestos básicos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 se preparan poniendo en contacto la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado, lo cual causa la formación de la sal de una manera convencional. La base libre puede regenerarse poniendo en contacto la forma salina con una base y aislando la base libre de una manera convencional. Las formas de base libre difieren de cierto modo de las formas salinas correspondientes de las mismas con respecto a determinadas propiedades físicas tal como solubilidad en solventes polares; para los propósitos de la invención, no obstante, las sales corresponden de otra manera a las formas de base libre respectivas de las mismas.

Tal como se mencionó, las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 se forman con metales o aminas, tales como metales alcalinos y metales alcalino-térreos o aminas orgánicas. Metales preferidos son sodio, potasio, magnesio y calcio. Aminas orgánicas preferidas son N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaina.

Las sales de adición de base de compuestos ácidos de acuerdo con la invención se preparan poniendo en contacto la forma ácida libre con una cantidad suficiente de la base deseada, lo cual causa la formación de la sal de una manera convencional. El ácido libre puede regenerarse poniendo en contacto la forma salina con un ácido y aislando el ácido libre de una manera convencional. Las formas de ácido libre difieren en cierta medida de las formas salinas correspondientes de las mismas con respecto a determinadas propiedades físicas, tal como la solubilidad en solventes polares; para los propósitos de la invención, sin embargo, las sales corresponden de otra manera a las formas respectivas de ácido libre de las mismas.

Si un compuesto de acuerdo con la invención contiene más de un grupo que es capaz de formar sales farmacéuticamente aceptables de este tipo, la invención también abarca sales múltiples. Las formas salinas múltiples típicas incluyen, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disódico y triclorohidrato, pero esto no pretende representar una restricción.

Con respecto a lo enunciado antes, puede verse que la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" en el presente contexto se toma para dar a entender un ingrediente activo que comprende un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 en la forma de una de sus sales, en particular si esta forma salina confieren propiedades farmacocinéticas mejoradas al ingrediente activo en comparación con la forma libre del ingrediente activo o cualquier otra forma salina del ingrediente activo que se haya utilizado antes. La forma salina farmacéuticamente aceptable del ingrediente activo también puede conferir a este ingrediente activo por primera vez una propiedad farmacocinética deseada que no haya tenido antes e incluso puede tener una influencia positiva en la farmacodinámica de este ingrediente activo con respecto a su eficacia terapéutica en el cuerpo.

## Isótopos

Además se prevé que un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 incluya formas del mismo que se etiqueten con isótopos. Una forma etiquetada con isótopo de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 es idéntica a este compuesto aparte del hecho de que uno o más átomos del compuesto han sido reemplazados por un átomo o unos átomos que tienen una masa atómica un número de masa que difiere de la masa atómica un número de masa del átomo que habitualmente se presenta en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que se encuentran fácilmente disponibles en el comercio y que pueden incorporarse a un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 mediante métodos bien conocidos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, por ejemplo  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  y  $^{36}\text{Cl}$ , respectivamente.

Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera que contiene uno o más de los isótopos antes mencionados y/u otros isótopos de otros átomos está destinado a ser parte de la presente invención. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que esté etiquetado con isótopo, pueden usarse en una cantidad de maneras provechosas. Por ejemplo, un compuesto etiquetado con isótopo, de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, al cual se ha incorporado, por ejemplo, un radioisótopo tal como  $^3\text{H}$  o  $^{14}\text{C}$ , es adecuado para ensayos de distribución de medicamento y/o tejido de sustrato. Estos radioisótopos, es decir tritio ( $^3\text{H}$ ) y carbono-14 ( $^{14}\text{C}$ ), son particularmente preferidos debido a la preparación simple y a la detectabilidad excelente. La incorporación de isótopos más pesados, por ejemplo deuterio ( $^2\text{H}$ ), a un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 tiene ventajas terapéuticas debido a la estabilidad metabólica superior de este compuesto etiquetado con isótopo. Un compuesto, etiquetado con isótopo, de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 puede prepararse habitualmente lleva a cabo los procedimientos divulgados en los esquemas de síntesis y la descripción relacionada en la parte de ejemplos y la parte de preparación del presente texto reemplazando un reactivo no etiquetado con isótopo por un reactivo etiquetado con isótopo fácilmente disponible.

También puede incorporarse deuterio ( $^2\text{H}$ ) a un compuesto de la fórmula I con el propósito de manipular el metabolismo de oxidación del compuesto por medio del efecto isotópico cinético primario. El efecto isotópico cinético primario es un cambio de la velocidad para una reacción química que resulta de intercambiar núcleos isotópicos que a su vez es causado por el cambio en energías de estado básico necesarias para formación de enlace covalente después de este intercambio isotópico. El intercambio de un isótopo más pesado habitualmente da lugar a la disminución de la energía de Estado básico para un enlace químico y de esta manera causa una reducción en la velocidad en la ruptura del enlace limitante por velocidad. Si la ruptura de enlace ocurre en o en la vecindad de una región de punto de equilibrio a lo largo de la coordenada de una reacción de múltiples productos, las proporciones de distribución de producto pueden alterarse sustancialmente. Para ilustración: si el deuterio se enlaza a un átomo de carbono en una posición no intercambiable, son típicas diferencias de velocidad de  $k_M/k_D = 2-7$ . Si esta diferencia de velocidad se aplica exitosamente a compuestos de la fórmula I que es susceptible a oxidación, el perfil de este compuesto in vivo puede modificarse drásticamente y dar lugar a propiedades farmacocinéticas mejoradas.

Al descubrir y desarrollar agentes terapéuticos, la persona versada en la materia intenta optimizar parámetros farmacocinéticos mientras se mantiene propiedades in vitro deseables. Es razonable suponer que muchos compuestos con perfiles farmacocinéticos malos son susceptibles de metabolismo por oxidación. Los ensayos microsomales de hígado in vitro actualmente disponibles proporcionan información valiosa sobre el rumbo del

metabolismo por oxidación de este tipo que a su vez permite el diseño racional de compuestos deuterados de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 con estabilidad mejorada debido a la resistencia a tal metabolismo por oxidación. De esta manera se obtienen mejoras significativas en los perfiles farmacocinéticos de compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y pueden expresarse cuantitativamente en términos de en la vida media ( $t/2$ ) in vivo, concentración a máximo efecto terapéutico ( $C_{max}$ ), área bajo la curva de dosis-respuesta (AUC), y F; y en términos de una holgura reducida, dosis y costes de materiales.

Lo siguiente pretende ilustrar lo anterior: un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene múltiples sitios potenciales de ataque para metabolismo oxidativo, por ejemplo átomos de hidrógeno bencílico y átomos de hidrógeno enlazados a un átomo de nitrógeno, se prepara como una serie de análogos en la cual se reemplazan diversas combinaciones de átomos de hidrógeno por átomos de deuterio de modo que algunos, la mayoría o todos estos átomos de hidrógeno hayan sido reemplazados por átomos de deuterio. Las determinaciones de vida media hacen posible una determinación conveniente y exacta de la medida en la cual se avanza en el mejoramiento de la resistencia al metabolismo oxidativo. De esta manera se determina que la vida media del compuesto original puede extenderse hasta en un 100% como resultado del intercambio de este tipo de hidrógeno por deuterio.

El intercambio de hidrógeno por deuterio en un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 también puede usarse para lograr una modificación conveniente del espectro de metabolitos del compuesto de partida a fin de disminuir o eliminar metabolitos tóxicos no deseados. Por ejemplo, si un metabolito tóxico aparece por una disociación oxidativa del enlace carbono-hidrógeno (C-H), puede suponerse de manera razonable que el análogo deuterado disminuirá en gran medida o eliminará la producción del metabolito no deseado, incluso si la oxidación particular no es un paso determinante de la velocidad. Puede encontrarse más información sobre el estado de la técnica con respecto al intercambio de hidrógeno por deuterio, por ejemplo en Hanzlik et al, J. Org. Chem. 55, 3992-3997, 1990, Reider et al, J. Org. Chem. 52, 3326-3334, 1987, Foster, Adv. Drug Res. 14,1-40, 1985, Gillette et al, Biochemistry 33(10) 2927-2937, 1994, y Jarman et al. Carcinogenesis 16(4), 683-688,1993.

La invención además se refiere a medicamentos que comprenden al menos un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sales, tautómeros y estereoisómeros de los mismos, farmacéuticamente utilizables, que incluyen mezclas de los mismos en todas las proporciones y opcionalmente excipientes y/o adyuvantes.

Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades posológicas que comprenden una cantidad predeterminada de ingrediente activo por unidad posológica. Una unidad de este tipo puede comprender, por ejemplo, 0.5 mg a 1 g, preferiblemente 1 mg a 700 mg, de manera particularmente preferible 5 mg a 100 mg, de un compuesto de acuerdo con la invención, dependiendo de la condición tratada, el método de administración y la edad, peso y condición del paciente, o las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades posológicas que comprenden una cantidad predeterminada de ingrediente activo por unidad posológica. Formulaciones preferidas de unidad posológica son aquellas que comprenden una dosis diaria o dosis parcial, tal como se indicado antes, o una fracción correspondiente de la misma de un ingrediente activo. Además, las formulaciones farmacéuticas de este tipo pueden prepararse usando un procedimiento que se conoce generalmente en la técnica farmacéutica.

Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para administración mediante cualquier método adecuado deseado, por ejemplo mediante métodos orales (que incluyen bucal o sublingual), rectal, nasal, tópico (que incluyen bucal, sublingual o transdérmico), vaginal o parenteral (que incluye subcutáneo, intramuscular, intravenosa o intradérmico). Tales formulaciones pueden prepararse usando todos los procedimientos conocidos en la técnica farmacéutica combinando, por ejemplo, el ingrediente activo con el (los) excipiente(s) o adyuvante(s).

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración oral pueden administrarse como unidades separadas tales como, por ejemplo, cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o alimentos en forma de espuma; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

De esta manera, por ejemplo, en el caso de administración oral en la forma de un comprimido o una cápsula, el componente de ingrediente activo puede combinarse con un excipiente inerte, oral, no tóxico y farmacéuticamente aceptable tal como, por ejemplo, etanol, glicerina, agua y similares. Los polvos se preparan triturando el compuesto a tamaño fino adecuado y mezclándolo con un excipiente farmacéutico de una manera similar tal como, por ejemplo, un carbohidrato comestible tal como, por ejemplo, almidón o manitol. Igualmente pueden estar presentes un saborizante, un conservante, un dispersante y un colorante.

Las cápsulas se producen preparando una mezcla de polvo, tal como se ha descrito antes, y llenando vainas de gelatina moldeadas con dicha mezcla. Antes de la operación de llenado, a la mezcla en polvo pueden adicionarse agentes de deslizamiento y lubricantes tales como, por ejemplo, ácido silícico de alta dispersión, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida. Con el fin de mejorar la disponibilidad del

medicamento después de haber tomado la cápsula, puede adicionarse un desintegrante o solubilizante tal como, por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio.

Además, si se desea o es necesario, a la mezcla igualmente pueden incorporarse aglutinantes, lubricantes y desintegrantes, así como también colorantes. Aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como, por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, edulcorantes hechos de maíz, goma naturales y sintéticas tales como, por ejemplo, acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas posológicas incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los desintegrantes incluyen, sin restringirse a estos, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantano y similares. Los comprimidos se formulan preparando, por ejemplo, una mezcla en polvo, granulando o prensando en seco la mezcla, adicionando un lubricante y un desintegrante y comprimiendo la mezcla entera para producir comprimidos. Una mezcla en polvo se prepara mezclando el compuesto triturado de una manera adecuada con un diluyente o una base, tal como se han descrito antes, y opcionalmente con un aglutinante tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinil pirrolidona, un retardantes de disolución tal como, por ejemplo, parafina, un acelerantes de absorción tal como, por ejemplo, una sal cuaternaria y/o un absorbente tal como, por ejemplo, bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo puede granularse mojándola con un aglutinante tal como, por ejemplo, jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de celulosa o materiales poliméricos y presionándola a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación, la mezcla en polvo puede pasarse a través de una máquina de fabricación de comprimidos dando lugar a grumos moldeados, de forma no homogénea, que se quiebran para formar gránulos. Los gránulos pueden lubricarse adicionando ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral con el fin de impedir que se peguen a los moldes de fundición de comprimidos. La mezcla lubricada se comprime luego para dar lugar a los comprimidos. Los compuestos de acuerdo con la invención también pueden combinarse con un excipiente inerte de flujo libre y luego comprimirse directamente para dar lugar a comprimidos sin llevar a cabo los pasos de granulación o compresión en seco. Puede estar presente una capa protectora, transparente u opaca, que consiste en una capa sellante de goma laca, una capa de azúcar o material polimérico y una capa de brillo de cera. A estos recubrimientos pueden adicionarse colorantes con el fin de poder diferenciar entre diferentes unidades posológicas.

Los líquidos orales tales como, por ejemplo, soluciones, jarabes y elixires pueden prepararse en forma de unidades posológicas de modo que una cantidad dada comprenda una cantidad pre-especificada del compuesto. Los jarabes pueden prepararse disolviendo el compuesto en una solución acuosa con un saborizante adecuado, mientras que los elixires se preparan usando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse por dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. Asimismo pueden adicionarse solubilizantes y emulsionantes tales como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de polioxietileno-sorbitol, preservantes, aditivos saborizantes tales como, por ejemplo, aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales y similares.

Si se desea, las formulaciones de unidad posológica para administración oral pueden encapsularse en microcápsulas. La formulación también puede prepararse de tal manera que la liberación sea prolongada o retrasada tal como, por ejemplo, recubriendo o incrustando material en forma de partículas en polímeros, cera y similares.

Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y las sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables de los mismos también pueden administrarse en forma de sistemas de suministro de liposomas tales como, por ejemplo, pequeñas vesículas unilaminares, grandes vesículas unilaminares y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden formarse a partir de diversos fosfolípidos tales como, por ejemplo, colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y las sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables de los mismos también pueden suministrarse usando anticuerpos monoclonales como soportes individuales con los cuales se acoplan las moléculas del compuesto. Los compuestos también pueden acoplarse con polímeros solubles como portadores medicamentosos dirigidos. Tales polímeros pueden abarcar polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, fenol de polihidroxipropilmetacrilamida, fenol de polihidroxietilaspártamida o polilisina de poli(óxido de etileno), sustituidos por radicales de palmitoílo. Los compuestos pueden acoplarse además con una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para lograr liberación controlada de un medicamento, por ejemplo ácido poliláctico, poliepsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque, reticulados o anfipáticos, de hidrogeles.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración transdérmica pueden administrarse como parches independientes para contacto estrecho prolongado con la epidermis del receptor. De esta manera, por ejemplo, el ingrediente activo puede suministrarse desde el parche por iontoforesis, tal como se describe en términos generales en Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).

Los compuestos farmacéuticos adaptados para administración tópica pueden formularse como ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, espráis, aerosoles o aceites.

- 5 Para el tratamiento ocular o de otros tejidos externos, por ejemplo boca y piel, las formulaciones se aplican preferiblemente como ungüento o crema tópicos. En el caso de formulación para dar lugar a ungüento, el ingrediente activo puede emplearse bien sea con una base de crema parafínica, o bien una hidro-miscible. De modo alternativo, el ingrediente activo puede formularse para dar lugar a una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.
- 10 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para aplicación tópica en los ojos incluyen gotas oftálmicas en las cuales el ingrediente activo se encuentra disuelto o suspendido en un soporte adecuado, en particular en un solvente acuoso.
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para aplicación tópica en la boca abarcan grageas, pastillas y enjuagues bucales.
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración rectal pueden administrarse en forma de supositorios o enemas.
- 15 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración nasal, en las cuales la sustancia soporte es un sólido, comprenden un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula en el intervalo de 20-500 micrones, por ejemplo, que se administra de la manera en la cual se aspira rape, es decir mediante rápida inhalación por las vías nasales desde un recipiente que contiene el polvo sostenido cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas para administración como espray nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia soporte comprenden soluciones de ingrediente activo en agua o aceite.
- 20 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración mediante inhalación comprenden polvos de partículas finas o neblinas que pueden generarse mediante diversos tipos de dosificadores a presión con aerosoles, nebulizadores o insufladores.
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración vaginal pueden administrarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en espráis.
- 25 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen soluciones estériles para inyección, acuosas y no acuosas, que comprende antioxidantes, reguladores de pH, bacteriostáticos y solutos, por medio de los cuales la formulación se vuelve isotónica con la sangre del receptor que va a ser tratado; y suspensiones estériles, acuosas y no acuosas, que pueden comprender medios de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden administrarse en recipientes de dosis única o dosis múltiples, por ejemplo ampollas selladas y viales, y almacenarse en estado secado por congelamiento (liofilizado), de modo que solamente es necesaria la adición del líquido soporte estéril, por ejemplo agua para propósitos de inyección, inmediatamente antes del uso. Las soluciones y suspensiones para inyección preparadas de acuerdo con la receta pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.
- 30
- 35 No es preciso aclarar que además de los constituyentes particularmente mencionados antes, las formulaciones también pueden comprender otros agentes usuales en la técnica con respecto al tipo particular de formulación; de esta manera, por ejemplo, las formulaciones que son adecuadas para administración oral pueden comprender saborizantes.
- Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 depende de una cantidad de factores que incluyen, por ejemplo, la edad del peso del animal, la enfermedad precisa que requiere tratamiento y su severidad, la naturaleza de la formulación y el método de administración y en últimas se determina por el médico o veterinario tratantes. Sin embargo, una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la invención para el tratamiento de crecimiento neoplásico, por ejemplo carcinoma de colon o de mama, generalmente se encuentra en el intervalo de 0.1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día, y de manera particularmente típica en el intervalo de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. De esta manera, la cantidad real por día para un mamífero adulto que pesa 70 kg habitualmente se encuentra entre 70 y 700 mg, donde esta cantidad puede administrarse como una dosis única por día o usualmente en una serie de dosis parciales (tales como, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de manera que la dosis diaria total sea la misma. Una cantidad de cero viva de una sal o solvato o de un derivado fisiológicamente funcional de los mismos puede determinarse per se como la fracción de la cantidad efectiva del compuesto de acuerdo con la invención. Puede suponerse que dosis similares son adecuadas para el tratamiento de otras enfermedades mencionadas antes.
- 40
- 45
- 50 **Uso**
- La invención se refiere a los compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 para el uso para el tratamiento de cáncer, choque séptico, glaucoma de ángulo abierto primario (POAG), hiperplasia, artritis reumatoide, psoriasis, aterosclerosis, retinopatía, osteoartritis, endometriosis, inflamación crónica y/o enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer.

La invención se refiere al uso de compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de cáncer, choque séptico, glaucoma de ángulo abierto primario (POAG), hiperplasia, artritis reumatoide, psoriasis, aterosclerosis, retinopatía, osteoartritis, endometriosis, inflamación crónica y/o enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer.

- 5 Los presentes compuestos son adecuados como ingredientes farmacéuticamente activos para mamíferos, especialmente para humanos, en el tratamiento y control de enfermedades cancerosas y enfermedades inflamatorias.

10 El hospedero o paciente puede pertenecer a cualquier especie mamífera, por ejemplo una especie de primates, particularmente humanos; roedores, que incluyen ratones, ratas y hámsteres; conejos; equinos, bovinos, caninos, felinos etc. Los modelos animales son de interés para investigaciones experimentales que proporcionan un modelo para el tratamiento de una enfermedad humana.

15 La susceptibilidad de una célula particular al tratamiento con los compuestos de acuerdo con la invención puede determinarse mediante ensayos in vitro. De manera típica, se combina un cultivo de la célula con un compuesto de acuerdo con la invención a diversas concentraciones durante un período de tiempo que es suficiente para permitir que los agentes activos tales como anti-IgM induzcan una respuesta celular tal como una expresión de un marcador superficial, habitualmente entre alrededor de una hora y una semana. Los ensayos in vitro pueden llevarse a cabo usando células cultivadas de una muestra de sangre o de una muestra de biopsia. La cantidad de marcador superficial expresado se evalúa mediante citometría de flujo usando anticuerpos específicos que reconocen el marcador.

20 La dosis varía dependiendo del compuesto específico usado, la enfermedad específica, el estado del paciente, etc. De manera típica, una dosis terapéutica es suficiente para reducir considerablemente la población celular no deseada en el tejido diana mientras que se mantiene la viabilidad del paciente. El tratamiento generalmente continúa hasta que haya ocurrido una reducción considerable, por ejemplo una reducción de al menos aproximadamente 50% en la carga celular, y puede continuar hasta que ya no se detecten células no deseadas en el cuerpo.

25 Para identificar una vía de transducción de señal y para detectar interacciones entre diversas vías de transducción de señal, diversos científicos han desarrollado modelos adecuados o sistemas de modelos, por ejemplo modelos de cultivo celular (por ejemplo, Khwaja et al., *EMBO*, 1997, 16, 2783-93) y modelos de animales transgénicos (por ejemplo, White et al., *Oncogene*, 2001, 20, 7064-7072). Para determinar determinadas etapas en la cascada de transducción de señal pueden utilizarse compuestos interactivos a fin de modular la señal (por ejemplo Stephens et al., *Biochemical J.*, 2000, 351, 95-105). Los compuestos de acuerdo con la invención también pueden usarse como reactivos para ensayar vías de transducción de señal dependientes de cinasa en modelos de animales y/o de cultivo celular o en las enfermedades clínicas mencionadas en esta solicitud.

35 La medición de la actividad de la cinasas es una técnica bien conocida por la persona versada en la materia. Los sistemas de prueba genéricos para la determinación de la actividad de cinasa utilizando sustratos, por ejemplo histona (por ejemplo Alessi et al., *FEBS Lett.* 1996, 399, 3, páginas 333-338) o la proteína mielina básica, se encuentran descritos en la literatura (por ejemplo Campos-González, R. y Glenney, Jr., *J.R.* 1992, *J. Biol. Chem.* 267, página 14535).

40 Para identificar inhibidores de cinasa se encuentran disponibles diversos sistemas de ensayo. En el ensayo de proximidad con centelleo (Sorg et al., *J. of. Biomolecular Screening*, 2002, 7, 11-19) el ensayo de placa de destello, se mide la fosforilación radiactiva de una proteína o un péptido como sustrato con  $\gamma$ ATP. En presencia de un compuesto inhibidor sólo es detectable una señal radiactiva reducida o no es detectable en absoluto. Además, las tecnologías de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia con resolución temporal homogénea (HTR-FRET) y de polarización de fluorescencia (FP) son de utilidad como métodos de ensayo (Sills et al., *J. of Biomolecular Screening*, 2002, 191-214).

45 Otros métodos de ensayo no radiactivos ELISA emplean fosfo-anticuerpos (fosfo-AC) específicos. El fosfo-AC solamente se enlaza con un sustrato fosforilado. Este enlazamiento puede detectarse mediante quimioluminiscencia usando un segundo anticuerpo anti-oveja conjugado con peroxidasa (Ross et al., *Biochem. J.*).

50 La presente invención abarca el uso de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sales, tautómeros y solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos para la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de cáncer. Carcinomas preferidos para el tratamiento se originan del grupo de carcinoma cerebral, carcinoma de tracto urogenital, carcinoma del sistema linfático, carcinoma de estómago, carcinoma de laringe y carcinoma de pulmón, cáncer intestinal. Otro grupo de formas preferidas de cáncer son leucemia monocítica, adenocarcinoma de pulmón, carcinomas de pulmón de células pequeñas, cáncer pancreático, glioblastomas y carcinoma de mama.

55 También se abarca el uso de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sales, tautómeros y solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o



control de una enfermedad inducida por tumor en un mamífero, en el cual según este método se administra una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la invención a mamífero enfermo que necesita de este tratamiento. La cantidad terapéutica María de acuerdo con la enfermedad particular y puede determinarse por la persona versada en la materia sin esfuerzo excesivo.

- 5 El tumor sólido se selecciona preferiblemente del grupo de tumores del epitelio escamoso, la vejiga, el estómago, los riñones, de la cabeza y cuello, el esófago, la cervix, la tiroides, el intestino, el hígado, el cerebro, la próstata, el tracto urogenital, el sistema linfático, el estómago, la laringe y/o el pulmón.

El tumor sólido se selecciona preferiblemente además del grupo de adenocarcinoma de pulmón, carcinomas de pulmón de células pequeñas, cáncer pancreático, glioblastomas, carcinoma de colon y carcinoma de mama.

- 10 Además se da preferencia al uso para el tratamiento de un tumor del sistema sanguíneo e inmune, preferiblemente para el tratamiento de un tumor seleccionado del grupo de leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfática aguda y/o leucemia linfática crónica.

- 15 Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 también pueden administrarse al mismo tiempo que otros agentes terapéuticos bien conocidos que se seleccionan por su utilidad particular contra la enfermedad que se está tratando.

- 20 Los presentes compuestos también son adecuados para combinación con agentes anticancerosos conocidos. Estos agentes anticancerosos conocidos incluyen los siguientes: moduladores del receptor de estrógeno, moduladores del receptor de andrógenos, moduladores de receptor de retinoide, agentes citotóxicos, agentes antiproliferativos, inhibidores de la prenil-proteína transferasa, inhibidores de HMG-CoA-reductasa, inhibidores de VIH-proteasa, inhibidores de transcriptasa inversa y otros inhibidores de angiogénesis. Los presentes compuestos son adecuados principalmente para administración al mismo tiempo que la radioterapia.

- 25 “Moduladores de receptor de estrógeno” se refiere a compuestos que interfieren con o inhiben el enlazamiento de estrógeno al receptor de manera independiente del mecanismo. Ejemplos de moduladores de receptor de estrógeno incluyen, pero no se limitan a, tamoxifeno, raloxifeno, idoxifeno, LY353381, LY 117081, toremifeno, fulvestrant, 4-[7-(2,2-dimetil-1-oxopropoxi-4-metil-2-[4-[2-(1-piperidinil)etoxi]fenil]-2H-1-benzopiran-3-il]fenil-2,2-dimetilpropanoato, 4,4'-dihidroxibenzofenon-2,4-dinitrofenilhidrazona y SH646.

- 30 “Moduladores de receptor de andrógenos” se refiere a compuestos que interfieren con o inhiben el enlazamiento de andrógenos al receptor de manera independiente del mecanismo. Ejemplos de moduladores de receptor de andrógenos incluyen finasterida y otros inhibidores de 5 $\alpha$ -reductasa, nilutamida, flutamida, bicalutamida, liarozol y acetato de abiraterona.

- “Moduladores de receptor de retinoide” se refiere a compuestos que interfieren con o inhiben el enlazamiento de retinoides al receptor independientemente del mecanismo. Ejemplos de tales moduladores de receptor de retinoide incluyen bexaroteno, tretinoína, ácido 13-cis-retinoico, ácido 9-cis-retinoico,  $\alpha$ -difluorometilornitina, ILX23-7553, trans-N-(4'-hidroxifenil)retinamida y N-4-carboxifenilretinamida.

- 35 “Agentes citotóxicos” se refiere a compuestos que dan lugar a la muerte celular principalmente por acción directa sobre la función celular o inhiben o interfieren con la miosis celular, incluyendo los agentes de alquilación, los factores de necrosis tumoral, agentes intercalantes, inhibidores de microtubulina e inhibidores de topoisomerasa.

- 40 Ejemplos de agentes citotóxicos incluyen, pero no se limitan a, tirapazimina, sertenef, caquectina, ifosfamida, tasonermina, lonidamina, carboplatino, altretamina, prednimustina, dibromdulcitol, ranimustina, fotemustina, nedaplatino, oxaliplatino, temozolomida, heptaplatino, estramustina, tosilato de improsulfano, trofosfamida, nimustina, cloruro de dibrospidio, pumitepa, lobaplatino, satraplatino, profiromicina, cisplatino, irofulveno, dexifosfamida, cis-amindicloro(2-metilpiridin)platino, bencilguanina, glufosfamida, GPX 100, tetracloruro de (trans,trans,trans)-bis-mu-(hexan-1,6-diamin)-mu-[diamina-platino(II)]bis-[diamina(cloro)platino(II)], diarisdinilspermina, trióxido de arsénico, 1-(11-dodecilamino-10-hidroxiundecil)-3,7-dimetilxantina, zorubicina, idarubicina, daunorubicina, bisantreno, mitoxantrona, pirarubicina, pinafid, valrubicina, amrubicina, antineoplastona, 3'-desamino-3'-morfolino-13-desoxo-10-hidroxicarminomicina, annamicina, galarubicina, elinafid, MEN10755 y 4-desmetoxi-3-desamino-3-aziridinil-4-metilsulfonil-daunorubicina (véase WO 00/50032).

- 50 Ejemplos de microtubulina incluyen paclitaxel, sulfato de vindesina, 3',4'-dideshidro-4'-desoxi-8'-norvincalécoblastina, docetaxol, rizoxina, dolastatina, isetionato de mivobulina, auristatina, cemadotina, RPR109881, BMS184476, vinflunina, criptoficina, 2,3,4,5,6-pentafluoro-N-(3-fluoro-4-metoxifenil)benceno sulfonamida, anhidrovinblastina, N,N-dimetil-L-valil-L-valil-N-metil-L-valil-L-prolil-L-prolina-t-butilamida, TDX258 y BMS188797.

Inhibidores de topoisomerasa son, por ejemplo, topotecano, hicaptamina, irinotecano, rubitecano, 6-etoxipropionil-3',4'-O-exabenciliden-chartreusina, 9-metoxi-N,N-dimetil-5-nitropirazolo[3,4,5-kl]acridin-2-(6H)propanamina, 1-amino-9-etil-5-fluoro-2,3-dihidro-9-hidroxi-4-metil-1H,12H-benzo[de]pirano[3',4':b,7]indolizino [1,2b]quinolin-10,13(9H,15H)-diona, lurtotecano, 7-[2-(N-isopropilamino)etil]-(20S)camptotecina, BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, fosfato de etopósido, tenipósido, sobuzoxano, 2'-dimetilamino-2'-desoxi-etopósido, GL331, N-[2-(dimetilamino)etil]-9-hidroxi-5,6-dimetil-6H-pirido[4,3-b]carbazol-1-carboxamida, asulacrina, (5a,5aB,8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilamino]etil]-5-[4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil]-5,5a,6,8,8a,9-hexahidrofuro(3',4':6,7)nafto(2,3-d)-1,3-dioxol-6-ona, 2,3-(metilen-dioxi)-5-metil-7-hidroxi-8-metoxibenzo[c]fenantridino, 6,9-bis[(2-aminoetil)amino]benzo[g]isoquinolin-5,10-diona, 5-(3-aminopropilamino)-7,10-dihidroxi-2-(2-hidroxi-etilaminometil)-6H-pirazolo[4,5,1-de]acridin-6-ona, N-[1-[2-(dietilamino)etilamino]-7-metoxi-9-oxo-9H-tioxanten-4-ilmetil]formamida, N-(2-(dimetil-amino)-etil)acridin-4-carboxamida, 6-[[2-(dimetilamino)-etil]amino]-3-hidroxi-7H-indeno[2,1-c]quinolin-7-ona y dimesna.

Entre los "agentes antiproliferativos" incluyen oligonucleótidos antisentido de ARN y ADN tales como G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 e INX3001, y antimetabolitos como encitabina, carmofur, tegafur, pentostatina, doxifluridina, trimetrexat, fludarabina, capecitabina, galocitabina, fosfato de citarabina, nitrato sódico de fosteabina, raltitrexed, paltitrexid, emitefur, tiazofurina, decitabina, nolatrexed, pemetrexed, nelzarabina, 2'-desoxi-2'-metilidencitidina, 2'-fluorometilen-2'-desoxiciditina, N-[5-(2,3-dihidrobenzofuril)sulfonil]-N'-(3,4-diclorofenil)urea, N6-[4-desoxi-4-[N2-[2(E),4(E)-tetradecadienoil]glicilamino]-L-glicero-B-L-manno-heptopiranosil]adenina, aplidina, ecteinascidina, troxacitabina, ácido 4-[2-amino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidro-3H-pirimidino[5,4-b][1,4]tiazin-6-il-(S)-etil]-2,5-tienoil-L-glutámico, aminopterina, 5-fluorouracilo, alanosina, éster del ácido 11-acetil-8-(carbamoiloximetil)-4-formil-6-metoxi-14-oxa-1,11-diazatetraciclo-(7.4.1.0.0)-tetradeca-2,4,6-trien-9-ilacético, swainsonina, lometrexol, dexrazoxano, metioninasa, 2'-cian-2'-desoxi-N4-palmitoil-1-B-D-arabinofuranosilcitosina y 3-aminopiridin-2-carboxaldehidthiosemicarbazona. Los "agentes antiproliferativos" también incluyen anticuerpos monoclonales contra factores de crecimiento distintos de aquellos que han sido listados como "inhibidores de angiogénesis", como trastuzumab, y genes supresores de tumores, como p53, que pueden suministrarse por transferencia génica recombinante, mediada por virus (véase, por ejemplo, la patente estadounidense número 6,069,134).

Los compuestos divulgados de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 pueden administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos conocidos que incluyen agentes anti-cancerosos. Tal como se usa aquí, el término "agente anti-canceroso" se refieren a cualquier agente que se administra a un paciente con cáncer para los propósitos de tratar el cáncer.

El tratamiento anti-canceroso definido en la presente puede aplicarse como única terapia o puede comprender, adicionalmente al compuesto según la invención, cirugía convencional o radioterapia o quimioterapia convencionales. Tal quimioterapia puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes anti-tumorales:

(i) agentes antiproliferativos / agentes antineoplásicos / agentes que dañan el ADN y sus combinaciones, tal como se usan en oncología médica, tales como agentes de alquilación (por ejemplo, cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, melfalano, cloroambucilo, busulfano y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo, antifolatos, como fluoropirimidinas, como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosina arabinósido, hidroxiurea y gemcitabina); antibióticos antitumorales (por ejemplo, antraciclinas, como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimitóticos (por ejemplo, alcaloides vinca, como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina, y taxoides, como taxol y taxoter); inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas, como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecano, irinotecano y camptotecina) y agentes para la diferenciación celular (por ejemplo, ácido all-transretinoico, ácido 13-cis-retinoico y fenretinida);

(ii) agentes citostáticos, como anti-estrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), agentes reguladores negativos del receptor de estrógeno (por ejemplo, fulvestrant), antiandrógenos (por ejemplo, bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo, goserelina, leuprorelina y buserelina), progesteronas (por ejemplo, acetato de megestrol), inhibidores de la aromatasa (por ejemplo, anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa, como finasterida;

(iii) agentes que inhiben la invasión de células cancerosas (por ejemplo, inhibidores de la metaloproteinasas, como marimastato e inhibidores de la función del receptor activador del plasminógeno urocinasas);

(iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento; por ejemplo, tales inhibidores incluyen anticuerpos del factor de crecimiento, anticuerpos del receptor de factor de crecimiento (por ejemplo, el anticuerpo anti-erbb2 trastuzumab [Herceptin™] y el anticuerpo anti-erbb1 cetuximab [C225]), inhibidores de la farnesiltransferasa, inhibidores de la tirosina cinasa e inhibidores de la serina / treonina cinasa, por ejemplo inhibidores de la familia de factores de crecimiento epidérmicos (por ejemplo, inhibidores de las tirosina cinasas de la familia EGFR, tales como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (Gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (Erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), por ejemplo, inhibidores de la familia de factores de crecimiento derivados de las plaquetas y por ejemplo, inhibidores de la familia de factor de crecimiento de hepatocitos;

- 5 (v) agentes antiangiogénicos como aquellos que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo, el anticuerpo contra el factor de crecimiento de células endoteliales vasculares bevacizumab [Avastin™], compuestos como los divulgados en las solicitudes internacionales de patentes publicadas WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) y compuestos que actúan a través de otros mecanismos (por ejemplo, linomida, inhibidores de la función de la integrina  $\alpha\beta 3$  y angiostatina);
- (vi) agentes que dañan los vasos como combretastatina A4 y los compuestos divulgados en las solicitudes internacionales de patente WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;
- 10 (vii) terapias antisentido, por ejemplo, aquellas que están dirigidas contra las dianas listadas arriba, como ISIS 2503, un anti-Ras-antisentido;
- 15 (viii) preparaciones de terapia genética, incluidas por ejemplo preparaciones para reemplazar genes aberrantes, como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2, preparaciones de GDEPT (terapia con profármacos enzimáticos dirigidos a gen) tales como aquellos que utilizan la citosindesaminasa, timidincinasa o una enzima de nitroreductasa bacteriana, así como preparaciones para elevar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o a la radioterapia, como la terapia génica de resistencia a multifármacos; y
- 20 (ix) preparaciones para inmunoterapia, incluidas por ejemplo preparaciones ex vivo e in vivo para elevar la inmunogenicidad de células tumorales de pacientes, como transfección con citocinas, como interleuquina 2, interleuquina 4 o factor estimulante de colonias granulocitos macrófagos, preparaciones para reducir la anergia de células T, preparaciones con el uso de células inmunitarias transfectadas, como células dendríticas transfectadas con citocina, preparaciones que usan líneas celulares tumorales transfectadas con citocina y preparaciones que usan anticuerpos anti-idiotípicos.

Los medicamentos de la tabla 1 más adelante se combinan de manera preferida, pero no exclusivamente, con los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1.

Tabla 1.

|                        |  |  |
|------------------------|--|--|
| Agentes de alquilación | Ciclofosfamida<br>Busulfano<br>Ifosfamida<br>Melfalano<br>Mecloretamina<br>Tiotepa<br>Clorambucilo<br>Dacarbazina<br>Carmustina  | Lomustina<br>Procarbazona<br>Altretamina<br>Estramustinfosfato Hexametilmelamina<br>Estreptozocina<br>Temozolomida<br>Semustina  |
| Agentes de platino     | Cisplatino<br>Oxaliplatino<br>Espiropatino<br>Satraplatino (Johnson Matthey)<br>(Hoffmann-La Roche)<br>Ormiplatino<br>Iproplatino  | Carboplatino<br>ZD-0473 (AnorMED)<br>Lobaplatino (Aeterna)<br>Tetraplatino<br>Carboxifalatoplatino<br>BBR-3464<br>SM-11355 (Sumitomo)<br>AP-5280 (Access)  |
| Antimetabolitos        | Azacitidina<br>Gemcitabina<br>Capecitabina<br>5-Fluoruracilo<br>Floxuridina<br>2-Clordesoxiadenosina<br>6-Mercaptopurina<br>6-Tioguanina<br>Citarabina<br>2-Fluordesoxicidina<br>Metotrexato<br>Etinilcicidina (Taiho) | Tomudex<br>Trimetrexato<br>Deoxicoformicina<br>Fludarabina<br>Pentostatina<br>Raltitrexed<br>Hidroxiurea<br>Decitabina (SuperGen)<br>Clofarabin (Bioenvision)<br>Irofulveno (MGI Pharma)<br>DMDC (Hoffmann-La Roche)<br>Idatretaxato |

ES 2 606 637 T3

|                                 |   |  |
|---------------------------------|---|--|
| Inhibidores de topoisomerasa    | Amsacrin<br>Epirubicina<br>Etopósido<br>Tenipósido o Mitoxantron<br>Irinotecano (CPT-11)<br>7-Etil-10- hidroxycamptotecina<br>Elsamitrucina (Spectrum)<br>Dexrazoxanet (TopoTarget)<br>Pixantrona (Novuspharma)<br>Análogo de rebeccamicina (Exelixis)<br>BBR-3576 (Novuspharma)  | Rubitecan (SuperGen)<br>Mesilato de exatecano (Daiichi)<br>Quinamed (ChemGenex)<br>Gimatecano (Sigma- Tau)<br>Diflomotecano (Beaufour-Ipsen)<br>TAS-103 (Taiho)<br>Topotecano<br>J-107088 (Merck & Co)<br>BNP-1350 (BioNumerik)<br>CKD-602 (Chong Kun Dang)<br>KW-2170 (Kyowa Hakko)   |
| Antitumorales-Antibióticos      | Dactinomicina (Actinomicina D)<br>Doxorubicina (Adriamicina)<br>Deoxirubicina<br>Valrubicina<br>Daunorubicina (Daunomicina)<br>Epirubicina<br>Terarubicina<br>Idarubicina<br>Rubidazona<br>Plicamicinp<br>Porfiromicina<br>Cianomorfolinodoxorubicina<br>Mitoxantrona (Novantron)   | Amonafid<br>Azonafid<br>Antrapirazol<br>Oxantrazol<br>Losoxantron<br>Sulfato de bleomicina (Blenoxan)<br>Ácido bleomicínico<br>Bleomicina A<br>Bleomicina B<br>Mitomicina C<br>MEN-10755 (Menarini)<br>GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)   |
| Agentes antimetabólicos         | Paclitaxel<br>Docetaxel<br>Colchicina<br>Vinblastina<br>Vincristina<br>Vinorelbina<br>Vindesina<br>Dolastatina 10 (NCI)<br>Rizoxina (Fujisawa)<br>Mivobulina (Warner-Lambert)<br>Cemadotina (BASF)<br>RPR 109881A (Aventis)<br>TXD 258 (Aventis)<br>Epotilona B (Novartis)<br>T 900607 (Tularik)<br>T 138067 (Tularik)<br>Criptoficina 52 (Eli Lilly)<br>Vinflunina (Fabre)<br>Auristatina PE (Teikoku Hormone)<br>BMS 247550 (BMS)<br>BMS 184476 (BMS)<br>BMS 188797 (BMS)<br>Taxoprexina (Protarga) | SB 408075<br>(GlaxoSmithKline)<br>E7010 (Abbott)<br>PG-TXL (Cell Therapeutics)<br>IDN 5109 (Bayer)<br>A 105972 (Abbott)<br>A 204197 (Abbott)<br>LU 223651 (BASF)<br>D 24851 (ASTA Medica)<br>ER-86526 (Eisai)<br>Combretastatin A4 (BMS)<br>Isohomohalichondrin-B<br>(PharmaMar)<br>ZD 6126 (AstraZeneca)<br>PEG-Paclitaxel (Enzon)<br>AZ10992 (Asahi)<br>IDN-5109 (Indena)<br>AVLB (Prescient NeuroPharma)<br>Azaepothilon B (BMS)<br>BNP- 7787 (BioNumerik)<br>CA-4-prodrug (OXiGENE)<br>Dolastatin-10 (NrH)<br>CA-4 (OXiGENE) |
| Inhibidores de aromatasa        | Aminoglutetimida<br>Letrozol<br>YM-511 (Yamanouchi)<br>Formestano   | Exemestano<br>Atamestano (BioMedicines)<br>Anastrozol  |
| Inhibidores de timidilatsintasa | Pemetrexed (Eli Lilly)<br>ZD-9331 (BTG)   | Nolatrexed (Eximias)<br>CoFactor™ (BioKeys)  |
| Antagonistas de ADN             | Trabectedina (PharmaMar)<br>Glufosfamida (Baxter<br>International)<br>Albúmina + 32P (Isotope<br>Solutions)<br>Timectacina (NewBiotics)<br>Edotretid (Novartis)   | Mafosfamid (Baxter<br>International)<br>Apaziqon (Spectrum<br>Pharmaceuticals)<br>O6-Benzilguanina<br>(Paligent)   |

ES 2 606 637 T3

|  |   |   |
|--|---|---|
| Inhibidores de farnesil/transferasa  | Arglabin (NuOncology Labs)<br>lonafarnib (Schering-Plough)<br>43-9006 (Bayer)   | Tipifarnib (Johnson & Johnson)<br>Alcohol perilífico (DOR BioPharma) BAY-   |
| Inhibidores de bomba   | CBT-1 (CBA Pharma)<br>(Xenova) Lilly<br>MS-209 (Schering AG)  | Triclorhidrato de zosuquidar (Eli Tariquidar)<br>Biricodar-Dicitrato (Vertex)   |
| Inhibidores de histona acetil-transferasa                                    | Tacedinalina (Pfizer)<br>SAHA (Aton Pharma)<br>MS-275 (Schering AG)   | Pivaloioximetilbutirato (Titan)<br>Depsipéptido (Fujisawa)  |
| Inhibidores de metaloproteinasa-<br>Inhibidores de<br>ribonucleosidreductasa | Neovastat (Aeterna<br>Laboratories)<br>Marimastat (British<br>Biotech)<br>Maltolato de galio (Titan)<br>Triapin (Vion)  | CMT -3 (CollaGenex)<br>BMS-275291 (Celltech)<br>Tezacitabin (Aventis)<br>Didox (Molecules for<br>Health)  |
| Agonistas/antagonistas de TNF-<br>alfa                                       | Virulizina (Lorus Therapeutics)<br>CDC-394 (Celgene)  | Revimid (Celgene)   |
| Antagonistas de receptor de<br>endotelina-A                                  | Atrasentano (Abbot)<br>ZD-4054 (AstraZeneca)  | YM-598 (Yamanouchi)   |
| Agonistas de ácido retinoico   | Fenretinida (Johnson & Johnson)<br>LGD-1550 (Ligand)  | Alitretinoina (Ligand)  |
| Inmunomoduladores  | Interferón<br>(Antigenics)<br>GMK (Progenics)<br>Vacuna de adenocarcinoma (Biomira)<br>JSF-154 (Tragen)<br>CTP-37 (AVI BioPharma)<br>JRX-2 (Immuno-Rx)<br>PEP-005 (Peplin Biotech)<br>Vacunas Synchronvax (CTL Immuno)<br>!3-Alethin (Dovetail)<br>Vacuna de melanoma (CTL Immuno)<br>Vacuna p21-RAS (GemVax) | Terapia Dexosoma (Anosys) Oncófago<br>Pentrix (Australian Cancer<br>Technology)<br>Vacuna de cáncer (Intercell)<br>Norelin (Biostar)<br>BLP-25 (Biomira)<br>MGV (Progenics)<br>CLL-Thera (Vasogen)  |
| Agentes hormonales y<br>antihormonales                                       | Estrógenos<br>Estrógenos conjugados<br>Etinilostradiol<br>Clortrianiseno<br>Idenestrol<br>Caproato de hidroxiprogesterona<br>Medroxiprogesterona<br>Testosterona<br>Propionato de testosterona<br>Fluoximesterona<br>Metiltestosterona<br>Dietilstilbestrol<br>Megestrol<br>Toremofina<br>Dexametasona        | Prednisona<br>Metilprednisolona<br>Prednisolona<br>Aminoglutetimida<br>Leuprolide<br>Goserelina<br>Leuporelina<br>Bicalutamida<br>Flutamida<br>Octreótido<br>Nilutamida<br>Mitotano<br>P-04 (Novogen)<br>2-Metoxiostradiol (EntreMed)<br>Arzoxifeno (Eli Lilly) |
| Agentes fotodinámicos  | Talaporfina (Light Sciences)<br>Teralux<br>(Theratechnologies)<br>Motexafina-gadolinio<br>(Pharmacyclics)   | Bacteriofeoforbida de Pd<br>(Yeda)<br>Texafirina de lutecio<br>(Pharmacyclics)<br>Hipericina  |

ES 2 606 637 T3

|                                     |   |
|-------------------------------------|---|
| <p>Inhibidores de tirosincinasa</p> | <p>Imatinib (Novartis)                      Kahalid F (PharmaMar)<br/> Leflunomida (Sugen/Pharmacia)      CEP- 701 (Cephalon)<br/>    CEP-751 (Cephalon)<br/> ZD1839 (AstraZeneca)                      MLN518 (Millenium)<br/> Erlotinib (Oncogene Science)                      PKC412 (Novartis)<br/>    Phenoxodiol O<br/> Canertjnib (Pfizer)                              Trastuzumab (Genentech) Escualamina<br/> (Genaera)    C225 (ImClone)<br/> SU5416 (Pharmacia)                              rhu-Mab (Genentech)<br/> SU6668 (Pharmacia)                              MDX-H210 (Medarex)<br/> ZD4190 (AstraZeneca)                              2C4 (Genentech)<br/> ZD6474 (AstraZeneca)                              MDX-447 (Medarex)<br/> Vatalanib (Novartis)                              ABX-EGF (Abgenix)<br/> PKI166 (Novartis)                              IMC-1C11 (ImClone)<br/> GW2016 (GlaxoSmithKline)<br/> EKB-509 (Wyeth)<br/> EKB-569 (Wyeth)</p>   |
| <p>Agentes diversos</p>             | <p>SR-27897 (Inhibidor de CCK-A, Sanofi-Synthelabo)                      BCX-1777 (Inhibidor de PNP, BioCryst)<br/>    Ranpirnasa<br/> Tocladesina (Agonista de AMP cíclico, Ribapharm)                      (Estimulante de ribonucleasa, Alfacell)<br/> Alvocidib (Inhibidor de CDK, Aventis)                              Galarubicina (inhibidor de síntesis de ARN, Dong-A)<br/> CV-247 (Inhibidor de COX-2, Ivy Medical)                              Tirapazamina<br/> P54 (inhibidor de COX-2, Phytopharm)                              (Agente reductor, SRI International)<br/> CapCell™ (estimulante de CYP450, Bavarian Nordic)                              N-Acetilcisteina (Agente reductor, Zambon)<br/> CS-IOO (antagonista de gal3 GlycoGenesys)                              R-Flurbiprofeno (Inihibidor de NF-kappaB, Encore)<br/>    3CPA (Inhibidor de NF-kappaB,<br/> G17DT-Inmunogen (inhibidor de gastrina, Aphoton)                              Active Biotech)<br/> Efaxroxiral (Oxigenator, Allos Therapeutics)                              Seocalcitol (Agonista de receptor de vitamina D, Leo)<br/>    131-I-TM-601 (Antagonista de ADN, TransMolecular)<br/> PI-88 (Inhibidor de heparanasa, Progen)<br/> Tesimalifeno (Antagonista de histamina, YM BioSciences)                              Eflornitina (Inhibidor de ODC, ILEX Oncology)<br/>    Ácido minodrónico (inhibidor de osteoclasto, Yamanouchi) Histamina (Agonista de receptor de histamina-H2, Maxim)<br/> Tiazofurina (Inhibidor de IMPDH, Ribapharm)                              Indisulam (estimulante de p53, Eisai)<br/> Cilengitida (antagonista de integrina, Merck KGaA)                              Aplidin (Inhibidor PPT, PharmaMar)<br/> SR-31747 (Antagonista de IL-1, Synthelabo)                              Rituximab (anticuerpos CD20, Sanofi-Genentech)</p> |
|                                     | <p>Gemtuzumab (anticuerpos CD33- Wyeth)<br/> CCI-779 (inhibidor de mTOR-quinasa, Wyeth Ayerst)                      PG2 (intensificador de Exisulind (Inhibidor de PDE-V, Cell Pathways)                              hematopoyesis, Pharmagenesis)<br/> CP-461 (Inhibidor de PDE-V, Cell Pathways)                              Immunol™ (enjuague bucal de triclosan, Endo)<br/> AG-2037 (Inhibidor de GART,)                              Pfizer)                              Triacetiluridina (Uridin- Prodrug, Wellstat)<br/> WX-UK1    SN-4071 (agente de sarcoma, (inhibidor de activador de Signature BioScience)</p>  |

|  |   |
|--|---|
|  | plasminógeno, Wilex) TransMID-107™<br>PBI-1402 (estimulante de PMN, (inmunotoxina, KS<br>ProMetic LifeSciences) Biomedix)<br>Bortezomib (inhibidor de proteasoma PCK-3145 (promotor de apoptosis<br>Millennium) Procion)<br>SRL-172 (estimulante de célula T, Doranidazol (promotor de<br>SR Pharma) apoptosis, Pola)<br>TLK-286 (Inhibidor de glutaciona CHS-828 (agente citotóxico, Leo)<br>S-transferasa, Telik)<br>Ácido trans-retinoico<br>(Diferenciador, NIH)<br>PT-100 (Agonista de factor<br>de crecimiento, Point Therapeutics) MX6 (Promotor de apoptosis,<br>MAXIA)<br>Midostaurina (Inhibidor PKC, Novartis) Apomina (Promotor de apoptosis,<br>ILEX Oncology)<br>Briostatina-1 (PKC-estimulante, Urocidina (Promotor de apoptosis,<br>GPC Biotech) Bioniche)<br>CDA-II (Promotor de apoptosis, Everlife) Ro-31-7453 (Promotor de<br>apoptosis, La Roche)<br>SDX-101 (Promotor de apoptosis, Brostalicina (Promotor de<br>apoptosis, Pharmacia)<br>Ceflatonina (Promotor de apoptosis,<br>ChemGenex) |
|--|---|

5 Los compuestos divulgados de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y los solvatos, sales, tautómeros estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas mezclas de los mismos en toda las proporciones, pueden administrarse preferiblemente en combinación con inmunomoduladores, preferiblemente con anti-PDL-1- o IL-12.

Ensayo para la inhibición de IKKε

Ensayo de IKKε - Cinasa (IKKepsilon)

Resumen

El ensayo de cinasa se realiza como un ensayo de Flashplate de 384 pocillos (por ejemplo medición con Topcount).

10 IKKε de 1 nM, péptido IκBα biotilado de 800 nM (19-42) (Biotin-C6-C6-GLKKERLLDDRHDSGLDSMKDEE) y ATP de 10 μM (reforzado con 0.3 μCi<sup>33</sup>P-ATP/pocillo) son incubados en un volumen total de 50 μl (MOPS de 10 mM, acetato de Mg de 10 mM, EGTA de 0.1 mM, Ditiotreitól de 1 mM, Brij35 al 0.02 %, BSA al 0.1 %, BioStab al 0.1 %, pH 7.5) con o sin compuesto de ensayo durante 2 horas a 30°C. La reacción se detiene con 25 μl de EDTA de 200 mM. Después de 30 minutos a temperatura ambiente, el líquido se retira y cada pocillo celaba tres veces con 100 μl de solución de cloruro de sodio al 0.9%. Se determina una reacción no específica en presencia de MSC2119074 de 3 μM (BX-795). Se mide la radioactividad con Topcount (PerkinElmer). Los resultados (por ejemplo, valores de IC<sub>50</sub>) se calculan con herramientas de programa proporcionadas por el departamento de informática (por ejemplo AssayExplorer, Symix).

Ensayo para la inhibición de TBK1

20 Ensayo enzimático

Resumen

El ensayo de cinasa se realiza como un ensayo de Flashplate de 384 pocillos (por ejemplo medición de Topcount).

25 Cinasa de enlazamiento TANK de 0.6 nM (TBK1), péptido derivado de MELK biotilado de 800 nM (Biotina-Ah-Ah-AKPKGNKDYHLQTCGSLAYRRR) y ATP de 10 μM (reforzado con 0.25 μCi de <sup>33</sup>P-ATP/pocillo) son incubados en un volumen total de 50 μl (MOPS de 10 mM, acetato de Mg de 10 mM, EGTA de 0.1 mM, DTT de 1 mM, Brij35 al 0.02 %, BSA al 0.1 %, pH 7.5) con o sin compuesto de ensayo durante 120 minutos a 30 °C. La reacción se detiene con 25 μl de EDTA de 200 mM. Después de 30 minutos a temperatura ambiente se retira el líquido y cada pocillo celaba tres veces con 100 μl de solución de cloruro de sodio al 0.9%. La reacción no específica se determina en presencia de estaurosporina de 100 nM. La radiactividad se mide en un Topcount (PerkinElmer). Los resultados (por ejemplo valores de IC<sub>50</sub>) son calculados con herramientas de programa proporcionadas por el departamento de informática (por ejemplo AssayExplorer, Symix).

Ensayo celular

Inhibición de respuesta de dosis de Fosfo-IRF3 @ Ser 386

Célula/MDAMB468/INH/FOS/IMAG/pIRF3

1. Alcance,

- 5 Aunque TBK1 y IKK $\epsilon$  son mejor conocidos como participantes clave en la respuesta inmune innata, hallazgos recientes han apuntado hacia un papel que desempeñan TBK1 y IKK $\epsilon$  en la transformación oncogénica inducida por Ras. TBK1 fue identificado como un efector de Ra1B en las vías del factor de intercambio de nucleótidos de guanina (GEF) que se requiere para la transformación inducida por Ras. TBK1 activa directamente IRF3 que se homodimeriza después de fosforilación y se traslada hacia el núcleo donde activa procesos están relacionados con la inflamación, la inmunoregulación, la supervivencia celular y la proliferación.
- 10

Este ensayo ha sido concebido con el fin de evaluar la eficacia/potencia de los compuestos inhibidores de TBK1/IKK $\epsilon$  con base en la detección inmunocitoquímica de fosfo-IRF3 localizado en el núcleo, una diana directamente en dirección descendente de TBK1.

- 15 El tratamiento con poliinosina-ácido policitídílico (poli(I:C), un análogo sintético de ARN bicatenario (ARNbc), un patrón molecular asociado con infección viral que se reconoce por parte del receptor 3 de tipo Toll (TLR3) se usa para inducir actividad de TBK1/IKK $\epsilon$  y fosforilación de IRF3 en Ser386.

2. Sinopsis de ensayo

- 20 Día 1: se desprenden células MDA-MB-468 con HyQ-Tasa, se cuentan y se siembran en una placa con 384 pocillos con superficie TC y fondo transparente, a una densidad de 10 000 células por pocillo total de 35  $\mu$ l de medio completo. De modo alternativo, las células se siembran directamente de los viales congelados.

Día 2: las células son tratadas previamente con compuestos inhibidores durante 1 hora antes de la estimulación con poli(I:C). Después de 2 horas de incubación con poli(I:C), las células se fijan en (para) formaldehído (PFA) y se permeabilización con metanol (MeOH). Luego las células se bloquean y se incuban con un anticuerpo anti-pIRF3 a 4°C por una noche.

- 25 Día 3: El anticuerpo primario celular, se adiciona un AlexaFluor488-conjugado secundario, las células se tiñen por contraste con yoduro de propidio, seguido de una toma de imagen en un lector de contenido ultra alto IMX.

3. Reactivos, materiales

Células: ATCC HTB 132, Burger lab (MP-CB 2010-327 o MDA-MB-468/10)

Medio de plaquero = medio de cultivo:

- 30 RPMI 1640, Invitrogen # 31870

10% de FCS, Invitrogen # 10270-106

2mM de Glutamax, Invitrogen #35050-038

1 mM de piruvato de sodio, Invitrogen # 11360

1 % de pen / estrep

- 35 37 °C, 5% de CO<sub>2</sub>

Placas: placas de cultivo celular con fondo de 384 pocillos con fondo negro/transparente, Falcon #35 3962 o Greiner #781090

Su cultivo: HyQ-Tasa, Thermo Scientific (HyClone) # SV30030.01

otros reactivos:

- 40 Poli(I:C) (LMW), Invitrogen # tlr-picw (preparar 20mg/ml de solución madre en PBS estéril, desnaturizar por 30 minutos a 55 °C en baño de agua, enfriar lentamente a temperatura ambiente, almacenar en alícuotas a -20 °C)

Inhibidor de referencia: MSC2119074A-4 = BX-795 (IC<sub>50</sub>: 200-800nM)



# ES 2 606 637 T3

Control de inhibición: 10  $\mu$ M de MSC2119074A-4 = BX-795

Control neutro: 0.5% de DMSO

una curva de dosis-respuesta de 10 puntos con MSC2119074A-4 = BX-795 se incluye en cada experimento

Hepes, Merck #1.10110

5 PBS 1x DPBS, Invitrogen # 14190

Formaldehído (sin metanol, 16%, calidad ultra pura EM), Polysciences # 18814 (almacenamiento a temperatura ambiente), concentración final: 4%

Metanol, Merck # 1.06009.1011 (-20 °C pre-refrigerado)

Suero de cabra, PM # B15-035 (almacenamiento a 4 °C, a largo plazo -20 °C), concentración final: 10%

10 BSA (sin proteasa y IgG, 30%), US-Biological # A1317(almacenamiento 4 °C, a largo plazo -20 °C), concentración final: 2%

Tween 20 Detergente, Calbiochem # 655204 (almacenamiento a temperatura ambiente), (preparar la solución madre al 10% en agua; concentración final: 0.1 %)

15 mAC de conejo anti-pIRF-3, Epitomics # 2526-B (almacenamiento a -20 °C), concentración final: 1 : 2000 en PBS / 2% BSA

Alexa Fluoro de cabra anti-conejo 488, Invitrogen # A 11034 o # A 11008 (almacenamiento a 4 °C, en la oscuridad) concentración final: 1 : 2000 en PBS / 2% de BSA / 0.1 % de Tween

Yoduro de propidio (PI), Fluka # 81845, 1 mg/ml en H<sub>2</sub>O (almacenamiento 4 °C, en la oscuridad), concentración final: 0.2  $\mu$ g/ml

20 4. Procedimiento

Sembrar 10 000 células/pocillo/35  $\mu$ l de RPMI completo + 10% de FCS en placas de cultivo celular de fondo de 384 pocillos de fondo negro/transparente.



25 Incubar durante 2 horas a temperatura ambiente en el banco, seguido por una incubación adicional durante 22 horas a 37 °C, 5% de CO<sub>2</sub> y 90% de RH



Tratamiento de compuesto: (añadir 5  $\mu$ l de compuestos diluidos previamente, estándar o reactivos de control (concentrados ocho veces).

30 Dilución de compuesto desde soluciones madre de DMSO en Hepes de 20 mM pH 7,2; concentración final de DMSO: 0.5%

Dilución en serie desde soluciones madre de 10 mM (Remp) 10 pasos, 3.16 veces en DMSO

30  $\mu$ M 9.49  $\mu$ M 3  $\mu$ M 0.95  $\mu$ M 0.3  $\mu$ M 0.095  $\mu$ M 0.03  $\mu$ M 0.0095  $\mu$ M 0.003  $\mu$ M 0.00095  $\mu$ M

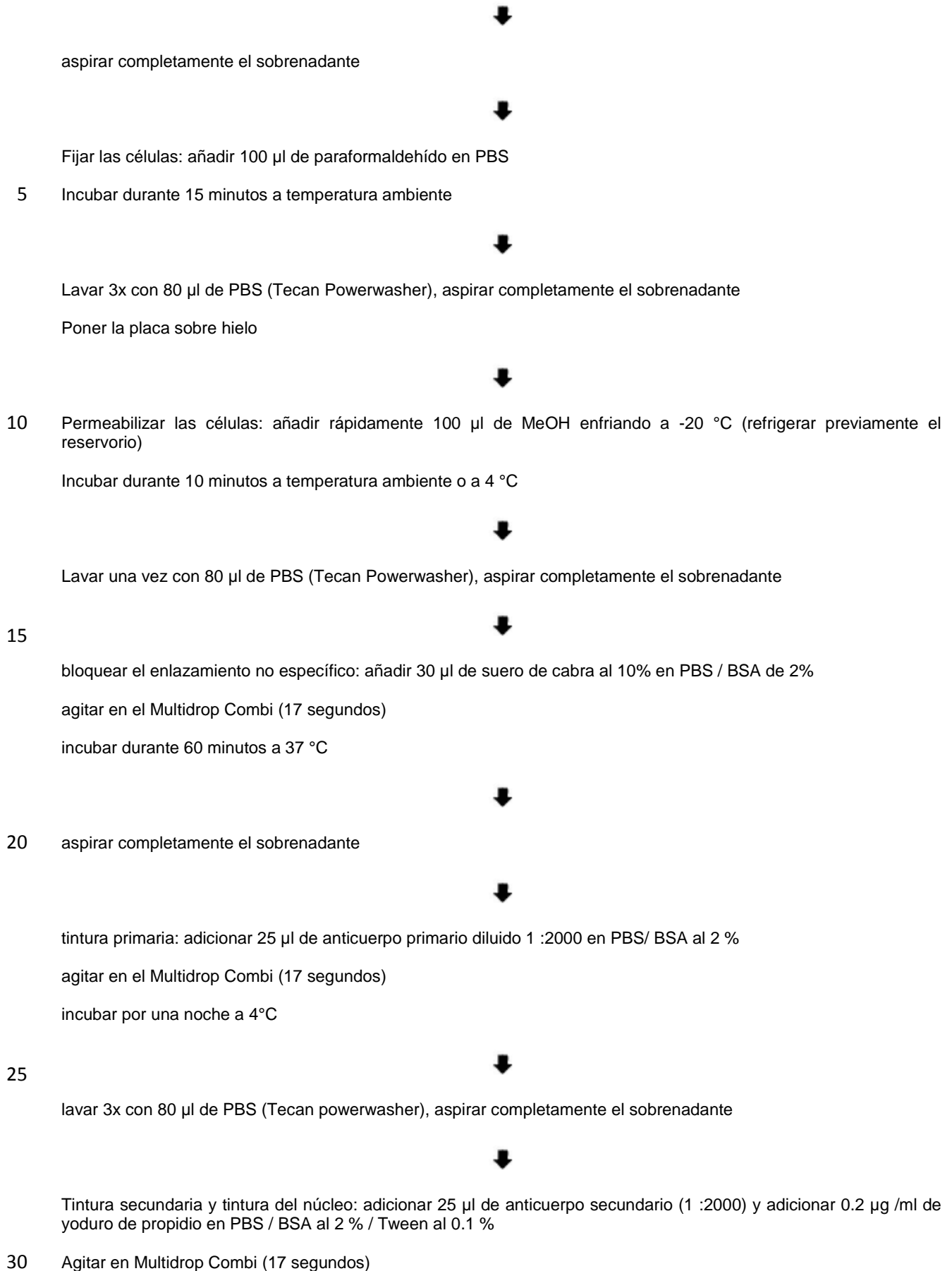
incubar durante 60 minutos a 37 °C, 5 % de CO<sub>2</sub> y 90 % RH



35 Tratamiento de estimulación: añadir en todos los pocillos, excepto para controles no estimulados, 10  $\mu$ l de poli(I:C), de modo que se logre una concentración final de 100  $\mu$ g/ml (solución madre de 20mg/ml  $\rightarrow$ 1:40 en PBS) (concentrados 5 veces)

incubar durante 120 minutos a 37 °C, 5% de CO<sub>2</sub> y 90 % de RH

## ES 2 606 637 T3



## ES 2 606 637 T3

Incubar durante 75 minutos a 37 °C



Lavar 3x con 80 µl de PBS (Tecan powerwasher), aspirar completamente el sobrenadante



5 Dosificar 80 µl de PBS a todos los pocillos



Sellar las placas con sellos adhesivos transparentes



Tomar imagen en el IMX Ultra (Metaexpress 3.1. Ajustes de barrido TBK\_10x\_pin8)

10



Análisis de imágenes (Metaexpress 3.1. <Puntaje celular >, puntaje celular de TBK1)



Análisis de datos y reporte con explorador de ensayo

Condiciones de HPLC/MS:

15 Columna: Cromolith Speed ROD RP-18e, 50-4.6

Gradiente: A:B = 96:4 a 0:100

4% de B → 100% de B: 0 min a 2.8 min

100% de B: 2.8 min a 3.3 min

100% de B → 4% de B: 3.3 min a 4 min

20 Tasa de flujo: 2.4 ml/min

Eluyente A: agua + ácido fórmico al 0.05 %

Eluyente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0.04 %

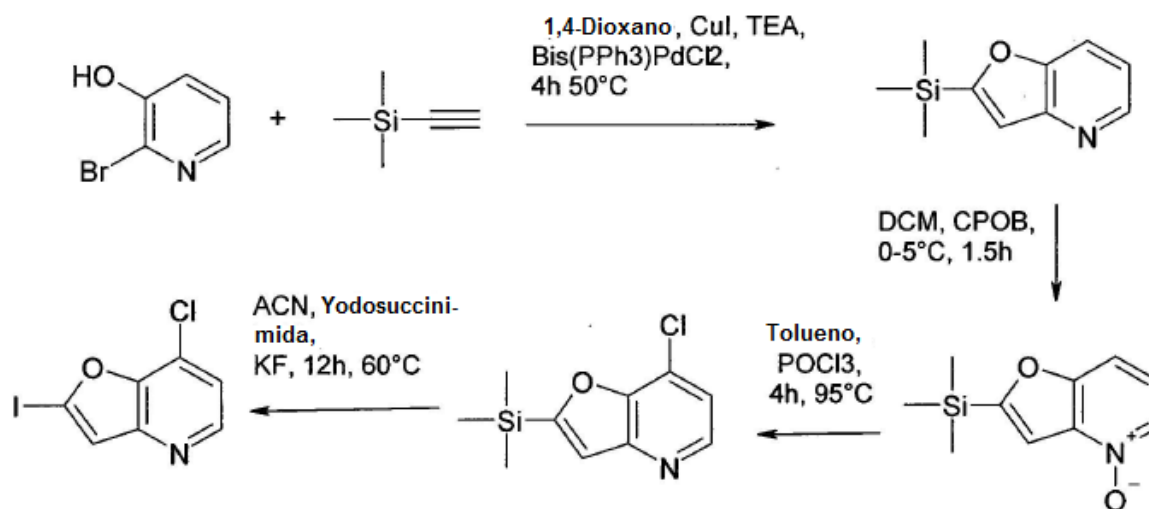
Longitud de onda: 220 nm

Espectroscopia de masas: modo positivo

25 <sup>1</sup>H RMN: constante de acoplamiento J [Hz].

### Ejemplos

Síntesis de 7-cloro-2-yodo-furo[3,2-b]piridina



Paso 1: 2-Trimetilsilanil-furo[3,2-b]piridina

2-Brompiridin-3-ol (400 g, 2.3 mol) se disuelve en 1,4-dioxano (4 l, 46.76 mol). Se adicionan etinil-trimetil-silano (248.37 g, 2.53 mol), yoduro de cobre (I) (43.78 g, 0.23 mol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (80.68 g, 0,11 mol).

5

La mezcla se agita durante 15 minutos a 20°C. A la solución de reacción se adiciona trietilamina (697.90 g, 6.9 mol) durante 20 min. La mezcla se agita durante 4h a 50°C, se enfría a temperatura ambiente durante 14 h y se evapora. El residuo se disuelve en 6 l de acetato de etilo, se filtra y luego se extrae la capa orgánica con agua, se lava con salmuera, luego se separa y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El agente de secado se filtra y el solvente se retira al vacío. El producto se aísla mediante cromatografía con éter metil-ter-butílico; rendimiento: 268 g de 2-trimetilsilanil-furo[3,2-b]piridina; HPLC/MS: 2.60 min, [M<sup>+</sup>H] = 192;

10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 8.71 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (dt, J = 18.8, 9.4 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 0.25 (s, 9H).

Paso 2: 4-óxido de 2-trimetilsilanil-furo[3,2-b]piridina

2-Trimetilsilanil-furo[3,2-b]piridina (268 g, 0.14 mol) se disuelve en diclorometano (3 l) y se agita a 0 - 5°C. A la solución se adiciona ácido 3-cloroperbenzoico durante 30 min, se agita durante 1 h y se calienta hasta temperatura ambiente. Después de 14 h, la mezcla de reacción se extrae con solución de NaHCO<sub>3</sub> y agua. La capa orgánica se separa y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El agente secante se filtra y el solvente se retira al vacío; rendimiento: 296 g de 4-óxido de 2-trimetilsilanil-furo[3,2-b]piridina; HPLC/MS: 2.0 min, [M<sup>+</sup>H] = 208;

15

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, COCl<sub>3</sub>) δ [ppm] 7.97 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.92 (dt, J = 8.4, 6.3 Hz, 1H), 0.15 (s, 9H).

20

Paso 3: 7 -Cloro-2-trimetilsilanil-furo[3,2-b]piridina

4-óxido de 2-trimetilsilanil-furo[3,2-b]piridina (296 g, 0.14 mol) se disuelve en tolueno (100 ml, 9.44 mol) y se adiciona gota a gota a POCl<sub>3</sub> a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante 4 horas a 95 °C, luego se evapora el solvente. El residuo se disuelve en éter metil-ter-butílico, se extrae con solución de NaHCO<sub>3</sub> y agua. La capa orgánica se separa y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la filtración y del retiro del solvente al vacío, se aísla 7-cloro-2-trimetilsilanil-furo[3,2-b]piridina; rendimiento: 230 g de 7-cloro-2-trimetilsilanil-furo[3,2-b]piridina; HPLC/MS: 2.65 min, [M+H] = 226;

25

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 8.46 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 7.48 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 0.37 (s, 9H).

Paso 4: 7 -Cloro-2-yodo-furo[3,2-b]piridina

30

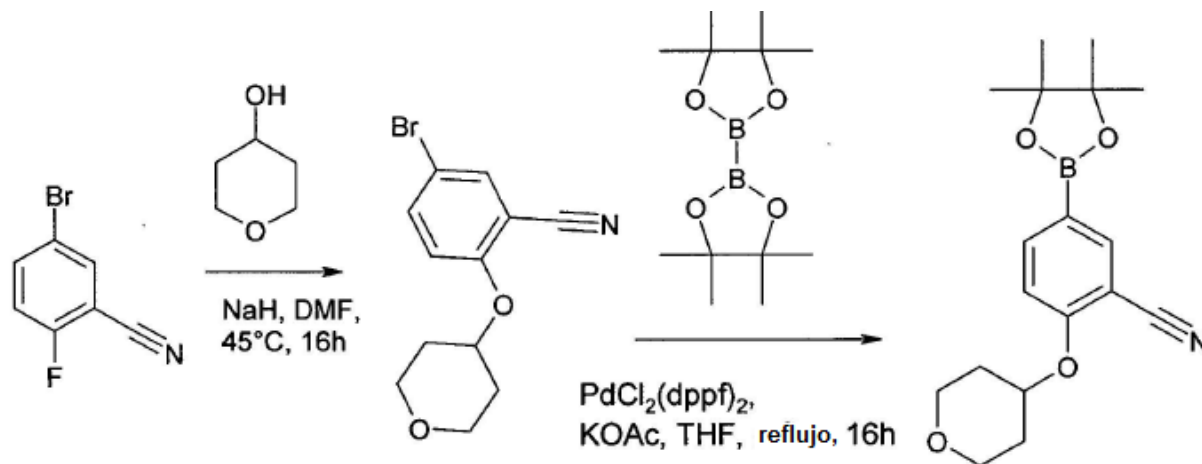
7-Cloro-2-trimetilsilanil-furo[3,2-b]piridina (185 g, 0.23 mol) se disuelve en ACN en atmósfera de nitrógeno. Luego se adiciona KF (47.6 g, 0.82 mol) y yodosuccinimida (553.1 g, 0.25 mol). La mezcla de reacción se agita a 60°C por 14 h y luego se enfría a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se adiciona éster etílico de ácido acético (5 l) y agua (5 l). La capa orgánica se separa, se lava con solución de tiosulfato de sodio (5 l), luego se extrae con solución de NaHCO<sub>3</sub> y se lava con salmuera. La capa orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El agente secante se filtra y el

35

solvente se retira al vacío; rendimiento: 133 g de 7-cloro-2-yodo-furo[3,2-b]piridina; HPLC/MS: 2.34 min, [M+H] = 280;

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] 8.44 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.44 (dd,  $J = 5.4, 3.1$  Hz, 1 H).

Síntesis de 2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzonitrilo



5

Paso 1: 5-Bromo-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzonitrilo

A una solución de tetrahidro-piran-4-ol (3.3 g, 33.0 mmol) en DMF (60 ml) at 0 °C se adiciona hidruro de sodio (1.4 g, 33.0 mmol). 5-Bromo-2-fluoro-benzonitrilo (5.5 g, 27.5 mmol) en DMF (30 ml) se adiciona gota a gota a 0 °C. La reacción se agita a 45°C por 16 h. La reacción se enfría a temperatura ambiente y se neutralizan vertiendo la reacción en agua (500 ml). El precipitado se entra y se seca al vacío; rendimiento: 6.8 g de 5-bromo-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzonitrilo;

10

HPLC/MS: 2.27 min, [M+H] = 283.

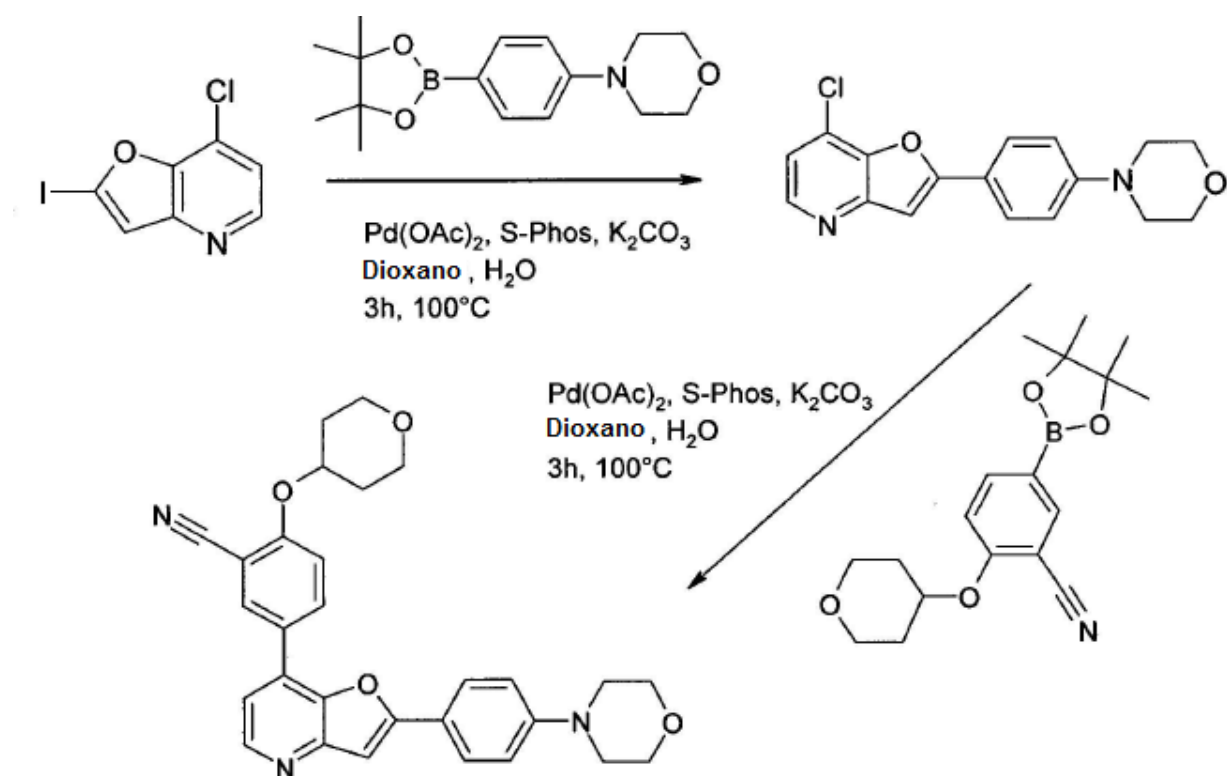
Paso 2: 2-(Tetrahidro-piran-4-iloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzonitrilo

A una solución de 5-bromo-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzonitrilo (6.7 g, 19 mmol) en 1,4-dioxano (70 ml) se adiciona bis(pinacolato)diboro (7.3 g, 28.6 mmol), acetato de potasio (5.6 g, 57.2 mmol) y  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (778.4 mg, 0.95 mmol). La mezcla se calienta a 90°C por 4 h y luego se neutralizan con agua (50 ml), seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se separa, se lava con salmuera y se seca sobre sulfato de sodio. El agente secante se filtra y se retira el solvente al vacío. El producto se purifica mediante cromatografía (éter de petróleo/acetato de etilo); rendimiento: 5.6 g de 2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il)-benzonitrilo; HPLC/MS: 2.553 min, [M+H] = 330.

15

20

5-[2-(4-Morfolin-4-il-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)benzonitrilo ("A1")



Paso 1: 7-Cloro-2-(4-morfolin-4-il-fenil)-furo[3,2-b]piridina

7-Cloro-2-yodo-furo[3,2-b]piridina (100 mg, 0.36 mmol) y ácido 4-morfolinofenilborónico (77.8 mg, 0.38 mmol) se disuelven en 1,4 dioxano (2 ml). Carbonato de potasio (0.15 g) y agua (0.25 ml) se adicionan bajo nitrógeno. Diciclohexil(2',6'-dimetoxi-bifenil-2-il)-fosfano y acetato de paladio (II) se adicionan y la mezcla se agita durante 3 horas a  $100^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y el solvente se retira mediante evaporación. El producto se aísla mediante cromatografía; rendimiento: 92 mg de 7-cloro-2-(4-morfolin-4-il-fenil)-furo[3,2-b]piridina; HPLC/MS: 2.411 min,  $[\text{M}+\text{H}] = 315$ .

De manera análoga se obtienen los siguientes productos:

7-cloro-2-(3-morfolin-4-il-fenil)-furo[3,2-b]piridina

a partir de 7-cloro-2-yodo-furo[3,2-b]piridina y 4-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]morfolina; HPLC/MS: 2.45 min,  $[\text{M}+\text{H}] = 315$ ;

4-(7-cloro-furo[3,2-b]piridin-2-il)-N-etil-N-(2-metoxi-etil)-benzamida

a partir de 7-cloro-2-yodo-furo[3,2-b]piridina y N-etil-N-(2-metoxi-etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzamida; HPLC/MS: 2.18 min,  $[\text{M}+\text{H}] = 359$ ;

7-cloro-2-(4-metoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridina

a partir de 7-cloro-2-yodo-furo[3,2-b]piridina y ácido 4-metoxifenilborónico; HPLC/MS: 2.55 min,  $[\text{M}+\text{H}] = 260$ ;

7-cloro-2-(2-metoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridina

a partir de 7-cloro-2-yodo-furo[3,2-b]piridina y ácido 2-metoxibenzeneborónico; HPLC/MS: 2.65 min,  $[\text{M}+\text{H}] = 262$ ;

7-cloro-2-(3-metoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridina

a partir de 7-cloro-2-yodo-furo[3,2-b]piridina y ácido 3-metoxifenilborónico; HPLC/MS: 2.70 min,  $[\text{M}+\text{H}] = 262$ ;

3-(7-cloro-furo[3,2-b]piridin-2-il)-N-etil-N-(2-metoxi-etil)-benzamida

a partir de 7-cloro-2-yodo-furo[3,2-b]piridina y N-etil-N-(2-metoxi-etil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzamida; HPLC/MS: 2.19 min,  $[\text{M}+\text{H}] = 359$ ;

- éster etílico de ácido 4-(7-cloro-furo[3,2-b]piridin-2-il)-benzoico  
a partir de 7-cloro-2-yodo-furo[3,2-b]piridina y ácido 4-etoxicarbonilfenilborónico; HPLC/MS: 2.89 min, [M+H] = 302;
- 7-cloro-2-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-furo[3,2-b]piridina  
5 a partir de 7-cloro-2-yodo-furo[3,2-b]piridina y 1-(2-metoxi-etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol; HPLC/MS: 2.90 min, [M+H] = 278;
- 7-cloro-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-furo[3,2-b]piridina  
a partir de 7-cloro-2-yodo-furo[3,2-b]piridina y 1-metil-4-[3-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-piperazina; HPLC/MS: 1.57 min, [M+H] = 328;
- 7-cloro-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-furo[3,2-b]piridina  
10 a partir de 7-cloro-2-yodo-furo[3,2-b]piridina y 1-metil-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-piperazina; HPLC/MS: 1.51 min, [M+H] = 328;
- <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/TFA-d<sub>1</sub>) δ [ppm] 8.72 (1 H, d, J=6.4 Hz), B.OB (2 H, d, J= 9.0Hz), 7.87 (1 H, d, J =6.4Hz), 7.73 (1 H, s), 7.23 (2 H, d, J =9.1 Hz), 4.16 (2 H, d, J =11.0 Hz), 3.62 (2 H, d, J =9.1 Hz), 3.26 (4 H, m);
- Éster ter-butílico de ácido 4-[4-(7-cloro-furo[3,2-b]piridin-2-il)-pirazol-1-il]-piperidina-1-carboxílico  
15 a partir de 7-cloro-2-yodo-furo[3,2-b]piridina y éster ter-butílico de ácido 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]-piperidina-1-carboxílico; HPLC/MS: 2.507 min, [M+H] = 403;
- éster ter-butílico de ácido 4-[4-(7-cloro-furo[3,2-b]piridin-2-il)-2-metoxi-benzoil]-piperazina-1-carboxílico  
a partir de 7-cloro-2-yodo-furo[3,2-b]piridina y éster ter-butílico de ácido 4-[2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoil]-piperazina-1-carboxílico; HPLC/MS: 2.40 min, [M+H] = 472;
- 20 éster etílico de ácido 4-(7-cloro-furo[3,2-b]piridin-2-il)-2-metoxi-benzoico  
a partir de 7-cloro-2-yodo-furo[3,2-b]piridina y éster pinacólico de ácido 3-metoxi-4-metoxicarbonilfenilborónico; HPLC/MS: 2.425 min, [M+H] = 318;
- 2-(1H-benzoimidazol-4-il)-7-cloro-furo[3,2-b]piridina  
a partir de 7-cloro-2-yodo-furo[3,2-b]piridina y ácido 1H-benzimidazol-4-il-borónico; HPLC/MS: 1.843 min, [M+H] = 270;
- 25 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/TFA-d<sub>1</sub>) δ [ppm] 9.82 (1 H, s), 8.72 (1 H, d, J 5.6), 8.26 (1 H, d, J 7.0), 8.15 (1 H, s), 8.08 (1 H, dd, J 8.3, 0.8), 7.79 (2 H, m);
- 5-(7-cloro-furo[3,2-b]piridin-2-il)-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona  
a partir de 7-cloro-2-yodo-furo[3,2-b]piridina y éster pinacólico de ácido 2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazol-5-borónico; HPLC/MS: 1.755 min, [M+H] = 286;
- 30 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/TFA-d<sub>1</sub>), α ppm] 8.73 (1 H, d, J 6.3), 7.90 (1 H, d, J 6.3), 7.84 (2 H, m), 7.72 (1 H, d, J 1.6), 7.18 (1 H, d, J 7.7, 4.0).
- Paso 2: 5-[2-(4-Morfolin-4-il-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-2-(tetrahidropiran-4-iloxi)-benzonitrilo ("A1")  
El compuesto del título se obtiene a partir de 7-cloro-2-(4-morfolin-4-il-fenil)-furo[3,2-b]piridina y 2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzonitrilo usando el mismo método que se describe en el paso 1 para 7-cloro-2-(4-morfolin-4-il-fenil)-furo[3,2-b]piridina; rendimiento: 67 mg de 5-[2-(4-morfolin-4-il-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)benzonitrilo;
- 35 HPLC/MS: 2.26 min, [M+H] = 482;
- <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/TFA-d<sub>1</sub>) δ [ppm] 8.74 (d, J= 6.4 Hz, 1H), 8.64 (d, J= 2.4 Hz, 1 H), 8.58 (dd, J= 9.0, 2.4 Hz, 1 H), 8.09 (t, J =5.9 Hz, 1 H), 8.06 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.68 (d, J= 10.6 Hz, 2H), 7.17 (d, J= 9.1 Hz, 2H), 5.08 - 4.98 (m, 1 H), 3.99-3.92 (m, 2H), 3.83 - 3.78 (m, 4 H), 3.67 - 3.58 (m, 2 H), 3.43 - 3.35 (m, 4 H), 2.18-2.09 (m, 2 H), 1.86-1.77 (m, 2 H).
- 40

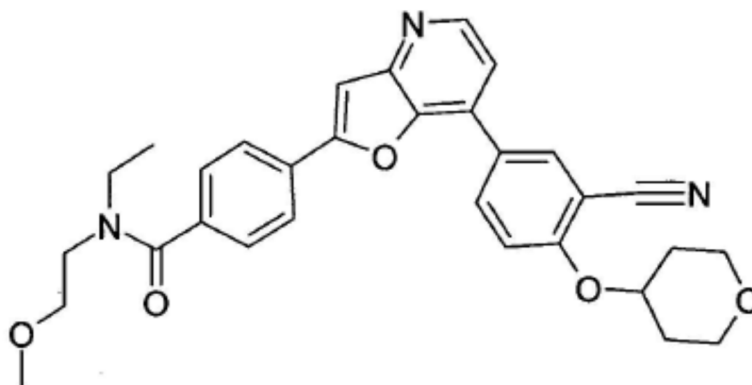
Los siguientes compuestos se obtienen de manera análoga:

5-[2-(3-Morfolin-4-il-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)benzonitrilo ("A2")

a partir de 7-cloro-2-(3-morfolin-4-il-fenil)-furo[3,2-b]piridina y 2-(tetrahidropiran-4-iloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzonitrilo; HPLC/MS: 2.45 min, [M+H] = 482;

- 5  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ /TFA- $d_1$ )  $\delta$  [ppm] 8.88 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.59 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1 H), 8.25 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 1 H), 7.37 - 7.31 (m, 1 H), 5.10 - 4.97 (m, 1 H), 4.01 - 3.93 (m, 2H), 3.92 - 3.87 (m, 4H), 3.67 - 3.59 (m, 2H), 3.42 - 3.35 (m, 4H), 2.16 - 2.09 (m, 2H), 1.87 - 1.77 (m, 2H);

4-{7-[3-ciano-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-furo[3,2 -b]piridin-2-il}-N-etil-N-(2-metoxi-etil)-benzamida ("A3")



10

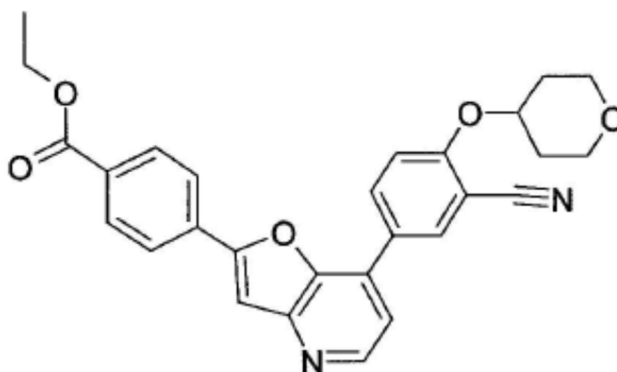
a partir de 4-(7-cloro-furo[3,2-b]piridin-2-il)-N-etil-N-(2-metoxi-etil)-benzamida y

2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)benzonitrilo;

HPLC/MS: 2.20 min, [M+H] = 526;

- 15  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ /TFA- $d_1$ )  $\delta$  [ppm] 8.91 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.64 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1 H), 8.29 - 8.23 (m, 3H), 8.04 (s, 1 H), 7.69 (t, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.10 - 4.98 (m, 1 H), 4.00 - 3.91 (m, 2 H), 3.70 - 3.59 (m, 4H), 3.58 - 3.17 (m, 7H), 2.20 - 2.07 (m, 2H), 1.86 - 1.75 (m, 2H), 1.16 (d, J = 57.6 Hz, 3H);

Éster etílico de ácido 4-{7-[3-ciano-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-furo[3,2-b]piridin-2-il}-benzoico ("A4")



- 20 a partir de éster etílico de ácido 4-(7-cloro-furo[3,2-b]piridin-2-il)-benzoico y 2-(tetrahidropiran-4-iloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzonitrilo;

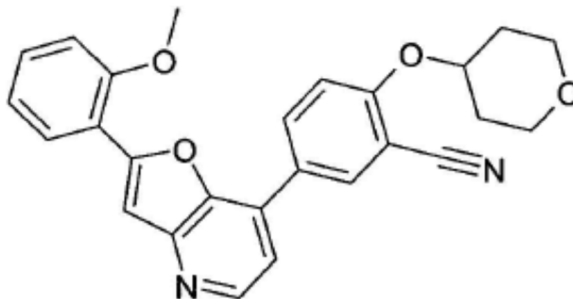
HPLC/MS: 2.64 min, [M+H] = 369;

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ /TFA- $d_1$ )  $\delta$  [ppm] 8.94 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.64 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1 H), 8.34 (d, 2H), 8.28 (d, 1 H), 8.21 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 8.13 (s, 1 H), 7.71 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 5.09 - 5.00



(m, 1 H), 4.40 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.99 - 3.92 (m, 2H), 3.66 - 3.58 (m, 2H), 2.17 - 2.09 (m, 2H), 1.8S - 1.77 (m, 2H), 1.43 - 1.3S (m, 3H);

5-[2-(2-metoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-2-(tetra hidro-piran-4-iloxi)benzonitrilo ("A5")



5 a partir de 7-cloro-2-(2-metoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridina y 2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzonitrilo; HPLC/MS: 2.33 min, [M+H] = 427;

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/TFA-d<sub>1</sub>) δ [ppm] 8.89 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.64 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.7S (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 1H), 7.36 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.09 - 5.01 (m, 1H), 4.10 (8, 3H), 3.95-3.89 (m, 2H), 3.65 - 3.57 (m, 2H), 2.15 - 2.09 (m, 2H), 1.82 - 1.73 (m, 2H);

10

5-[2-(3-metoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)benzonitrilo ("A6")

a partir de 7-cloro-2-(3-metoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridina y 2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzonitrilo; HPLC/MS: 2.48 min, [M+H] = 427;

15 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/TFA-d<sub>1</sub>) δ [ppm] 8.90 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.62 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.04 (8, 1H), 7.79 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.10 - 4.99 (m, 1H), 3.96 - 3.94 (m, 1H), 3.93 (8, 3H), 3.65 (8, 1H), 3.64 - 3.58 (m, 2H), 2.15 - 2.08 (m, 2H), 1.82 - 1.75 (m, 2H);

5-[2-(4-metoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)benzonitrilo ("A7")

20 a partir de 7-cloro-2-(4-metoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridina y 2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzonitrilo; HPLC/MS: 2.23 min, [M+H] = 427;

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/TFA-d<sub>1</sub>) δ [ppm] 8.83 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.61 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 8.19 - 8.12 (m, 3H), 7.83 (8, 1H), 7.73 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.21 (d, 2H), 5.09 - 4.98 (m, 1H), 3.96 - 3.92 (m, 1H), 3.91 (8, 3H), 3.64 (8, 2H), 3.62 - 3.58 (m, 1H), 2.15 - 2.08 (m, 2H), 1.81 - 1.75 (m, 2H);

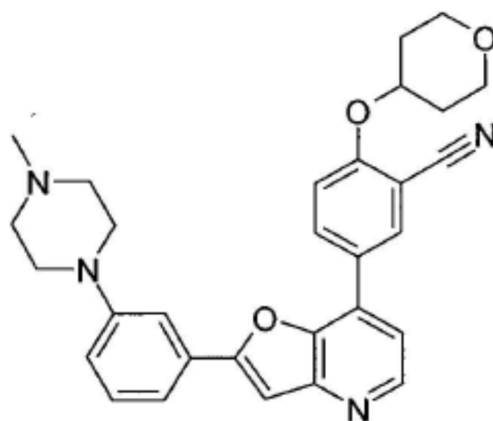
25 5-[2-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-furo[3,2-b]piridin-7-il]-2-(tetrahidropiran-4-iloxi)-benzonitrilo ("A8")

a partir de 7-cloro-2-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-furo[3,2-b]piridina y 2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)benzonitrilo; HPLC/MS: 1.89 min, [M+H] = 445;

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/TFA-d<sub>1</sub>) δ [ppm] 8.78 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.67 - 8.63 (m, 2H), 8.59 (dd, 1H), 8.31 (5, 1H), 8.14 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.57 (5, 1H), 5.08 - 4.98 (m, 1H), 4.44 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 4.01 - 3.89 (m, 2H), 3.80 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.67 - 3.59 (m, 2H), 3.29 (5, 3H), 2.19 - 2.07 (m, 2H), 1.87 - 1.74 (m, 2H).

30

5-[2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-furo[3,2-b]piridin-7-il]-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzonitrilo ("A9")



a partir de 7-cloro-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-furo[3,2-b]piridina y 2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)benzonitrilo; HPLC/MS: 1.65 min, [M+H] = 495;

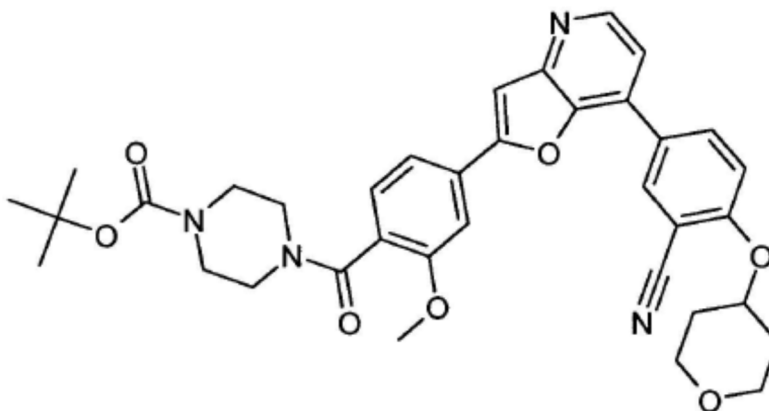
5  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ /TFA- $d_1$ )  $\delta$  [ppm] 8.81 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.50 (dd, J = 9.1, 2.4 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 5.03 - 4.89 (m, 1H), 4.01 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 3.93 - 3.80 (m, 2H), 3.64 - 3.48 (m, 4H), 3.29 - 3.06 (m, 4H), 2.88 (s, 3H), 2.12 - 1.99 (m, 2H), 1.80 - 1.67 (m, 2H);

5-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-furo[3,2-b]piridin-7-il}-2-(tetrahidropiran-4-iloxi)-benzonitrilo ("A10")

10 a partir de 7-cloro-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-furo[3,2-b]piridina y 2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)benzonitrilo; HPLC/MS: 1.59 min, [M+H] = 495;

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ /TFA- $d_1$ )  $\delta$  [ppm] 8.77 (1 H, d, J 6.3), 8.65 (1 H, d, J 2.4), 8.57 (1 H, dd, J 9.0, 2.4), 8.09 (3 H, dd, J 19.1, 7.7), 7.73 (2 H, m), 7.24 (2 H, d, J 9.1), 5.04 (1 H, tt, J 7.8, 3.8), 4.14 (2 H, t, J 23.6), 3.93 (2 H, m), 3.61 (4 H, ddd, J 11.3, 8.5, 2.9), 3.21 (4 H, d, J 9.2), 2.92 (3 H, s), 2.11 (2 H, m), 1.77 (2 H, dtd, J 12.4, 8.2, 3.9);

15 Éster ter-butílico de ácido 4-(4-{7-[3-ciano-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-furo[3,2-b]piridin-2-il}-2-metoxi-benzoil)-piperazina-1-carboxílico ("A11")



a partir de éster ter-butílico de ácido 4-[4-(7-cloro-furo[3,2-b]piridin-2-il)-2-metoxi-benzoil]-piperazina-1-carboxílico y 2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)benzonitrilo; HPLC/MS: 2.44 min, [M+H] = 639;

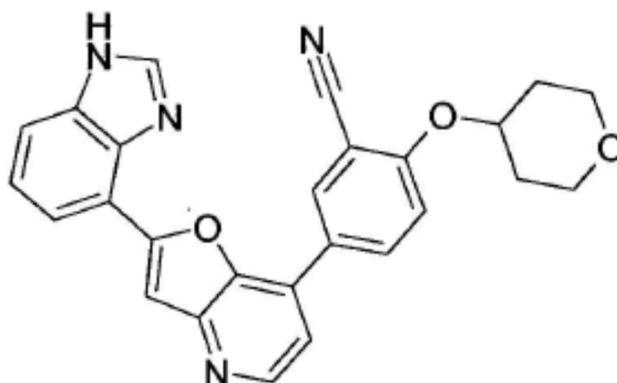
20  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ /TFA- $d_1$ )  $\delta$  [ppm] 8.59 (1 H, d, J 5.1), 8.55 (1 H, d, J 2.4), 8.44 (1 H, dd, J 9.0, 2.4), 7.87 (1 H, s), 7.66 (4 H, m), 7.39 (1 H, d, J 7.8), 4.97 (1 H, m), 3.96 (3 H, s), 3.89 (2 H, m), 3.58 (4 H, m), 3.43 (4 H, s), 3.17 (2 H, m), 2.07 (2 H, m), 1.72 (2 H, m), 1.41 (9 H, s);

Éster metílico de ácido 4-{7-[3-ciano-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-furo[3,2-b]piridin-2-il}-2-metoxi-benzoico ("A12")

25 Éster metílico de ácido a partir de 4-(7-cloro-furo[3,2-b]piridin-2-il)-2-metoxi-benzoico y 2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)benzonitrilo; HPLC/MS: 2.413 min, [M+H] = 485;

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ /TFA- $d_1$ )  $\delta$  [ppm] 8.93 (1 H, d, J 6.3), 8.73 (1 H, d, J 2.4), 8.59 (1 H, dd), 8.28 (1 H, d, J 6.4), 8.17 (1 H, s), 7.88 (2 H, m), 7.82 (1 H, dd, J 8.0, 1.4), 7.65 (1 H, d, J 9.2), 5.03 (1 H, m), 4.04 (3 H, s), 3.96 (2 H, m), 3.87 (3 H, s), 3.63 (2 H, m), 2.13 (2 H, m), 1.82 (2 H, m);

5-[2-(1H-benzoimidazol-4-il)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)benzoniitrilo ("A13")

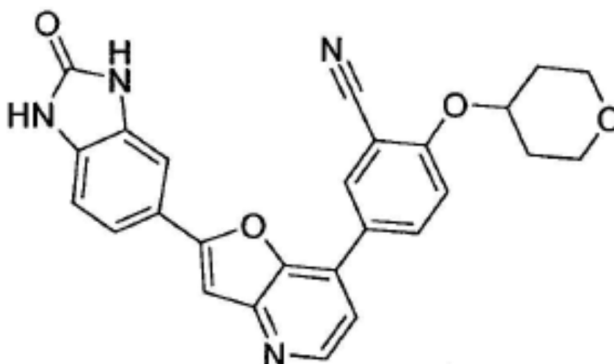


5

a partir de 2-(1H-benzoimidazol-4-il)-7-cloro-furo[3,2-b]piridina y 2-(tetrahidropiran-4-iloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoniitrilo; HPLC/MS: 1.975 min, [M+H] = 437;

10  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ /TFA- $d_1$ )  $\delta$  [ppm] 9.73 (1 H, s), 8.91 (1 H, d, J 6.2), 8.65 (1 H, d, J 2.4), 8.56 (1 H, dd, J 9.0, 2.4), 8.24 (2 H, dd, J 7.0, 3.2), 8.20 (1 H, s), 8.06 (1 H, d, J 8.2), 7.74 (1 H, dd, J 13.6, 5.6), 7.59 (1 H, d, J 9.2), 4.95 (1 H, tt, J 7.7, 3.8), 3.88 (2 H, m), 3.55 (2 H, m), 2.05 (2 H, m), 1.74 (2 H, m);

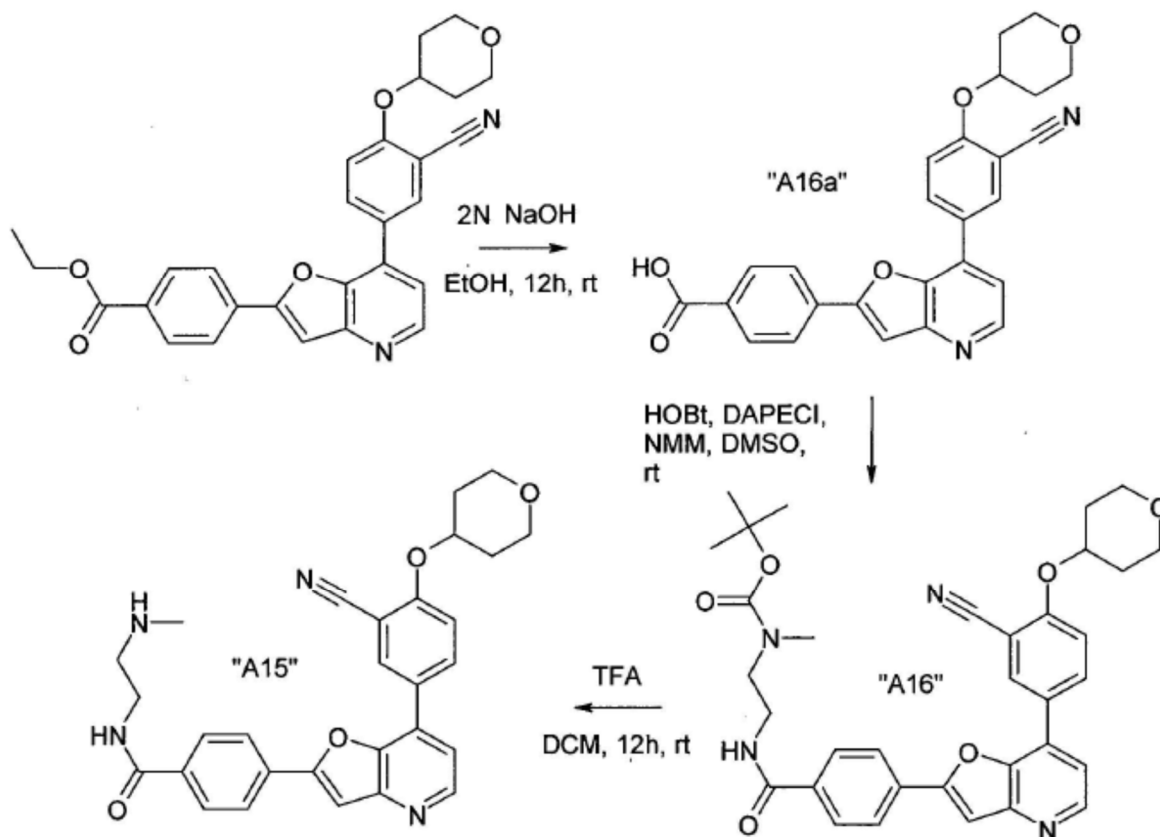
5-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzoniitrilo ("A14")



a partir de 5-(7-cloro-furo[3,2-b]piridin-2-il)-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona y 2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)benzoniitrilo; HPLC/MS: 1.811 min, [M+H] = 453;

15  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ /TFA- $d_1$ )  $\delta$  [ppm] 8.79 (1H, d, J 6.4), 8.64 (1 H, d, J 2.3), 8.58 (1 H, dd, J 9.0, 2.4), 8.13 (1 H, d, J 6.4), 7.86 (1 H, dd, J 8.2, 1.6), 7.83 (1 H, s), 7.76 (1 H, d, J 1.5), 7.69 (1 H, dd, J 5.4, 3.9), 7.21 (1 H, t, J 6.6), 5.04 (1 H, tt, J 7.8, 3.8), 3.96 (2 H, m), 3.64 (2 H, m), 2.14 (2 H, m), 1.82 (2 H, m).

Síntesis de 4-{7-[3-ciano-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-furo[3,2-b]piridin-2-il}-N-(2-metilamino-etil)-benzamida ("A15")



Paso 1: ácido 4-{7-[3-Ciano-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-furo[3,2-b]piridin-2-il}-benzoico ("A16a")

- 5 Una solución de éster etílico de ácido 4-{7-[3-ciano-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-furo[3,2-b]piridin-2-il}-benzoico (1.6 g, 3.42 mmol) en 50 ml de etanol y NaOH de 1 M (20 ml, 40.0 mmol) se agita a temperatura ambiente durante 14 h. El etanol se elimina al vacío y la mezcla se acidifica con ácido clorhídrico de 1 M. El precipitado resultante se filtra, se lava con agua y se seca durante 16 h; rendimiento: 1.4 g de ácido 4-{7-[3-ciano-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-furo[3,2-b]piridin-2-il}-benzoico;

10 HPLC/MS: 2.12 min, [M+H] = 441;

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ /TFA- $d_1$ )  $\delta$  [ppm] 8.84 (d, J = 6.3 Hz, 1 H), 8.58 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.55 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1 H), 8.22 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.19 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 8.13 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.01 (s, 1 H), 7.61 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 5.01 - 4.91 (m, 1 H), 3.94 - 3.84 (m, 2H), 3.61 - 3.50 (m, 2H), 2.13 - 2.00 (m, 2H), 1.80 - 1.66 (m, 2H).

El siguiente compuesto se obtiene de manera análoga

15 Ácido 4-{7-[3-ciano-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-furo[3,2-b]piridin-2-il}-2-metoxi-benzoico

a partir de éster metílico de ácido 4-{7-[3-ciano-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-furo[3,2-b]piridin-2-il}-2-metoxi-benzoico; HPLC/MS: 2.136 min, [M+H] = 471.

Paso 2: éster ter-butílico de ácido [2-(4-{7-[3-ciano-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-furo[3,2-b]piridin-2-il}-benzoilamino)-etil]-metil-carbámico ("A16")

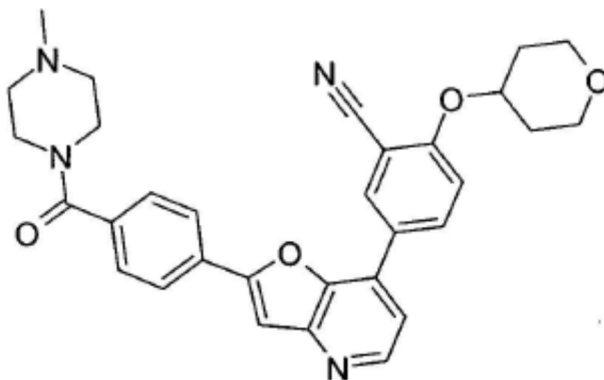
- 20 Ácido 4-{7-[3-ciano-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-furo[3,2-b]piridin-2-il}-benzoico (100 mg, 0.23 mmol) y éster ter-butílico de ácido N-(2-aminoetil)-N-metil carbámico (47.5 mg, 0.27 mmol) se disuelven en DMSO (2 ml). N-(3-Dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida clorhidrato (DAPECI) (87.0 mg, 0.45 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (HOBT) (34.8 mg, 0.15 mmol) y N-metilmorfolina (49.9  $\mu\text{l}$ , 0.45 mmol) se adicionan a la solución. La mezcla se agita a

temperatura ambiente durante 16 horas. Se evapora el DMSO y el producto se aíslan mediante cromatografía; rendimiento: 61 mg de éster ter-butílico de ácido [2-(4-{7-[3-ciano-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)fenil]-furo[3,2-b]piridin-2-il}-benzoilamino)-etil]-metil-carbámico; HPLC/MS: 2.37 min, [M+H] = 597;

5  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ /TFA- $d_1$ )  $\delta$  [ppm] 8.84 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 8.55 (dd, J = 9.0, 2.3 Hz, 1 H), 8.25 - 8.17 (m, 3H), 8.11 - 7.97 (m, 3H), 7.62 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 5.02 - 4.87 (m, 1 H), 3.96 - 3.81 (m, 2H), 3.65 - 3.49 (m, 3H), 3.47 - 3.29 (m, 4H), 2.80 (s, 3H), 2.10 - 2.02 (m, 2H), 1.79 - 1.70 (m, 2H), 1.28 (s, 9H).

Los siguientes compuestos se obtienen de manera análoga:

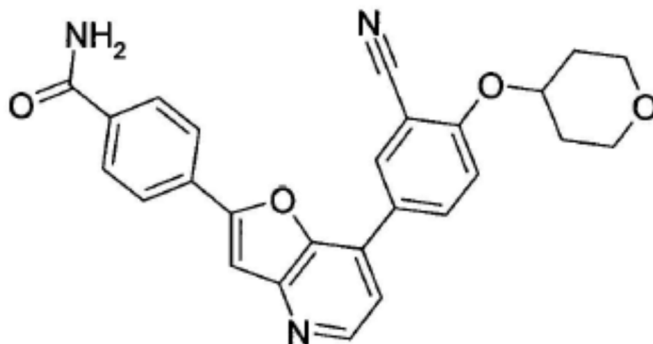
5-{2-[4-(4-Metil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-furo[3,2-b]piridin-7-il}-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzonitrilo ("A17")



10 a partir de ácido 4-{7-[3-ciano-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-furo[3,2-b]piridin-2-il}benzoico y 1-metil-piperazina; HPLC/MS: 1.60 min, [M+H] = 523;

15  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ /TFA- $d_1$ )  $\delta$  [ppm] 8.91 (dd, J = 6.3, 2.9 Hz, 1 H), 8.67 (t, J = 2.5 Hz, 1 H), 8.61 (dd, 1 H), 8.30 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 2H), 8.26 (dd, J = 6.3, 2.6 Hz, 1 H), 8.05 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 7.78 - 7.73 (m, 2H), 7.66 (dd, J = 9.1, 3.8 Hz, 1 H), 5.09 - 4.96 (m, 1 H), 4.55 (d, J = 119.7 Hz, 1 H), 4.03 - 3.77 (m, 3H), 3.70 - 3.33 (m, 6H), 3.21 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.17 - 2.07 (m, 2H), 1.88-1.76 (m, 2H);

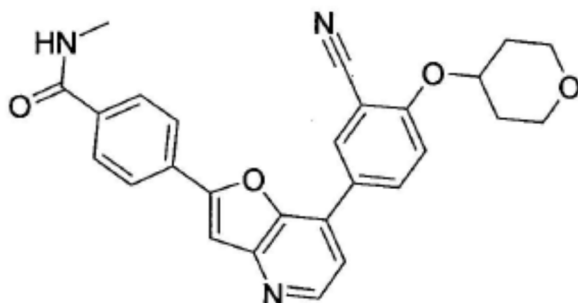
4-{7-[3-ciano-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-furo[3,2-b]piridin-2-il}benzamida ("A18")



a partir de ácido 4-{7-[3-ciano-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-furo[3,2-b]piridin-2-il}benzoico y amoníaco; HPLC/MS: 1.96 min, [M+H] = 440;

20  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ /TFA- $d_1$ )  $\delta$  [ppm] 8.92 - 8.88 (m, 1 H), 8.68 (d, 1 H), 8.62 (dd, 1 H), 8.32 - 8.23 (m, 3H), 8.18 (d, 2H), 8.06 (dd, 1 H), 7.68 (dd, J = 7.3 Hz, 1 H), 5.07 - 4.97 (m, 1 H), 4.02 - 3.91 (m, 2H), 3.69 - 3.57 (m, 2H), 2.19 - 2.09 (m, 2H), 1.89 - 1.77 (m, 2H);

4-{7-[3-ciano-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-furo[3,2-b]piridin-2-il}-N-metilbenzamida ("A19")



a partir de ácido 4-{7-[3-ciano-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-furo[3,2-b]piridin-2-il}benzoico y metilamina; HPLC/MS: 2.04 min, [M+H] = 454;

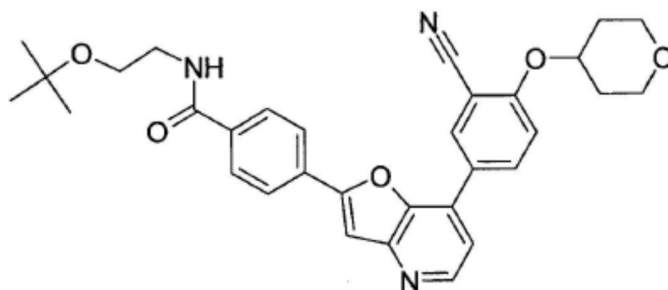
- 5  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6/\text{TFA-d}_1$ )  $\delta$  [ppm] 8.89 (dd,  $J = 6.3, 1.6$  Hz, 1 H), 8.68 (t, 1H), 8.62 (dd, 1H), 8.28 (d, 2H), 8.24 (dd, 1H), 8.13 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 8.04 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1 H), 7.67 (dd,  $J = 9.2, 1.8$  Hz, 1 H), 5.07 - 4.99 (m, 1 H), 4.01 - 3.90 (m, 2H), 3.68 - 3.59 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.18 - 2.08 (m, 2H), 1.89 - 1.74 (m, 2H);

4-{7-[3-ciano-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-furo[3,2-b]piridin-2-il}-N-etilbenzamida ("A20")

- 10 a partir de ácido 4-{7-[3-ciano-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-furo[3,2-b]piridin-2-il}benzoico y etilamina; HPLC/MS: 2.13 min, [M+H] = 468;

$^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6/\text{TFA-d}_1$ )  $\delta$  [ppm] 8.87 (dd,  $J = 6.3, 2.0$  Hz, 1 H), 8.66 (t,  $J = 1.9$  Hz, 1 H), 8.60 (dd, 1 H), 8.27 (d, 2H), 8.23 (dd,  $J = 6.4, 2.0$  Hz, 1 H), 8.14 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 8.01 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1 H), 7.64 (dd,  $J = 9.2, 2.2$  Hz, 1 H), 5.07 - 4.97 (m, 1 H), 4.03 - 3.93 (m, 2H), 3.67 - 3.58 (m, 2H), 3.41 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.17 - 2.09 (m, 2H), 1.90 - 1.76 (m, 2H), 1.22 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H);

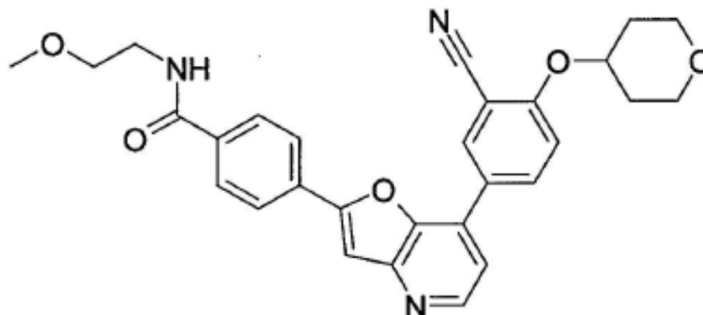
- 15 N-(2-ter-butoxi-etil)-4-{7-[3-ciano-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-furo[3,2-b]piridin-2-il}-benzamida ("A21")



a partir de ácido 4-{7-[3-ciano-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-furo[3,2-b]piridin-2-il}benzoico y 2-ter-butoxi-etilamina; HPLC/MS: 2.34 min, [M+H] = 540;

- 20  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6/\text{TFA-d}_1$ )  $\delta$  [ppm] 8.90 (dd,  $J = 6.3, 1.9$  Hz, 1 H), 8.68 (t,  $J = 2.0$  Hz, 1 H), 8.62 (dd, 1 H), 8.29 (d,  $J = 8.5, 1.4$  Hz, 2H), 8.25 (dd,  $J = 6.4, 1.8$  Hz, 1 H), 8.14 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 8.05 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1 H), 7.68 (dd,  $J = 9.2, 2.3$  Hz, 1 H), 5.07 - 5.00 (m, 1 H), 4.00 - 3.92 (m, 2H), 3.70 - 3.59 (m, 3H), 3.56 - 3.49 (m, 2H), 3.49 - 3.41 (m, 2H), 2.17 - 2.07 (m, 2H), 1.88 - 1.77 (m, 2H), 1.18 (s, 9H);

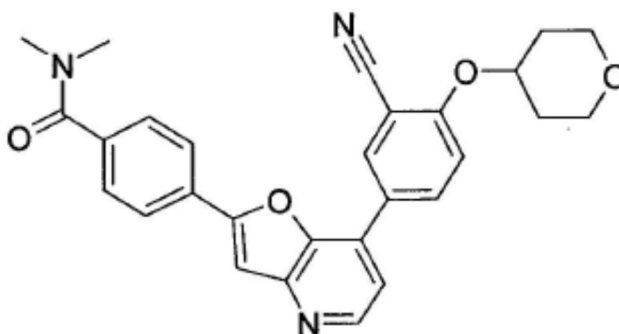
4-{7-[3-ciano-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-furo[3,2-b]piridin-2-il}-N-(2-metoxi-etil)-benzamida ("A22")



a partir de ácido 4-{7-[3-ciano-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-furo[3,2-b]piridin-2-il}benzoico y 2-metoxi-etilamina;  
HPLC/MS: 2.08 min, [M+H] = 498;

- 5  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ /TFA- $d_1$ )  $\delta$  [ppm] 8.88 (dd, J = 6.3, 1.3 Hz, 1H), 8.67 (s, 1 H), 8.61 (dd, J = 9.0 Hz, 1 H), 8.28 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.24 (dd, J = 6.4, 1.2 Hz, 1 H), 8.16 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.66 (dd, 1 H), 5.02 (d, J = 3.7 Hz, 1 H), 4.05 - 3.91 (m, 2H), 3.69 - 3.61 (m, 2H), 3.56 (s, 4H), 3.34 (s, 3H), 2.20 - 2.08 (m, 2H), 1.88 - 1.79 (m, 2H);

4-{7-[3-ciano-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-furo[3,2-b]piridin-2-il}-N,N-dimetil-benzamida ("A23")



- 10 a partir de ácido 4-{7-[3-ciano-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-furo[3,2-b]piridin-2-il}benzoico y dimetil-amina;  
HPLC/MS: 2.08 min, [M+H] = 468;

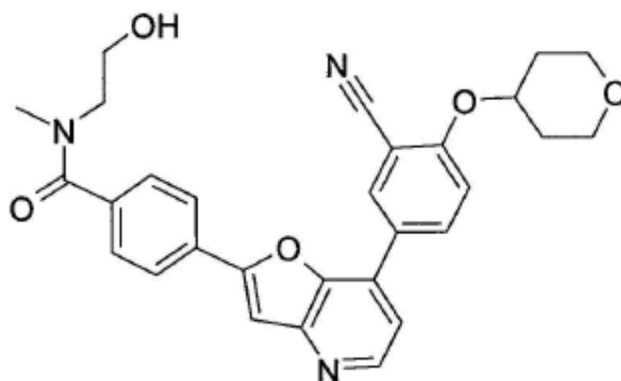
- 15  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ /TFA- $d_1$ )  $\delta$  [ppm] 8.89 (dd, J = 6.3, 1.4 Hz, 1 H), 8.66 (s, 1 H), 8.63 (dd, 1 H), 8.30 - 8.21 (m, 3H), 8.01 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.71 - 7.64 (m, 3H), 5.07 - 4.98 (m, 1 H), 4.03 - 3.93 (m, 2H), 3.68 - 3.60 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.19 - 2.08 (m, 2H), 1.88 - 1.77 (m, 2H);

4-{7-[3-ciano-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-furo[3,2-b]piridin-2-il}-N-etil-N-metil-benzamida ("A24")

a partir de ácido 4-{7-[3-ciano-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-furo[3,2-b]piridin-2-il}benzoico y etil-metil-amina;  
HPLC/MS: 2.17 min, [M+H] = 482;

- 20  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ /TFA- $d_1$ )  $\delta$  [ppm] 8.90 (dd, J = 6.3, 1.6 Hz, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 8.64 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 8.31 - 8.23 (m, 3H), 8.03 (d, 1 H), 7.72 - 7.61 (m, 3H), 5.12 - 4.98 (m, 1 H), 4.00 - 3.92 (m, 2H), 3.67 - 3.58 (m, 2H), 3.42 (d, J = 130.1 Hz, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.19 - 2.09 (m, 2H), 1.88 - 1.75 (m, 2H), 1.17 (t, J = 40.6 Hz, 3H);

4-{7-[3-ciano-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-furo[3,2-b]piridin-2-il}-N-(2-hidroxi-etil)-N-metil-benzamida ("A25")



a partir de ácido 4-{7-[3-ciano-4-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-fenil]-furo[3,2-b]piridin-2-il}benzoico y 2-metilamino-etanol; HPLC/MS: 1.89 min, [M+H] = 498;

- 5  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ /TFA- $d_1$ )  $\delta$  [ppm] 8.80 (dd, J = 6.2, 3.1 Hz, 1 H), 8.62-8.51 (m, 2H), 8.22 - 8.12 (m, 3H), 7.92 (s, 1 H), 7.65 - 7.52 (m, 3H), 5.00 - 4.89 (m, 1 H), 3.94 - 3.82 (m, 2H), 3.65 (s, 1 H), 3.59 - 3.46 (m, 4H), 3.28 (s, 1 H), 2.97 (d, J = 26.3 Hz, 3H), 2.10- 1.99 (m, 2H), 1.79 - 1.68 (m, 2H);

4-{7-[3-ciano-4-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-fenil]-furo[3,2-b]piridin-2-il}-N-(2-metoxi-etil)-N-metil-benzamida ("A26")

a partir de ácido 4-{7-[3-ciano-4-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-fenil]-furo[3,2-b]piridin-2-il}benzoico y (2-metoxi-etil)-metilamina; HPLC/MS: 2.11 min, [M+H] = 512;

- 10  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ /TFA- $d_1$ )  $\delta$  [ppm] 8.90 (dd, J = 6.3, 2.7 Hz, 1H), 8.67 (dd, J = 2.2 Hz, 1 H), 8.63 (dd, J = 9.0, 2.2 Hz, 1 H), 8.32 - 8.22 (m, 3H), 8.02 (s, 1H), 7.71 - 7.63 (m, 3H), 4.04 - 3.88 (m, 2H), 3.77 - 3.59 (m, 5H), 3.56 - 3.42 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.21 - 2.06 (m, 2H), 1.92 - 1.75 (m, 2H);

3-{7-[3-ciano-4-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-fenil]-furo[3,2-b]piridin-2-il}-N-etil-N-(2-metoxi-etil)-benzamida ("A26a")

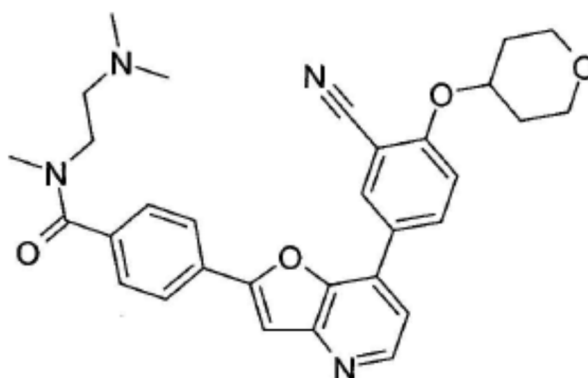
- 15  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ /TFA- $d_1$ )  $\delta$  [ppm] 8.92 (d, J = 6.3 Hz, 1 H), 8.70 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.61 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1 H), 8.26 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 8.22 (s, 1 H), 8.12 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.09-5.00 (m, 1H), 3.99 - 3.91 (m, 2H), 3.66 - 3.13 (m, 11 H), 2.16 - 2.08 (m, 2H), 1.85 - 1.73 (m, 2H), 1.25 - 1.07 (m, 3H);

4-{7-[3-ciano-4-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-fenil]-furo[3,2-b]piridin-2-il}-N-(2-dimetilamino-etil)-benzamida ("A27")

- 20 a partir de ácido 4-{7-[3-ciano-4-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-fenil]-furo[3,2-b]piridin-2-il}benzoico y N1,N1-dimetil-etano-1,2-diamina; HPLC/MS: 1.66 min, [M+H] = 511;

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ /TFA- $d_1$ )  $\delta$  [ppm] 8.91 (dd, J = 6.3, 2.9 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 8.61 (dd, 1 H), 8.33 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 2H), 8.26 (dd, J = 6.3, 2.6 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 7.66 (dd, J = 9.1, 3.5 Hz, 1 H), 5.07 - 4.99 (m, 1 H), 4.02 - 3.93 (m, 2H), 3.74 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.69 - 3.60 (m, 2H), 3.39 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.94 (d, J = 7.8 Hz, 6H), 2.20 - 2.07 (m, 2H), 1.88 - 1.77 (m, 2H);

- 25 4-{7-[3-ciano-4-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-fenil]-furo[3,2-b]piridin-2-il}-N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-benzamida ("A28")

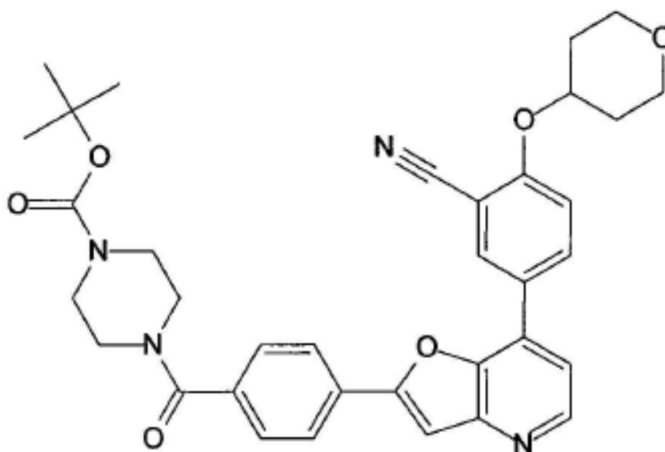




a partir de ácido 4-{7-[3-ciano-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-furo[3,2-b]piridin-2-il}benzoico y N,N'-trimetil-etano-1,2-diamina; HPLC/MS: 1.62 min, [M+H] = 525;

5  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] 8.91 (1 H, d, J 6.3), 8.68 (1 H, d, J 2.0), 8.61 (1 H, dd, J 9.0, 2.3), 8.28 (3 H, dd, J 17.0, 7.4), 8.10 (1 H, s), 8.04 (1 H, d, J 7.4), 7.77 (2 H, d, J 7.9), 7.67 (1 H, d, J 9.1), 5.03 (1 H, m), 3.95 (4 H, m), 3.64 (2 H, m), 3.47 (2 H, s), 3.02 (8 H, d, J 27.5), 2.14 (2 H, m), 1.84 (2 H, m);

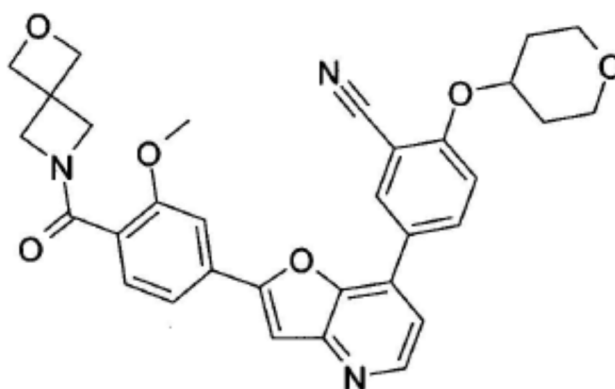
Éster ter-butílico de ácido 4-(4-{7-[3-ciano-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-furo[3,2-b]piridin-2-il}benzoil)-piperazina-1-carboxílico ("A29")



10 a partir de ácido 4-{7-[3-ciano-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-furo[3, 2 -b]piridin-2 -il}benzoico y éster ter-butílico de ácido piperazina-1-carboxílico; HPLC/MS: 2.41 min, [M+H] = 609;

$^1\text{H RMN}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ /TFA- $d_4$ )  $\delta$  [ppm] 8.88 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 8.61 (dd, J = 9.0, 2.3 Hz, 1 H), 8.27 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.23 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.69 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.63 (d, 1 H), 5.07- 4.97 (m, 1 H), 4.02 - 3.89 (m, 2H), 3.73 - 3.59 (m, 4H), 3.58 - 3.33 (m, 6H), 2.19 - 2.08 (m, 2H), 1.89 - 1.81 (m, 2H), 1.45 (s, 9H);

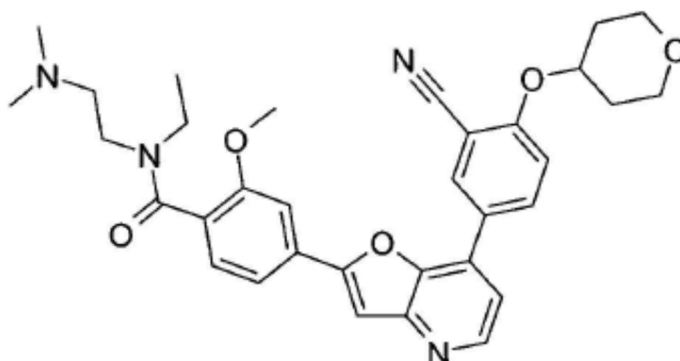
15 5-{2-[3-metoxi-4-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]heptane-6-carbonil)-fenil]-furo[3,2-b]piridin-7-il}-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzonitrilo ("A30")



a partir de ácido 4-{7-[3-ciano-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-p henil]-furo[3,2-b]piridin-2 -il}-2-metoxi-benzoico y 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano oxalato; HPLC/MS: 2.041 min, [M+H] = 552;

20  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] 8.58 (1 H, d, J 5.5), 8.56 (1 H, d, J 2.4), 8.44 (1 H, dd, J 9.0, 2.4), 7.89 (1 H, s), 7.70 (2 H, dd, J 5.8, 3.2), 7.63 (2 H, d, J 9.2), 7.46 (1 H, d, J 7.8), 4.98 (1 H, tt, J 7.8, 3.8), 4.69 (4 H, dd, J 24.5, 6.9), 4.20 (2 H, s), 4.11 (2 H, d, J 8.0), 3.98 (3 H, s), 3.89 (2 H, m), 3.58 (2 H, ddd, J 11.5, 8.4, 3.1), 2.08 (2 H, m), 1.72 (2 H, dtd, J 12.4, 8.2, 3.8);

4-{7-[3-ciano-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-furo[3,2-b]piridin-2-il}-N-(2-dimetilamino-etil)-N-etil-2-metoxi-benzamida ("A31")



5 a partir de ácido 4-{7-[3-ciano-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-furo[3,2-b]piridin-2-il}-2-metoxi-benzoico y N,N-dimetil-N'-etiletilenediamina; HPLC/MS: 1,728 min, [M+H] = 569;

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] 8.58 (1 H, d, J 5.1), 8.55 (1 H, d, J 2.4), 8.44 (1 H, dd, J 8.9, 2.4), 7.85 (1 H, d, J 3.3), 7.69 (2 H, d, J 5.1), 7.64 (2 H, ddd, J 8.7, 5.0, 3.7), 7.33 (1 H, dd, J 7.8, 4.8), 4.97 (1 H, m), 3.91 (5 H, m), 3.56 (6 H, m), 3.16 (2 H, dd, J 16.0, 9.0), 2.30 (4 H, m), 2.07 (2 H, m), 1.97 (2 H, s), 1.72 (2 H, dtd, J 12.3, 8.2, 3.8), 1.07 (3 H, dt, J 63.3, 7.1);

10 4-{7-[3-ciano-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-furo[3,2-b]piridin-2-il}-N-(2-dimetilamino-etil)-2-metoxi-benzamida ("A32")

a partir de ácido 4-{7-[3-ciano-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-furo[3,2-b]piridin-2-il}-2-metoxi-benzoico y N,N-dimetiletilenediamina; HPLC/MS: 1,713 min, [M+H] = 541;

15  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] 8.59 (1 H, d, J 5.1), 8.55 (1 H, d, J 2.4), 8.43 (1 H, dd, J 9.0, 2.4), 8.36 (1 H, t, J 5.3), 7.96 (1 H, d, J 8.1), 7.90 (1 H, s), 7.70 (3 H, ddd, J 11.5, 8.5, 1.4), 7.62 (1 H, d, J 9.1), 4.97 (1 H, tt, J 7.8, 3.8), 4.05 (3 H, s), 3.90 (2 H, m), 3.58 (2 H, m), 3.42 (2 H, m), 2.52 (2 H, m), 2.28 (6 H, s), 2.08 (2 H, m), 1.73 (2 H, m).

Paso 3: 4-{7-[3-Ciano-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-furo[3,2-b]piridin-2-il}-N-(2-metilamino-etil)-benzamida ("A15")

20 Éster ter-butílico de ácido [2-(4-{7-[3-Ciano-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-furo[3,2-b]piridin-2-il}benzoil-amino)-etil]-metil-carbámico (59.0 mg, 0.1 mmol) se disuelve en diclorometano (1 ml). Se adiciona ácido trifluoro-acético (1 ml, 12.98 mmol) a la solución. La mezcla se agita por 16 h a temperatura ambiente. Se retira el solvente al vacío; rendimiento: 20 mg de trifluoroacetato de 4-{7-[3-ciano-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-furo[3,2-b]piridin-2-il}-N-(2-metil-amino-etil)-benzamida; HPLC/MS: 1.61 min, [M+H] = 497;

25  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ /TFA- $d_1$ )  $\delta$  [ppm] 8.91 (dd, 1 H), 8.69 (d, 1 H), 8.60 (dd, J = 10.7, 5.6 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 8.26 (dd, 1H), 8.18 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 2H), 8.06 (dd, 1 H), 7.67 (dd, J = 8.6, 3.0 Hz, 1 H), 5.12 - 4.97 (m, 1 H), 4.01 - 3.92 (m, 2H), 3.73-3.60 (m, 4H), 3.21 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.18-2.10 (m, 2H), 1.88 - 1.76 (m, 2H).

Los siguientes compuestos se obtienen de manera análoga:

4-{7-[3-ciano-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-furo[3,2-b]piridin-2-il}-N-(2-hidroxi-etil)-benzamida ("A33")

30 a partir de N-(2-ter-butoxi-etil)-4-{7-[3-ciano-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]furo[3,2-b]piridin-2-il}-benzamida; HPLC/MS: 1.90 min, [M+H] = 484;

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] 8.57 (1 H, m), 8.47 (1 H, m), 8.11 (1 H, d, J 8.5), 8.03 (1 H, d, J 8.5), 7.85 (1 H, s), 7.69 (1 H, d, J 5.1), 7.65 (1 H, d, J 9.0), 4.98 (1 H, tt, J 7.9, 3.8), 4.73 (1 H, t, J 5.6), 3.90 (1 H, m), 3.57 (2 H, m), 3.37 (1 H, q, J 6.0), 2.08 (1 H, m), 1.73 (1 H, m);

35 5-{2-[4-(piperazina-1-carbonil)-fenil]-furo[3,2-b]piridin-7-il}-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzonitrilo x TFA ("A34")

a partir de éster ter-butílico de ácido 4-(4-{7-[3-ciano-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-furo[3,2-b]piridin-2-il}benzoil)-piperazina-1-carboxílico; HPLC/MS: 1.60 min, [M+H] = 509;

## ES 2 606 637 T3

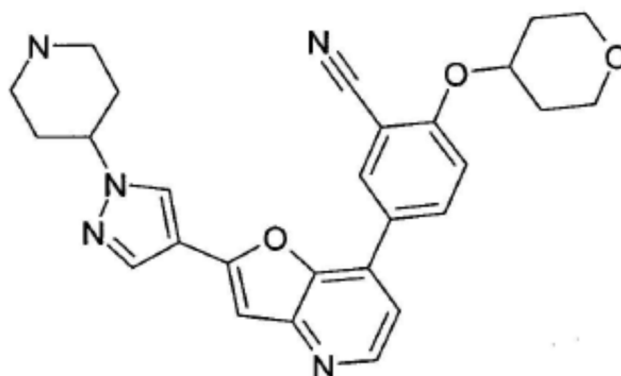
<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/TFA-d<sub>1</sub>) δ [ppm] 8.89 (dd, J = 6.1, 4.1 Hz, 1H), 8.66 (d, 1 H), 8.61 (dd, 1 H), 8.28 (dd, J = 8.3, 2.6 Hz, 2H), 8.24 (dd, J = 6.1, 3.7 Hz, 1 H), 8.03 (d, 1 H), 7.75 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 2H), 7.65 (dd, J = 8.1, 5.8 Hz, 1 H), 5.08-4.93 (m, 1 H), 4.02 - 3.56 (m, 8H), 3.27 (s, 4H), 2.21 - 2.05 (m, 2H), 1.87- 1.77 (m, 2H);

5 5-{2-[3-metoxi-4-(piperazin-1-carbonil)-fenil]-furo[3,2-b]piridin-7-il}-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzonitrilo x TFA ("A35")

a partir de éster ter-butílico de ácido 4-(4-{7-[3-ciano-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-furo[3,2-b]piridin-2-il}-2-metoxi-benzoil)-piperazina-1-carboxílico y ácido trifluoroacético; HPLC/MS: 1.63 min, [M+H] = 539;

10 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/TFA-d<sub>1</sub>) δ [ppm] 8.89 (1 H, d, J 6.3), 8.72 (1 H, d, J 2.4), 8.58 (1 H, dd, J 9.0, 2.4), 8.25 (1 H, d, J 6.4), 8.10 (1 H, s), 7.87 (2 H, d, J 5.1), 7.62 (1 H, d, J 9.2), 7.55 (1 H, d), 5.02 (1 H, m), 4.06 (3 H, s), 3.97 (4 H, m), 3.64 (2 H, m), 3.50 (2 H, m), 3.24 (4 H, m), 2.13 (2 H, m), 1.84 (2 H, m);

4-(4-{7-[3-Ciano-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-furo[3,2-b]piridin-2-il}pirazol-1-il)-piperidina x TFA ("A36")



a partir de éster ter-butílico de ácido 4-(4-{7-[3-ciano-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-furo[3,2-b]piridin-2-il}pirazol-1-il)-piperidina-1-carboxílico; HPLC/MS: 1.50 min, [M+H] = 470;

15 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/TFA-d<sub>1</sub>) δ [ppm] 8.77 (1 H, d, J 6.4), 8.70 (1 H, S), 8.61 (1 H, d, J 2.4), 8.57 (1 H, dd, J 9.0, 2.4), 8.34 (1 H, S), 8.12 (1 H, d, J 6.5), 7.62 (1 H, d, J 9.2), 7.56 (1 H, S), 5.01 (1 H, tt, J 7.6, 3.7), 4.73 (1 H, m), 3.97 (2 H, m), 3.63 (2 H, ddd, J 11.6, 7.4, 3.3), 3.53 (2 H, d, J 13.0), 3.20 (2 H, td, J 13.0, 8.4), 2.33 (4 H, m), 2.13 (2 H, m), 1.83 (2 H, dtd, J 12.1, 8.1, 3.8).

Valores de IC<sub>50</sub> de los compuestos de acuerdo con to la invención que inhiben TBK1 y IKKε

| Compuesto No. | Ensayo de enzima IC <sub>50</sub> | Ensayo de enzima IKKε IC <sub>50</sub> |
|---------------|-----------------------------------|--|
| "A1"          | C                                 | C                                      |
| "A2"          | A                                 | A                                      |
| "A3"          | A                                 | A                                      |
| "A4"          | B                                 | B                                      |
| "A5"          | A                                 | A                                      |
| "A6"          | B                                 | B                                      |
| "A7"          | B                                 | B                                      |
| "A8"          | C                                 | B                                      |
| "A9"          | A                                 | A                                      |
| "A10"         | A                                 | A                                      |
| "A11"         |                                   |  |
| "A12"         |                                   |  |
| "A13"         | B                                 | B                                      |
| "A14"         | C                                 | C                                      |
| "A15"         | B                                 | A                                      |
| "A16a"        | B                                 | B                                      |
| "A17"         | A                                 | A                                      |
| "A18"         | C                                 | C                                      |
| "A19"         | B                                 | B                                      |
| "A20"         | B                                 | B                                      |

| Compuesto No. | Ensayo de enzima IC <sub>50</sub> | Ensayo de enzima IKKε IC <sub>50</sub> |
|---------------|-----------------------------------|--|
| "A21"         | B                                 | B                                      |
| "A22"         | B                                 | B                                      |
| "A23"         | A                                 | A                                      |
| "A24"         | A                                 | A                                      |
| "A25"         | A                                 | A                                      |
| "A26"         | A                                 | A                                      |
| "A26a"        | B                                 | B                                      |
| "A27"         | A                                 | A                                      |
| "A28"         | A                                 | A                                      |
| "A29"         |                                   |  |
| "A30"         | A                                 | A                                      |
| "A31"         | A                                 | A                                      |
| "A32"         | A                                 | A                                      |
| "A33"         | A                                 | A                                      |
| "A34"         | A                                 | A                                      |
| "A35"         | A                                 | A                                      |
| "A36"         | A                                 | A                                      |

IC<sub>50</sub>: < 0.3 μM = A

0.3 - 3 μM = B 3-50 μM = C

Los siguientes ejemplos se refieren a medicamentos:

**Ejemplo A:** Viales para inyección

- 5 Una solución de 100 g de un ingrediente activo de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y 5 g de hidrofosfato disódico en 3 l de agua bidestilada se ajusta a un valor de pH 6,5 usando ácido clorhídrico de 2 N, se filtra en forma estéril, se transfiere a viales para inyección, se liofiliza en condiciones estériles y se sella en forma estéril. Cada vial para inyección contiene 5 mg de ingredientes activo.

**Ejemplo B:** Supositorios

- 10 Se funde una mezcla de 20 g de un ingrediente activo de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao, se vierte en moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de ingrediente activo.

**Ejemplo C:** Solución

- 15 Se prepara una solución de 1 g de un ingrediente activo de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, 9.38 g de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> · 2 H<sub>2</sub>O, 28.48 g de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> · 12 H<sub>2</sub>O y 0.1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. El pH se ajusta a 6.8, y la solución se completa hasta 1 l y se esteriliza por irradiación. Esta solución puede utilizarse en forma de gotas oftálmicas.

**Ejemplo D:** Ungüento

- 20 500 mg de un ingrediente activo de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 se mezclan con 99.5 g de vaselina en condiciones asépticas.

**Ejemplo E:** Comprimidos

Se comprime una mezcla de 1 kg de un ingrediente activo de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio de manera usual para formar comprimidos de una manera convencional, de modo tal que cada comprimido contenga 10 mg de ingrediente activo.

- 25 **Ejemplo F:** Grageas

De manera análoga al ejemplo E se comprimen comprimidos y a continuación se recubren de una manera convencional con un recubrimiento de sacarosa, almidón de patata, talco, tragacanto y colorante.

**Ejemplo G:** Cápsulas

Se introducen 2 kg de ingrediente activo de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 cápsulas de gelatina dura de una manera convencional de tal modo que cada cápsula contenga 20 mg de ingrediente activo.

**Ejemplo H:** Ampollas

- 5 Una solución de 1 kg de ingrediente activo de la fórmula I en 60 l de agua bidestilada se filtra de forma estéril, se transfiere a ampollas, se liofiliza en condiciones estériles y se sellan en condiciones estériles. Cada ampolla contiene 10 mg de ingrediente activo.

## REIVINDICACIONES

## 1. Compuestos seleccionados del grupo

| Compuesto No. | Nombre  |
|---------------|---|
| "A1"          | 5-[2-(4-morfolin-4-il-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzoniitrilo  |
| "A2"          | 5-[2-(3-morfolin-4-il-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzoniitrilo  |
| "A3"          | 4-{7-[3-ciano-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-furo[3,2-b]piridin-2-il}-N-etil-N-(2-metoxi-etil)-benzamida                                       |
| "A4"          | éster etílico de ácido 4-{7-[3-ciano-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-furo[3,2-b]piridin-2-il}-benzoico  |
| "A5"          | 5-[2-(2-metoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzoniitrilo   |
| "A6"          | 5-[2-(3-metoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzoniitrilo   |
| "A7"          | 5-[2-(4-metoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzoniitrilo   |
| "A8"          | 5-{2-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-furo[3,2-b]piridin-7-il}-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzoniitrilo  |
| "A9"          | 5-{2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-furo[3,2-b]piridin-7-il}-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzoniitrilo   |
| "A10"         | 5-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-furo[3,2-b]piridin-7-il}-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzoniitrilo   |
| "A11"         | éster ter-butílico de ácido 4-(4-{7-[3-ciano-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-furo[3,2-b]piridin-2-il}-2-metoxi-benzoil)-piperazin-1-carboxílico |
| "A12"         | éster metílico de ácido 4-{7-[3-ciano-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-furo[3,2-b]piridin-2-il}-2-metoxi-benzoico                                |
| "A13"         | 5-[2-(1H-benzoimidazol-4-il)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzoniitrilo  |
| "A14"         | 5-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-il)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzoniitrilo                                  |
| "A15"         | 4-{7-[3-ciano-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-furo[3,2-b]piridin-2-il}-N-(2-metilamino-etil)-benzamida  |
| "A16"         | éster ter-butílico de ácido [2-(4-{7-[3-ciano-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil] furo [3,2b]piridina-2-il)-benzoilamino)-etil]-metil-carbámico     |
| "A16a"        | ácido 4-{7-[3-ciano-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-furo[3,2-b]piridin-2-il}-benzoico   |
| "A17"         | 5-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenil]-furo [3, 2-b]piridin-7-il}-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzoniitrilo                                 |
| "A18"         | 4-{7-[3-ciano-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-furo[3,2-b]piridin-2-il}-benzamida  |
| "A19"         | 4-{7-[3-ciano-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-furo[3,2-b]piridin-2-il}-N-metil-benzamida  |
| "A20"         | 4-{7-[3-ciano-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-furo[3,2-b]piridin-2-il}-N-etil-benzamida   |
| "A21"         | N-(2-ter-butoxi-etil)-4-{7-[3-ciano-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-furo[3,2-b]piridin-2-il}-benzamida  |
| "A22"         | 4-{7-[3-ciano-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-furo[3,2-b]piridin-2-il}-N-(2-metoxi-etil)-benzamida  |
| "A23"         | 4-{7-[3-ciano-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-furo[3,2-b]piridin-2-il}-N,N-dimetil-benzamida  |
| "A24"         | 4-{7-[3-ciano-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-furo[3,2-b]piridin-2-il}-N-etil-N-metil-benzamida   |
| "A25"         | 4-{7-[3-ciano-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-furo[3,2-b]piridin-2-il}-N-(2-hidrox-etil)-N-metil-benzamida                                      |
| "A26"         | 4-{7-[3-ciano-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-furo[3,2-b]piridin-2-il}-N-(2-metoxi-etil)-N-metil-benzamida                                      |
| "A26a"        | 3-{7-[3-ciano-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-furo[3,2-b]piridin-2-il}-N-etil-N-(2-metoxi-etil)-benzamida                                       |
| "A27"         | 4-{7-[3-ciano-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-furo[3,2-b]piridin-2-il}-N-(2-dimetilamino-etil)-benzamida  |
| "A28"         | 4-{7-[3-ciano-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-furo[3,2-b]piridin-2-il}-N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-benzamida                                |
| "A29"         | éster ter-butílico de ácido 4-(4-{7-[3-ciano-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-furo[3,2-b]piridin-2-il)-benzoil)-piperazin-1-carboxílico          |

| Compuesto No. | Nombre   |
|---------------|--|
| "A30"         | 5-{2-[3-metoxi-4-(2-oxa-6-aza-espiro[3,3]heptano-6-carbonil)-fenil]-furo[3,2-b]piridin-7-il}-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzonitrilo |
| "A31"         | 4-{7-[3-ciano-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-furo[3,2-b]piridin-2-il}-N-(2-dimetilamino-etil)-N-etil-2-metoxi-benzamida           |
| "A32"         | 4-{7-[3-ciano-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-furo[3,2-b]piridin-2-il}-N-(2-dimetilamino-etil)-2-metoxi-benzamida                  |
| "A33"         | 4-{7-[3-ciano-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-furo[3,2-b]piridin-2-il}-N-(2-hidroxi-etil)-benzamida                                |
| "A34"         | 5-{2-[4-(piperazin-1-carbonil)-fenil]-furo[3,2-b]piridin-7-il}-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzonitrilo                               |
| "A35"         | 5-{2-[3-metoxi-4-(piperazin-1-carbonil)-fenil]-furo[3,2-b]piridin-7-il}-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzonitrilo                      |
| "A36"         | 4-(4-{7-[3-Ciano-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-furo[3,2-b]piridin-2-il}-pirazol-1-il)-piperidina                                 |

y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables de los mismos, incluidas mezclas de los mismos en todas las proporciones.

- 5 2. Medicamentos que comprenden al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables de los mismos, incluidas mezclas de los mismos en todas las proporciones, y opcionalmente excipientes y/o adyuvantes.
- 10 3. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables de los mismos, incluidas mezclas de los mismos en todas las proporciones, para el uso en el tratamiento de cáncer, choque séptico, glaucoma primario de ángulo abierto (POAG), hiperplasia, artritis reumatoide, psoriasis, aterosclerosis, retinopatía, osteoartritis, endometriosis, inflamación crónica y/o enfermedades neurodegenerativas.