

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 606 638**

51 Int. Cl.:

C07D 491/04 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/4355 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 29/02 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)
A61P 33/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.01.2013 PCT/EP2013/000188**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **29.08.2013 WO13124025**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.01.2013 E 13701707 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.09.2016 EP 2817313**

54 Título: **Derivados de furopiridina**

30 Prioridad:

21.02.2012 EP 12001154

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:

**BURGDORF, LARS;
ROSS, TATJANA y
DEUTSCH, CARL**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 606 638 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 fuopiridina

Antecedentes de la invención

5 La invención tiene el objetivo de encontrar compuestos novedosos que tienen propiedades valiosas, en particular los que pueden usarse para la preparación de medicamentos.

La presente invención se refiere a compuestos, a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, y a los compuestos para su uso para el tratamiento de enfermedades inducidas por cinasa.

10 Puesto que las proteína cinasas regulan casi todos los procesos celulares, incluyendo el metabolismo, la proliferación celular, la diferenciación celular y la supervivencia celular, son dianas atractivas para la intervención terapéutica para diversos estados patológicos. Por ejemplo, el control del ciclo celular y la angiogénesis, en los que las proteína cinasas desempeñan un papel fundamental, son procesos celulares asociados con numerosos estados patológicos tales como, pero sin limitarse a, cáncer, enfermedades inflamatorias, angiogénesis anómala y enfermedades relacionadas con la misma, aterosclerosis, degeneración macular, diabetes, obesidad y dolor.

15 Uno de los acontecimientos clave en la ruta de señalización tras la activación de mastocitos es la activación de la tirosina cinasa Syk. Los mastocitos desempeñan un papel crítico en el asma y los trastornos alérgicos liberando citocinas y mediadores proinflamatorios. La agregación mediada por antígeno de FcεR1, el receptor de alta afinidad para IgE, da como resultado la activación de mastocitos. Esto desencadena una serie de acontecimientos de señalización que dan como resultado la liberación de mediadores, incluyendo histamina, proteasas, leucotrienos y citocinas. Estos mediadores producen permeabilidad vascular aumentada, producción de moco, broncoconstricción, degradación tisular e inflamación, desempeñando por tanto papeles clave en la etiología y los síntomas del asma y los trastornos alérgicos. La cinasa Syk actúa como iniciador principal de toda la señalización posterior que conduce a la liberación del mediador. El papel crítico de la cinasa Syk en la ruta de señalización se demostró mediante la inhibición completa del mediador liberado por una proteína que contiene los dominios SH2 de la cinasa Syk que funcionaban como inhibidor de la cinasa Syk (J. A. Taylor *et al*, *Molec. y Cell Biol*, 15: 4149-4157 (1995).

25 Syk (*Spleen-Tyrosine-Kinase*, tirosina cinasa del bazo) es una tirosina cinasa no receptora de 72 kDa que pertenece a la subfamilia de tirosina cinasas intracelulares que comprende ZAP70, Pyk2, Abl, Tie2, KDR y HER, entre otras. Syk es un regulador principal de la señalización de BCR y FcR (FcγRI, II, III, FcεRI, FcαR) y se expresa en todo el linaje hematopoyético, así como en fibroblastos, osteoclastos, hepatocitos, células epiteliales y neuronales. Además del dominio cinasa C-terminal, SYK presenta dos dominios SH2 y más de 10 sitios de autofosforilación¹.

30 Por medio de ambos de sus dominios SH2, SYK se recluta específicamente a ITAM fosforilados (*Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motifs*, motivos de activación basados en tirosina del inmunorreceptor, presentes en inmunorreceptores tales como FcγRI, IIA, IIIA, FcαR, FcεRI y BCR, expresados por monocitos, macrófagos, mastocitos, neutrófilos y células B) y media específicamente en la señalización de inmunorreceptores desencadenada por la activación de estos receptores en mastocitos, células B, macrófagos, monocitos, neutrófilos, eosinófilos, células NK, células DC, plaquetas y osteoclastos^{1,2}.

35 Tras la reticulación de BCR, se fosforilan los residuos de tirosina en los motivos ITAM de la cola citosólica de Igα/Igβ por la cinasa de la familia Src, Lyn, que genera sitios de acoplamiento para SYK que por tanto se recluta al inmunocomplejo de BCR. SYK se fosforila entonces y se activa por la cinasa de la familia Src, Lyn. Tras la activación, SYK fosforilará la proteína adaptadora BLNK permitiendo su interacción tanto con BTK como con PLCγ2 a través de sus dominios SH2 respectivos. BTK fosforilada por SYK (y por tanto activada) a su vez fosforilará y activará PLCγ2 conduciendo a la formación de IP₃, la movilización de Ca²⁺, la activación de PKC y MAPK y la consiguiente activación de factores de transcripción NFAT, AP-1 y NFκB, dando como resultado la activación y la expresión de marcadores de superficie, la liberación de citocinas, la supervivencia y proliferación de células B³. En mastocitos, FcεRI activado por alérgenos se fosforila por LYN y FYN y recluta SYK que a su vez se fosforila por LYN y además se autofosforila, activándose completamente. SYK activada fosforila las dos moléculas adaptadoras NTAL y LAT creando más sitios de acoplamiento para proteínas que contienen SH2 tales como PLCγ₁, vav y la subunidad reguladora p85 de PI3K, dando como resultado la desgranulación de mastocitos y la producción de citocinas⁴. El papel crítico de Syk en la transducción de señales de mastocitos se confirma mediante la observación reproducible de que el 10-15% de los basófilos (mastocitos circulantes) de donantes humanos que no pueden desgranularse tienen cantidades reducidas de proteína Syk^{5,6}. Además, se requiere SYK para la actividad de resorción ósea de los osteoclastos. Tras la estimulación de osteoclastos por la integrina αβ3, SYK se fosforila, lo más probablemente por c-Src, en un mecanismo dependiente de DAP-12/FcγRII, lo que conduce a la fosforilación de SPL-76 y Vav3 y la posterior reorganización del citoesqueleto. Los osteoclastos deficientes en SYK son inactivos y muestran reorganización defectuosa del citoesqueleto. En correlación con esto, los embriones deficientes en SYK muestran una masa esquelética defectuosa^{7,8}.

La activación mediada por BCR de células B en los ganglios linfáticos, así como la activación mediada por FcR de células dendríticas, monocitos, macrófagos, neutrófilos y mastocitos en las articulaciones, son componentes esenciales de los mecanismos fisiopatológicos celulares que tienen lugar durante la artritis reumatoide (AR).

Además, la activación de los osteoclastos conduce a la destrucción de hueso y cartílago que son sellos distintivos de esta patología⁹. La señalización por SYK debe desempeñar por tanto un papel fundamental durante el desarrollo de la artritis, tanto en la periferia como en el sitio de la inflamación¹⁰. De hecho, un inhibidor de Syk disponible por vía oral, R406 (desarrollado por Rigel) indujo una mejora significativa en las puntuaciones clínicas y redujo significativamente las concentraciones séricas de citocina, así como la erosión ósea, en un modelo murino de AR^{11,12}. Además, este inhibidor ha mostrado eficacia (mejora en las puntuaciones de ACR) y buena tolerancia en estudios de AR en fase II en seres humanos^{13,14,15}.

En LES, las células B contribuyen esencialmente a la patogénesis a través de la producción de autoanticuerpos que dan como resultado la formación del complejo inmunitario, la estimulación de receptores de Fc y finalmente una activación excesiva y crónica de la inflamación. Un modelo murino de tratamiento de LES con un inhibidor de Syk dio como resultado una reducción de los números de células B foliculares y recién formadas, de zona marginal, de centro germinal con cambio de clase y por tanto efectos de mitigación de la enfermedad¹⁸.

Aunque las señales de TCR se transmiten por la tirosina cinasa intracelular ZAP-70 en timocitos y células T vírgenes, varios estudios indican que las células T efectoras diferenciadas, tales como las implicadas en la fisiopatología de la esclerosis múltiple (EM) o el lupus eritematoso sistémico (LES), muestran una regulación por disminución de la cadena de TCRzeta y una regulación por incremento concomitante de la cadena de TCR/CD3 y su interacción con FcR γ . Estos estudios muestran que el complejo TCR/CD3/FcRgamma en células efectoras recluta y activa la tirosina cinasa Syk, en lugar de ZAP-70. Este cambio fisiológico en la señalización de TCR se produce exclusivamente en células T efectoras, y no vírgenes o de memoria^{16,17,18}. No es sorprendente entonces, que los inhibidores de SYK hayan mostrado que retrasan la progresión de la enfermedad y mejoran la supervivencia en modelos murinos de LES^{17,18,19,20,21}.

Los inhibidores de SYK también pueden encontrar aplicación en asma, alergia, esclerosis múltiple y otras enfermedades tales como púrpura trombocitopénica y linfomas de células T o B^{1,10,14,22-35}.

El tratamiento de ratones NZB/W previamente enfermos con un inhibidor de Syk previno el desarrollo de enfermedad renal demostrado por la reducción de esclerosis glomerular, daño tubular, proteinuria y niveles de BUN¹⁸.

Además de en los mastocitos, Syk se expresa en otras células hematopoyéticas incluyendo células B, donde se cree que desempeña un papel esencial en la transducción de señales requerida para la transición de células B inmaduras a células B recirculantes maduras (M. Turner *et al*, Immunology Today, 21: 148 (2000)). Se notifica que las células B desempeñan un papel importante en algunos estados inflamatorios tales como lupus (O. T. Chan *et al.*, Immunological Rev, 169: 107-121 (1999)) y artritis reumatoide (A. Gause *et al*, Biodrugs, 15(2): 73-79 (2001)).

También se notificó que Syk es un elemento de la cascada de señalización en fibrillas de priones y beta-amiloide que conduce a la producción de productos neurotóxicos (C. K. Combs *et al.*, J. Neurosci, 19: 928-939 (1999)). Además, un inhibidor de Syk bloqueó la producción de estos productos neurotóxicos. Por tanto, los derivados de furopiridina serían potencialmente útiles en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y enfermedades neuroinflamatorias relacionadas. Otro informe (Y. Kuno *et al.*, Blood, 97, 1050-1055 (2001) demuestra que Syk desempeña un papel importante en la progresión de tumores malignos. Se encontró que una proteína de fusión TEL-Syk transforma las células hematopoyéticas, lo que sugiere un papel en la patogénesis de los tumores malignos hematopoyéticos. Por tanto, los derivados de furopiridina pueden ser útiles en el tratamiento de determinados tipos de cánceres.

Otras proteína tirosina cinasas implicadas en tumores malignos hematológicos incluyen ABL (ABLI), ARG (ABL2), PDGF β R, PDGFaR, JAK2, TRKC, FGFRI, FGFR3, FLT3 y FRK.

Las cinasas Janus (JAK) son una familia de tirosina cinasas que consisten en JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2. Las JAK desempeñan un papel crítico en la señalización de citocinas. Los sustratos posteriores de la familia JAK de cinasas incluyen las proteínas transductoras de señales y activadoras de la transcripción (STAT). La señalización de JAK/STAT se ha implicado en la mediación de muchas respuestas inmunitarias anómalas tales como alergias, asma, enfermedades autoinmunitarias tales como rechazo de trasplante (aloinjerto), artritis reumatoide, esclerosis lateral amiotrófica y esclerosis múltiple, así como en tumores malignos sólidos y hematológicos tales como leucemia y linfomas (para una revisión de la intervención farmacéutica de la ruta de JAK/STAT, véase Frank, Mol. Med. 5, 432:456 (1999), y Seidel *et al*, Oncogene 19, 2645-2656 (2000). JAK2 es una diana bien validada con fuerte potencial en el tratamiento de trastornos mieloproliferativos (MPD), que incluyen policitemia vera (PV), trombocitopenia esencial, mielofibrosis idiopática crónica, metaplasia mieloide con mielofibrosis, leucemia mieloide crónica, leucemia mielomonocítica crónica, leucemia eosinofílica crónica, síndrome hipereosinofílico y enfermedad

sistémica de los mastocitos.

La tirosina cinasa 3 similar a Fms (FLT3), que también se conoce como FLK-2 (cinasa hepática fetal 2) y STK-1 (cinasa de células madre 1), desempeña un papel importante en la proliferación y diferenciación de células madre hematopoyéticas. La cinasa receptora FLT3 se expresa en células hematopoyéticas normales, placenta, gónadas y cerebro. Sin embargo, esta enzima se expresa a niveles muy altos en las células de más del 80% de los pacientes con leucemia mielógena y de una fracción de células de leucemia linfoblástica aguda. Además, la enzima también puede encontrarse en células de pacientes con leucemia mielógena crónica en la crisis blástica linfoide. Se ha notificado que la cinasa FLT3 está mutada en el 30% de la leucemia mielóide aguda (LMA) y en un subconjunto de leucemia linfoblástica aguda (LLA) también (Gilliland *et al*, Blood 100, 1532-1542 (2002); Stirewalt *et al*, Nat. Rev. Cancer, 3, 650-665 (2003). Las mutaciones activadoras más comunes en FLT3 son duplicaciones en tándem internas dentro de la región yuxtamembrana, mientras que las mutaciones puntuales, inserciones o deleciones en el dominio cinasa son menos comunes. Algunas de estas cinasas FLT3 mutantes son activas de manera constitutiva. Las mutaciones de FLT3 se han asociado con un mal pronóstico (Malempati *et al.*, Blood, 104, 11 (2004). Están desarrollándose más de una docena de inhibidores de FLT3 conocidos y algunos han mostrado efectos clínicos prometedores contra LMA (Levis *et al* Int. J. Hematol, 52, 100-107 (2005).

Se ha notificado que algunos de los inhibidores de FLT3 de molécula pequeña son eficaces en la inducción de apoptosis en líneas celulares con mutaciones activadoras de FLT3 y la prolongación de la supervivencia de ratones que expresan FLT3 mutante en sus células de médula ósea (Levis *et al*, Blood, 99, 3885-3891 (2002); Kelly *et al*, Cancer Cell, 1, 421-432 (2002); Weisberg *et al*, Cancer Cell, 1, 433-443 (2002); Yee *et al*, Blood, 100, 2941-2949 (2002).

La síntesis de compuestos pequeños que inhiben, regulan y/o modulan específicamente la transducción de señales por tirosina cinasas, en particular por Syk, es por tanto deseable y un objetivo de la presente invención.

Además, un objetivo de esta invención es la síntesis de nuevos compuestos para la prevención y el tratamiento de artritis reumatoide, lupus sistémico, asma, rinitis alérgica, ITP, esclerosis múltiple, leucemia, cáncer de mama y melanoma maligno. Sorprendentemente, se han identificado furopiridinas que inhiben selectivamente SYK, BTK, KDR, Src, Zap70, Fak, Pyk2, FIt3 o Jak o inhiben una selección de estas cinasas.

Además, los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 inhiben la serina cinasa GCN2.

Muchas estrategias de tratamiento de cáncer de tumores sólidos se centran en la extirpación quirúrgica de la masa tumoral lo más rápido posible y la posterior erradicación de cualquier célula tumoral residual mediante radioterapia y quimioterapia con agentes citotóxicos o inhibidores que seleccionan como diana más específicamente rutas de células cancerígenas. Sin embargo, el éxito de un enfoque de este tipo es limitado y a menudo no persiste. Esto puede deberse principalmente a la estrecha ventana terapéutica de tales agentes citotóxicos (especificidad y efectos secundarios) y a la capacidad de las células cancerígenas para adaptarse a la presión selectiva aplicada por agentes citotóxicos y otros agentes inhibidores. La supervivencia de un pequeño número de células (madre) tumorales que adquirieron resistencia al tratamiento inicial puede ser suficiente para iniciar el crecimiento de nuevo de un tumor. Estas recidivas son en la mayoría de los casos más difíciles de tratar en comparación con las de los tumores iniciales. Como consecuencia, la selección como diana más satisfactoria de las células tumorales puede requerir la selección como diana de múltiples mecanismos de supervivencia y escape de las células tumorales en paralelo (Muller & Prendergast 2007).

El desarrollo de tumores malignos va acompañado por una alteración principal de la fisiología celular. Durante este proceso, las células cancerígenas adquieren varias cualidades que constituyen la base para la inmortalización o la insensibilidad a las señales inhibitorias del crecimiento. Además, las células tumorales también modifican la interacción con el microentorno y más allá. Esta última área incluye las estrategias de las células tumorales para escapar de la vigilancia inmunológica (Muller & Prendergast 2007). La vigilancia inmunológica limita el crecimiento de tumores malignos pero también proporciona una presión selectiva que desencadena la evolución de mecanismos para eludir la respuesta inmunitaria tal como revisó [Dunn *et al.* 2004]. Esencialmente se ha observado con frecuencia que la ablación de la inmunidad de células T es suficiente para aumentar la incidencia tumoral [Shankaran *et al.* 2001] y se cree que el escape inmunitario afecta al letargo tumoral frente a la progresión, promoviendo la invasión y la metástasis y afecta negativamente a la respuesta terapéutica. Varios estudios mecanísticos descubrieron que el escape inmunitario tiene una interfaz importante con alteraciones metabólicas dentro del microentorno tumoral. En este caso, los importantes papeles en la mediación de la tolerancia inmunitaria a antígenos se han asociado al catabolismo de los aminoácidos esenciales triptófano y arginina, llevado a cabo por las enzimas indoleamina 2,3-dioxigenasa (IDO) y arginasa I (ARG), respectivamente (Bronte y Zanovello, 2005; Muller *et al.*, 2005b; Muller y Prendergast, 2007; Munn y Mellor, 2007; Popovic *et al.*, 2007).

IDO es una oxidorreductasa de cadena sencilla que cataliza la degradación de triptófano para dar quinurenina. IDO no es responsable de catabolizar el triptófano de la dieta en exceso, sino de modular el nivel de triptófano en un entorno local. Las elevaciones en el catabolismo del triptófano en pacientes con cáncer se manifiestan en la

concentración sérica significativamente alterada de triptófano o sus catabolitos y esto se correlacionó conIDO que comúnmente está elevado en tumores y ganglios linfáticos de drenaje. Según varias publicaciones, la sobreexpresión deIDO está asociada con mal pronóstico en cáncer [Okamoto *et al* 2005; Brandacher *et al*, 2006].

5 Las células T parecen ser preferentemente sensibles a la activación deIDO, de manera que cuando se agota el triptófano, no pueden dividirse y como resultado no pueden activarse por un antígeno presentado a las mismas. Munn y Mellor y sus colegas, revelaron queIDO modula la inmunidad suprimiendo la activación de células T y creando tolerancia periférica a antígenos tumorales (Mellor y Munn, 2004). Estos mecanismos engloban la subversión de las células inmunitarias reclutadas por las células tumorales a su microentorno inmediato o a los ganglios linfáticos que drenan el tumor. En este caso, los antígenos tumorales que se eliminaron por las células presentadoras de antígenos tienen presentación cruzada al sistema inmunitario adaptativo. Además de ser directamente toleragénicas, las DC tienen capacidad para expandir células T reguladoras (Treg) [Moser 2003].

15 Además del catabolismo del triptófano, la conversión de arginina está aumentada en un microentorno condicionado por tumor y numerosos informes indican un papel de la activación de arginasas durante el crecimiento y el desarrollo tumoral. En células mieloides infiltrantes de tumor, la arginina se convierte por la arginasa I (ARG1), la arginasa II (ARG2) en urea y ornitina y se oxida por la forma inducible de la óxido nítrico sintasa (NOS2) para dar citrulina y óxido nítrico (NO).

20 Se observa frecuentemente actividad de ARG aumentada en pacientes con cáncer de colon, mama, pulmón y próstata [Cederbaum 2004] que se correlaciona con la sobreexpresión de ARG y NOS encontrada en cánceres de próstata [Keskinege *et al.* 2001, Aaltoma *et al.* 2001, Wang *et al.* 2003]. Se mostró que la actividad de ARG en macrófagos infiltrantes afecta a las respuestas de células T específicas de antígeno y a la expresión del receptor de CD3. Además, la actividad acumulativa de ARG y NOS en células mieloides asociadas con tumor puede generar señales inhibitorias para linfocitos T específicos de antígeno, lo que conduce finalmente a apoptosis [Bronte 2003 a; 2003b].

25 Tanto el mecanismo relacionado conIDO como el relacionado con ARG confluyen en el punto de detectar la concentración reducida de la concentración de aminoácido respectivo. Durante la privación de aminoácidos, la eIF2 cinasa EIF2AK4 denominada enzima de control general no desreprimible 2 (GCN2) está interaccionando con el ARNt desacilado que se acumula intracelularmente. Como consecuencia, se supone que la GCN2 cambia desde una conformación auto-inhibida a una conformación activa y además se activa mediante autofosforilación. Entonces, el único sustrato conocido, la proteína eIF2a, se fosforila y como consecuencia se inhibe el complejo para la iniciación de la traducción [Harding *et al.* 2000]. Esto disminuye la iniciación de la traducción dependiente de Cap general y por ello, la producción de proteínas correspondiente. Por otra parte, esto induce la expresión específica de genes diana relacionados con el estrés principalmente mediante la iniciación independiente de cap a través del factor de transcripción 4 (ATF4) de activación. Mediante la expresión de las proteínas de respuesta al estrés respectivas, por ejemplo enzimas en el metabolismo de aminoácidos, la célula intenta compensar el estrés celular particular [Wek *et al.* 2006]. Si el estrés persiste, la misma ruta cambiará a promover la muerte celular a través de la transcripción del factor de transcripción proapoptótico, proteína homóloga de proteína de unión a CCAAT/potenciador (CHOP) [Oyadomari 2004]. Se mostró que el agotamiento de triptófano desencadena una ruta de señalización de estrés dependiente de GCN2 en células T alterando la fosforilación de eIF2a y la iniciación de la traducción conduciendo a una detención del crecimiento celular (Munn *et al.* 2005). Sharma, *et al.* [2007] publicaron sobre la activación dependiente de GCN2 e inducida porIDO directa de Treg maduras. De manera similar, Fallarino *et al* [2006] encontraron una conversión dependiente de GCN2 de células CD4+CD25 en Treg CD25+FoxP3+ que producen IL-10 y TGFβ. Rodríguez *et al.* [2007] identificaron que la activación de la ruta de GCN2 a través de la reducción de triptófano o arginina en combinación con la señalización de TCR conduce a regulación por disminución de la cadena de CD3ζ, detención del ciclo celular y anergia.

45 De manera importante la ruta de GCN2 no sólo es importante para el escape inmunitario tumoral sino que también desempeña un papel activo en la modulación de la supervivencia tumoral directamente. Ye *et al* [2010] encontraron que el factor de transcripción ATF4 mencionado anteriormente se sobreexpresa en tumores sólidos humanos, lo que sugiere una función importante en la progresión tumoral. La privación de aminoácidos y glucosa son situaciones de estrés típicas encontradas en tumores sólidos y activaban la ruta de GCN2 para regular por incremento los genes diana de ATF4 implicados en la síntesis y el transporte de aminoácidos. Se observaron activación/sobreexpresión de GCN2 y fosfo-eIF2a aumentada en tumores de seres humanos y ratones en comparación con tejidos normales y la anulación de la expresión de ATF4 o GCN2 inhibió significativamente el crecimiento tumoral *in vivo*. Se concluyó que la ruta de GCN2-eIF2a-ATF4 es crítica para mantener la homeostasis metabólica en células tumorales.

55 En general, la presente biología realiza una interferencia con la ruta de ARG/IDO atractiva para romper el escape inmunitario tumoral mediante un mecanismo adaptativo. La interferencia de la función de GCN2 es en este caso de particular interés ya que es el punto de confluencia de las dos rutas, la deIDO y ARG, así como proporciona oportunidades adicionales para interferir directamente con el metabolismo tumoral.

Varios inhibidores de rutas ya se consideran moduladores inmunitarios. Estos inhibidores se dirigen principalmente a

la función enzimática de las proteínas IDO o ARG (Muller y Scherle, 2006). La aplicación del inhibidor de arginasa, N-hidroxi-nor-L-Arg bloquea el crecimiento del carcinoma de pulmón 3LL s.c. en ratones [Rodríguez 2004]. Se ha notificado que las aspirinas de liberación de NO como NCX 4016 (éster 3-(nitrooximetil)fenílico del ácido 2-(acetiloxi)benzoico) interfieren con las actividades enzimáticas inhibitoras de las células mieloides. La aspirina de liberación de NO administrada por vía oral normalizó el estado inmunitario de huéspedes que portaban tumores, aumentó el número y la función de linfocitos T específicos de antígenos tumorales y potenció la eficacia preventiva y terapéutica de la inmunidad antitumoral provocada por la vacunación frente al cáncer (DeSanto 2005).

El análogo de sustrato 1 metil-triptófano (1 MT) y las moléculas relacionadas se han usado ampliamente para seleccionar como diana IDO en el contexto del cáncer y otros entornos. Estudios realizados por Friberg *et al.* (2002) y Uyttenhove *et al.* (2003) demostraron que 1 MT puede limitar el crecimiento de tumores que sobreexpresan IDO. Sin embargo, 1 MT no pudo provocar regresión tumoral en varios modelos de tumor, lo que sugiere sólo una moderada eficacia antitumoral cuando se aplicó inhibición de IDO como monoterapia. En cambio, el tratamiento combinatorio con 1 MT y una variedad de agentes quimioterápicos citotóxicos provocaron la regresión de tumores MMTV-neu/HER² establecidos, que respondían mal a cualquier terapia con agente individual [Muller *et al.* 2005a]. La inmunorreducción de células T CD4+ o CD8+ de los ratones, antes del tratamiento anuló la eficacia combinatoria observada en este modelo, lo que confirma la expectativa de que 1 MT actuaba indirectamente a través de la activación de inmunidad antitumoral mediada por células T. Se proporcionó la importante evidencia de que la selección como diana de IDO es esencial para la acción de 1 MT mediante la demostración de que 1 MT carece de actividad antitumoral en ratones que son genéticamente deficientes para IDO [Hou *et al.*, 2007].

La inhibición de GCN2 permitiría combinar las dos ramas de rutas de inmunomodulación inducida por agotamiento de aminoácidos y reduciría las opciones para que el tumor esquite la inhibición de cualquier rama. Además, tal como se detalló anteriormente, la inhibición de GCN2 proporciona la oportunidad de interferir con el metabolismo tumoral al mismo tiempo, lo que puede potenciar la eficacia de una monoterapia o una terapia de combinación con otros enfoques anticancerígenos.

Se ha encontrado que los compuestos según la invención y sales de los mismos tienen propiedades farmacológicas muy valiosas a la vez que se toleran bien.

La presente invención se refiere específicamente a compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 que inhiben, regulan y/o modulan la transducción de señales por Syk, a composiciones que comprenden estos compuestos, y a compuestos para su uso para el tratamiento de enfermedades y afecciones inducidas por Syk.

Los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 pueden usarse además para el aislamiento y la investigación de la actividad o expresión de Syk. Además, son particularmente adecuados para su uso en métodos de diagnóstico para enfermedades en relación con la actividad de Syk no regulada o alterada.

El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo una especie de primate, particularmente seres humanos; roedores, incluyendo ratones, ratas y hámsteres; conejos; caballos, vacas, perros, gatos, etc. Los modelos animales son de interés para investigaciones experimentales, proporcionando un modelo para el tratamiento de la enfermedad en seres humanos.

La sensibilidad de una célula particular al tratamiento con los compuestos según la invención puede determinarse mediante ensayos *in vitro*. Normalmente, un cultivo de la célula se combina con un compuesto según la invención a diversas concentraciones durante un periodo de tiempo que es suficiente para permitir que agentes activos tales como anticuerpos anti-IgM induzcan una respuesta celular tal como la expresión de un marcador de superficie, habitualmente entre aproximadamente una hora y una semana. Pueden llevarse a cabo pruebas *in vitro* usando células cultivadas procedentes de sangre o de una muestra de biopsia. La cantidad de marcador de superficie expresado se evalúa mediante citometría de flujo usando anticuerpos específicos que reconocen el marcador.

La dosis varía dependiendo del compuesto específico usado, la enfermedad específica, el estado del paciente, etc. Normalmente basta con una dosis terapéutica para reducir considerablemente la población celular no deseada en el tejido diana, al tiempo que se mantiene la viabilidad del paciente. El tratamiento continúa, por lo general, hasta que se ha producido una reducción considerable, por ejemplo una reducción de al menos aproximadamente el 50% de la carga celular y puede continuar hasta que ya no se compruebe esencialmente la presencia de ninguna célula no deseada en el organismo.

Para la identificación de una ruta de transducción de señales y para la detección de interacciones entre diferentes rutas de transducción de señales, diferentes científicos han desarrollado modelos o sistemas de modelos adecuados, por ejemplo modelos de cultivos celulares (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 la determinación de determinadas fases en la cascada de transducción de señales pueden utilizarse compuestos que interaccionan para modular la señal (por ejemplo Stephens *et al.*, Biochemical J., 2000, 351, 95-105). Los

compuestos según la invención también pueden utilizarse como reactivos para someter a prueba las rutas de transducción de señales dependientes de cinasa en animales y/o modelos de cultivos celulares o en las enfermedades clínicas mencionadas en esta solicitud.

5 La medición de la actividad cinasa es una técnica muy conocida para el experto en la técnica. En la bibliografía se describen sistemas de prueba genéricos para la determinación de la actividad cinasa usando sustratos, por ejemplo histona (por ejemplo Alessi *et al.*, FEBS Lett. 1996, 399, 3, páginas 333-338) o la proteína básica de mielina (por ejemplo Campos-González, R. y Glenney, Jr., J.R. 1992, J. Biol. Chem. 267, página 14535).

10 Para la identificación de inhibidores de cinasa están a disposición diferentes sistemas de ensayo. En el ensayo de proximidad de centelleo (Sorg *et al.*, J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19) y el ensayo Flashplate se mide la fosforilación radiactiva de una proteína o péptido como sustrato con γ ATP. En presencia de un compuesto inhibidor, puede detectarse una señal radiactiva reducida, o ausencia de la misma. Además, como métodos de ensayo son adecuadas las tecnologías de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia con resolución en el tiempo homogénea (HTR-FRET) y de polarización de fluorescencia (FP) (Sills *et al.*, J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

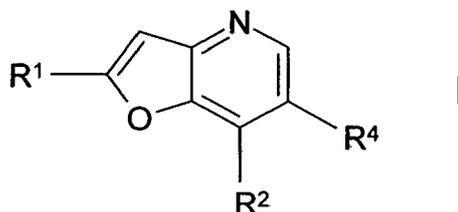
15 Otros procedimientos de ensayo ELISA no radiactivos usan fosfo-anticuerpos (fosfo-Ac) específicos. El fosfo-Ac se une sólo al sustrato fosforilado. Esta unión puede detectarse mediante quimioluminiscencia usando un segundo anticuerpo anti-oveja conjugado con peroxidasa (Ross *et al.*, 2002, Biochem. J.).

Técnica anterior

20 En los documentos WO2008/118823, WO2009/136995, WO 2010/027500 se describen otros inhibidores de Syk heterocíclicos. En el documento WO 99/40091 A1 se describen otros derivados de furo[3,2-b]piridina.

Sumario de la invención

La invención se refiere a compuestos individuales según la reivindicación 1 cubiertos por la fórmula I



en la que

25 R¹ indica Ar¹ o Het¹

R² indica Ar², Het², NH(CH₂)_nAr², O(CH₂)_nAr², NH(CH₂)_nHet², NHCONHA, CONH₂ o N₃,

R⁴ indica H o F,

30 Ar¹ indica fenilo, estando no sustituido o mono, di o trisustituido con Hal, A, [C(R³)₂]_nCN, (CH₂)_nOH, (CH₂)_nOA, (CH₂)_nCOOH, (CH₂)_nCOOA, S(O)_mA, (CH₂)_nHet³, CON(R³)₂, CONH(CH₂)_nC(R³)₂N(R³)₂ y/o CONH(CH₂)_pCH[(CH₂)_nOR³](CH₂)_pOR³,

35 Ar² indica fenilo, estando no sustituido o mono, di o trisustituido con A, Hal, (CH₂)_nOH, (CH₂)_nOA, (CH₂)_nNH₂, (CH₂)_nNHA, (CH₂)_nNA₂, SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂NA₂, (CH₂)_nCONH₂, (CH₂)_nCONHA, (CH₂)_nCONA₂, [C(R³)₂]_nN(R³)₂, CONH(CH₂)_pCH[(CH₂)_nN(R³)₂](CH₂)_pOR³, CONH(CH₂)_pCH[(CH₂)_nOR³]NHSO₂A, CONH(CH₂)_pCH[(CH₂)_nOR³]OR³, CONH(CH₂)_p[(CH(OR³))_pCH₂OR³], CONHR⁴, CONH(CH₂)_pCH[(CH₂)_nN(R³)₂]Cyc, CONH(CH₂)_nC(R³)₂N(R³)₂ y/o CONHC(R³)₂(CH₂)_pOR³,

Het¹ indica benzo-1,3-dioxolilo o indazolilo, estando cada uno de ellos no sustituido o monosustituido con A,

40 Het² indica piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, quinolilo, isoquinolilo, benzimidazolilo, fupiridinilo o indazolilo, estando cada uno de ellos no sustituido o mono, di o trisustituido con Hal, NH(CH₂)_nHet⁴, A, (CH₂)_nOH, (CH₂)_nOA,

$(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{NHA}$, $(\text{CH}_2)_n\text{NA}_2$ y/u =O,

- Het³ indica tetrazolilo o oxadiazolilo, estando cada uno de ellos no sustituido o mono o disustituido con A, $(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{NHA}$, $(\text{CH}_2)_n\text{NA}_2$ y/u =O,
- 5 Het⁴ indica piperidinilo o tetrahidrofurano, estando cada uno de ellos no sustituido o monosustituido con A o NH₂,
- R³ indica H o alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de C,
- A indica alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1-10 átomos de C, en el que 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F y/o Cl y/o en el que uno o dos grupos CH₂ no adyacentes pueden estar reemplazados por O y/o NH, o alquilo cíclico que tiene 3-7 átomos de C, pudiendo estar no sustituido o monosustituido con OH, NHCOA o NH₂,
- 10 Cyc indica alquilo cíclico que tiene 3-7 átomos de C,
- m indica 0, 1 ó 2,
- n indica 0, 1, 2, 3 ó 4,
- p indica 1, 2, 3 ó 4,

- 15 y solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones.

El contenido reivindicado en el presente documento se refiere a la definición según las reivindicaciones; toda divulgación, que vaya más allá del alcance de las reivindicaciones, sólo sirve para fines informativos.

- 20 La invención también se refiere a las formas ópticamente activas (estereoisómeros), los enantiómeros, los racematos, los diastereómeros y los hidratos y solvatos de estos compuestos.

Además, la invención se refiere a derivados farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula I según la reivindicación 1.

- 25 El término solvatos de los compuestos se considera que significa aducciones de moléculas de disolvente inerte sobre los compuestos que se forman debido a la fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, mono o dihidratos o alcóxidos.

Se entiende, que la invención se refiere también a los solvatos de las sales. El término derivado farmacéuticamente aceptable se considera que significa, por ejemplo, las sales de los compuestos según la invención.

- 30 Tal como se usa en el presente documento y a menos que se indique otra cosa, el término "profármaco" significa un derivado de un compuesto de fórmula I que puede hidrolizarse, oxidarse o reaccionar de otro modo en condiciones biológicas (*in vitro* o *in vivo*) para proporcionar un compuesto activo, particularmente un compuesto de fórmula I. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados y metabolitos de un compuesto de fórmula I que incluyen restos biohidrolizables tales como análogos de amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidos biohidrolizables y fosfato biohidrolizable. En determinadas realizaciones, los profármacos de compuestos con grupos funcionales carboxilo son los ésteres de alquilo inferior del ácido carboxílico. Los ésteres de carboxilato se forman convenientemente esterificando cualquiera de los restos de ácido carboxílico presentes en la molécula. Los profármacos normalmente pueden prepararse usando métodos bien conocidos, tales como los descritos en Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6^a ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley) y Design and Application of Prodrugs (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers Gmhf).
- 35

- 40 La expresión "cantidad eficaz" indica la cantidad de un medicamento o de un principio activo farmacéutico que provoca una respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal o ser humano, que busca o desea, por ejemplo, un investigador o médico.

Además la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" indica una cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido esta cantidad, tiene como consecuencia lo siguiente:

- 45 tratamiento mejorado, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, síndrome, estado, afección, trastorno

o efectos secundarios o también la reducción en la progresión de una enfermedad, afección o trastorno.

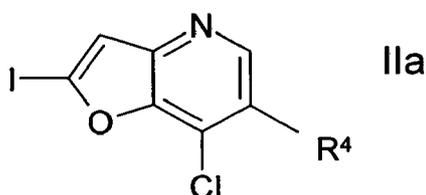
La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” también engloba las cantidades que son eficaces para aumentar la función fisiológica normal.

- 5 La invención también se refiere al uso de mezclas de los compuestos de fórmula I, por ejemplo mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo en la razón 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 ó 1:1000. De manera particularmente preferible son mezclas de compuestos estereoisoméricos.

“Tautómeros” se refiere a formas isoméricas de un compuesto que están en equilibrio entre sí. Las concentraciones de las formas isoméricas dependerán del entorno en que se encuentra el compuesto y pueden ser diferentes dependiendo, por ejemplo, de si el compuesto es un sólido o está en una disolución orgánica o acuosa.

- 10 La invención se refiere a los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 y sales de los mismos y a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 y sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables de los mismos, caracterizado porque

a) el compuesto de fórmula IIa



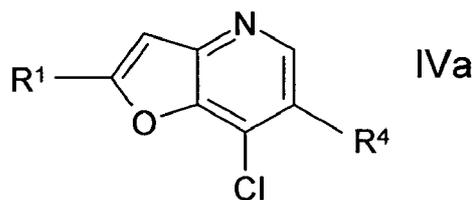
- 15 en la que R⁴ tiene el significado correspondiente indicado en la reivindicación 1, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula IIIa



en la que R¹ tiene el significado correspondiente indicado en la reivindicación 1, y L indica un ácido borónico o un grupo éster de ácido borónico,

- 20 en un acoplamiento tipo Suzuki

para dar un compuesto de fórmula IVa



en la que R¹ y R⁴ tienen los significados correspondientes indicados en la reivindicación 1,

que se hace reaccionar posteriormente con un compuesto de fórmula Va

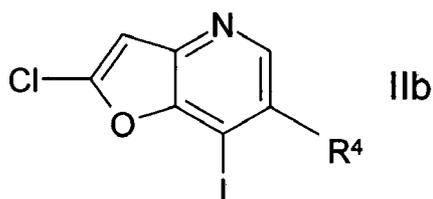
- 25 R²-L Va

en la que R² tiene el significado correspondiente indicado en la reivindicación 1, y L indica un ácido borónico o un grupo éster de ácido borónico,

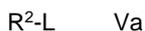
en un acoplamiento tipo Suzuki,

o

- 30 b) el compuesto de fórmula IIb



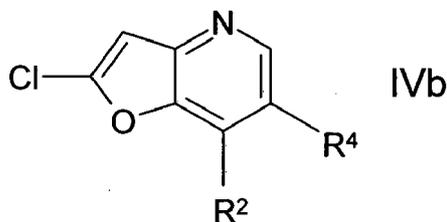
en la que R⁴ tiene el significado correspondiente indicado en la reivindicación 1, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula Va



- 5 en la que R² tiene el significado correspondiente indicado en la reivindicación 1, y L indica un ácido borónico o un grupo éster de ácido borónico,

en un acoplamiento tipo Suzuki

para dar el compuesto de fórmula IVb



- 10 en la que R² y R⁴ tienen los significados correspondientes indicados en la reivindicación 1, que se hace reaccionar posteriormente con un compuesto de fórmula IIIa



en la que R¹ tiene el significado correspondiente indicado en la reivindicación 1, y L indica un ácido borónico o un grupo éster de ácido borónico,

- 15 en un acoplamiento tipo Suzuki,

o

c) se libera de uno de sus derivados funcionales mediante tratamiento con un agente solvolizante o hidrogenolizante,

y/o

una base o ácido de fórmula I se convierte en una de sus sales.

- 20 Anteriormente y a continuación, los radicales R¹ y R² tienen los significados indicados para la fórmula I, a menos que se indique expresamente otra cosa.

- A indica alquilo, que no está ramificado (lineal) o está ramificado, y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de C. A indica preferiblemente metilo, además etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-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, además preferiblemente, por ejemplo, trifluorometilo.

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

- 30 Además, A indica por ejemplo CH₂OCH₃ OCH₂CH₂OCH₃, NHCH₂CH₂OH, CH₂CH₂OH, CH₂NHCH₂ o NHCH₂CH₃.

Alquilo cíclico (cicloalquilo) indica preferiblemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

Cyc indica alquilo cíclico que tiene 3-7 átomos de C, indica preferiblemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

5 R¹ indica preferiblemente Ar¹. Ar¹ de manera particularmente preferible indica fenilo, estando di o trisustituido con (CH₂)_nOA.

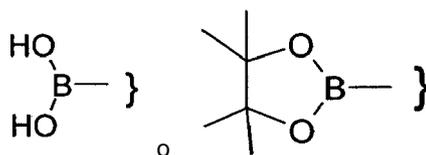
Hal indica preferiblemente F, Cl o Br, pero también I, de manera particularmente preferible F o Cl.

10 A lo largo de toda la invención, todos los radicales que aparecen más de una vez pueden ser idénticos o diferentes, es decir son independientes entre sí. Los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 pueden tener uno o más centros quirales y por tanto pueden aparecer en diversas formas estereoisoméricas. La fórmula I engloba todas estas formas.

15 Los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 y también los materiales de partida para su preparación se preparan además mediante métodos conocidos *per se*, tal como se describen en la bibliografía (por ejemplo en trabajos convencionales, tales como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Métodos de Química Orgánica], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), para ser precisos en condiciones de reacción que se conocen y son adecuadas para dichas reacciones. También puede hacerse uso aquí de variantes conocidas *per se* que no se mencionan aquí en mayor detalle.

20 Se conocen generalmente los compuestos de partida de fórmulas II y III. Sin embargo, si son novedosos pueden prepararse mediante métodos conocidos *per se*. Las piridazinonas de fórmula II usadas son preparadas generalmente, si no están disponibles comercialmente, por el método de W. J. Coates, A. McKillop, Synthesis, 1993, 334-342.

Los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 pueden obtenerse preferiblemente haciendo reaccionar en una primera etapa el compuesto de fórmula IIa con un compuesto de fórmula IIIa para dar un compuesto de fórmula IVa. En los compuestos de fórmula IIIa, L indica preferiblemente



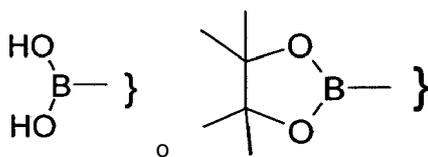
25 Generalmente la reacción se lleva a cabo en condiciones de acoplamiento tipo Suzuki.

Dependiendo de las condiciones usadas, el tiempo de reacción es de entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción es de entre aproximadamente -30° y 140°, normalmente de entre 0° y 100°, en particular de entre aproximadamente 60° y aproximadamente 90°.

30 Ejemplos de disolventes 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 terc-butanol; éteres, tales como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; glicol éteres, tales como monometil o monoetil éter de etilenglicol, dimetil éter 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; 35 compuestos nitro, tales como nitrometano o nitrobenceno; ésteres, tales como acetato de etilo, o mezclas de dichos disolventes.

Se da preferencia particular a etanol, tolueno, dimetoxietano y/o agua.

40 En una segunda etapa el compuesto de fórmula IVa se hace reaccionar con un compuesto de fórmula Va. En los compuestos de fórmula Va, L indica preferiblemente



La reacción se lleva a cabo generalmente en condiciones de acoplamiento tipo Suzuki tales como las dadas anteriormente.

- 5 Alternativamente, los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 pueden obtenerse preferiblemente haciendo reaccionar en una primera etapa el compuesto de fórmula IIb con un compuesto de fórmula Va para dar un compuesto de fórmula IVb, que se hace reaccionar posteriormente con un compuesto de fórmula IIIa.

Ambas etapas de reacción se llevan a cabo generalmente en condiciones de acoplamiento tipo Suzuki tales como las dadas anteriormente.

- 10 Además es posible transformar un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 en otro compuesto de fórmula I, por ejemplo reduciendo grupos nitro a grupos amino (por ejemplo por hidrogenación sobre níquel Raney o Pd/carbono en un disolvente inerte, tal como metanol o etanol).

- 15 Los grupos amino libres pueden acilarse además de manera convencional usando cloruro o anhídrido de ácido o alquilarse usando un haluro de alquilo sustituido o no sustituido, ventajosamente en un disolvente inerte, tal como diclorometano o THF, y/o en presencia de una base, tal como trietilamina o piridina, a temperaturas de entre -60 y +30°.

Los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 pueden obtenerse además liberándolos de sus derivados funcionales por solvólisis, en particular hidrólisis, o mediante hidrogenólisis.

- 20 Los materiales de partida preferidos para la solvólisis o la hidrogenólisis son los que contienen los correspondientes grupos hidroxilo y/o amino protegidos en lugar de uno o más grupos hidroxilo y/o amino libres, preferiblemente los que portan un grupo protector de amino en lugar de un átomo de H unido a un átomo de N, por ejemplo los que son según la fórmula I, pero contienen un grupo NHR' (en el que R' es un grupo protector de amino, por ejemplo BOC o CBZ) en lugar de un grupo NH₂.

- 25 Se da preferencia además a los materiales de partida que portan un grupo protector de hidroxilo en lugar del átomo de H de un grupo hidroxilo, por ejemplo los que son según la fórmula I, pero contienen un grupo R"O-fenilo (en el que R" es un grupo protector de hidroxilo) en lugar de un grupo hidroxifenilo.

También es posible para una pluralidad de grupos hidroxilo y/o amino protegidos –idénticos o diferentes-, estar presentes en la molécula del material de partida. Si los grupos protectores son diferentes unos de otros, pueden escindirarse en muchos casos de manera selectiva.

- 30 Se conoce el término "grupo protector de amino" en términos generales y se refiere a grupos que son adecuados para proteger (bloquear) un grupo amino frente a reacciones químicas, pero que son fáciles de eliminar una vez que se haya llevado a cabo la reacción química deseada en otro lugar de la molécula. Son típicos de tales grupos, en particular, grupos acilo, arilo, aralcoximetilo o aralquilo sustituidos o no sustituidos. Puesto que los grupos protectores de amino se eliminan después de la reacción deseada (o secuencia de reacciones), su tipo y tamaño no son además cruciales; sin embargo se da preferencia a aquellos que tienen 1-20, en particular 1-8, átomos de carbono. El término "grupo acilo" debe entenderse en el sentido más amplio en relación con el procedimiento presente. Incluye grupos acilo derivados de ácidos carboxílicos o ácidos sulfónicos alifáticos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, y en particular grupos alcóxicarbonilo, ariloxicarbonilo y de manera especial aralcoxicarbonilo. Ejemplos de tales grupos acilo son, alcanóilo, tal como acetilo, propionilo y butirilo; aralcanóilo, tal como fenilacetilo; aroilo, tal como benzoilo y tolilo; ariloxialcanóilo, tal como POA; alcóxicarbonilo, tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, BOC y 2-yodoetoxicarbonilo; aralcoxicarbonilo, tal como CBZ ("carbobenzoxi"), 4-metoxibenciloxicarbonilo y FMOC; y arilsulfonilo, tal como Mtr, Pbf y Pmc. Los grupos protectores de amino preferidos son BOC y Mtr, además CBZ, Fmoc, benzilo y acetilo.

- 45 Asimismo, se conoce el término "grupo protector de hidroxilo" en términos generales y se refiere a grupos que son adecuados para proteger un grupo hidroxilo frente a reacciones químicas, pero que son fáciles de eliminar una vez que se haya llevado a cabo la reacción química deseada en otro lugar de la molécula. Son típicos de tales grupos los grupos arilo, aralquilo o acilo sustituidos o no sustituidos mencionados anteriormente, también además grupos

alquilo. La naturaleza y tamaño de los grupos protectores de hidroxilo no son cruciales, puesto que se eliminan de nuevo después de la reacción química o secuencia de reacción deseada; se da preferencia a grupos que tienen 1-20, en particular 1-10, átomos de carbono. Ejemplos de grupos protectores de hidroxilo son, entre otros, terc-butoxicarbonilo, bencilo, p-nitrobenzilo, p-toluenosulfonilo, terc-butilo y acetilo, donde son preferidos particularmente bencilo y terc-butilo. Los grupos COOH en ácido aspártico y ácido glutámico son protegidos preferiblemente en forma de sus ésteres de terc-butilo (por ejemplo Asp(OBut)).

Los compuestos de fórmula I se liberan de sus derivados funcionales- dependiendo del grupo protector usado- por ejemplo usando 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, tales como ácido tricloroacético, o ácidos sulfónicos, tales como ácidos benceno- o p-toluenosulfónico. La presencia de un disolvente inerte adicional es posible, pero no siempre es necesaria. Los disolventes inertes adecuados son preferiblemente orgánicos, por ejemplo ácidos carboxílicos, tales como ácido acético, éteres, tales como tetrahidrofurano o dioxano, amidas, tales como DMF, hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, también además alcoholes, tales como metanol, etanol o isopropanol, y agua. Las mezclas de los disolventes anteriormente mencionados son además adecuadas. Se usa preferiblemente TFA en exceso sin adición de un disolvente adicional, y se usa preferiblemente ácido perclórico en forma de mezcla de ácido acético y ácido perclórico al 70% en la razón de 9:1. Las temperaturas de reacción para la escisión son ventajosamente de entre aproximadamente 0 y aproximadamente 50°, preferiblemente entre 15 y 30° (temperatura ambiente).

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

El grupo tritilo se emplea para proteger los aminoácidos histidina, asparagina, glutamina y cisteína. Se escinde, dependiendo del producto final deseado, usando TFA/tiofenol al 10%, el grupo tritilo se escinde todos los aminoácidos dichos; con el uso de TFA/anisol o TFA/tioanisol, solo se escinde el grupo tritilo de His, Asn y Gln, mientras que permanece en la cadena lateral de Cys. El grupo Pbf (pentametilbenzofuranilo) se emplea para proteger Arg. Se escinde usando, por ejemplo, TFA en diclorometano.

Los grupos protectores que se pueden eliminar hidrogenolíticamente (por ejemplo CBZ o bencilo) pueden escindirse, 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 carbono). Son disolventes adecuados en este caso los indicados anteriormente, en particular, por ejemplo, alcoholes, tales como metanol o etanol, o amidas, tales como DMF. La hidrogenólisis se lleva a cabo generalmente a temperaturas de entre aproximadamente 0 y 100° y presiones de entre aproximadamente 1 y 200 bar, preferiblemente a 20-30° y 1-10 bar. La hidrogenólisis del grupo CBZ se logra bien, por ejemplo, sobre Pd/C del 5 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

Dichos compuestos según la invención pueden usarse en su forma final distinta de sal. Por otro lado la presente invención también engloba el uso de estos compuestos en 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 de sal farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 se preparan en su mayor parte mediante métodos convencionales. Si el compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 contiene un grupo carboxilo, puede formarse una de sus sales adecuadas haciendo reaccionar el compuesto con una base adecuada para dar la sal de adición de base correspondiente. Tales bases son por ejemplo hidróxidos de metales alcalinos, incluyendo hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos tales como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcóxidos de metales alcalinos, por ejemplo etóxido de potasio y propóxido de sodio; y diversas bases orgánicas como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Asimismo se incluyen las sales de aluminio de los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1. En el caso de determinados compuestos de fórmula I según la reivindicación 1, pueden formarse sales de adición de ácido 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 e similares, y sulfonatos de alquilo y monoarilo tales como etanosulfonato, toluenosulfonato y bencenosulfonato, y otros ácidos orgánicos y sales correspondientes de los mismos tales como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. Por consiguiente, las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 incluyen las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, canforato, canforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, galacturato (a partir de ácido místico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato,

maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, pero esto no representa una limitación.

5 Además, las sales básicas de los compuestos según la invención incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro (III), hierro (II), litio, magnesio, manganeso (III), manganeso (II), potasio, sodio y zinc, pero no se pretende que esto represente una limitación. De las sales mencionadas anteriormente se da preferencia a amonio; las sales de los metales alcalinos sodio y potasio, y las sales de los metales alcalinotérreos calcio y magnesio. Las sales de los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 que se derivan de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo también
10 aminas sustituidas que se producen de manera natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina (benzatina), dicitlohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purina, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y tris(hidroximetil)metilamina (trometamina), pero no se pretende que esto
15 represente una limitación.

Pueden cuaternizarse compuestos de la presente invención que contienen grupos básicos con contenido en nitrógeno usando agentes tales como haluros de alquilo (C₁-C₄), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y terc-butilo; sulfatos de dialquilo (C₁-C₄), por ejemplo, sulfato de dimetilo, dietilo y diamilo; haluros de alquilo (C₁₀-C₁₈), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; y haluros de aril-alquilo (C₁-C₄), por ejemplo, cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Pueden prepararse compuestos según la invención solubles tanto en agua como en aceite usando tales sales.

Las sales farmacéuticas mencionadas anteriormente que se prefieren incluyen acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trometamina, pero no se pretende que esto represente una limitación.

Se da preferencia particular a clorhidrato, diclorhidrato, bromhidrato, maleato, mesilato, fosfato, sulfato y succinato.

Las sales de adición de ácido de compuestos básicos de fórmula I según la reivindicación 1 se preparan poniendo en contacto la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado, produciendo la formación de la sal de manera convencional. La base libre puede regenerarse poniendo en contacto la forma de sal con una base y aislando la base libre de manera convencional. Las formas de bases libres difieren en cierto sentido de las correspondientes formas de sal con respecto a determinadas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares; sin embargo, para los fines de la invención, las sales corresponden por lo demás a sus respectivas formas de bases libres.

35 Tal como se mencionó, las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 se forman con metales o aminas tales como metales alcalinos y metales alcalinotérreos 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 procaína.

Las sales de adición de base de los compuestos ácidos según la invención se preparan poniendo en contacto la forma de ácido libre con una cantidad suficiente de la base deseada, produciendo la formación de la sal de manera convencional. El ácido libre puede regenerarse poniendo en contacto la forma de sal con un ácido y aislando el ácido libre de manera convencional. Las formas de ácidos libres difieren en cierto sentido de las correspondientes formas de sal con respecto a determinadas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares; sin embargo, para los fines de la invención, las sales corresponden por lo demás a sus respectivas formas de ácidos libres.

Si un compuesto según la invención contiene más de un grupo que puede formar sales farmacéuticamente aceptables de este tipo, la invención también engloba sales múltiples. Las formas de sal múltiples típicas incluyen, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y triclorhidrato, pero no se pretende que esto represente una limitación.

50 Con respecto a lo indicado anteriormente, puede observarse que la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" en el presente contexto se considera que significa un principio activo que comprende un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 en forma de una de sus sales, en particular si esta forma de sal confiere al principio activo propiedades farmacocinéticas mejoradas, en comparación con la forma libre del principio activo o cualquier otra forma de sal del principio activo utilizada con anterioridad. La forma de sal farmacéuticamente aceptable del principio activo también puede proporcionar a este principio activo por primera vez una propiedad farmacocinética deseada
55

que antes no tenía, e incluso puede tener una influencia positiva en la farmacodinámica de este principio activo con respecto a su eficacia terapéutica en el organismo.

Isótopos

Se pretende además que un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 incluya formas marcadas con isótopo del mismo. Una forma marcada con isótopo de un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 es idéntica a este compuesto excepto por el hecho de que uno o más átomos del compuesto se han reemplazado por un átomo o átomos que tienen una masa atómica o número másico que difiere de la masa atómica o número másico del átomo que se aparece habitualmente de manera natural. Los ejemplos de isótopos que están disponibles comercialmente de manera fácil y que pueden incorporarse en un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 mediante métodos bien conocidos incluyen los isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, por ejemplo ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Se pretende que un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de ellos que contiene uno o más de los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos sean parte de la presente invención. Un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 marcado con isótopo puede usarse de varias formas beneficiosas. Por ejemplo, un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 marcado con isótopo en el que se ha incorporado, por ejemplo, un radioisótopo, tal como ^3H o ^{14}C , es adecuado para ensayos de distribución tisular de sustrato y/o medicamento. Estos radioisótopos, es decir tritio (^3H) y carbono-14 (^{14}C), se prefieren particularmente debido a la preparación sencilla y a la excelente capacidad de detección. La incorporación de isótopos más pesados, por ejemplo deuterio (^2H), en un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 tiene ventajas terapéuticas debido a la estabilidad metabólica superior de este compuesto marcado con isótopo. La estabilidad metabólica superior se traduce directamente en una semivida *in vivo* aumentada o en dosificaciones inferiores, que en la mayoría de las circunstancias representaría una realización preferida de la presente invención. Un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 marcado con isótopo puede prepararse habitualmente llevando a cabo los procedimientos dados a conocer en los esquemas de síntesis y la descripción relacionada, en la parte de ejemplos y en la parte de preparación del presente texto, reemplazando un reactante no marcado con isótopo por un reactante marcado con isótopo fácilmente disponible.

El deuterio (^2H) también puede incorporarse en un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 para el fin de manipular el metabolismo oxidativo del compuesto mediante el efecto isotópico cinético primario. El efecto isotópico cinético primario es un cambio en la velocidad de una reacción química que resulta del intercambio de núcleos isotópicos, que a su vez se produce por el cambio en las energías de estado fundamental necesarias para la formación de enlaces covalentes tras este intercambio isotópico. El intercambio de un isótopo más pesado habitualmente da como resultado una disminución de la energía de estado fundamental para un enlace químico y así produce una reducción en la velocidad de la rotura de enlace limitante de la velocidad. Si la rotura de enlace se produce en o en las proximidades de una región de punto de silla a lo largo de la coordenada de una reacción de múltiples productos, la razón de distribución de productos puede alterarse sustancialmente. Como explicación: si se une deuterio a un átomo de carbono en una posición no intercambiable, son típicas diferencias de velocidad de $k_{\text{H}}/k_{\text{D}} = 2-7$. Si esta diferencia de velocidad se aplica satisfactoriamente a un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 que es propenso a oxidación, el perfil de este compuesto *in vivo* puede modificarse drásticamente y dar como resultado propiedades farmacocinéticas mejoradas.

Cuando se descubren y desarrollan agentes terapéuticos, el experto en la técnica intenta optimizar parámetros farmacocinéticos mientras se conservan propiedades *in vitro* deseables. Es razonable suponer que muchos compuestos con malos perfiles farmacocinéticos son propensos a metabolismo oxidativo. Ensayos microsómicos hepáticos *in vitro* actualmente disponibles proporcionan información valiosa sobre el transcurso del metabolismo oxidativo de este tipo, lo que a su vez permite el diseño racional de compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 deuterados con estabilidad mejorada a través de la resistencia a tal metabolismo oxidativo. De ese modo se obtienen mejoras significativas en los perfiles farmacocinéticos de los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1, y pueden expresarse cuantitativamente en cuanto a aumentos en la semivida *in vivo* ($t/2$), la concentración en el efecto terapéutico máximo ($C_{\text{máx}}$), el área bajo la curva de respuesta a la dosis (AUC), y F ; y en cuanto a aclaramiento, dosis y costes de materiales reducidos.

Se pretende que lo siguiente ilustre lo que antecede: se prepara un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 que tiene múltiples sitios posibles de ataque para el metabolismo oxidativo, por ejemplo átomos de hidrógeno bencílico y átomos de hidrógeno unidos a un átomo de nitrógeno, como una serie de análogos en los que diversas combinaciones de átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de deuterio, de manera que algunos, la mayor parte o todos estos átomos de hidrógeno se han reemplazado por átomos de deuterio. Las determinaciones de semivida permiten la determinación favorable y precisa del grado en que ha aumentado la mejora en la resistencia al metabolismo oxidativo. De esta forma, se determina que la semivida del compuesto original puede prolongarse en hasta el 100% como resultado del intercambio deuterio-hidrógeno de este tipo.

El intercambio deuterio-hidrógeno en un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 también puede usarse para lograr una modificación favorable del espectro de metabolitos del compuesto de partida con el fin de disminuir o

eliminar metabolitos tóxicos no deseados. Por ejemplo, si surge un metabolito tóxico a través de escisión oxidativa del enlace carbono-hidrógeno (C-H), puede suponerse de manera razonable que el análogo deuterado disminuirá enormemente o eliminará la producción del metabolito no deseado, incluso si la oxidación particular no es una etapa determinante de la velocidad. Puede encontrarse información adicional sobre el estado de la técnica con respecto al intercambio de deuterio-hidrógeno, 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 se refiere además a medicamentos que comprenden al menos un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 y/o sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, y opcionalmente excipientes y/o adyuvantes.

Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosificación, que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosificación. Una unidad de este tipo puede comprender por ejemplo de 0,5 mg a 1 g, preferiblemente de 1 mg a 700 mg, de manera particularmente preferible de 5 mg a 100 mg de un compuesto según la invención, según el estado tratado, del método de administración y la edad, peso y estado del paciente, o las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosificación, que comprenden una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosificación. Formulaciones de unidades de dosificación preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o dosis parcial, como se indicó anteriormente, o una fracción correspondiente de la misma de un principio activo. Además, las formulaciones farmacéuticas de este tipo pueden prepararse usando un procedimiento conocido en general en la técnica farmacéutica.

Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para su administración mediante cualquier método adecuado, por ejemplo, mediante métodos orales (incluyendo bucales o sublinguales), rectales, nasales, tópicos (incluyendo bucales, sublinguales o transdérmicos), vaginales o parenterales (incluyendo subcutáneos, intramusculares, intravenosos o intradérmicos). Las formulaciones de este tipo pueden prepararse usando todos los procedimientos conocidos en la técnica farmacéutica, por ejemplo, combinando el principio activo con el o los excipientes o adyuvantes.

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

Por tanto, por ejemplo, en el caso de la administración oral en forma de comprimido o cápsula, el componente de principio activo puede combinarse con un excipiente inerte oral, no tóxico y farmacéuticamente aceptable tal como, por ejemplo, etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos se preparan triturando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un excipiente farmacéutico triturado de manera similar tal como, por ejemplo, un hidrato de carbono comestible tal como, por ejemplo, almidón o manitol. Asimismo puede estar presente un saborizante, conservante, dispersante y colorante.

Las cápsulas se producen preparando una mezcla en polvo tal como se describió anteriormente y llenando con ella cubiertas de gelatina moldeadas. Pueden añadirse 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 a la mezcla en polvo antes de la operación de llenado. Asimismo puede añadirse un disgregante o un solubilizante tal como, por ejemplo agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio, para mejorar la disponibilidad del medicamento tras la ingestión de la cápsula.

Además, si se desea o es necesario, también pueden incorporarse aglutinantes, lubricantes y disgregantes adecuados así como colorantes a la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como, por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, edulcorantes compuestos por maíz, caucho natural y sintética, tal como por ejemplo goma arábiga, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitarse a ellos, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares. Los comprimidos se formulan preparando, por ejemplo, una mezcla de polvo, granulando o comprimiendo en seco la mezcla, añadiendo un lubricante y un disgregante y comprimiendo toda la mezcla para dar comprimidos. Se prepara una mezcla de polvo mezclando el compuesto triturado de manera adecuada con un diluyente o una base, tal como se describió anteriormente, y opcionalmente con un aglutinante tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardador de la disolución tal como, por ejemplo, parafina, un acelerador de la absorción tal como, por ejemplo, una sal cuaternaria y/o un agente de absorción tal como, por ejemplo, bentonita, caolín o fosfato de dicalcio. La mezcla de polvo puede granularse humedeciéndola con un aglutinante tal como, por ejemplo, jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o disoluciones de materiales celulósicos o poliméricos, y presionándola a través de un tamiz. Como alternativa para la granulación, la mezcla de polvo puede hacerse pasar por una máquina

- de preparación de comprimidos, formándose grumos de forma no uniforme, que se rompen para formar gránulos. Los gránulos pueden lubricarse por medio de la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral, para evitar que se peguen a los moldes de vertido de comprimidos. La mezcla lubricada se comprime entonces para dar comprimidos. Los compuestos según la invención pueden combinarse también con un excipiente inerte de flujo libre y a continuación comprimirse directamente para dar comprimidos sin llevar a cabo las etapas de granulación o compresión en seco. También puede haber una capa de protección transparente u opaca que consiste en una capa sellante de goma laca, una capa de azúcar o material polimérico y una capa brillante de cera. A estos recubrimientos pueden añadirse colorantes para poder diferenciar entre las diferentes unidades de dosificación.
- Los líquidos orales, tales como por ejemplo una disolución, jarabes y elixires, pueden prepararse en forma de unidades de dosificación, de modo que una cantidad dada comprende una cantidad preespecificada del compuesto. Los jarabes pueden obtenerse disolviendo el compuesto en una disolución acuosa con un sabor adecuado, mientras que los elixires se preparan utilizando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse mediante dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. Asimismo pueden añadirse solubilizantes y emulsionantes, tal como por ejemplo alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de polioxietilensorbitol, conservantes, aditivos saborizantes, tales como por ejemplo aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales, y similares.
- Las formulaciones de unidades de dosificación para la administración oral pueden encapsularse, si se desea, en microcápsulas. La formulación también puede prepararse de tal manera que se alargue o retarde la liberación, tal como por ejemplo mediante recubrimiento o inserción de material particulado en polímeros, cera y similares.
- Los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 y sales y solvatos de los mismos también pueden administrarse en forma de sistemas de administración de liposomas, tales como por ejemplo vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de diversos fosfolípidos, como por ejemplo colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.
- Los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 y las sales y los solvatos de los mismos también pueden administrarse usando anticuerpos monoclonales como portadores individuales, a los que se acoplan las moléculas de compuesto. Los compuestos también pueden acoplarse con polímeros solubles como portadores de medicamentos dirigidos. Tales polímeros pueden englobar polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidofenol, polihidroxietilaspirtamidofenol o poli(óxido de etileno)-polilisina, sustituidos con radicales palmitoílo. Los compuestos pueden acoplarse además a una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para lograr una liberación controlada de un medicamento, por ejemplo, poli(ácido láctico), poli(epsilon-caprolactona), poli(ácido hidroxibutírico), 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 un contacto prolongado, estrecho con la epidermis del receptor. Así, por ejemplo, el principio activo puede administrarse desde el parche por medio de 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, disoluciones, pastas, geles, pulverizaciones, aerosoles o aceites.
- Para tratamientos del ojo o de otros tejidos externos, por ejemplo la boca y piel, las formulaciones se aplican preferiblemente como ungüento o crema tópica. En caso de formulación para dar un ungüento, el principio activo puede emplearse con una base de crema o bien de parafina o bien miscible con agua. Alternativamente, el principio activo puede formularse para dar una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para aplicación tópica en el ojo incluyen colirios, en los que el principio activo se disuelve o suspende en un portador adecuado, en particular un disolvente acuoso.
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para aplicación tópica en la boca engloban comprimidos para chupar, pastillas y enjuagues bucales.
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración rectal pueden administrarse en forma de supositorios o enemas.
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración nasal, en las que la sustancia portadora es un sólido, comprenden un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula por ejemplo en el intervalo de 20-500 micrómetros, que se administra de la manera en que se aspira el rapé, es decir mediante inhalación rápida por las vías nasales desde un recipiente con el polvo, que se sujeta cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas para su

administración como pulverización nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia portadora engloban disoluciones de principio activo en agua o aceite.

5 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración mediante inhalación engloban polvos de partículas finas o neblinas, que pueden generarse por medio de diferentes tipos de dispensadores a presión con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración vaginal pueden administrarse como óvulos vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en pulverización.

10 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen disoluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas, que comprenden antioxidantes, tampones, agentes bacteriostáticos y solutos, a través de los cuales la formulación pasa a ser isotónica con la sangre del receptor que va a tratarse; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas, que pueden comprender medios de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden administrarse en recipientes de dosis individual o múltiples dosis, por ejemplo ampollas y viales sellados, y almacenarse en estado secado por congelación (liofilizado), de modo que sólo es necesario añadir el líquido portador estéril, por ejemplo agua para fines de inyección, inmediatamente antes de su uso. Las suspensiones y las disoluciones inyectables preparadas según la receta pueden prepararse a partir de polvos, granulados y comprimidos estériles.

Se entiende que las formulaciones además de los componentes mencionados en particular anteriormente también pueden comprender otros agentes habituales en la técnica con respecto al tipo de formulación particular; así, por ejemplo, las formulaciones que son adecuadas para administración oral pueden contener saborizantes.

20 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 depende de varios factores, incluyendo por ejemplo la edad y el peso del animal, el estado preciso que requiere el tratamiento, y su gravedad, la naturaleza de la formulación y el método de administración, y en última instancia la determina el médico o veterinario que realiza el tratamiento. Sin embargo una cantidad eficaz de un compuesto según la invención se encuentra en general 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. Por tanto, para un mamífero adulto que pesa 70 kg, la cantidad real por día se encuentra habitualmente entre 70 y 700 mg, pudiendo administrarse esta cantidad como dosis individual por día o de manera más habitual en una serie de dosis parciales (tales como por ejemplo dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de modo que la dosis diaria total es la misma. Una cantidad eficaz de una sal o solvato o derivado fisiológicamente funcional de los mismos puede determinarse como fracción de la cantidad eficaz del compuesto según la invención per se. Puede suponerse que dosis similares son adecuadas para el tratamiento de otros estados mencionados anteriormente.

35 Los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 dados a conocer pueden administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos conocidos incluyendo agentes para el tratamiento de AR (artritis reumatoide). Tal como se usa en el presente documento, el término "agentes para el tratamiento de AR" se refiere a cualquier agente que se administra a un paciente con AR para los fines de tratar la AR.

Los siguientes medicamentos se combinan preferiblemente, pero no exclusivamente, con los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1:

1. AINE (fármacos antiinflamatorios no esteroideos) y analgésicos
2. Glucocorticoides (dosis orales bajas)
- 40 3. Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) convencionales
 - Metotrexato
 - Leflunomida
 - Sulfasalazina
 - Hidroxicloroquina
 - 45 - Azatioprina
 - Ciclosporina

- Minociclina

- Oro

4. Modificadores de la respuesta biológica MRB) --> moléculas diana/células inmunitarias implicadas en el proceso inflamatorio, e incluyen los siguientes agentes:

5 - Inhibidores de TNF

- etanercept (Enbrel)

- infliximab (Remicade)

- adalimumab (Humira)

- Terapia dirigida a células B

10 - rituximab (Rituxan)

- Inhibidor de la señal de coactivación de células T/células B

- abatacept (Orencia)

- Antagonista del receptor de IL-1

- anakinra (Kineret)

	MECANISMO DE ACCIÓN
Golimumab	Anticuerpo monoclonal completamente humanizado frente a TNF
Certolizumab pegol	Agente anti-TNF con sólo la parte de Fab unida al polietilenglicol
Tocilizumab	Anticuerpo monoclonal humanizado anti-IL-6 que se une al receptor de IL-6 soluble y que se expresa en la membrana
Ocrelizumab	Anticuerpo anti-CD20 humanizado de segunda generación que reduce las células B
Ofatumumab	Anticuerpo monoclonal humano IgG1 anti-CD20
Denosumab	Anticuerpo monoclonal completamente humanizado que se une a e inhibe el activador de receptor para el ligando del factor nuclear κ B
TRU-015	Nueva clase de agentes terapéuticos proteicos dirigidos a CD20
Moléculas pequeñas orales (inhibidores de JAK, Syk, MAP cinasa)	Dianas citoplasmáticas
Tolerógenos (dnaJP1)	Inmunoterapia basada en tolerización de células B

15 Un tratamiento combinado de este tipo puede lograrse con la ayuda de la dispensación simultánea, consecutiva o separada de componentes individuales del tratamiento. Los productos de combinación de este tipo emplean los compuestos según la invención.

20 La invención se refiere además a medicamentos que comprenden al menos un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 y/o sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, y al menos un principio activo de medicamento adicional.

La invención se refiere también a un conjunto (kit) que consiste en paquetes separados de

(a) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 y/o sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, y

(b) una cantidad eficaz de un principio activo de medicamento adicional.

25 El conjunto comprende recipientes adecuados, tales como cajas, frascos individuales, bolsas o ampollas. El conjunto puede comprender por ejemplo ampollas separadas, que contienen cada una, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 y/o sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, y una cantidad eficaz de un principio activo de medicamento adicional en forma disuelta o liofilizada.

“Tratar” tal como se usa en el presente documento, significa un alivio, en su totalidad o en parte, de los síntomas asociados con un trastorno o enfermedad, o la ralentización, o detención de la progresión o empeoramiento adicional de esos síntomas, o la prevención o profilaxis de la enfermedad o trastorno en un sujeto en riesgo de desarrollar la enfermedad o el trastorno.

5 El término “cantidad eficaz” en relación con un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 puede significar una cantidad que puede aliviar, en su totalidad o en parte, los síntomas asociados con un trastorno o enfermedad, o
 10 ralentizar o detener la progresión o empeoramiento adicional de esos síntomas, o prevenir o proporcionar profilaxis para la enfermedad o el trastorno en un sujeto que tiene o corre el riesgo de desarrollar una enfermedad dada a
 15 conocer en el presente documento, tal como estados inflamatorios, estados inmunológicos, cáncer, estados metabólicos o estados que pueden tratarse o prevenirse mediante la inhibición de una cinasa o una ruta de cinasa, en una realización, la ruta de Syk, FLT-3, JAK1 y/o JAK2. En una realización, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 es una cantidad que inhibe una cinasa en una célula, tal como, por ejemplo, *in vitro* o *in vivo*. En algunas realizaciones, la cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) inhibe la cinasa en una célula en el 10%, el 20%, el 30%, el 40%, el 50%, el 60%, el 70%, el 80%, el 90% o el 99%, en comparación con la actividad de la cinasa en una célula no tratada. La cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I), por ejemplo en una composición farmacéutica, puede estar en un nivel que ejercerá el efecto deseado; por ejemplo, de aproximadamente 0,005 mg/kg de peso corporal de un sujeto a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal de un sujeto en dosificación unitaria tanto para administración oral como parenteral.

Uso

20 Los presentes compuestos son adecuados como principios activos farmacéuticos para mamíferos, especialmente para seres humanos, en el tratamiento de enfermedades inducidas por tirosina cinasa.

La presente invención engloba el uso de los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 y/o sales y solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la
 25 prevención de artritis reumatoide, lupus sistémico, asma, rinitis alérgica, PTI, esclerosis múltiple, leucemia, cáncer de mama y melanoma maligno.

Los ejemplos de enfermedades inflamatorias incluyen artritis reumatoide, psoriasis, dermatitis de contacto, reacción de hipersensibilidad retardada y similares.

También se engloba el uso de los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 y/o sales y solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la
 30 prevención de una enfermedad inducida por tirosina cinasa o un estado inducido por tirosina cinasa en un mamífero, en el que para este método se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la invención a un mamífero enfermo con necesidad de tal tratamiento. La cantidad terapéutica varía según la enfermedad específica y puede determinarse por el experto en la técnica sin esfuerzo excesivo. La presente invención también engloba el uso de compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 y/o sales y solvatos fisiológicamente aceptables
 35 de los mismos para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de vascularización de la retina.

La expresión “enfermedades o estados inducidos por tirosina cinasa” se refiere a estados patológicos que dependen de la actividad de una o más tirosina cinasas. Las tirosina cinasas participan o bien directa o bien indirectamente en las rutas de transducción de señales de una variedad de actividades celulares, incluyendo proliferación, adhesión y migración y diferenciación. Las enfermedades asociadas con la actividad tirosina cinasa incluyen proliferación de células tumorales, neovascularización patológica que promueve el crecimiento de tumores sólidos, neovascularización ocular (retinopatía diabética, degeneración macular inducida por la edad y similares) e inflamación (psoriasis, artritis reumatoide y similares).

45 De manera particularmente preferible, la presente invención se refiere a un compuesto para su uso en un método en el que la enfermedad es el cáncer, en el que la administración es simultánea, secuencial o en alternancia con la administración de al menos otro agente de fármaco activo..

Los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 dados a conocer pueden administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos conocidos, incluyendo agentes anticancerígenos. Tal como se usa en el presente documento, el término “agente anticancerígeno” se refiere a cualquier agente que se administra a un paciente con
 50 cáncer con el propósito de tratar el cáncer.

El tratamiento anticancerígeno definido en el presente documento puede aplicarse como terapia individual o puede implicar, además del compuesto según la invención, una quimioterapia o radioterapia o cirugía convencional. Una quimioterapia de este tipo puede comprender una o más de las siguientes categorías de agentes antitumorales:

- (i) agentes antiproliferativos/antineoplásicos/que dañan el ADN y combinaciones de los mismos, como se usan en la oncología médica, tales como agentes de alquilación (por ejemplo cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, melfalán, clorambucilo, busulfán y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo antifolatos, tales como fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosinarabinósido, hidroxiurea y gemcitabina); antibióticos antitumorales (por ejemplo antraciclinas, como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimitóticos (por ejemplo alcaloides de la vinca, como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina, y taxoides, como taxol y taxotere); inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas, como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán, irinotecán y camptotecina) y agentes de diferenciación celular (por ejemplo ácido retinoico todo-trans, ácido 13-cis-retinoico y fenretinida);
- (ii) agentes citostáticos, tales como antiestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), agentes que regulan por disminución el receptor de estrógenos (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 aromatasas (por ejemplo como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de la 5 α -reductasa, tales como finasterida;
- (iii) agentes que inhiben la invasión de células cancerosas (por ejemplo inhibidores de la metaloproteína, como marimastato, e inhibidores de la función del receptor de activador de plasminógeno de urocinasa);
- (iv) inhibidores de la función de factor de crecimiento, por ejemplo tales inhibidores incluyen anticuerpos de factor de crecimiento, anticuerpos de receptor de factor de crecimiento (por ejemplo el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab [Herceptin™] y el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [C225]), inhibidores de la farnesil transferasa, inhibidores de tirosina cinasa e inhibidores de serina/treonina cinasa, por ejemplo inhibidores de la familia de factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo inhibidores de las tirosina cinasas de la familia de 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 factor de crecimiento derivado de plaquetas y por ejemplo inhibidores de la familia de factor de crecimiento de hepatocitos;
- (v) agentes antiangiogénicos, tales como aquellos que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo el anticuerpo anti-factor de crecimiento de células endoteliales vascular bevacizumab [Avastin™], compuestos como los dados a conocer en las solicitudes de patente internacional publicadas WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) y compuestos que actúan mediante otros mecanismos (por ejemplo Linomide, inhibidores de la función integrina $\alpha\beta 3$ y angiostatina);
- (vi) agentes que dañan los vasos, tales como combretastatina A4 y los compuestos dados a conocer en las solicitudes de patente internacional WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;
- (vii) terapias antisentido, por ejemplo aquellas que van dirigidas contra las dianas indicadas anteriormente, tal como ISIS 2503, un anticuerpo anti-Ras antisentido;
- (viii) enfoques de terapia genética, incluyendo, por ejemplo, enfoques para sustituir genes aberrantes, tal como enfoques de p53 aberrante o de BRCA1 o BRCA2 aberrante, de GDEPT (terapia con profármaco enzimático dirigida a gen), tal como aquellas que usan la citosina desaminasa, timidina cinasa o una enzima nitrorreductasa bacteriana, y enfoques para aumentar la tolerancia del paciente frente a quimioterapia o radioterapia, tal como terapia génica de resistencia a múltiples fármacos; y
- (ix) enfoques de inmunoterapia, incluyendo, por ejemplo, enfoques *ex vivo* e *in vivo* para aumentar la inmunogenicidad de células tumorales de pacientes, tal como transfección con citocinas, tales como interleucina 2, interleucina 4 o factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos, enfoques para reducir la anergia de células T, enfoques que usan células inmunitarias transfectadas, tales como células dendríticas transfectadas con citocina, enfoques que usan líneas de células tumorales transfectadas con citocina y enfoques que usan anticuerpos antiidiotípicos.
- Preferiblemente, pero no exclusivamente, los medicamentos de la tabla 1 a continuación se combinan con los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1.

Tabla 1.		
Agentes alquilantes	ciclofosfamida busulfán ifosfamida melfalán hexametilmelamina tiotepa clorambucilo dacarbazina carmustina	lomustina procarbazina altretamina fosfato de estramustina mecloretamina estreptozocina temozolomida semustina
Agentes de platino	cisplatino oxaliplatino espiroplatino carboxifalato platino tetraplatino ormiplatino iproplatino	carboplatino ZD-0473 (AnorMED) lobaplatino (Aetema) satraplatino (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
Antimetabolitos	azacitidina gemcitabina capecitabina 5-fluorouracilo floxuridina 2-clorodesoxiadenosina 6-mercaptopurina 6-tioguanina citarabina 2-fluorodesoxicidina metotrexato idatrexato	tomudex trimetrexato desoxicoformicina fludarabina pentostatina raltitrexed hidroxiurea decitabina (SuperGen) clofarabina (Bioenvision) irofulveno (MGI Pharma) DMDC (Hoffmann-La Roche) etinilicidina (Taiho)
Inhibidores de topoisomerasa	amsacrina epirubicina etopósido tenipósido o mitoxantrona irinotecán (CPT-11) 7-etil-10- hidroxicamptotecina topotecán Dexrazoxanet (TopoTarget) pixantrona (Novuspharma) análogo de rebecamicina (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma)	rubitecán (SuperGen) mesilato de exatecán (Daiichi) Quinamed (ChemGenex) gimatecán (Sigma-Tau) diflomotecán (Beaufour- Ipsen) TAS-103 (Taiho) elsamitrucina (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)
Antibióticos antitumorales	dactinomicina (actinomicina D) doxorubicina (adriamicina) desoxirubicina valrubicina daunorubicina (daunomicina) epirubicina terarubicina idarubicina rubidazona plicamicina porfiromicina	amonafida azonafida antrapirazol oxantrazol losoxantrona sulfato de bleomicina (Blenoxane) ácido bleomicínico bleomicina A bleomicina B mitomicina C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem

Tabla 1.		
	cianomorfolinodoxorubicina mitoxantrona (Novantrone)	Pharmaceuticals)
Agentes antimitóticos	paclitaxel docetaxel colchicina vinblastina vincristina vinorelbina vindesina dolastatina 10 (NCI) rizoxina (Fujisawa) mivobulina (Warner-Lambert) cemadotina (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) epotilona B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) criptoficina 52 (Eli Lilly) vinflunina (Fabre) auristatina PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) taxoprexina (Protarga)	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) combretastatina A4 (BMS) isohomohalicondrina-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paclitaxel (Enzon) AZ10992 (Asahi) !DN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) azaepotilona B (BMS) BNP-7787 (BioNumerik) CA-4-Prodrug (OXIGENE) dolastatina-10 (NrH) CA-4 (OXIGENE)
Inhibidores de aromatasa	aminoglutetimida letrozol anastrozol formestano	exemestano atamestano (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
Inhibidores de la timidilato sintasa	pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	nolatrexed (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
Antagonistas de ADN	trabectedina (PharmaMar) glufosfamida (Baxter International) albúmina + 32P (Isotope Solutions) timectacina (NewBiotics) edotreotida (Novartis)	mafosfamida (Baxter International) apazicuona (Spectrum Pharmaceuticals) O6-bencilguanina (Paligent)
Inhibidores de farnesil transferasa	arglabina (NuOncology Labs) lonafarnib (Schering- Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnib (Johnson & Johnson) alcohol perilílico (DOR BioPharma)
Inhibidores de bombas	CBT-1 (CBA Pharma) tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	triclóridrato de zosuquidar (Eli Lilly) dicitrato de biricodar (Vertex)
Inhibidores de histona acetil transferasa	tacedinalina (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	butirato de pivaloiloximetilo (Titan) depsipéptido (Fujisawa)
Inhibidores de metaloproteinasa Inhibidores de ribonucleósido reductasa	neovastato (Aeterna Laboratories) marimastato (British Biotech)	CMT-3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) tezacitabina (Aventis)

ES 2 606 638 T3

Tabla 1.		
	maltolato de galio (Titan) triapina (Vion)	didox (Molecules for Health)
Agonistas/antagonistas de TNF-alfa	virulizina (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	revimida (Celgene)
Antagonistas de receptor de endotelina A	atrasentano (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Agonistas de receptor de ácido retinoico	fenretinida (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	alitretinoína (Ligand)
Inmunomoduladores	interferón oncófago (Antigenics) GMK (Progenics) vacuna de adenocarcinoma (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) vacunas de Synchrovax (CTL Immuno) vacuna de melanoma (CTL Immuno) vacuna de p21-RAS (GemVax)	terapia con dexosoma (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) vacuna anticancerígena (Intercell) Norelin (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) !3-aletina (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
Agentes hormonales y antihormonales	estrógenos estrógenos conjugados etinilestradiol clorotrianiseno idenestrol caproato de hidroxiprogesterona medroxiprogesterona testosterona propionato de testosterona fluoximesterona metiltestosterona dietilestilbestrol megestrol tamoxifeno toremofina dexametasona	prednisona metilprednisolona prednisolona aminoglutetimida leuprolida goserelina leuporelina bicalutamida flutamida octreotida nilutamida mitotano P-04 (Novogen) 2-metoxiestradiol (EntreMed) arzoifeno (Eli Lilly)
Agentes fotodinámicos	talaporfina (Light Sciences) Theralux (Theratechnologies) motexafina-gadolinio (Pharmacyclics)	bacteriofeoforbida de Pd (Yeda) texafirina de lutecio (Pharmacyclics) hipericina
Inhibidores de tirosina cinasa	imatinib (Novartis) leflunomida (Sugen/Pharmacia) ZD1839 (AstraZeneca) erlotinib (Oncogene Science) canertjnib (Pfizer) escualamina (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca)	Kahalide F (PharmaMar) CEP-701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) fenoxodiol O trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex)

Tabla 1.		
	vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)
Diversos agentes	<p>SR-27897 (inhibidor de CCK-A, Sanofi-Synthelabo) tocladesina (agonista de AMP cíclico, Ribapharm)</p> <p>Alvocidib (inhibidor de CDK, Aventis)</p> <p>CV-247 (inhibidor de COX-2, Ivy Medical)</p> <p>P54 (inhibidor de COX-2, Phytopharm)</p> <p>CapCell™ (estimulante de CYP450, Bavarian Nordic)</p> <p>GCS-IOO (antagonista de gal3, GlycoGenesys)</p> <p>inmunógeno de G17DT (inhibidor de gastrina, Aphton)</p> <p>efaproxiral (oxigenador, Allos Therapeutics)</p> <p>PI-88 (inhibidor de heparanasa, Progen)</p> <p>tesmilifeno (agonista de histamina, YM BioSciences)</p> <p>histamina (agonista del receptor de histamina H2, Maxim)</p> <p>tiazofurina (inhibidor de IMPDH, Ribapharm)</p> <p>cilengitida (antagonista de integrina, Merck KGaA)</p> <p>SR-31747 (antagonista de IL-1, Sanofi-Synthelabo)</p> <p>CCI-779 (inhibidor de la mTOR-cinasa, Wyeth)</p> <p>Exisulind (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways)</p> <p>CP-461 (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways)</p> <p>AG-2037 (inhibidor de GART, Pfizer)</p> <p>WX-UK1 (inhibidor del activador de plasminógeno, Willex)</p> <p>PBI-1402 (estimulante de PMN, ProMetic LifeSciences)</p> <p>bortezomib (inhibidor de proteasoma, Millennium)</p> <p>SRL-172 (estimulante de células T, SR Pharma)</p> <p>TLK-286 (inhibidor de glutatión-S-transferasa, Telik)</p> <p>PT-100 (agonista del factor de crecimiento, Point Therapeutics)</p> <p>midostaurina (inhibidor de PKC, Novartis)</p> <p>briostatina-1 (estimulante de PKC,</p>	<p>BCX-1777 (inhibidor de PNP, BioCryst)</p> <p>ranpimasa (estimulante de ribonucleasa, Alfacell)</p> <p>Galarubicin (inhibidor de la síntesis de ARN, Dong-A)</p> <p>tirapazamina (agente de reducción, SRI International)</p> <p>N-acetilcisteína (agente de reducción, Zambon)</p> <p>R-flurbiprofeno (inhibidor de NF-kappaB, Encore)</p> <p>3CPA (inhibidor de NF-kappaB, Active Biotech)</p> <p>seocalcitol (agonista del receptor de vitamina D, Leo)</p> <p>131-I-TM-601 (antagonista de ADN, TransMolecular)</p> <p>eflornitina (inhibidor de ODC, ILEX Oncology)</p> <p>ácido minodróico (inhibidor de osteoclastos, Yamanouchi)</p> <p>Indisulam (estimulante de p53, Eisai)</p> <p>aplidina (inhibidor de PPT, PharmaMar)</p> <p>rituximab (anticuerpo frente a CD20, Genentech)</p> <p>gemtuzumab (anticuerpo frente a CD33, Wyeth Ayerst)</p> <p>PG2 (promotor de la hematopoyesis, Pharmagenesis)</p> <p>Immunol™ (enjuague bucal de triclosano, Endo)</p> <p>triacetiluridina (profármaco de uridina, Wellstat)</p> <p>SN-4071 (agente antisarcoma, Signature BioScience)</p> <p>TransMID-107™ (Inmunotoxina, KS Biomedix)</p> <p>PCK-3145 (promotor de la apoptosis, Procyon)</p> <p>doranidazol (estimulador de la apoptosis, Pola)</p> <p>CHS-828 (agente citotóxico, Leo)</p> <p>ácido transretinoico (diferenciador, NIH)</p> <p>MX6 (promotor de la apoptosis, MAXIA)</p> <p>apomina (promotor de la apoptosis,</p>

Tabla 1.		
	GPC Biotech)	ILEX Oncology)
	CDA-II (promotor de la apoptosis, Everlife)	urocidina (promotor de la apoptosis, Bioniche)
	SDX-101 (promotor de la apoptosis, Salmedix)	Ro-31-7453 (promotor de la apoptosis, La Roche)
	ceflatonina (promotor de la apoptosis, ChemGenex)	brostalicina (promotor de la apoptosis, Pharmacia)

La presente invención se refiere específicamente a compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 y sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, para el uso para el tratamiento de artritis reumatoide, lupus sistémico, asma, rinitis alérgica, PTI, esclerosis múltiple, leucemia, cáncer de mama, melanoma maligno.

- 5 La presente invención se refiere específicamente a compuestos para su uso para tratar o prevenir un estado inflamatorio, estado inmunológico, estado autoinmunitario, estado alérgico, estado reumático, estado trombótico, cáncer, infección, enfermedad neurodegenerativa, enfermedad neuroinflamatoria, enfermedad cardiovascular o estado metabólico, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal, tautómero, estereoisómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 En otro aspecto, se proporcionan en el presente documento compuestos para su uso para inhibir una cinasa en una célula que expresa dicha cinasa, que comprende poner en contacto dicha célula con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 o una sal, tautómero, estereoisómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, la cinasa es Syk, FLT3, JAK1 o JAK2 o JAK3 o BTK, o mutantes o isoformas de las mismas, o combinaciones de dos o más de las mismas.
- 15 Los estados inmunológicos representativos para los que los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 son útiles para su tratamiento o prevención incluyen, pero no se limitan a, síndrome de Behcet, enfermedades de mastocitos no alérgicas (por ejemplo, mastocitosis y tratamiento de anafilaxia), espondilitis anquilosante, osteoartritis, artritis reumatoide (AR), esclerosis múltiple, lupus, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, miastenia grave, enfermedad de Graves, rechazo de trasplante, rechazo de trasplante humoral, rechazo de trasplante no humoral, rechazo de trasplante celular, púrpura trombocitopénica inmunitaria (PTI), púrpura trombocitopénica idiopática, diabetes, respuesta inmunológica a infestación bacteriana, parasitaria, helmíntica o infección viral, eccema, dermatitis, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedad de Goodpasture, enfermedad hemolítica del recién nacido, anemia hemolítica autoinmunitaria, síndrome antifosfolípido, vasculitis asociada a ANCA, síndrome de Churg-Strauss, granulomatosis de Wegener, pénfigo vulgar, enfermedad del suero, crioglobulinemia mixta, neuropatía periférica asociada con anticuerpo anti-IgM, poliangiitis microscópica, tiroiditis de Hashimoto, síndrome de Sjögren, estados fibróticos (tal como los dependientes de los sistemas inmunitarios innato o adaptativo o células del mesénquima local) o cirrosis biliar primaria.
- 20 Los estados autoinmunitarios representativos para los que los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 son útiles para su tratamiento o prevención incluyen, pero no se limitan a, anemia hemolítica autoinmunitaria (A1 HA), síndrome de Behcet, enfermedad de Crohn, diabetes tipo I, enfermedad de Goodpasture, enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, púrpura trombocitopénica idiopática, lupus, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, miastenia grave, pénfigo vulgar, cirrosis biliar primaria, artritis reumatoide, esclerodermia, síndrome de Sjögren, colitis ulcerosa, o granulomatosis de Wegener.
- 30 Los estados alérgicos representativos para los que los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 son útiles para su tratamiento o prevención incluyen, pero no se limitan a, anafilaxia, fiebre del heno, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica, asma alérgica, dermatitis atópica, eccema, urticaria, trastornos mucosos, trastornos tisulares y determinados trastornos gastrointestinales.
- 35 Los estados reumáticos representativos para los que los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 son útiles para su tratamiento o prevención incluyen, pero no se limitan a, artritis reumatoide, gota, espondilitis anquilosante u osteoartritis.
- 40 Los estados inflamatorios representativos para los que los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 son útiles para su tratamiento o prevención incluyen, pero no se limitan a, vasculitis de tipo no ANCA (autoanticuerpo citoplasmático anti-neutrófilo) (por ejemplo, en la que la función de Syk está asociada a adhesión, diapédesis y/o activación de neutrófilos), psoriasis, asma, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, urticaria crónica, ronchas, anafilaxia, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome del intestino irritable, gota, enfermedad de Crohn, colitis mucosa, colitis ulcerosa, alergia a antígenos intestinales (tal como enteropatía por gluten), diabetes (por ejemplo, diabetes tipo I y diabetes tipo II) y obesidad. En
- 45

5 algunas realizaciones, el estado inflamatorio es un estado dermatológico, tal como, por ejemplo, psoriasis, urticaria, ronchas, eccema, esclerodermia o dermatitis. En otras realizaciones, el estado inflamatorio es un estado pulmonar inflamatorio, tal como, por ejemplo, asma, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o síndrome de dificultad respiratoria aguda/en el adulto (SDRA). En otras realizaciones, el estado inflamatorio es un estado gastrointestinal, tal como, por ejemplo, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria idiopática del intestino, síndrome del intestino irritable o colon espástico.

Las infecciones representativas para las que los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 son útiles para su tratamiento o prevención incluyen, pero no se limitan a, infestación bacteriana, parasitaria, priónica, infecciones virales o infestación helmíntica.

10 Los cánceres representativos para los que los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 son útiles para su tratamiento o prevención incluyen, pero no se limitan a, cáncer de cabeza, cuello, ojo, boca, garganta, esófago, bronquio, laringe, faringe, pecho, hueso, pulmón, colon, recto, estómago, próstata, vejiga urinaria, uterino, cuello uterino, mama, ovarios, testículos u otros órganos reproductivos, piel, tiroides, sangre, ganglios linfáticos, riñón, hígado, páncreas, cerebro, sistema nervioso central, tumores sólidos y tumores transportados en la sangre.

15 Las enfermedades cardiovasculares representativas para las que los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 son útiles para su tratamiento o prevención incluyen, pero no se limitan a, reestenosis, aterosclerosis y sus consecuencias tales como accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, daño isquémico al corazón, pulmón, intestino, riñón, hígado, páncreas, bazo o cerebro.

20 Los estados metabólicos representativos para los que los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 son útiles para su tratamiento o prevención incluyen, pero no se limitan a, obesidad y diabetes (por ejemplo, diabetes tipo I y II). En una realización particular, en el presente documento se proporcionan métodos para el tratamiento o la prevención de resistencia a la insulina. En determinadas realizaciones, en el presente documento se proporcionan métodos para el tratamiento o la prevención de resistencia a la insulina que conduce a diabetes (por ejemplo, diabetes tipo II). En otra realización, en el presente documento se proporcionan métodos para el tratamiento o la prevención de síndrome X o síndrome metabólico. En otra realización, en el presente documento se proporcionan métodos para el tratamiento o la prevención de diabetes tipo II, diabetes tipo I, diabetes tipo I de aparición lenta, diabetes insípida (por ejemplo, diabetes insípida neurogénica, diabetes insípida nefrogénica, diabetes insípida dipsogénica o diabetes insípida gestacional), diabetes mellitus, diabetes mellitus gestacional, síndrome del ovario poliquístico, diabetes de aparición en la madurez, diabetes juvenil, diabetes insulino dependiente, diabetes no insulino dependiente, diabetes relacionada con malnutrición, diabetes con tendencia a la cetosis, prediabetes (por ejemplo, metabolismo de la glucosa afectado), diabetes relacionada con fibrosis quística, hemocromatosis y diabetes resistente a la cetosis.

35 Las enfermedades neurodegenerativas y neuroinflamatorias representativas para las que los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 son útiles para su tratamiento o prevención incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, daño y encefalitis viral (por ejemplo, VIH) o asociada a bacterias.

En otra realización, se proporcionan en el presente documento compuestos para su uso para el tratamiento o la prevención de enfermedades y trastornos fibróticos. En una realización particular, en el presente documento se proporcionan compuestos para su uso para el tratamiento o la prevención de fibrosis pulmonar idiopática, mielofibrosis, fibrosis hepática, esteatofibrosis y esteatohepatitis.

40 En otra realización, se proporcionan en el presente documento compuestos para su uso para el tratamiento o la prevención de enfermedades asociadas con acontecimientos tromboticos tales como, pero sin limitarse a, aterosclerosis, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular isquémico.

45 La presente invención se refiere específicamente a compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 y sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, para el uso para el tratamiento y/o la prevención de estados inflamatorios, estados inmunológicos, estados autoinmunitarios, estados alérgicos, estados reumáticos, estados tromboticos, cáncer, infecciones, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades neuroinflamatorias, enfermedades cardiovasculares y estados metabólicos, comprendiendo los métodos administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto según la reivindicación 1.

50 Además, la presente invención se refiere específicamente a compuestos para el uso para el tratamiento y/o la prevención de cáncer, en el que el cáncer que va a tratarse es un tumor sólido o un tumor de la sangre y el sistema inmunitario.

Además, la presente invención se refiere específicamente a compuestos, para el uso para el tratamiento y/o la prevención de cáncer, en el que el tumor se origina del grupo de leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide

crónica, leucemia linfática aguda y/o leucemia linfática crónica.

Además, la presente invención se refiere específicamente a compuestos, para el uso para el tratamiento y/o la prevención de cáncer, en el que el tumor sólido se origina del grupo de tumores del epitelio, la vejiga, el estómago, los riñones, de cabeza y cuello, el esófago, el cuello uterino, la tiroides, el intestino, el hígado, el cerebro, la próstata, el tracto urogenital, el sistema linfático, el estómago, la laringe, los huesos, incluyendo condrosarcoma y sarcoma de Ewing, células germinales, incluyendo tumores de tejido embrionario, y/o el pulmón, del grupo de leucemia monocítica, adenocarcinoma pulmonar, carcinomas pulmonares de células pequeñas, cáncer pancreático, glioblastomas, neurofibroma, angiosarcoma, carcinoma de mama y/o melanoma maligno.

Además, la presente invención se refiere específicamente a compuestos para su uso para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades seleccionadas del grupo de artritis reumatoide, lupus sistémico, asma, esclerosis múltiple, osteoartritis, lesión isquémica, arteritis de células gigantes, enfermedad inflamatoria del intestino, diabetes, fibrosis quística, psoriasis, síndrome de Sjögren y rechazo de trasplante de órganos.

Además, la presente invención se refiere específicamente a compuestos para su uso para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades seleccionadas del grupo de enfermedad de Alzheimer, síndrome de Down, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis de tipo holandés, angiopatía amiloide cerebral, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, demencias frontotemporales, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson.

Además, la presente invención se refiere específicamente a compuestos para su uso para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades seleccionadas del grupo producido por *Leishmania*, micobacterias, incluyendo *M. leprae*, *M. tuberculosis* y/o *M. avium*, *Leishmania*, *Plasmodium*, virus de la inmunodeficiencia humana, virus de Epstein Barr, virus del herpes simples, virus de la hepatitis C.

Las siguientes abreviaturas se refieren respectivamente a las definiciones a continuación: ac. (acuoso), h (hora), g (gramo), l (litro), mg (miligramo), MHz (megahercio), min (minuto), mm (milímetro), mmol (milimol), mM (milimolar), p.f. (punto de fusión), eq. (equivalente), ml (mililitro), μ l (microlitro), ACN (acetonitrilo), AcOH (ácido acético), CDCl₃ (cloroformo deuterado), CD₃OD (metanol deuterado), CH₃CN (acetonitrilo), c-hex (ciclohexano), DCC (diciclohexilcarbodiimida), DCM (diclorometano), DIC (diisopropilcarbodiimida), DIEA (diisopropiletilamina), DMF (dimetilformamida), DMSO (dimetilsulfóxido), DMSO-d₆ (dimetilsulfóxido deuterado), EDC (1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etilcarbodiimida), ESI (ionización por Electrospray), EtOAc (acetato de etilo), Et₂O (diel éter), EtOH (etanol), HATU (hexafluorofosfato de dimetilamino-([1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)-metilen]-dimetil-amonio), HPLC (cromatografía de líquidos de alta resolución), i-PrOH (2-propanol), K₂CO₃ (carbonato de potasio), CL (cromatografía de líquidos), MeOH (metanol), MgSO₄ (sulfato de magnesio), EM (espectrometría de masas), MTBE (metil terc-butil éter), NaHCO₃ (bicarbonato de sodio), NaBH₄ (borohidruro de sodio), NMM (N-metilmorfolina), RMN (resonancia magnética nuclear), PyBOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio), TA (temperatura ambiente), Tr (tiempo de retención), SPE (extracción de fase sólida), TBTU (tetrafluoroborato de 2-(1-H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio), TEA (triethylamina), TFA (ácido trifluoroacético), THF (tetrahidrofurano), CCF (cromatografía en capa fina), UV (ultravioleta).

Descripción de los ensayos *in vitro*

Ensayo con placas Flashplate con SYK

Se realizó el ensayo con cinasa o bien como ensayo con placas Flashplate de 384 pocillos (para, por ejemplo, medición con un instrumento Topcount) o bien como ensayo con placas Image-Flashplate de 384 pocillos (para medición con un sistema LEADseeker).

Se incubaron SYK 2,5 nM, biotina-Aha-Aha-KEDPDYEWPSAKK 400 nM y ATP 10 μ M (con adición conocida de 33P-ATP/pocillo 0,3 μ Ci) en un volumen total de 50 μ l (Hepes 60 mM, MgCl₂ 10 mM, ditiotreitól 1,2 mM, Brij35 al 0,02%, BSA al 0,1%, pH 7,5) con o sin compuesto de prueba durante 1 hora a 30°C. Se detiene la reacción con 25 μ l de EDTA 200 mM. Tras 30 min a 30°C, se retira el líquido y se lava cada pocillo tres veces con 100 μ l de disolución de cloruro de sodio al 0,9%. Se determina la reacción no específica en presencia de estaurosporina 0,1 μ M. Se mide la radioactividad con un instrumento Topcount (cuando se usan placas Flashplate) o con un sistema LEADseeker (cuando se usan placas Image-Flashplate) respectivamente. Se calculan los resultados (por ejemplo valores de CI50) con herramientas de programa proporcionadas por el departamento de TI (por ejemplo Symyx Assay Explorer, Genedata Screener).

Ensayos *in vivo*

CIA

Para la inducción de artritis inducida por colágeno (CIA), se les inyectaron a ratones DBA/1 macho 500 µl de pristano por vía i.p. el día -21. El día 0 se inmunizaron los ratones con 100 µg de colágeno de pollo de tipo II (CII) en adyuvante de Freund completo (CFA) por vía intradérmica, distribuidos por los pabellones auditivos y un sitio en el lomo el día 0. El día 21, los ratones recibirán una inmunización de refuerzo por vía i.p. (100 µg) con CII soluble en PBS. La dosificación del inhibidor de Syk será profiláctica: empezará el día 0 y continuará hasta el día 10 y antes del refuerzo empezará el día 20 y continuará hasta el día 30. Se administrarán los compuestos por vía oral dos veces al día a dosis de 3, 10 y 30 mg/kg.

Se registrarán el peso corporal y la puntuación clínica diariamente. Se clasifica la gravedad de la artritis usando un sistema de puntuación clínica basado en la evaluación de la inflamación en las patas individuales. La escala para esta puntuación clínica oscila entre 0-4 para cada pata individual.

GIA

Para la inducción de artritis inducida por glucosa-6-fosfato isomerasa (GIA) se inmunizaron ratones DBA/1 hembra con 100 µg de G6PI en adyuvante de Freund completo (CFA) por vía intradérmica, distribuidos por los pabellones auditivos y un sitio en el lomo el día 0. La dosificación del inhibidor de Syk será profiláctica empezando el día 0 y continuado hasta el día 14. Se administrarán los compuestos por vía oral dos veces al día a dosis de 3, 10 y 30 mg/kg.

Se registrarán el peso corporal y la puntuación clínica diariamente. Se clasifica la gravedad de la artritis usando un sistema de puntuación clínica basado en la evaluación de la inflamación en las patas individuales. La escala para esta puntuación clínica oscila entre 0-4 para cada pata individual.

Anteriormente y a continuación todas las temperaturas se indican en °C. En los siguientes ejemplos, "tratamiento final convencional" significa: se añade agua si es necesario, se ajusta el pH, si es necesario, a valores de entre 2 y 10, dependiendo de la constitución del producto final, se extrae la mezcla con acetato de etilo o diclorometano, se separan las fases, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evapora, y se purifica el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice y/o mediante cristalización. Valores de R_f en gel de sílice; eluyente: acetato de etilo/metanol 9:1.

Los datos de HPLC proporcionados en los ejemplos descritos a continuación (tiempo de retención dado) se obtuvieron tal como sigue.

Método: 1 min A al 99%; En 2,5 min de desde A al 99% hasta B al 100%; seguido por 1,5 min B al 100% y 1 min A al 99%; Columna Chromolith SpeedRod RP-18e; 50-4,6 mm; detección 220 nM (Disolvente A: H₂O (TFA al 0,1%), disolvente B: ACN (TFA al 0,1%).

Los datos CLEM proporcionados en los ejemplos se dan con tiempo de retención, pureza y/o masa en m/z. Se obtuvieron los resultados tal como sigue: espectro de masas: CL/EM de Waters ZMD (ESI) o Hewlett Packard System de la serie HP 1100 (Fuente de iones: Electrospray (modo positivo); Barrido: 100-1000 m/z; Voltaje de fragmentación: 60 V; Temperatura de gas: 300°C, DAD: 220 nm; velocidad de flujo: 2,4 ml/min. El divisor usado redujo la velocidad de flujo después de DAD para la EM hasta 0,75 ml/min; columna: Chromolith SpeedRod RP-18e 50-4,6; disolvente: LiChrosolv-quality de la compañía Merck KGaA o como se mencionó en el método.

Método C: A-10 mM, B-MEOH: Flujo 1,0 ml/min, Columna: XBridge C8 (30X2,1 mm 3,5 Um, +ve mode).

Método D: A-TFA al 0,1% en H₂O, B-TFA al 0,1% en ACN: Flujo-2,0 ml/min; Columna: XBridge C8 (50X4,6 mm 3,5 Um, modo +vo).

Método E: En un plazo de 2,8 min de desde C al 96% hasta D al 100%, seguido por 0,5 min D al 100% y en un plazo de 0,1 min hasta C al 96%. Columna Chromolith SpeedRod RP-18e; 50-4,6mm; detección 220 nM; Disolvente C: H₂O (HCOOH al 0,05%), Disolvente D: ACN (HCOOH al 0,05%).

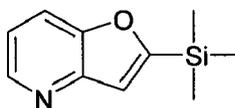
Se realizó HPLC preparativa en Agilent 1200; columna: Chromolith prep RP 18e Merck KGaA; Fase móvil: ácido fórmico al 0,1% en agua/ácido fórmico al 0,1% en acetonitrilo.

Se registró ¹H-RMN en espectrómetro de Bruker DPX-300, DRX-400 o AVII-400, usando una señal residual de disolvente deuterado como referencia interna. Se notificaron los desplazamientos químicos (δ) en ppm en relación a la señal de disolvente residual (δ = 2,49 ppm para ¹H-RMN en DMSO-d₆). Se notifican datos de ¹H-RMN tal como sigue: desplazamiento químico (multiplicidad, constantes de acoplamiento y número de hidrógenos). La multiplicidad se abrevia tal como sigue: s (simplete), d (doblete), t (triplete), q (cuartete), m (multiplete), a (ancho).

La química de microondas se realizó en un Emrys™ Optimiser de Personal Chemistry.

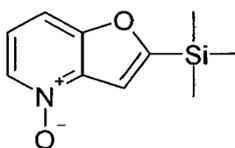
Preparación de reactivos

2-(trimetilsilil)furo(3,2-b)piridina



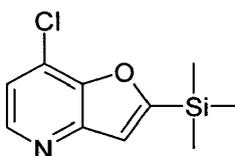
- 5 Se añaden etiniltrimetilsilano (32,5 ml, 0,2298 mol), yoduro de cobre (I) (2,2 g, 0,0114 mol) y cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (4,1 g, 0,0057 mol) a una disolución desgasificada de 2-bromopiridin-3-ol (20 g, 0,1149 mol) en dioxano (20 ml). Se agita la mezcla durante 5 min bajo nitrógeno y entonces se añade trietilamina (80 ml, 0,5747 mol). Se calienta la mezcla hasta 500°C durante 18 h, se enfría hasta TA, se filtra a través de Celite y se concentra el filtrado a presión reducida. Se purifica el material bruto mediante cromatografía en columna usando éter de petróleo y acetato de etilo (90:10) como eluyente para dar (22 g, 56%) el compuesto del título como un líquido marrón. TLC: hexano/acetato de etilo: (9/1): R_f = 0,50; CLEM (método B): 4,875 min (98,4% de pureza); M+H⁺ 192,1; ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ [ppm] 8,50-8,48 (1H, dd, J₁=1 Hz, J₂=4,6 Hz), 8,015-7,9923 (1H, dd, J₁=1 Hz, J₂=8,32 Hz), 7,352-7,350 (1H, d, J₁=0,8 Hz), 7,314-7,280 (1H, m), 0,372-0,355 (9H, s).

N-óxido de 2-(trimetilsilil)furo(3,2-b)piridina



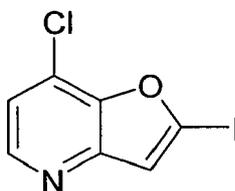
- 15 Se añade una disolución de m-CPBA (17 g, 0,098 mmol) en DCM (80 ml) a una disolución de 2-(trimetilsilil)furo(3,2-b)piridina (7,5 g, 0,0392 mol) en DCM seco (50 ml) a 0°C. Se agita la mezcla de reacción a TA durante 4 h y entonces se diluye con DCM (100 ml), se lava con bicarbonato de sodio saturado (2 x 100 ml) y salmuera saturada (50 ml), se seca sobre sulfato de sodio y se evapora para dar el compuesto del título como (6 g, 73,5%) aceite de color marrón claro. TLC: cloroformo/metanol (9/1): R_f = 0,8; ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ [ppm] 8,21-8,19 (1H, d, J₁=6,4 Hz), 7,693-7,671 (1H, d, J₁=8,52 Hz), 7,465-7,163 (1H, d, J₁=1 Hz), 7,333-7,296 (1H, dd, J₁=6,36 Hz, J₂=8,48 Hz), 0,372-0,355 (9H, s).

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



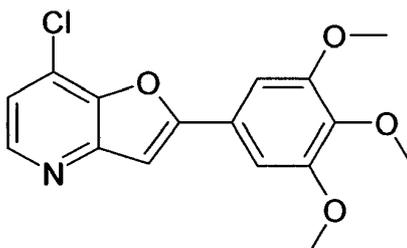
- 25 Se calienta una disolución de N-óxido de 2-(trimetilsilil)furo(3,2-b)piridina (32 g, 0,153 mol) en POCl₃ (150 ml) hasta 100°C durante 2 h en un tubo de presión sellado. Se enfría la mezcla de reacción hasta TA, se concentra a vacío, se disuelve el residuo en DCM (500 ml), se lava con bicarbonato de sodio saturado (100 ml x 2), agua (50ml x 2) y con salmuera sat. (50 ml), se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a vacío. Se purifica el material bruto mediante cromatografía en columna usando éter de petróleo/acetato de etilo (9:1) como eluyente para dar el compuesto del título como (18 g, 52%) aceite de color marrón claro. TLC: hexano/acetato de etilo: (8/2): R_f = 0,80; ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ [ppm] 8,461-8,448 (1H, d, J=5,2 Hz), 7,502-7,477 (2 H, m), 0,372-0,355 (9 H, s); CLEM (método C): 3,29 min (95,8% de pureza), M+H⁺ 226,0.

7-cloro-2-yodofuro[3,2-b]piridina



Se añaden succinimida de N-yodo (110 g, 0,486 mol) y fluoruro de potasio (3,2 g, 0,053 mol) a una disolución agitada de 7-cloro-2-(trimetilsilil)furo[3,2-b]piridina (11 g, 0,0486 mol) en acetonitrilo seco (65 ml) a TA. Se calienta la mezcla de reacción a 50°C durante 2 h bajo nitrógeno, se enfría hasta TA y se evapora a presión reducida. Se disuelve el residuo en acetato de etilo (500 ml), se lava con tiosulfato de sodio saturado (100 ml x 2), agua (100 ml x 2) y salmuera saturada (100 ml), se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a presión reducida para dar el compuesto del título (10,5 g, 77,3%) como un sólido blanquecino. TLC: hexano/acetato de etilo: (8/2): R_f = 0,60; CLEM (método D): 3,49 min (97,7% de pureza), M+H⁺ 279,8; ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ [ppm] 8,41-8,405 (1H, d, J=5,3 Hz), 7,545 (1H, s), 7,448-7,435 (1H, d, J=5,2 Hz).

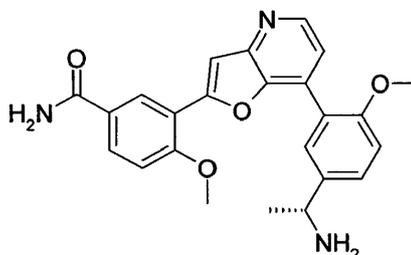
7-cloro-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridina



Se suspenden 7-cloro-2-yodo-furo[3,2-b]piridina (1,467 mmol), ácido 3,4,5-trimetoxibenceno-borónico (1,539 mmol), acetato de acetato de paladio(II) (0,076 mmol), 2-diciclo-hexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (0,146 mmol) y K₂CO₃ (4,399 mmol) en 1,4-dioxano (11 ml) y se añade agua (1,00 ml). Se calienta la suspensión a lo largo de 45 min a 150°C en el microondas. Se elimina el disolvente a vacío. Se purifica el producto sobre cromatografía en columna (SiO₂, heptano, acetato de etilo). Se aísla el producto como polvo amarillo (57% de rendimiento); CLEM (método E): 2,43 min (100% de pureza), M+H⁺ 320,0; ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,45 (d, J = 5,3, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,49 (d, J = 5,2, 1H), 7,29 (s, 2H), 3,91 (s, 6H), 3,75 (s, 3H).

Ejemplo 1

3-{7-[5-((R)-1-amino-etil)-2-metoxi-fenil]-furo[3,2-b]piridin-2-il]-4-metoxi-benzamida ("A1")



Se disuelve (R)-(+)-t-butilsulfonamida (66 mg; 0,550 mmol) en THF seco (8 ml), antes de que se añada 3-bromo-4-metoxibenzaldehído (107 mg; 0,500 mmol). Se añade tetraetilortotitanato (0,231 ml; 1,100 mmol) y se agita la mezcla a 70°C durante 1 h. Tras 1 h se enfría la mezcla de reacción hasta TA, se diluye con diclorometano y se añade a una pequeña cantidad de agua/HCl 1 N, se separa la fase orgánica y se seca con Na₂SO₄, se filtra y se evapora a vacío para dar 1-(3-bromo-4-metoxi-fenil)-met-(E)-ilideneamida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (170,000 mg; 0,534 mmol).

Se disuelve 1-(3-bromo-4-metoxi-fenil)-met-(E)-ilideneamida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (170,000 mg; 0,534 mmol) en 8 ml de diclorometano bajo N₂, se añade una disolución de bromuro de metilmagnesio 1,4 M en THF/tolueno 1:3 (3,8 ml; 5,342 mmol) en 2 ml de diclorometano lentamente en porciones bajo N₂ a TA, se agita la mezcla de reacción durante 1 h. Se diluye la mezcla con diclorometano y se lava con disolución de NH₄Cl saturada. Se seca la fase orgánica con Na₂SO₄, se filtra y se evapora a vacío para dar [(R)-1-(3-bromo-4-metoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (180,000 mg; 0,495 mmol).

Se combinan [(R)-1-(3-bromo-4-metoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (180,000 mg; 0,538 mmol), bis(pinacolato)diboro (167,439 mg; 0,646 mmol), acetato de potasio (158,543 mg; 1,615 mmol) y se suspenden en dioxano. Se purga la suspensión con N₂ y se añade el catalizador cloruro de bis(trifenilfosfin)-paladio(II) (Pd al 15,2%) (11,339 mg; 0,016 mmol; 3,00% en moles). Se sella el recipiente de reacción bajo N₂ y se calienta por microondas hasta 130°C durante una hora. Se filtra la mezcla de reacción mediante succión a través de Celite. Se evapora el filtrado a vacío para dar {(R)-1-[4-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etil}-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (483,000 mg; 0,849 mmol).

Se suspenden 7-cloro-2-yodo-furo[3,2-b]piridina (0,021 mol; 95,00% en moles), ácido 2-metoxi-5-metoxycarbonilfenilborónico (5,000 g; 22,620 mmol; 100,00% en moles) y Na_2CO_3 (0,068 mol) en DMF (60,000 ml) y se añade agua (6 ml). Se purga la disolución de reacción con N_2 durante 5 min y entonces se añade cloruro de bis(trifenilfosfin)-paladio(II) (15,2% Pd) (2,262 mmol). Se calienta la reacción hasta 100°C durante 16 h. Se elimina el disolvente a vacío, se suspende en EtOH y se filtra. Se lava el precipitado con agua y EE. Se obtiene el producto éster metílico del ácido 3-(7-cloro-furo[3,2-b]piridin-2-il)-4-metoxi-benzoico como sólido (6,08 g); CLEM (ESI+) [M+H] 318.

Se suspende éster metílico del ácido 3-(7-cloro-furo[3,2-b]piridin-2-il)-4-metoxi-benzoico (6,080 g) en THF (250 ml) y se añade LiOH (2,196 g) en agua (100,000 ml). Se agita la reacción durante 16 h a 60°C. Se elimina el THF a vacío y se ajusta el pH a 2 con HCl 2N. Se filtra el precipitado y se seca a vacío. Se obtiene ácido 3-(7-cloro-furo[3,2-b]piridin-2-il)-4-metoxi-benzoico como sólido incoloro (5,6 g); CLEM (ESI+) [M+H] 304.

Se suspende ácido 3-(7-cloro-furo[3,2-b]piridin-2-il)-4-metoxi-benzoico (6,4 g) en DCM (250 ml) y se añade DMF (0,053 ml). Se enfría la suspensión hasta 0°C y se añade cloruro de oxalilo (4,340 ml) lentamente. Se deja a la disolución de reacción llegar hasta TA y se agita durante 2 h. Se elimina el disolvente a vacío y se añade NH_3 en dioxano (0,5 N; 100 ml) y se agita durante 1,5 h. Se vierte la disolución de reacción en NH_3 ac (32%, 100,000 ml) y se agita durante 30 min. Se obtiene 3-(7-cloro-furo[3,2-b]piridin-2-il)-4-metoxi-benzamida como polvo blanco (5,3 g);

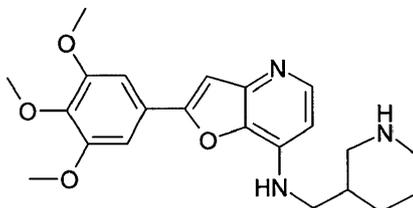
HPLC: t_R 2,36 min; CLEM (ESI+) [M+H⁺] 303,1 m/z;

Se combinan 3-(7-cloro-furo[3,2-b]piridin-2-il)-4-metoxi-benzamida (100,00 mg; 0,330 mmol; 100,00% en moles), {(R)-1-[4-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etil}-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (151,169 mg; 0,396 mmol; 120,00% en moles), acetato de paladio(II) (Pd al 47%; 0,017 mmol) y K_2CO_3 (136,972 mg; 0,991 mmol; 300,00% en moles) y se suspende en dioxano/agua, se purga la suspensión con N_2 y se añade el catalizador 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (6,781 mg; 0,017 mmol; 5,00% en moles), se sella la mezcla bajo N_2 y se calienta por microondas: 160°C/0,75 h. Se filtra la mezcla de reacción a través de Kieselgur, se concentra el filtrado a vacío y se extrae el precipitado restante con DCM y se seca sobre Na_2SO_4 , tras la filtración se concentra el filtrado a vacío y el producto se obtiene como polvo incoloro (280 mg; contenido del 48%, CLEM (ESI+) [M+H⁺] 522,2 m/z).

Se disuelve 4-metoxi-3-(7-{2-metoxi-5-[(R)-1-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-etil]-fenil}-furo[3,2-b]piridin-2-il)-benzamida (280,000 mg; 0,258 mmol) en diclorometano seco (10,000 ml) y se añade disolución de cloruro de hidrógeno (4N en 1,4-dioxano) (0,386 ml; 1,546 mmol) y se agita la reacción a TA durante 0,5 h. Se añade dietiléter a la mezcla de reacción que se filtra mediante succión. Se purifica el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida para dar 3-{7-[5-((R)-1-amino-etil)-2-metoxi-fenil]-furo[3,2-b]piridin-2-il)-4-metoxi-benzamida (65,000 mg; 0,156 mmol); CLEM (ESI+) [M+H⁺] 418,2 m/z; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , rotámeros) δ [ppm] 8,32 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,34 - 7,26 (m, 2H), 7,17 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,13 - 6,93 (m, 3H), 6,67 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,97 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 2,27 (dt, J = 3,7, 1,8 Hz, 3H), 1,17 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,09 (d, J = 6,7 Hz, 1H).

Ejemplo 2

Piperidin-3-ilmetil-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-amina ("A2")

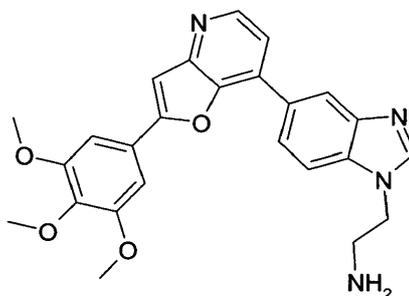


Se disuelven bajo atmósfera de nitrógeno 7-cloro-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridina (100 mg; 0,313 mmol), 2-(diciclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenilo (2 mg; 0,003 mmol), cloro[2-(diciclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil][2-(2-aminoetil)-fenil]paladio (II) (3 mg; 0,003 mmol) y terc-butolato de sodio (61 mg; 0,626 mmol) en 1,4-dioxano seco (1,5 ml). Se añade 3-(aminometil)-1-Boc-piperidina (80 mg; 0,375 mmol) a la mezcla que se calienta durante 2 h a 110°C en un reactor microondas. Se evapora la mezcla a vacío y se purifica el residuo obtenido mediante cromatografía ultrarrápida (diclorometano/MeOH 9:1) para dar éster terc-butílico del ácido 3-[[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-ilamino]-metil]-piperidin-1-carboxílico (144 mg; 0,289 mmol) como sólido de color amarillo brillante. Se disuelve el sólido en HCl 4 M en dioxano (5,7 ml) y se agita durante 16 h. Se elimina el precipitado por filtración, se lava con dioxano y se seca durante 16 h a 50°C para dar 114 mg de piperidin-3-ilmetil-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-amina como clorhidrato; HPLC: t_R 2,35 min; CLEM (ESI+) [M+H⁺] 398,2 m/z; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 14,36 - 14,02 (m, 1H), 9,28 - 9,10 (m, 1H), 9,10 -

8,88 (m, 1H), 8,79 - 8,58 (m, 1H), 8,39 - 8,02 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,47 (s, 2H), 7,04 - 6,84 (m, 1H), 3,93 (s, 7H), 3,75 (s, 3H), 3,57 (s, 2H), 3,27 - 3,12 (m, 2H), 2,75 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 2,27 - 2,09 (m, 1H), 1,97 - 1,74 (m, 2H), 1,74 - 1,54 (m, 1H), 1,40 - 1,23 (m, 1H).

Ejemplo 3

5 2-{5-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-benzoimidazol-1-il}-etilamina ("A3")



Reacción de Suzuki siguiendo de manera análoga el ejemplo 1.

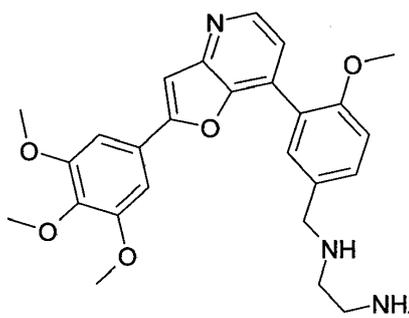
10 Se disuelve éster terc-butílico del ácido 2-{2-nitro-4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-fenil-amino}-etil-carbámico (156,200 mg; 0,219 mmol; 100,00% en moles) en una mezcla de metanol (6,3 ml) y THF (5,6 ml). Se añade catalizador de esponja de níquel (100 mg) a la mezcla que se agita durante 2 h bajo atmósfera de hidrógeno. Se filtra la mezcla sobre Celite y se evapora a vacío para dar éster terc-butílico del ácido 2-{2-amino-4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-fenil-amino}-etil-carbámico (65,00 mg; 0,112 mmol).

15 Se disuelve éster terc-butílico del ácido 2-{2-amino-4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-fenil-amino}-etil-carbámico (48 mg; 75,2 μ mol) en ortoformiato de trimetilo (500 μ l; 4,570 mmol). Se añade trifluorometansulfonato de iterbio (III) (0,50 mg; 0,806 μ mol) a la disolución que se agita durante 22 h a TA. Se vierte la mezcla en 20 ml de acetato de etilo y se lava con agua y salmuera, se filtra sobre MgSO₄ y se evapora a vacío. Se purifica el producto bruto mediante HPLC preparativa (Agilent Chemstation, Chromolith RP18e; 100-25, gradiente: de H₂O al 99% (TFA al 0,1%) + ACN al 1% (TFA al 0,1%) a ACN al 70% (TFA al 0,1%), 220 nm; flujo: 50 ml/min). Se obtiene tras evaporación éster terc-butílico del ácido 2-{5-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-benzoimidazol-1-il}-etil-carbámico (16,20 mg; 28,706 μ mol).

25 Se trata éster terc-butílico del ácido 2-{5-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-benzoimidazol-1-il}-etil-carbámico (16,20 mg; 28,706 μ mol) con HCl en 2-propanol (0,37 ml; 2,009 mmol) y se agita durante 18 h a 50°C. A la suspensión obtenida se le añade agua y se liofiliza la mezcla para dar 2-{5-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-benzoimidazol-1-il}-etilamina; (13,00 mg; 0,027 mmol); HPLC: t_R 2,36 min; CLEM (ESI+) [M+H⁺] 445,2 m/z; ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9,20 (s, 1H), 8,72 - 8,61 (m, 2H), 8,29 (d, J = 8,4 Hz, 3H), 8,22 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,38 (s, 2H), 4,79 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,94 (s, 7H), 3,76 (s, 3H), 3,43 (dd, J = 11,2, 5,5 Hz, 2H).

Reacción análoga da los compuestos siguientes:

N1-{4-metoxi-3-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-bencil}-etano-1,2-diamina ("A4")

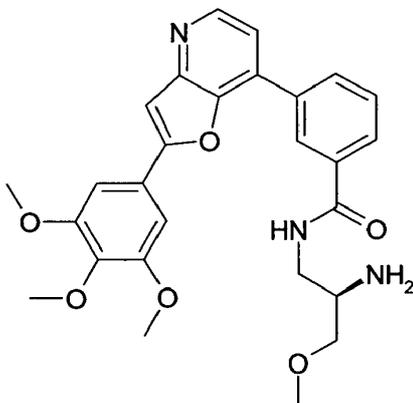


30

HPLC: t_R 2,33 min; CLEM (ESI+) [M+H⁺] 464,2 m/z;

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9,34 (s, 2H), 8,57 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,06 (s, 3H), 7,81 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,71 - 7,68 (m, 1H), 7,40 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,23 (s, 2H), 4,26 (s, 3H), 3,90 (d, J = 4,7 Hz, 4H), 3,87 (s, 6H), 3,73 (s, 3H), 3,25 - 3,13 (m, 4H);

N-((R)-2-amino-3-metoxi-propil)-3-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-benzamida ("A5")

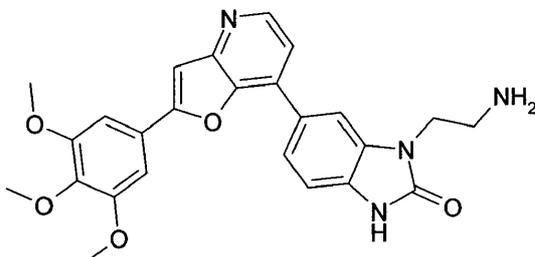


5

HPLC: t_R 2,49 min; CLEM (ESI+) [M+H⁺] 492,2 m/z;

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9,01 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,67 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,37 - 8,32 (m, 1H), 8,18 (s, 2H), 8,14 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 7,89 - 7,84 (m, 2H), 7,78 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,41 (s, 2H), 3,94 (s, 6H), 3,76 (s, 3H), 3,56 (t, J = 11,8 Hz, 6H), 3,34 (s, 3H);

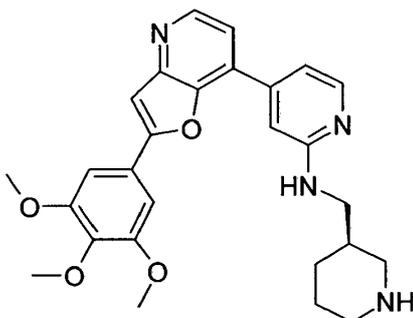
10 1-(2-amino-etil)-6-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona ("A6")



HPLC: t_R 2,43 min; CLEM (ESI+) [M+H⁺] 461,2 m/z;

15 ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 11,33 (s, 1H), 8,62 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 5,1 Hz, 4H), 7,96 - 7,88 (m, 1H), 7,80 (d, J = 21,8 Hz, 2H), 7,37 (s, 2H), 7,29 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,18 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,93 (s, 7H), 3,75 (s, 4H), 3,19 (d, J = 5,7 Hz, 3H);

(R)-1-piperidin-3-ilmetil-{4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-piridin-2-il}-amina ("A7")

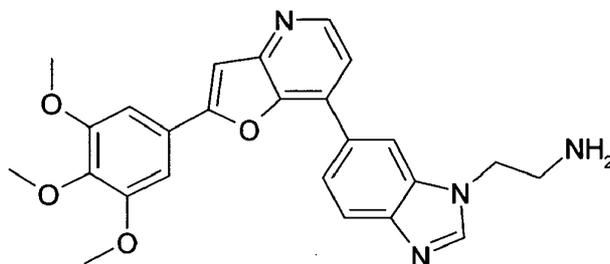


HPLC: t_R 2,44 min; CLEM (ESI+) [M+H⁺] 475,2 m/z;

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,95 (s, 1H), 8,68 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 8,16 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,84 (d, J =

11,6 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 13,1 Hz, 3H), 3,94 (s, 8H), 3,75 (s, 4H), 3,45 (s, 2H), 3,38 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 3,23 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 2,75 (dt, J = 22,1, 10,7 Hz, 2H), 2,21 - 2,06 (m, 1H), 1,91 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 1,83 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 1,66 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 1,38 - 1,20 (m, 1H);

2-{6-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-benzoimidazol-1-il}-etilamina ("A8")

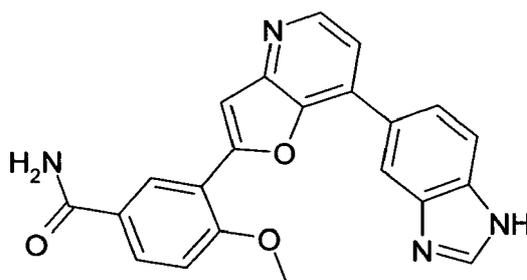


5

HPLC: t_R 2,4 min; CLEM (ESI+) $[M+H]^+$ 445,2 m/z;

1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,74 (s, 1H), 8,69 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,33 (s, 3H), 8,27 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,91 - 7,80 (m, 2H), 7,39 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 3,93 (s, 6H), 3,75 (s, 3H), 3,44 (d, J = 5,9 Hz, 2H);

10 3-[7-(1H-benzoimidazol-5-il)-furo[3,2-b]piridin-2-il]-4-metoxi-benzamida ("A9")

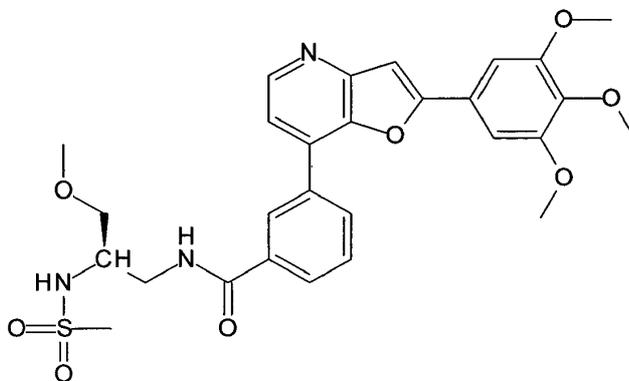


HPLC: t_R 2,36 min; CLEM (ESI+) $[M+H]^+$ 385,1 m/z;

1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 9,76 (s, 1H), 8,93 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,39 (dd, J = 8,7, 1,6 Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 7,4, 4,6 Hz, 2H), 8,13 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,12 (d, J = 10,1 Hz, 3H);

15

N-((R)-2-metansulfonilamino-3-metoxi-propil)-3-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-benzamida ("A10")

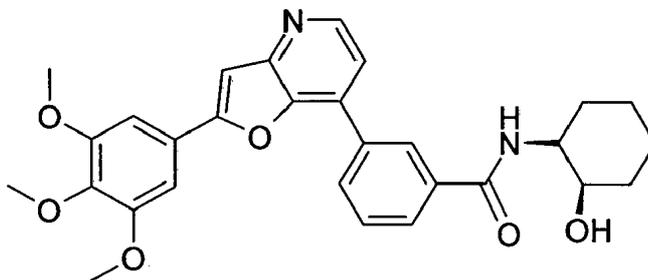


HPLC: t_R 2,57 min; CLEM (ESI+) $[M+H]^+$ 570,2 m/z;

1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,82 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,70 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,74 - 7,69 (m, 2H), 7,37 (s, 2H), 7,17 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,93 (s, 6H), 3,75 (s, 3H), 3,44 (d, J = 46,0 Hz, 13H), 3,29 (s, 3H), 2,92 (s, 3H);

20

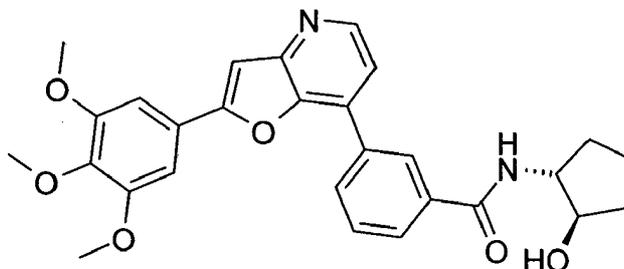
N-((1S,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-3-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-benzamida ("A11")



HPLC: t_R 2,63 min; CLEM (ESI+) $[M+H]^+$ 503,2 m/z;

5 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,81 (s, 1H), 8,64 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 11,2, 7,8 Hz, 2H), 7,79 (t, J = 2,6 Hz, 2H), 7,73 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,37 (s, 2H), 3,93 (s, 6H), 3,90 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 1,76 (d, J = 12,0 Hz, 3H), 1,51 (d, J = 12,6 Hz, 3H), 1,34 (s, 2H);

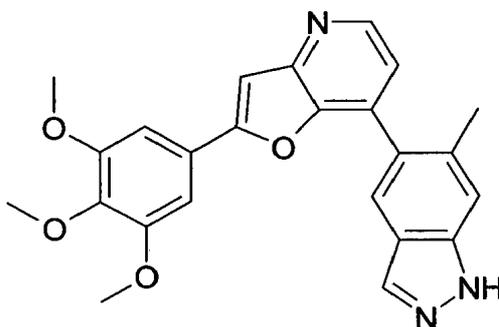
N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclopentil)-3-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-benzamida ("A12")



HPLC: t_R 2,57 min; CLEM (ESI+) $[M+H]^+$ 489,2 m/z;

10 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,79 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,81 - 7,66 (m, 3H), 7,37 (s, 2H), 4,03 (dd, J = 6,1, 2,7 Hz, 2H), 3,93 (s, 6H), 3,75 (s, 3H), 2,04 (dd, J = 13,1, 5,7 Hz, 1H), 1,87 (dt, J = 12,3, 5,2 Hz, 1H), 1,75 - 1,62 (m, 2H), 1,58 - 1,43 (m, 2H);

7-(6-metil-1 H-indazol-5-il)-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridina ("A13")

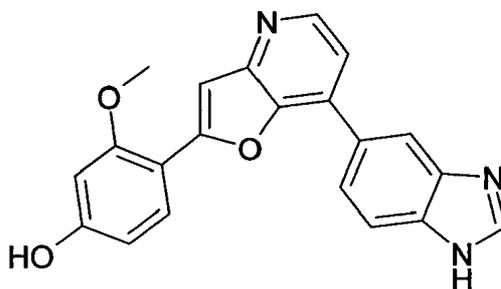


15

HPLC: t_R 2,53 min; CLEM (ESI+) $[M+H]^+$ 416,2 m/z;

1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 13,12 (s, 1H), 8,56 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,31 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,16 (s, 2H), 3,82 (s, 6H), 3,71 (s, 3H), 2,37 (s, 3H);

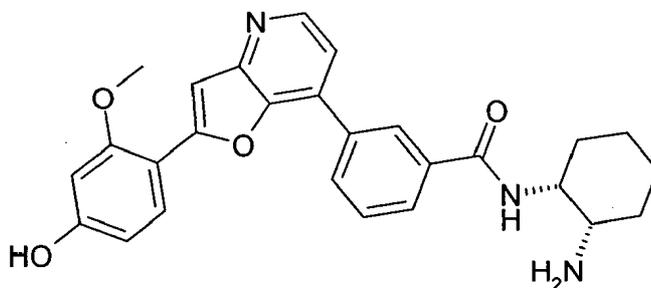
4-[7-(1H-benzimidazol-5-il)-furo[3,2-b]piridin-2-il]-3-metoxi-fenol ("A14")



HPLC: t_R 1,79 min; CLEM (ESI+) $[M+H]^+$ 358,1 m/z;

1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 9,57 (s, 1H), 8,70 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,30 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,65 (dd, J = 10,9, 5,1 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,93 (s, 4H);

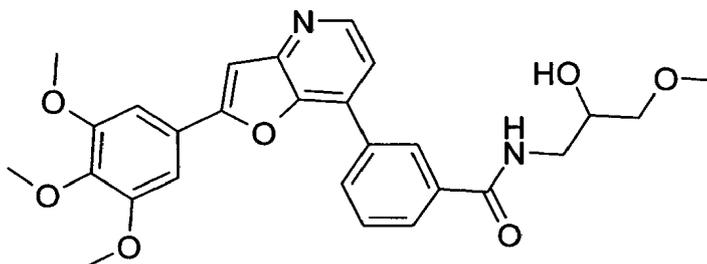
N-((1R,2S)-2-amino-ciclohexil)-3-[2-(4-hidroxi-2-metoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-benzamida ("A15")



HPLC: t_R 1,98 min; CLEM (ESI+) $[M+H]^+$ 458,1 m/z;

1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,78 (s, 1H), 8,69 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,08 (s, 3H), 7,97 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,79 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,66 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,37 (s, 1H), 3,93 (s, 4H), 1,99 - 1,79 (m, 2H), 1,71 (dd, J = 29,3, 11,3 Hz, 4H), 1,42 (s, 2H);

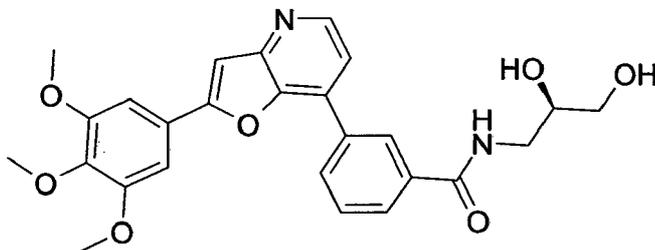
N-(2-hidroxi-3-metoxi-propil)-3-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-benzamida ("A16")



HPLC: t_R 2,49 min; CLEM (ESI+) $[M+H]^+$ 493,2 m/z;

1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,86 (s, 1H), 8,71 - 8,60 (m, 2H), 8,30 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,84 - 7,77 (m, 2H), 7,74 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,39 (s, 2H), 3,93 (s, 6H), 3,82 (dd, J = 11,3, 5,0 Hz, 2H), 3,75 (s, 4H), 3,32 (dd, J = 8,5, 5,4 Hz, 5H), 3,28 (s, 3H), 3,23 (dd, J = 13,7, 6,6 Hz, 2H);

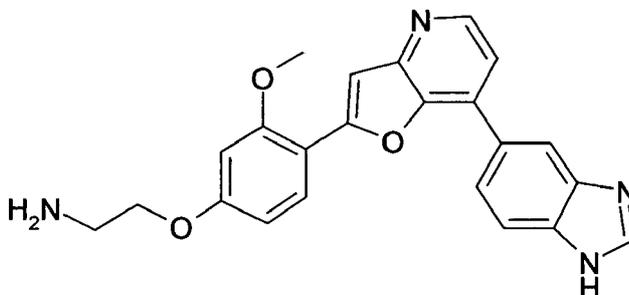
N-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-3-[2-(3,4,5-trimetoksi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-benzamida ("A17")



HPLC: t_R 2,47 min; CLEM (ESI+) $[M+H]^+$ 479,2 m/z;

5 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,85 (s, 1H), 8,65 (dd, $J = 12,7, 5,4$ Hz, 2H), 8,30 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,88 - 7,66 (m, 3H), 7,39 (s, 2H), 3,93 (s, 9H), 3,75 (s, 3H), 3,71 - 3,56 (m, 3H), 3,50 - 3,42 (m, 1H), 3,37 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,24 (dd, $J = 13,4, 6,7$ Hz, 1H), 2,80 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 2,55 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H);

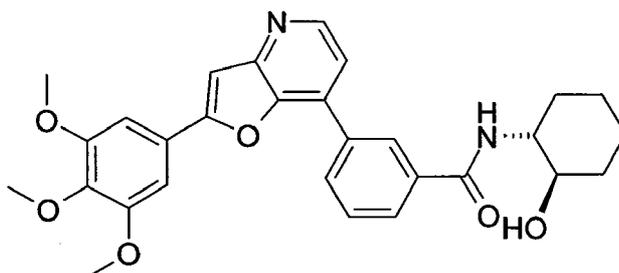
2-{4-[7-(1H-benzoimidazol-5-il)-furo[3,2-b]piridin-2-il]-3-metoksi-fenoksi}-etilamina ("A18")



HPLC: t_R 1,67 min; CLEM (ESI+) $[M+H]^+$ 401,1 m/z;

10 1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 9,47 (s, 1H), 8,69 - 8,61 (m, 2H), 8,27 (dd, $J = 8,6, 1,4$ Hz, 1H), 8,17 (s, 3H), 8,08 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,84 - 7,79 (m, 2H), 7,75 - 7,63 (m, 2H), 7,23 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,29 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,25 (dd, $J = 10,8, 5,5$ Hz, 3H);

N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-3-[2-(3,4,5-trimetoksi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-benzamida ("A19")



15 HPLC: t_R 2,60 min; CLEM (ESI+) $[M+H]^+$ 503,2 m/z;

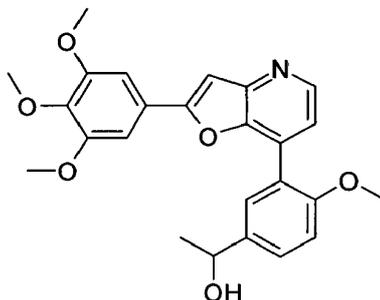
1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,81 (s, 1H), 8,64 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,29 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 8,07 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 7,73 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,38 (s, 2H), 3,93 (s, 6H), 3,75 (s, 3H), 3,66 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 3,46 (dd, $J = 11,7, 7,6$ Hz, 1H), 1,89 (d, $J = 18,7$ Hz, 2H), 1,67 (s, 2H), 1,27 (d, $J = 8,4$ Hz, 4H);

N-(2,3-dihidroxi-propil)-3-[2-(3,4,5-trimetoksi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-benzamida ("A20")

20 HPLC: t_R 2,45 min; CLEM (ESI+) $[M+H]^+$ 479,2 m/z;

1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,85 (s, 1H), 8,63 (t, $J = 5,0$ Hz, 2H), 8,29 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,83 - 7,67 (m, 3H), 7,38 (s, 2H), 3,93 (s, 6H), 3,75 (s, 3H), 3,66 (dd, $J = 12,1, 5,5$ Hz, 1H), 3,51 - 3,41 (m, 1H), 3,37 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,29 - 3,14 (m, 1H);

1-{4-metoxi-3-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-fenil}-etanol ("A21")



HPLC: t_R 2,52 min; CLEM (ESI+) $[M+H]^+$ 436,2 m/z;

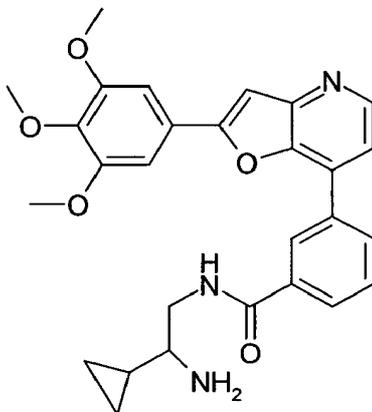
5 1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,50 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,72 - 7,65 (m, 2H), 7,46 (dd, $J = 8,6, 2,2$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,25 - 7,13 (m, 3H), 5,14 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 4,78 (dd, $J = 6,3, 4,2$ Hz, 1H), 3,86 (d, $J = 7,4$ Hz, 9H), 3,72 (s, 3H), 1,38 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H);

N-((1R,2S)-2-hidroxi-ciclopentil)-3-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-benzamida ("A22")

HPLC: t_R 2,51 min; CLEM (ESI+) $[M+H]^+$ 489,2 m/z;

10 1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,81 (t, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,59 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,29 - 8,19 (m, 1H), 8,10 - 8,01 (m, 2H), 7,78 - 7,62 (m, 3H), 7,35 (s, 2H), 4,69 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 4,08 (dd, $J = 8,3, 4,4$ Hz, 2H), 3,93 (s, 6H), 3,74 (s, 3H), 1,80 (dddd, $J = 16,6, 15,6, 14,1, 10,2$ Hz, 4H), 1,66 - 1,57 (m, 1H), 1,53 (dd, $J = 8,6, 5,1$ Hz, 1H);

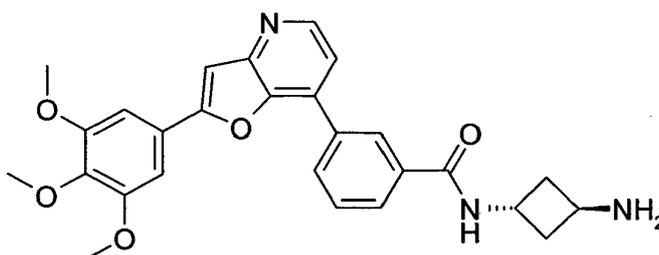
N-(2-amino-2-ciclopropil-etil)-3-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-benzamida ("A23")



HPLC: t_R 2,43 min; CLEM (ESI+) $[M+H]^+$ 488,2 m/z;

15 1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 9,06 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,69 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 8,40 - 8,31 (m, 1H), 8,16 (d, $J = 7,2$ Hz, 4H), 7,95 - 7,85 (m, 2H), 7,79 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,42 (s, 2H), 3,95 (s, 6H), 3,77 (s, 3H), 3,74 - 3,64 (m, 2H), 3,64 - 3,57 (m, 2H), 2,66 - 2,56 (m, 1H), 1,09 - 0,94 (m, 1H), 0,68 - 0,53 (m, 2H), 0,49 (td, $J = 9,6, 4,7$ Hz, 1H), 0,36 (td, $J = 9,4, 4,7$ Hz, 1H);

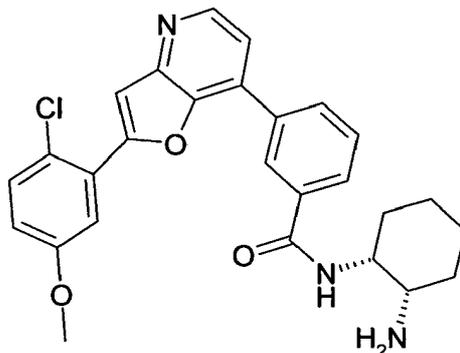
N-(3-amino-ciclobutil)-3-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-benzamida ("A24")



HPLC: t_R 2,02 min; CLEM (ESI+) $[M+H]^+$ 474,2 m/z;

1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 9,01 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,66 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,31 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,19 (s, 3H), 8,08 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,84 (s, 2H), 7,76 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,40 (s, 2H), 4,70 (dd, $J = 14,5, 7,5$ Hz, 1H), 3,93 (s, 7H), 3,81 (d, $J = 5,1$ Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,49 (dd, $J = 6,1, 4,3$ Hz, 4H bajo pico DMSO);

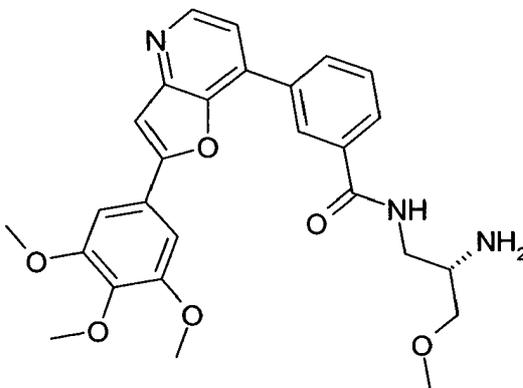
5 N-((1R,2S)-2-amino-ciclohexil)-3-[2-(2-cloro-5-metoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-benzamida ("A25")



HPLC: t_R 2,28 min; CLEM (ESI+) $[M+H]^+$ 476,2 m/z;

10 1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,74 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,70 (t, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,40 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,36 - 8,31 (m, 1H), 8,16 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 8,05 (s, 3H), 7,91 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,76 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 9,0, 6,0$ Hz, 2H), 7,16 (dd, $J = 8,9, 3,1$ Hz, 1H), 4,36 (dd, $J = 7,1, 3,7$ Hz, 1H), 3,88 (d, $J = 3,4$ Hz, 3H), 1,97 - 1,81 (m, 2H), 1,81 - 1,62 (m, 4H), 1,42 (t, $J = 10,5$ Hz, 2H);

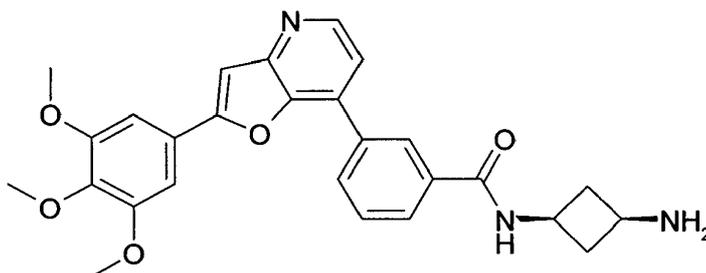
N-((S)-2-amino-3-metoxi-propil)-3-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-benzamida ("A26")



HPLC: t_R 2,05 min; CLEM (ESI+) $[M+H]^+$ 492,2 m/z;

15 1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 9,16 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,74 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 8,44 - 8,35 (m, 1H), 8,32 (s, 3H), 8,22 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,80 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,45 (s, 2H), 3,95 (s, 7H), 3,77 (s, 3H), 3,58 (dd, $J = 12,9, 5,5$ Hz, 6H), 3,34 (s, 3H);

N-(3-amino-ciclobutil)-3-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-benzamida ("A27")



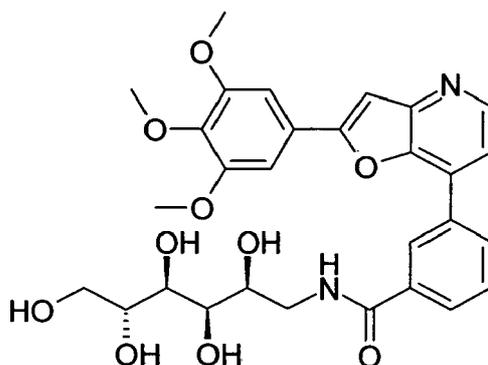
ES 2 606 638 T3

HPLC: t_R 2,02 min; CLEM (ESI+) $[M+H]^+$ 474,2 m/z;

1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 9,03 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,66 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,32 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 8,18 (s, 3H), 8,10 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,88 - 7,81 (m, 2H), 7,76 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,40 (s, 2H), 4,22 - 4,14 (m, 2H), 3,93 (s, 7H), 3,76 (s, 4H), 3,50 (dd, $J = 13,1, 7,4$ Hz, 1H), 2,71 - 2,61 (m, 2H), 2,27 (ddd, $J = 17,9, 8,9, 2,7$ Hz, 2H);

5

N-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxi-hexil)-3-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-benzamida ("A28")

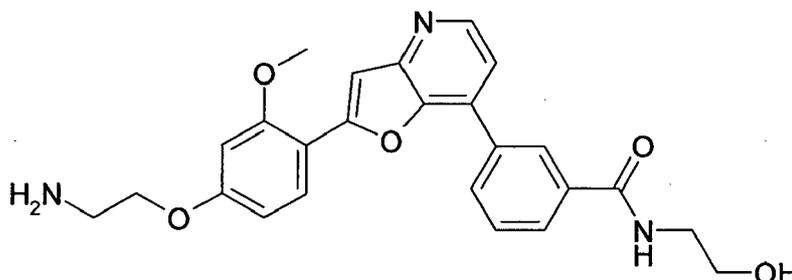


HPLC: t_R 2,40 min; CLEM (ESI+) $[M+H]^+$ 569,2 m/z;

1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,85 (t, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,62 (t, $J = 4,1$ Hz, 1H), 8,58 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,29 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,81 - 7,68 (m, 3H), 7,38 (s, 2H), 3,97 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 3,93 (s, 6H), 3,84 - 3,78 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,67 (dd, $J = 3,9, 1,7$ Hz, 1H), 3,62 - 3,45 (m, 4H), 3,41 (dd, $J = 10,8, 5,3$ Hz, 1H), 3,37 - 3,28 (m, 1H);

10

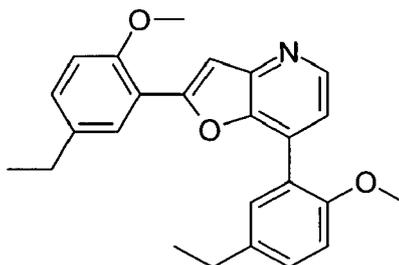
3-[2-[4-(2-amino-etoxi)-2-metoxi-fenil]-furo[3,2-b]piridin-7-il]-N-(2-hidroxi-etil)-benzamida ("A29")



15 HPLC: t_R 1,79 min; CLEM (ESI+) $[M+H]^+$ 448,1 m/z;

1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,78 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,69 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,33 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,15 (s, 3H), 8,10 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,77 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,73 - 7,66 (m, 2H), 7,25 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,30 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,57 (t, $J = 6,1$ Hz, 4H), 3,26 (dd, $J = 10,6, 5,4$ Hz, 3H);

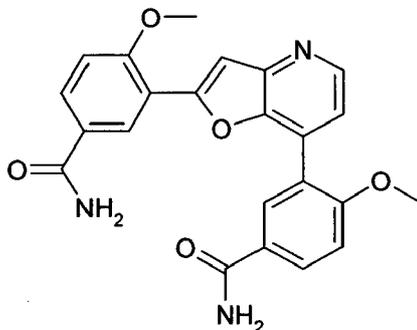
20 2,7-bis-(5-etil-2-metoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridina ("A30")



HPLC: t_R 2,88 min; CLEM (ESI+) $[M+H]^+$ 388,1 m/z;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,51 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,56 - 7,45 (m, 2H), 7,41 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 15,8, 8,5 Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 2,66 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 2,60 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 1,26 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 1,17 (t, J = 7,6 Hz, 3H);

3-[2-(5-carbamoil-2-metoxi-fenil)furo[3,2-b]piridin-7-il]-4-metoxi-benzamida ("A31")

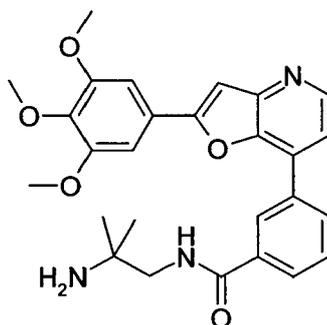


5

HPLC: t_R 2,37 min; CLEM (ESI+) [M+H⁺] 418,1 m/z;

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,57 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,15 - 8,03 (m, 2H), 8,00 - 7,87 (m, 3H), 7,56 (s, 1H), 7,40 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 18,6 Hz, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,90 (s, 3H);

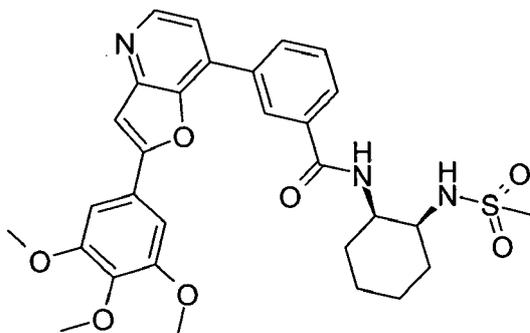
10 N-(2-amino-2-metil-propil)-3-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-benzamida ("A32")



HPLC: t_R 0,42 min; CLEM (ESI+) [M+H⁺] 476,2 m/z;

15 ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,87 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 8,78 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,81 - 7,73 (m, 5H), 7,70 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,36 (s, 2H), 3,92 (s, 7H), 3,75 (s, 4H), 3,47 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 1,28 (s, 6H);

N-((1R,2S)-2-metansulfonilamino-ciclohexil)-3-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-benzamida ("A33")

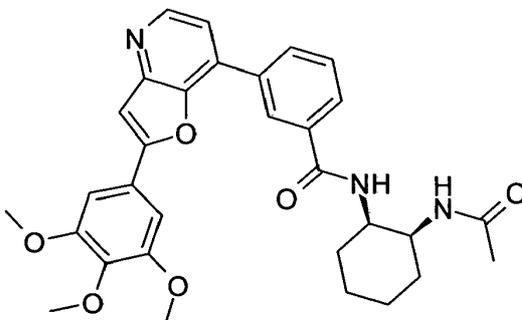


HPLC: t_R 2,61 min; CLEM (ESI+) [M+H⁺] 580,2 m/z;

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,82 (s, 1H), 8,67 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,08 (dd, J =

7,0, 5,9 Hz, 2H), 7,90 - 7,80 (m, 2H), 7,76 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,40 (s, 2H), 6,96 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,09 - 4,03 (m, 1H), 3,94 (s, 6H), 3,76 (s, 3H), 3,70 (s, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,31 (s, 2H), 1,82 (dd, J = 10,4, 4,8 Hz, 1H), 1,75 - 1,54 (m, 5H), 1,49 - 1,27 (m, 2H);

N-((1R,2S)-2-acetilamino-ciclohexil)-3-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-benzamida ("A34")



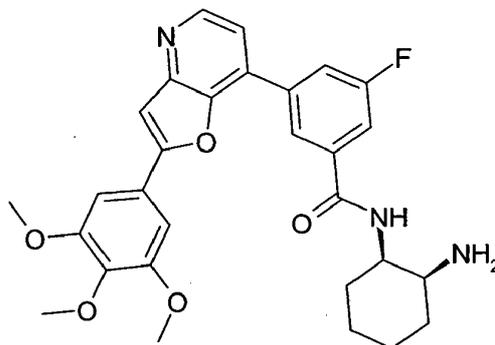
5

HPLC: t_R 2,56 min; CLEM (ESI+) $[M+H]^+$ 544,3 m/z;

1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,78 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,37 - 8,27 (m, 1H), 8,22 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,79 - 7,72 (m, 2H), 7,65 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (s, 2H), 4,21 - 4,06 (m, 2H), 3,98 (d, J = 4,5 Hz, 6H), 3,81 (s, 3H), 1,97 (s, 1H), 1,90 (s, 3H), 1,69 (dddd, J = 35,1, 23,0, 13,1, 8,6 Hz, 6H), 1,45 (t, J = 12,1 Hz, 2H);

10

N-((1R,2S)-2-amino-ciclohexil)-3-fluoro-5-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-benzamida ("A35")

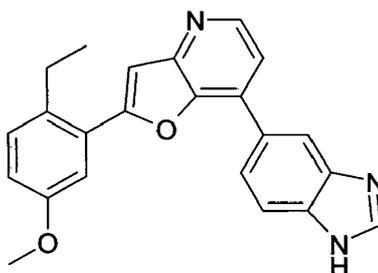


HPLC: t_R 2,53 min; CLEM (ESI+) $[M+H]^+$ 520,3 m/z;

1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,74 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,26 - 8,18 (m, 1H), 8,09 (dd, J = 9,4, 1,4 Hz, 1H), 7,94 (s, 3H), 7,85 - 7,76 (m, 2H), 7,39 (s, 2H), 4,36 (dd, J = 7,0, 3,6 Hz, 3H), 3,94 (s, 6H), 3,76 (s, 3H), 3,49 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 1,96 - 1,85 (m, 1H), 1,85 - 1,61 (m, 5H), 1,51 - 1,33 (m, 2H);

15

7-(1H-benzoimidazol-5-il)-2-(2-etil-5-metoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridina ("A36")



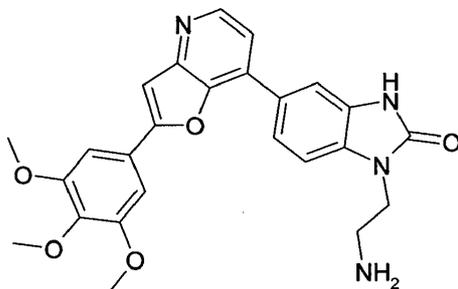
HPLC: t_R 2,08 min; CLEM (ESI+) $[M+H]^+$ 370,2 m/z;

1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 9,78 (s, 1H), 8,99 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,37 (dd, J = 8,7, 1,6 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,25 - 8,13 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,45 (dd, J = 20,5, 5,7 Hz, 2H), 7,18 (dd, J

20

= 8,6, 2,8 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,92 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,22 (t, J = 7,5 Hz, 3H);

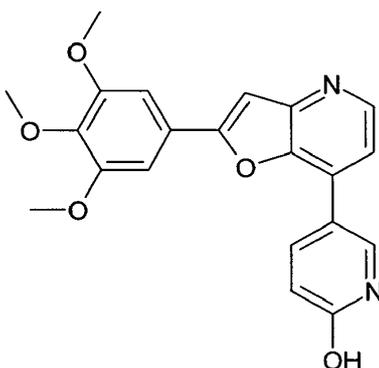
1-(2-amino-etil)-5-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona ("A37")



HPLC: t_R 2,41 min; CLEM (ESI+) $[M+H^+]$ 461,2 m/z;

- 5 1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 11,34 (s, 1H), 8,61 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,03 (s, 3H), 7,91 - 7,87 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,77 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,36 (s, 2H), 4,15 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,94 (s, 6H), 3,76 (s, 4H), 3,18 (d, J = 5,8 Hz, 2H);

5-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-piridin-2-ol ("A38")



- 10 HPLC: t_R 2,43 min; CLEM (ESI+) $[M+H^+]$ 379,1 m/z;

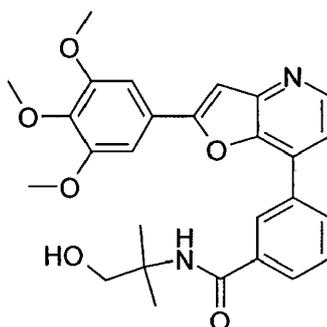
1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,48 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 9,7, 2,8 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,56 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,30 (s, 2H), 6,58 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 3,93 (s, 6H), 3,75 (s, 3H).

4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-piridin-2-ol ("A39")

HPLC: t_R 2,44 min; CLEM (ESI+) $[M+H^+]$ 379,1 m/z;

- 15 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,58 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,60 (dd, J = 5,8, 3,9 Hz, 2H), 7,29 (s, 2H), 7,06 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 3,91 (s, 6H), 3,75 (s, 3H);

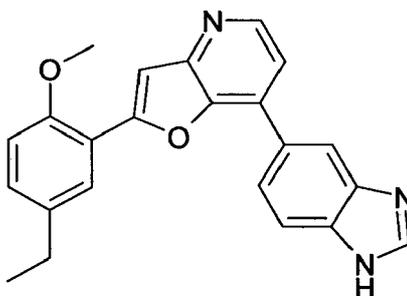
N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-3-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-benzamida ("A40")



HPLC: t_R 2,57 min; CLEM (ESI+) $[M+H]^+$ 477,1 m/z;

1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,82 (t, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,62 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,28 - 8,22 (m, 1H), 8,01 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,81 - 7,74 (m, 2H), 7,71 (dd, $J = 13,7, 5,9$ Hz, 2H), 7,39 (s, 2H), 3,94 (s, 8H), 3,75 (s, 4H), 3,55 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 1,35 (s, 6H);

5 7-(1H-benzoimidazol-5-il)-2-(5-etil-2-metoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridina ("A41")



HPLC: t_R 2,15 min; CLEM (ESI+) $[M+H]^+$ 370,1 m/z;

10 1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 9,58 (s, 1H), 8,73 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,64 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 8,30 (dd, $J = 8,7, 1,6$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,40 (dd, $J = 8,5, 2,2$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,03 (s, 4H), 2,71 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,23 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H);

N-((1R,2S)-2-amino-ciclohexil)-3-[2-(2-etil-5-metoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-benzamida ("A42")

HPLC: t_R 2,27 min; CLEM (ESI+) $[M+H]^+$ 470,1 m/z;

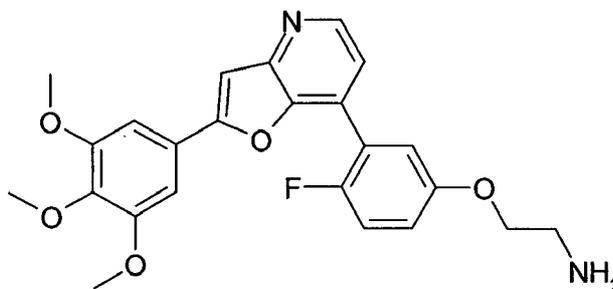
15 1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,74 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,38 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,27 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,15 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 8,02 (s, 3H), 7,89 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,74 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,37 (dd, $J = 14,4, 5,6$ Hz, 2H), 7,08 (dd, $J = 8,5, 2,8$ Hz, 1H), 4,35 (dd, $J = 7,0, 3,7$ Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,88 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,86 (ddd, $J = 26,4, 13,2, 5,6$ Hz, 2H), 1,79 - 1,59 (m, 4H), 1,41 (s, 2H), 1,16 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H);

N-((1R,2S)-2-amino-ciclohexil)-3-[2-(5-etil-2-metoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-benzamida ("A43")

HPLC: t_R 2,34 min; CLEM (ESI+) $[M+H]^+$ 470,1 m/z;

20 1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,79 (s, 1H), 8,73 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,45 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 8,36 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,23 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,09 (s, 3H), 7,97 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,80 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,39 (dd, $J = 8,5, 2,2$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,37 (dd, $J = 7,0, 3,7$ Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,68 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,97 - 1,79 (m, 2H), 1,73 (ddd, $J = 35,1, 9,2, 3,5$ Hz, 4H), 1,46 - 1,35 (m, 2H), 1,23 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H);

2-{4-fluoro-3-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-fenoxi}-etilamina ("A44")

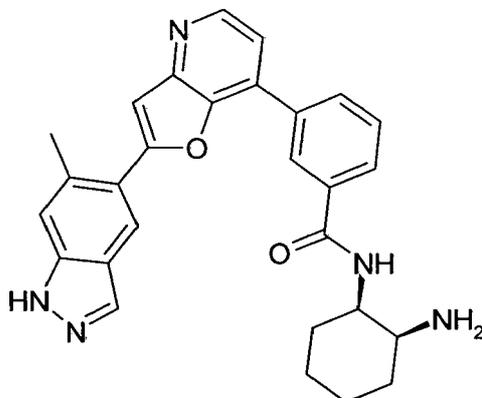


25

HPLC: t_R 2,48 min; CLEM (ESI+) $[M+H]^+$ 493,1 m/z;

1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,60 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,95 (s, 3H), 7,77 (s, 1H), 7,49 - 7,42 (m, 3H), 7,29 - 7,15 (m, 3H), 4,26 (t, $J = 5,1$ Hz, 3H), 3,87 (s, 6H), 3,73 (s, 3H), 3,25 (dd, $J = 10,5, 5,4$ Hz, 2H);

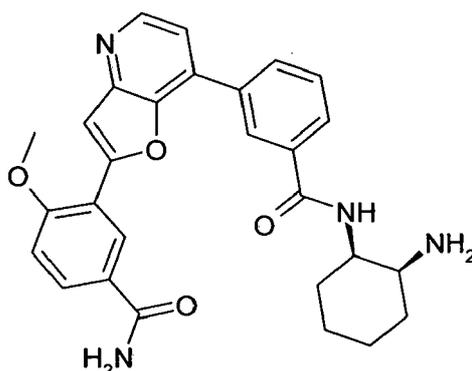
N-((1R,2S)-2-amino-ciclohexil)-3-[2-(6-metil-1H-indazol-5-il)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-benzamida ("A45")



HPLC: t_R 2,41 min; CLEM (ESI+) $[M+H]^+$ 466,2 m/z;

5 1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,67 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,30 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 8,16 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,91 (s, 3H), 7,79 - 7,69 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,39 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 2,71 (s, 3H), 1,88 - 1,77 (m, 2H), 1,69 (ddd, J = 23,3, 16,9, 9,4 Hz, 4H), 1,40 (s, 2H);

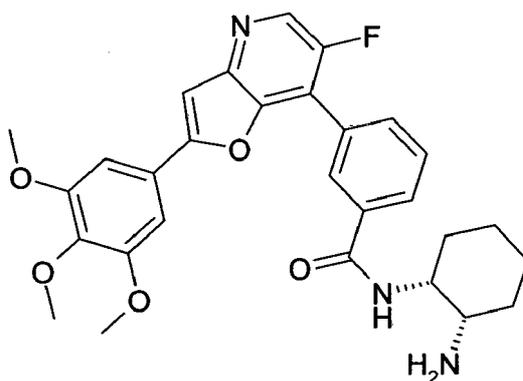
3-{7-[3-((1R,2S)-2-amino-ciclohexilcarbamoil)-fenil]-furo[3,2-b]piridin-2-il]-4-metoxi-benzamida ("A46")



HPLC: t_R 2,39 min; CLEM (ESI+) $[M+H]^+$ 485,2 m/z;

10 1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,71 - 8,63 (m, 2H), 8,50 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,33 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 8,14 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 2H), 7,91 (s, 3H), 7,83 - 7,73 (m, 2H), 7,66 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,43 - 4,33 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,53 - 3,46 (m, 2H), 1,92 - 1,79 (m, 2H), 1,79 - 1,58 (m, 4H), 1,42 (d, J = 7,0 Hz, 2H);

N-((1R,2S)-2-amino-ciclohexil)-3-[6-fluoro-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-benzamida ("A47")

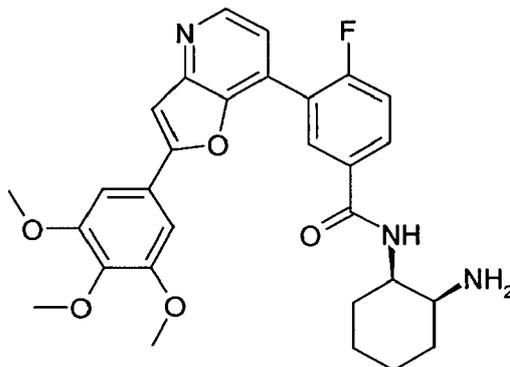


ES 2 606 638 T3

HPLC: t_R 2,48 min; CLEM (ESI+) $[M+H]^+$ 520,2 m/z;

1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,70 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,34 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,24 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 8,11 - 7,99 (m, 4H), 7,79 (s, 1H), 7,75 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,25 (s, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,73 (s, 3H), 3,47 (ddd, $J = 9,6, 6,1, 3,4$ Hz, 2H), 1,95 - 1,78 (m, 2H), 1,78 - 1,59 (m, 4H), 1,42 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H);

5 N-((1R,2S)-2-amino-ciclohexil)-4-fluoro-3-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-benzamida ("A48")



HPLC: t_R 2,47 min; CLEM (ESI+) $[M+H]^+$ 520,2 m/z;

1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,65 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,51 (dd, $J = 7,1, 2,0$ Hz, 1H), 8,28 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,24 - 8,17 (m, 1H), 7,90 (s, 3H), 7,80 (s, 1H), 7,66 - 7,54 (m, 2H), 7,27 (s, 2H), 4,34 (s, 1H), 3,88 (s, 6H), 3,73 (s, 3H), 3,60 (dd, $J = 12,3, 5,0$ Hz, 1H), 1,91 - 1,56 (m, 6H), 1,41 (s, 2H);

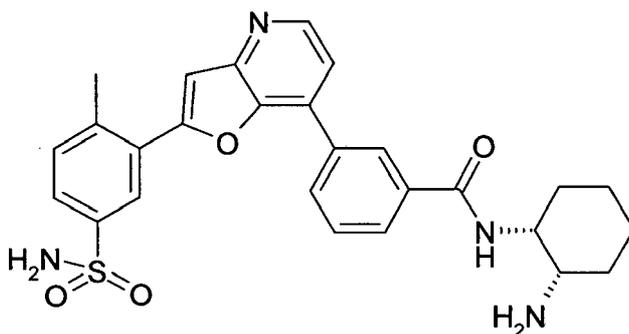
10

N-((1R,2S)-2-amino-ciclohexil)-3-[2-(2-etil-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-benzamida ("A49")

HPLC: t_R 2,22 min; CLEM (ESI+) $[M+H]^+$ 440,1 m/z; 1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,78 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,44 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,30 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 8,08 (s, 2H), 7,99 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,89 (dd, $J = 7,7, 1,0$ Hz, 1H), 7,76 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,54 - 7,36 (m, 3H), 4,36 (dd, $J = 7,1, 3,7$ Hz, 1H), 2,95 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,88 (ddd, $J = 26,6, 12,4, 4,7$ Hz, 2H), 1,79 - 1,59 (m, 4H), 1,42 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H), 1,21 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H);

15

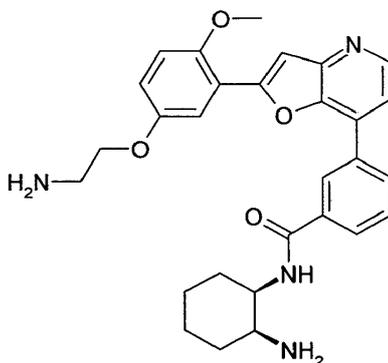
N-((1R,2S)-2-amino-ciclohexil)-3-[2-(2-metil-5-sulfamoil-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-benzamida ("A50")



HPLC: t_R 1,96 min; CLEM (ESI+) $[M+H]^+$ 505,2 m/z;

20 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,71 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,39 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,30 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 8,15 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,99 (s, 3H), 7,85 (dd, $J = 5,5, 3,6$ Hz, 2H), 7,73 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 10,0$ Hz, 2H), 7,45 (s, 2H), 4,35 (s, 1H), 2,69 (s, 3H), 1,86 (s, 2H), 1,80 - 1,60 (m, 4H), 1,41 (s, 2H);

N-((1R,2S)-2-amino-ciclohexil)-3-{2-[5-(2-amino-etoxi)-2-metoxi-fenil]-furo[3,2-b]piridin-7-il}-benzamida ("A51")



HPLC: t_R 2,52 min; CLEM (ESI+) $[M+H]^+$ 501,3 m/z;

5 1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,74 (s, 1H), 8,68 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 7,5 Hz, 4H), 8,14 (s, 3H), 7,88 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,78 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,66 - 7,58 (m, 2H), 7,25 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,30 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,50 (s, 1H), 3,25 (dd, J = 10,4, 5,3 Hz, 2H), 1,90 (ddd, J = 25,7, 13,7, 6,3 Hz, 2H), 1,79 - 1,60 (m, 4H), 1,43 (d, J = 5,9 Hz, 2H);

N-((1R,2S)-2-amino-ciclohexil)-3-{2-[4-(2-amino-etoxi)-2-metil-fenil]-furo[3,2-b]piridin-7-il}-benzamida ("A52")

10 HPLC: t_R 2,51 min; CLEM (ESI+) $[M+H]^+$ 485,3 m/z;

15 1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,68 - 8,61 (m, 2H), 8,41 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,20 - 8,11 (m, 4H), 8,07 (s, 3H), 7,90 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,74 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,05 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 4,36 (dd, J = 6,9, 3,5 Hz, 1H), 4,28 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,48 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 3,25 (dd, J = 10,6, 5,4 Hz, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,96 - 1,80 (m, 2H), 1,80 - 1,60 (m, 4H), 1,43 (d, J = 7,0 Hz, 2H);

7-piperazin-1-il-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridina ("A53")

HPLC: t_R 1,74 min; CLEM (ESI+) $[M+H]^+$ 370,2 m/z;

1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 9,64 (s, 2H), 8,35 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,39 - 7,27 (m, 2H), 7,15 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,26 (s, 3H), 3,92 (s, 6H), 3,75 (s, 3H), 3,38 (s, 4H);

20 3-[7-(6-fluoro-4-metil-piridin-3-il)-furo[3,2-b]piridin-2-il]-4-metoxi-benzamida ("A54")

HPLC: t_R 2,52 min; CLEM (ESI+) $[M+H]^+$ 378,1 m/z;

1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,63 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,30 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,40 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,29 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,07 (s, 4H), 2,36 (s, 3H);

25 N-(2-amino-etil)-3-fluoro-5-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-benzamida ("A55")

HPLC: t_R 2,40 min; CLEM (ESI+) $[M+H]^+$ 466,2 m/z;

1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 9,02 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,77 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 8,00 - 7,94 (m, 4H), 7,86 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,40 (s, 2H), 3,94 (s, 6H), 3,75 (s, 3H), 3,60 - 3,52 (m, 2H), 3,04 (dd, J = 11,8, 5,9 Hz, 2H);

30 N-(2-amino-etil)-3-metil-5-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-benzamida ("A56")

HPLC: t_R 2,43 min; CLEM (ESI+) $[M+H]^+$ 462,2 m/z;

1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,89 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,69 - 8,59 (m, 2H), 8,23 (s, 1H), 8,01 - 7,91 (m, 4H),

ES 2 606 638 T3

7,86 - 7,79 (m, 2H), 7,40 (s, 2H), 3,94 (s, 6H), 3,75 (s, 3H), 3,57 (t, J = 6,0 Hz, 3H), 3,02 (dd, J = 11,9, 6,0 Hz, 2H), 2,53 (s, 3H);

N-(3-amino-propil)-3-metil-5-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-benzamida ("A57")

HPLC: t_R 2,44 min; CLEM (ESI+) [M+H⁺] 476,2 m/z;

- 5 ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,81 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,65 - 8,56 (m, 2H), 8,20 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,78 (d, J = 10,8 Hz, 5H), 7,39 (s, 2H), 3,94 (s, 6H), 3,75 (s, 2H), 3,40 - 3,33 (m, 2H), 2,87 (dd, J = 15,2, 6,7 Hz, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,91 - 1,77 (m, 2H);

N-(3-amino-propil)-4-metoxi-3-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-benzamida ("A58")

HPLC: t_R 2,4 min; CLEM (ESI+) [M+H⁺] 492,2 m/z;

- 10 ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,67 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 9,4 Hz, 4H), 7,54 (td, J = 6,2, 2,3 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,26 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,87 (s, 7H), 3,73 (s, 4H), 3,34 (dd, J = 12,6, 6,5 Hz, 2H), 2,84 (dd, J = 14,2, 6,3 Hz, 2H), 1,85 - 1,74 (m, 2H);

6-(1 H-pirazol-4-il)-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridina ("A59")

- 15 HPLC: t_R 2,11 min; CLEM (ESI+) [M+H⁺] 352,1 m/z;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,83 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,29 (dd, J = 1,6, 0,9 Hz, 1H), 8,23 (s, 2H), 7,65 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,26 (s, 2H), 3,91 (s, 6H), 3,74 (s, 3H);

N-((1R,2S)-2-amino-ciclohexil)-3-(2-benzo[1,3]dioxol-4-il)-furo[3,2-b]piridin-7-il)-benzamida ("A60")

HPLC: t_R 2,13 min; CLEM (ESI+) [M+H⁺] 456,1 m/z;

- 20 ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,72 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 8,39 (dd, J = 18,4, 7,7 Hz, 2H), 8,16 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,03 (s, 3H), 7,93 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,78 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,55 - 7,47 (m, 2H), 7,16 - 6,99 (m, 2H), 6,29 (d, J = 1,7 Hz, 2H), 4,39 (dd, J = 7,0, 3,6 Hz, 1H), 1,92 - 1,81 (m, 2H), 1,72 (ddd, J = 13,8, 6,9, 3,6 Hz, 4H), 1,43 (dd, J = 13,4, 7,2 Hz, 2H);

N-(3-amino-propil)-3-fluoro-5-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-benzamida ("A61")

- 25 HPLC: t_R 2,40 min; CLEM (ESI+) [M+H⁺] 480,2 m/z;

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,91 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,63 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,82 - 7,78 (m, 2H), 7,74 (s, 2H), 7,39 (s, 2H), 3,94 (s, 7H), 3,73 (d, J = 16,4 Hz, 5H), 3,38 (dd, J = 12,6, 6,6 Hz, 3H), 2,88 (dd, J = 14,5, 6,1 Hz, 2H), 1,90 - 1,77 (m, 2H);

3-[7-(2,6-dimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-2-il]-4-metoxi-benzamida ("A62")

- 30 HPLC: t_R 2,41 min; CLEM (ESI+) [M+H⁺] 405,1 m/z;

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,47 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,48 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,71 (d, J = 9,4 Hz, 6H);

3-[7-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-furo[3,2-b]piridin-2-il]-4-metoxi-benzamida ("A63")

- 35 HPLC: t_R 2,32 min; CLEM (ESI+) [M+H⁺] 363,1 m/z;

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,68 (s, 1H), 8,61 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,39 - 8,34 (m, 1H), 8,21 - 8,09 (m, 1H), 8,01 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 7,62 - 7,50 (m, 2H), 7,32 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,28 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 4,09 (s, 3H), 1,50 (t, J = 7,3 Hz, 3H);

N-((1R,2S)-2-amino-ciclopropil)-3-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-benzamida ("A64")

HPLC: t_R 2,36 min; CLEM (ESI+) $[M+H]^+$ 460,1 m/z;

1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,81 (s, 1H), 8,76 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 8,63 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,35 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,11 - 8,00 (m, 4H), 7,80 - 7,74 (m, 2H), 7,72 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,94 (s, 7H), 3,75 (s, 3H), 3,04 (ddd, $J = 8,4, 5,7, 2,7$ Hz, 1H), 2,81 (s, 1H), 1,31 (q, $J = 7,9$ Hz, 1H), 1,02 (dd, $J = 12,2, 5,2$ Hz, 1H);

5 Dimetil-[4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-fenil]-amina ("A65")

CLEM (ESI+) $[M+H]^+$ 405,2 m/z;

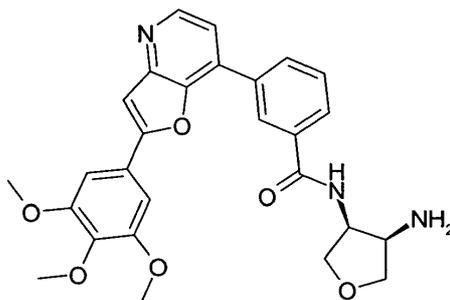
1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,44 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,31 (s, 2H), 6,93 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 3,93 (s, 6H), 3,75 (s, 3H), 3,02 (s, 6H);

Ácido 3-[7-(2,6-dimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-2-il]-4-metoxi-benzoico ("A66")

10 HPLC: t_R 2,48 min; CLEM (ESI+) $[M+H]^+$ 406,1 m/z;

1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 12,82 (s, 1H), 8,51 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,36 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,01 (dd, $J = 8,7, 2,2$ Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,50 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 4,11 (d, $J = 3,8$ Hz, 3H), 3,73 (s, 6H), 2,50 (dt, $J = 3,5, 1,7$ Hz, 6H);

N-((3S,4R)-4-amino-tetrahidro-furan-3-il)-3-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-benzamida ("A67")

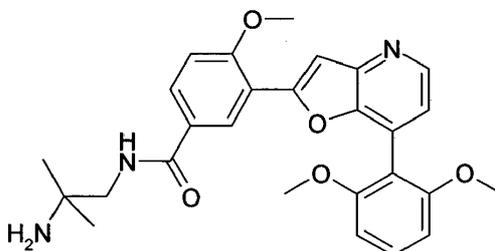


15

HPLC: t_R 2,37 min; CLEM (ESI+) $[M+H]^+$ 490,2 m/z;

1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,92 (s, 1H), 8,87 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 8,67 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,39 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 8,32 (d, $J = 3,5$ Hz, 3H), 8,22 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,78 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,41 (s, 2H), 4,84 (p, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,11 - 4,01 (m, 3H), 3,94 (s, 7H), 3,93 - 3,86 (m, 4H);

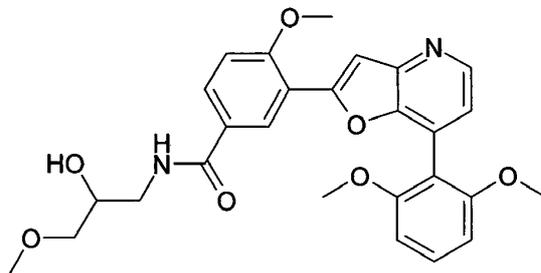
20 N-(2-amino-2-metil-propil)-3-[7-(2,6-dimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-2-il]-4-metoxi-benzamida ("A68")



HPLC: t_R 2,36 min; CLEM (ESI+) $[M+H]^+$ 476,2 m/z; 1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,78 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,58 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,37 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,90 (s, 3H), 7,59 (s, 1H), 7,52 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,34 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 4,10 (s, 4H), 3,74 (s, 9H), 3,42 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 1,25 (s, 6H);

25

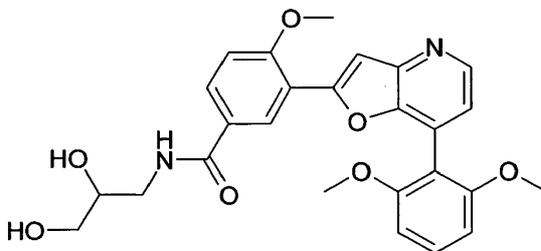
3-[7-(2,6-dimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-2-il]-N-(2-hidroxi-3-metoxipropil)-4-metoxi-benzamida ("A69")



HPLC: t_R 2,4 min; CLEM (ESI+) $[M+H]^+$ 493,2 m/z;

5 1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,57 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,40 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,75 (s, 11H), 3,35 (dt, J = 13,1, 5,7 Hz, 2H), 3,29 (dd, J = 8,4, 3,6 Hz, 2H), 3,25 (d, J = 4,1 Hz, 3H), 3,19 - 3,12 (m, 1H);

N-(2,3-dihidroxi-propil)-3-[7-(2,6-dimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-2-il]-4-metoxi-benzamida ("A70")



10 HPLC: t_R 2,37 min; CLEM (ESI+) $[M+H]^+$ 479,2 m/z;

1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,58 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,39 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,04 - 7,95 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,55 - 7,48 (m, 1H), 7,42 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,09 (s, 4H), 3,75 (s, 9H), 3,65 - 3,58 (m, 6H), 3,42 - 3,30 (m, 4H), 3,21 - 3,14 (m, 1H);

N-(2-amino-etil)-3-[7-(2,6-dimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-2-il]-4-metoxi-benzamida ("A71")

15 HPLC: t_R 2,35 min; CLEM (ESI+) $[M+H]^+$ 448,2 m/z;

1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,70 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,55 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 7,89 (s, 3H), 7,56 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 8,6, 5,1 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,09 (s, 4H), 3,73 (d, J = 11,6 Hz, 8H), 3,50 (dd, J = 11,9, 6,0 Hz, 6H), 3,00 - 2,92 (m, 2H);

20 4-metoxi-3-[7-(1H-pirazol-3-il)-furo[3,2-b]piridin-2-il]-benzamida ("A72")

HPLC: t_R 1,85 min; CLEM (ESI+) $[M+H]^+$ 335,1 m/z;

1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,60 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 8,7, 2,2 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,33 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,26 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,10 (s, 3H);

25 4-{7-[3-((1R,2S)-2-amino-ciclohexilcarbamoil)-fenil]-furo[3,2-b]piridin-2-il]-3-fluoro-benzamida ("A73")

HPLC: t_R 1,94 min; CLEM (ESI+) $[M+H]^+$ 473,1 m/z;

30 1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,76 - 8,68 (m, 2H), 8,42 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,23 - 8,18 (m, 2H), 8,15 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,07 (s, 2H), 7,96 - 7,89 (m, 3H), 7,77 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,69 - 7,63 (m, 2H), 4,39 (dd, J = 7,0, 3,7 Hz, 1H), 3,49 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 1,98 - 1,80 (m, 2H), 1,80 - 1,61 (m, 4H), 1,43 (d, J = 6,8 Hz, 2H);

3-[7-(2,6-dimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-2-il]-4-isopropil-benzamida ("A74")

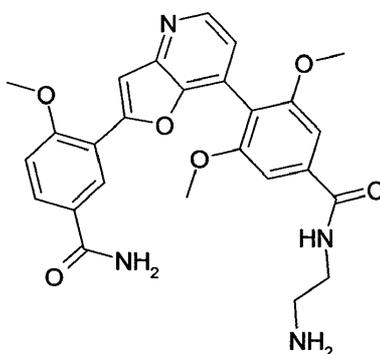
HPLC: t_R 2,36 min; CLEM (ESI+) $[M+H^+]$ 417,2 m/z;

1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,52 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,06 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,99 (s, 1 H), 7,93 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,22 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,70 (s, 7H), 3,38 (dd, J = 13,7, 6,8 Hz, 2H), 1,17 (d, J = 6,8 Hz, 6H);

1-(2-amino-ciclohexil)-3-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-urea ("A75")

1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,25 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,35 (s, 2H), 7,05 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 3,94 (s, 6H), 3,76 (s, 4H), 2,99 (dd, J = 6,2, 3,4 Hz, 1H), 1,59 (dd, J = 19,4, 10,2 Hz, 6H), 1,43 - 1,27 (m, 2H);

10 N-(2-amino-etil)-4-[2-(5-carbamoil-2-metoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-3,5-dimetoxi-benzamida ("A76")



HPLC: t_R 1,81 min; CLEM (ESI+) $[M+H^+]$ 491,2 m/z; 1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,98 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,12 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 8,05 (s, 3H), 7,95 (t, J = 16,9 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,43 (s, 2H), 7,31 - 7,18 (m, 3H), 4,08 (s, 3H), 3,80 (d, J = 6,0 Hz, 7H), 3,64 - 3,54 (m, 3H), 3,06 (dd, J = 11,5, 5,7 Hz, 2H);

4-metoxi-3-[7-(2-metoxi-5-sulfamoil-fenil)-furo[3,2-b]piridin-2-il]-benzamida ("A77")

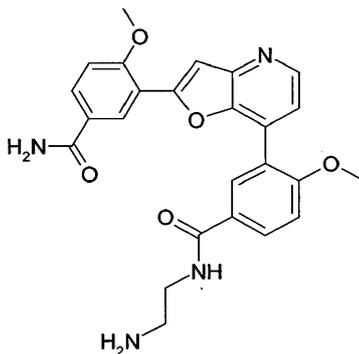
HPLC: t_R 1,94 min; CLEM (ESI+) $[M+H^+]$ 454,1 m/z; 1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,61 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,02 - 7,84 (m, 3H), 7,59 (s, 1H), 7,46 (dd, J = 9,2, 7,0 Hz, 2H), 7,37 - 7,18 (m, 4H), 4,09 (s, 3H), 3,93 (s, 3H);

20 3-[7-(2,6-dimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-2-il]-4-metoxi-bencenosulfonamida ("A78")

HPLC: t_R 2,14 min; CLEM (ESI+) $[M+H^+]$ 441,1 m/z;

1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,60 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,53 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,48 - 7,39 (m, 2H), 7,32 (s, 2H), 6,91 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,75 (s, 6H);

25 3-[7-[5-(2-aminoetilcarbamoil)-2-metoxi-fenil]furo[3,2-b]piridin-2-il]-4-metoxi-benzamida ("A79")

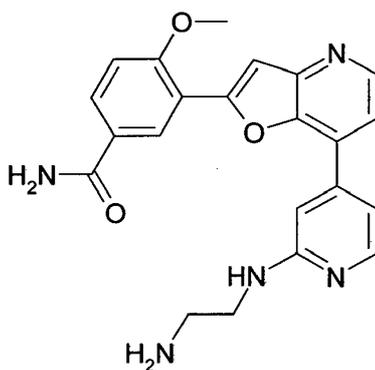


HPLC: t_R 2,32 min; CLEM (ESI+) $[M+H]^+$ 461,2 m/z;

1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,70 (s, 1H), 8,64 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,41 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,13 (dd, $J = 8,7, 2,0$ Hz, 1H), 8,04 - 7,95 (m, 2H), 7,90 (s, 3H), 7,59 (d, $J = 12,9$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,29 (dd, $J = 20,6, 14,1$ Hz, 2H), 4,10 - 4,05 (s 3H), 3,93 - 3,89 (s, 3H), 3,56 - 3,47 (m, 2H), 2,99 (dt, $J = 11,8, 5,9$ Hz, 2H);

5

3-{7-[2-(2-amino-etilamino)-piridin-4-il]-furo[3,2-b]piridin-2-il]-4-metoxi-benzamida ("A80")

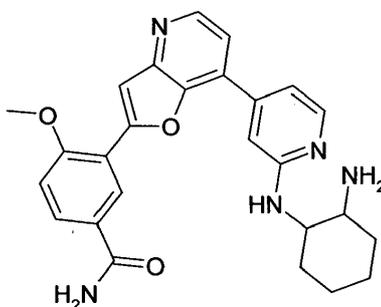


HPLC: t_R 1,72 min; CLEM (ESI+) $[M+H]^+$ 404,2 m/z;

1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,61 (dd, $J = 5,0, 2,8$ Hz, 1H), 8,51 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,20 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 8,01 (dd, $J = 8,7, 2,3$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,16 (dd, $J = 5,4, 1,5$ Hz, 1H), 7,02 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,49 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H), 2,96 (t, $J = 6,2$ Hz, 3H);

10

3-{7-[2-(2-amino-ciclohexilamino)-piridin-4-il]-furo[3,2-b]piridin-2-il]-4-metoxi-benzamida ("A81")



15 HPLC: t_R 1,87 min; CLEM (ESI+) $[M+H]^+$ 459,2 m/z;

1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,61 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,58 - 8,51 (m, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,22 - 8,12 (m, 2H), 8,03 - 7,94 (m, 1H), 7,65 - 7,59 (m, 1H), 7,55 (dt, $J = 8,1, 4,0$ Hz, 1H), 7,47 - 7,40 (m, 1H), 7,37 (d, $J = 14,7$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 7,09 (dd, $J = 17,6, 5,4$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,28 - 4,15 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,81 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 3,30 (dd, $J = 8,8, 5,2$ Hz, 1H), 2,90 - 2,82 (m, 1H), 2,07 (t, $J = 15,7$ Hz, 1H), 2,01 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H), 1,80 - 1,53 (m, 4H), 1,29 (ddt, $J = 32,2, 23,2, 14,0$ Hz, 3H);

20

4-metoxi-3-[7-(1H-pirazol-3-il)-furo[3,2-b]piridin-2-il]-bencenosulfonamida ("A82")

HPLC: t_R 1,84 min; CLEM (ESI+) $[M+H]^+$ 371,1 m/z;

1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,57 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,53 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,08 - 8,01 (m, 1H), 7,94 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,46 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,21 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,14 (s, 3H);

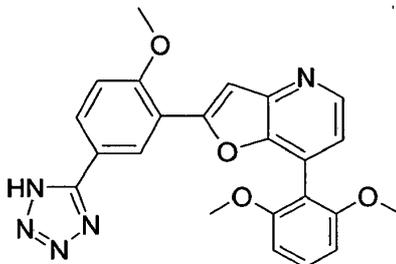
25

7-(1H-pirrol-3-il)-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridina ("A83")

HPLC: t_R 2,43 min; CLEM (ESI+) $[M+H]^+$ 351,1 m/z;

1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 11,43 - 11,34 (m, 1H), 8,37 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,82 (dt, $J = 3,3, 1,7$ Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,50 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,34 (s, 2H), 7,00 (dd, $J = 4,6, 2,6$ Hz, 1H), 6,89 (dd, $J = 4,2, 2,5$ Hz, 1H), 3,95 (s, 7H), 3,76 (s, 3H);

5 7-(2,6-dimetoxi-fenil)-2-[2-metoxi-5-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-furo[3,2-b]piridina ("A84")

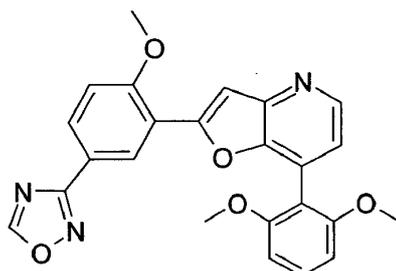


HPLC: t_R 2,24 min; CLEM (ESI+) $[M+H]^+$ 430,2 m/z;

1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,50 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,48 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,07 (dt, $J = 8,7, 4,2$ Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,55 - 7,42 (m, 2H), 7,26 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 4,12 (d, $J = 5,0$ Hz, 3H), 3,74 (s, 7H);

10

7-(2,6-dimetoxi-fenil)-2-(2-metoxi-5-[1,2,4]oxadiazol-3-il-fenil)-furo[3,2-b]piridina ("A85")



HPLC: t_R 2,50 min; CLEM (ESI+) $[M+H]^+$ 430,1 m/z;

1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 9,66 (s, 1H), 8,50 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,45 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,10 (dd, $J = 8,7, 2,2$ Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,51 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,73 (d, $J = 10,7$ Hz, 6H);

15

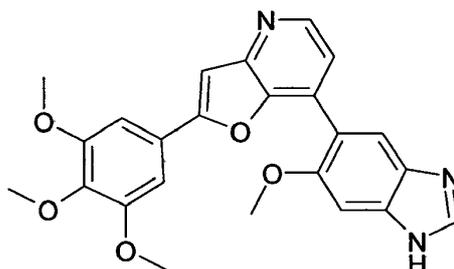
7-azido-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridina ("A86")

HPLC: t_R min; CLEM (ESI+) $[M+H]^+$ 327,2 m/z;

1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,41 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,25 (s, 2H), 7,12 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 3,91 (d, $J = 10,5$ Hz, 6H), 3,75 (d, $J = 4,1$ Hz, 3H);

20

7-(6-metoxi-1H-benzimidazol-5-il)-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridina ("A87")



HPLC: t_R 1,97 min; CLEM (ESI+) $[M+H]^+$ 432,1 m/z;

1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,51 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,68 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,43 - 7,30 (m, 2H), 7,20 (s, 2H), 3,93 - 3,87 (m, 3H), 3,85 (s, 6H), 3,74 - 3,66 (m, 3H);

4-metoxi-3-[7-(1H-pirazol-3-il)-furo[3,2-b]piridin-2-il]-benzonitrilo ("A88")

5 HPLC: t_R 2,09 min; CLEM (ESI+) $[M+H]^+$ 317 m/z;

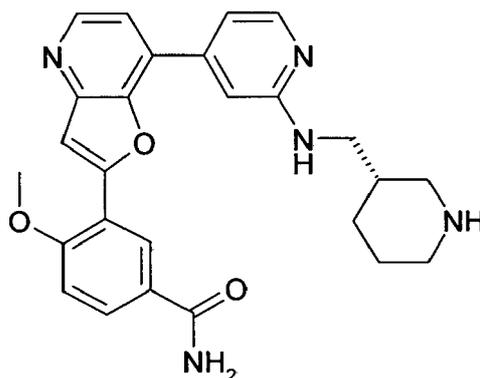
1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,56 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,88 - 7,77 (m, 1H), 7,70 - 7,61 (m, 1H), 7,46 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,32 - 7,24 (m, 1H), 4,14 (s, 3H);

4-metoxi-3-[7-(6-metoxi-3H-benzoimidazol-5-il)-furo[3,2-b]piridin-2-il]-benzamida ("A89")

10 HPLC: t_R 2,41 min; CLEM (ESI+) $[M+H]^+$ 415 m/z;

1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 9,35 - 9,25 (m, 1H), 8,60 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,02 - 7,91 (m, 3H), 7,60 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,45 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,92 (s, 3H);

4-metoxi-3-(7-{2-[(S)-1-piperidin-3-ilmetil]-amino}-piridin-4-il)-furo[3,2-b]piridin-2-il)-benzamida ("A90")



15

HPLC: t_R 2,32 min; CLEM (ESI+) $[M+H]^+$ 458,1 m/z;

1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,99 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,72 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,86 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,17 (d, J = 5,2 Hz, 4H), 3,59 (dd, J = 14,0, 5,6 Hz, 2H), 3,47 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,37 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 2,99 - 2,79 (m, 2H), 2,36 - 2,20 (m, 1H), 2,01 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 1,92 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 1,83 - 1,69 (m, 1H), 1,38 (d, J = 9,2 Hz, 1H);

20

7-(3H-imidazol-4-il)-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridina ("A91")

HPLC: t_R 1,95 min; CLEM (ESI+) $[M+H]^+$ 352,1 m/z;

1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,91 (s, 1H), 8,68 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,48 (s, 2H), 3,96 (s, 7H), 3,77 (s, 4H);

25

2-(2-metoxi-5-[1,2,4]oxadiazol-3-il-fenil)-7-(1H-pirazol-3-il)-furo[3,2-b]piridina ("A92")

HPLC: t_R 2,19 min; CLEM (ESI+) $[M+H]^+$ 360,1 m/z;

1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 13,48 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,76 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,84 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,15 (s, 4H);

30

3-[7-(3H-imidazol-4-il)-furo[3,2-b]piridin-2-il]-4-metoxi-benzamida ("A93")

HPLC: t_R 1,75 min; CLEM (ESI+) $[M+H]^+$ 335 m/z;

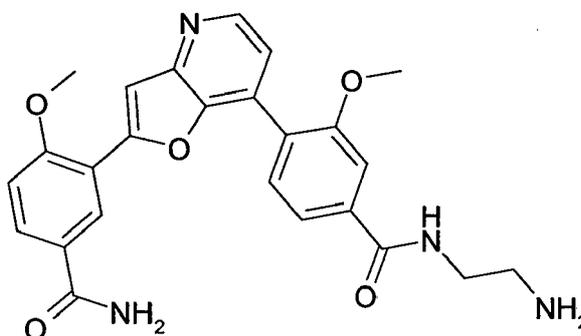
1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,87 (s, 1H), 8,69 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,65 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,57 - 8,49 (m, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,08 (dd, $J = 8,7, 2,2$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,38 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,11 (s, 3H);

5 4-metoxi-3-[7-(1H-pirrol-3-il)-furo[3,2-b]piridin-2-il]-benzamida ("A94")

HPLC: t_R 1,76 min; CLEM (ESI+) $[M+H]^+$ 334 m/z;

1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 11,48 (s, 1H), 8,58 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,38 (t, $J = 4,5$ Hz, 1H), 8,12 - 8,05 (m, 1H), 7,99 (dd, $J = 8,7, 2,3$ Hz, 1H), 7,84 (dt, $J = 3,1, 1,7$ Hz, 1H), 7,53 - 7,47 (m, 2H), 7,31 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,00 (dd, $J = 4,6, 2,5$ Hz, 1H), 6,94 - 6,88 (m, 1H), 4,10 (s, 3H);

10 N-(2-aminoetil)-4-[2-(5-carbamoil-2-metoxi-fenil)furo[3,2-b]piridin-7-il]-3-metoxi-benzamida ("A95")



HPLC: t_R 1,80 min; CLEM (ESI+) $[M+H]^+$ 461 m/z;

15 1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 9,00 (t, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,71 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,42 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,04 (dt, $J = 29,5, 14,8$ Hz, 4H), 7,86 - 7,64 (m, 5H), 7,33 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,60 (dt, $J = 10,7, 5,4$ Hz, 2H), 3,07 (dq, $J = 11,6, 5,6$ Hz, 2H);

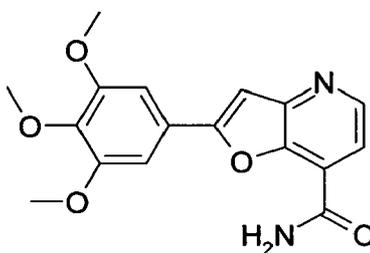
3-{7-[2-((1S,2R)-2-amino-ciclohexilamino)-piridin-4-il]-furo[3,2-b]piridin-2-il]-4-metoxi-benzamida ("A96")

HPLC: t_R 2,37 min; CLEM (ESI+) $[M+H]^+$ 458,2 m/z;

3-{7-[2-((1R,2S)-2-amino-ciclohexilamino)-piridin-4-il]-furo[3,2-b]piridin-2-il]-4-metoxi-benzamida ("A97")

HPLC: t_R 2,37 min; CLEM (ESI+) $[M+H]^+$ 458,2 m/z;

20 amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-carboxílico ("A98")



HPLC: t_R 1,49 min; CLEM (ESI+) $[M+H]^+$ 329,1 m/z;

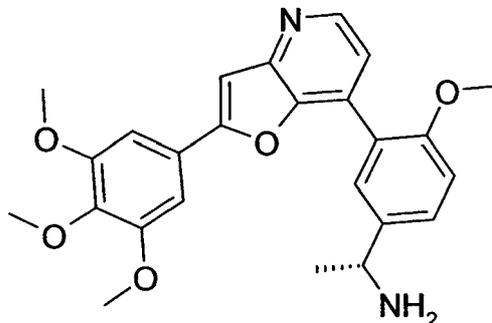
1H -RMN (400 MHz, CDCl $_3$) δ [ppm] 8,69 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,26 (s, 3H), 7,23 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,06 (s, 2H), 6,11 (s, 1H), 3,98 (d, $J = 4,1$ Hz, 6H), 3,93 (s, 3H);

25 7-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridina ("A99")

HPLC: t_R 2,39 min; CLEM (ESI+) $[M+H]^+$ 368,1 m/z;

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,68 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,81 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,37 (s, 2H), 3,93 (s, 6H), 3,76 (d, J = 3,9 Hz, 3H), 2,70 (s, 3H);

(R)-1-{4-metoxi-3-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-fenil}-etilamina ("A100")



5 HPLC: t_R sin min de HPLC; CLEM (ESI+) [M+H⁺] 435,2 m/z;

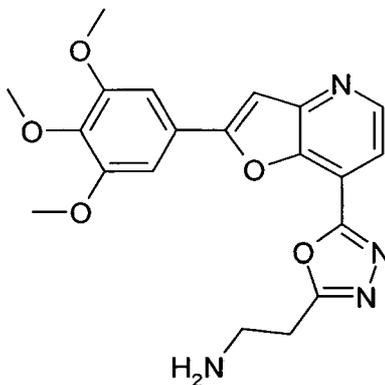
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,56 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,32 - 8,10 (m, 2H), 7,82 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,65 (dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,24 (s, 2H), 4,48 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,51 (dt, J = 3,6, 1,8 Hz, 3H), 1,57 (d, J = 6,8 Hz, 3H);

(S)-1-{4-metoxi-3-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-fenil}-etilamina ("A101")

10 HPLC: t_R sin min de HPLC; CLEM (ESI+) [M+H⁺] 435,2 m/z;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,54 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,61 - 7,55 (m, 1H), 7,41 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,24 (s, 2H), 4,43 - 4,27 (m, 1H), 3,88 (d, J = 2,3 Hz, 9H), 3,73 (s, 3H), 1,48 (d, J = 6,7 Hz, 3H);

2-{5-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-etilamina ("A102")



15

HPLC: t_R 1,97 min; CLEM (ESI+) [M+H⁺] 397,1 m/z;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,72 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,14 - 8,02 (m, 3H), 7,89 (s, 1H), 7,86 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,39 (s, 2H), 3,93 (s, 6H), 3,76 (s, 3H), 3,46 - 3,33 (m, 5H);

7-(3,5-dimetoxi-piridin-4-il)-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridina ("A103")

20 HPLC: t_R 2,08 min; CLEM (ESI+) [M+H⁺] 423,1 m/z;

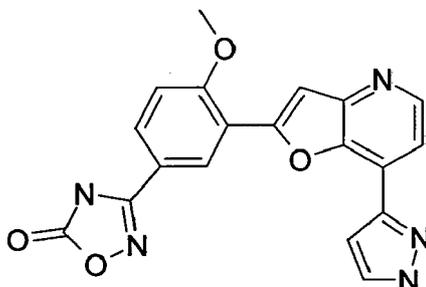
¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,51 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,33 (s, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,28 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 7,15 (s, 2H), 3,89 (d, J = 7,4 Hz, 6H), 3,85 (s, 6H), 3,73 (d, J = 11,0 Hz, 3H);

3-[7-(3,5-dimetoxi-piridin-4-il)-furo[3,2-b]piridin-2-il]-4-metoxi-benzamida ("A104")

HPLC: t_R 1,84 min; CLEM (ESI+) $[M+H]^+$ 406,1 m/z;

1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,53 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,34 (s, 2H), 8,30 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,02 - 7,89 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,27 (dd, $J = 11,7, 7,0$ Hz, 3H), 4,08 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 3,86 (s, 6H);

3-(4-metoxi-3-[7-(1H-pirazol-3-il)-furo[3,2-b]piridin-2-il]-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona ("A105")

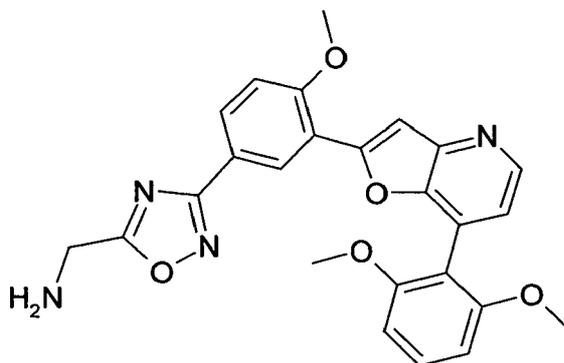


5

HPLC: t_R 2,07 min; CLEM (ESI+) $[M+H]^+$ 376,1 m/z;

1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 13,44 (s, 1H), 13,11 (s, 1H), 8,58 - 8,42 (m, 2H), 8,06 (d, $J = 24,8$ Hz, 1H), 7,91 (dt, $J = 19,5, 9,7$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,47 (dd, $J = 15,6, 8,8$ Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 4,13 (s, 4H);

10 C-(3-(3-[7-(2,6-dimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-2-il]-4-metoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-metilamina ("A106")



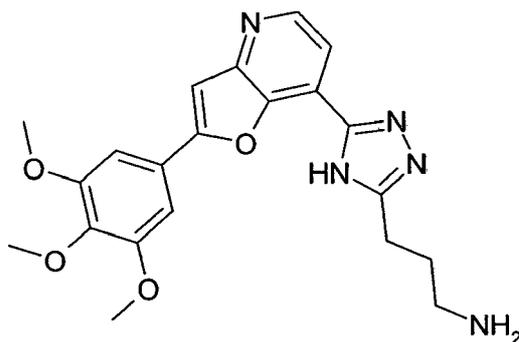
HPLC: t_R 2,00 min; CLEM (ESI+) $[M+H]^+$ 459,2 m/z;

4-amino-3-[7-(2,6-dimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-2-il]-benzamida ("A107")

HPLC: t_R 2,03 min; CLEM (ESI+) $[M+H]^+$ 390,1 m/z;

15 1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,63 (t, $J = 9,9$ Hz, 1H), 8,19 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,76 - 7,67 (m, 1H), 7,59 - 7,49 (m, 3H), 6,92 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,85 (t, $J = 9,2$ Hz, 1H), 3,76 (s, 6H);

3-[5-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-propilamina ("A108")



ES 2 606 638 T3

HPLC: t_R 1,84 min; CLEM (ESI+) [M+H⁺] 410,1 m/z;

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,66 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 5,3 Hz, 3H), 7,88 (s, 1H), 7,44 (s, 2H), 3,94 (s, 6H), 3,77 (s, 3H), 2,95 (dt, J = 19,8, 6,8 Hz, 4H), 2,16 - 2,03 (m, 2H).

Datos farmacológicos

5 Tabla 2 Inhibición de Syk y GCN2 de algunos compuestos representativos de fórmula I según la reivindicación 1

Compuesto n.º	CI ₅₀ SYK (ensayo enzimático)	CI ₅₀ GCN2 (ensayo enzimático)	Compuesto n.º	CI ₅₀ SYK (ensayo enzimático)	CI ₅₀ GCN2 (ensayo enzimático)
"A1"	A		"A55"	A	
"A2"	C		"A56"	B	
"A3"	B		"A57"	B	
"A4"	B		"A58"	B	
"A5"	B		"A59"	C	
"A6"	C		"A60"	B	
"A7"	B		"A61"	C	
"A8"	B		"A62"	B	
"A9"	AA		"A63"	B	
"A10"	B		"A64"	B	
"A11"	B		"A65"	C	
"A12"	B		"A66"	B	
"A13"	B		"A67"	C	
"A14"	B		"A68"	B	
"A15"	B		"A69"	B	
"A16"	C		"A70"	B	
"A17"	C		"A71"	B	
"A18"	B		"A72"	AA	
"A19"	C		"A73"	C	
"A20"	C		"A74"	C	
"A21"	A		"A75"	C	
"A22"	C		"A76"	AA	
"A23"	B		"A77"	B	
"A24"	B		"A78"	B	
"A25"	B		"A79"	B	
"A26"	C		"A80"	AA	
"A27"	B		"A81"	AA	
"A28"	C		"A82"	AA	
"A29"	C		"A83"	AA	
"A30"	C		"A84"	AA	
"A31"	B		"A85"	AA	
"A32"	C		"A86"	C	
"A33"	C		"A87"	B	
"A34"	C		"A88"	AA	
"A35"	B		"A89"	B	
"A36"	C		"A90"	AA	
"A37"	B		"A91"	A	
"A38"	B		"A92"	AA	
"A39"	B		"A93"	A	
"A40"	B		"A94"	A	
"A41"	B		"A95"	A	
"A42"	C		"A96"	AA	
"A43"	B		"A97"	AA	
"A44"	B		"A98"	B	
"A45"	B		"A99"	B	
"A46"	B		"A100"	B	
"A47"	B		"A101"	B	
"A48"	B		"A102"	C	
"A49"	C		"A103"	AA	
"A50"	B		"A104"	A	
"A51"	B		"A105"	AA	

Compuesto n.º	Cl ₅₀ SYK (ensayo enzimático)	Cl ₅₀ GCN2 (ensayo enzimático)	Compuesto n.º	Cl ₅₀ SYK (ensayo enzimático)	Cl ₅₀ GCN2 (ensayo enzimático)
"A52"	B		"A106"	AA	
"A53"	C		"A107"	A	
"A54"	C		"A108"	A	

Cl: <0,1 µM = AA; 0,1- 0,3 µM = A;

0,3 - 3 µM = B; 3-50 µM = C

Los compuestos mostrados en la tabla 2 son compuestos preferidos de forma particular según la invención.

5 Los siguientes ejemplos se refieren a medicamentos:

Ejemplo A: Viales para inyección

10 Se ajusta una disolución de 100 g de un principio activo de fórmula I según la reivindicación 1 y 5 g de hidrogenofosfato de sodio en 3 l de agua destilada dos veces a pH 6,5 usando ácido clorhídrico 2 N, se filtra de manera estéril, se transfiere a viales para inyección, se liofiliza en condiciones estériles y se sella de manera estéril. Cada vial para inyección contiene 5 mg de principio activo.

Ejemplo B: Supositorios

15 Se funde una mezcla de 20 g de un principio activo de fórmula I según 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 principio activo.

Ejemplo C: Disolución

20 Se prepara una disolución a partir de 1 g de un principio activo de fórmula I según la reivindicación 1, 9,38 g de NaH₂PO₄ · 2 H₂O, 28,48 g de Na₂HPO₄ · 12 H₂O y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua destilada dos veces. Se ajusta el pH a 6,8, se lleva la disolución hasta 1 l y se esteriliza mediante irradiación. Esta disolución puede usarse en forma de gotas oftálmicas.

Ejemplo D: Ungüento

25 Se mezclan 500 mg de un principio activo de fórmula I según la reivindicación 1 con 99,5 g de vaselina en condiciones asépticas.

Ejemplo E: Comprimidos

30 Se comprime una mezcla de 1 kg de principio activo de fórmula I según 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 convencional para dar comprimidos, de tal manera que cada comprimido contiene 10 mg de principio activo.

Ejemplo F: Grageas

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

Ejemplo G: Cápsulas

45 Se introducen 2 kg de principio activo de fórmula I según la reivindicación 1 de manera convencional en cápsulas de gelatina dura, de modo que cada cápsula contiene 20 mg del principio activo.

Ejemplo H: Ampollas

50 Se filtra de manera estéril una disolución de 1 kg de principio activo de fórmula I según la reivindicación 1 en 60 l de agua destilada dos veces, se transfiere a ampollas, se liofiliza en condiciones estériles y se sella de manera estéril. Cada ampolla contiene 10 mg de principio activo.

Bibliografía

1. Turner, M., Schweighoffer, E., Colucci, F., Di Santo, J.P. & Tybulewicz, V.L. Tyrosine kinase SYK: essential functions for immunoreceptor signalling. *Immunol Today* 21, 148-154 (2000).
- 5 2. Ghosh, D. & Tsokos, G.C. Spleen tyrosine kinase: an Src family of non-receptor kinase has multiple functions and represents a valuable therapeutic target in the treatment of autoimmune and inflammatory diseases. *Autoimmunity* 43, 48-55.
3. Lindvall, J.M., *et al.* Bruton's tyrosine kinase: cell biology, sequence conservation, mutation spectrum, siRNA modifications, and expression profiling. *Immunol Rev* 203, 200-215 (2005).
4. Gilfillan, A.M. & Tkaczyk, C. Integrated signalling pathways for mast-cell activation. *Nat Rev Immunol* 6, 218-230 (2006).
- 10 5. Gomez, G., Schwartz, L. & Kepley, C. Syk deficiency in human non-releaser lung mast cells. *Clin Immunol* 125, 112-115 (2007).
6. Kepley, C.L., Youssef, L., Andrews, R.P., Wilson, B.S. & Oliver, J.M. Syk deficiency in nonreleaser basophils. *J Allergy Clin Immunol* 104, 279-284 (1999).
- 15 7. Zou, W., *et al.* Syk, c-Src, the alphavbeta3 integrin, and ITAM immunoreceptors, in concert, regulate osteoclastic bone resorption. *J Cell Biol* 176, 877-888 (2007).
8. Reeve, J.L., *et al.* SLP-76 couples Syk to the osteoclast cytoskeleton. *J Immunol* 183, 1804-1812 (2009).
9. Klareskog, L., Catrina, A.I. & Paget, S. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 373, 659-672 (2009).
10. Wong, B.R., Grossbard, E.B., Payan, D.G. & Masuda, E.S. Targeting Syk as a treatment for allergic and autoimmune disorders. *Expert Opin Investig Drugs* 13, 743-762 (2004).
- 20 11. Braselmann, S., *et al.* R406, an orally available spleen tyrosine kinase inhibitor blocks fc receptor signaling and reduces immune complex-mediated inflammation. *J Pharmacol Exp Ther* 319, 998-1008 (2006).
12. Pine, P.R., *et al.* Inflammation and bone erosion are suppressed in models of rheumatoid arthritis following treatment with a novel Syk inhibitor. *Clin Immunol* 124, 244-257 (2007).
13. Tomillero, A. & Moral, M.A. Gateways to clinical trials. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 31, 47-57 (2009).
- 25 14. Bajpai, M. Fostamatinib, a Syk inhibitor prodrug for the treatment of inflammatory diseases. *IDrugs* 12, 174-185 (2009).
15. Weinblatt, M.E., *et al.* Treatment of rheumatoid arthritis with a Syk kinase inhibitor: a twelve-week, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 58, 3309-3318 (2008).
- 30 16. Krishnan, S., Warke, V.G., Nambiar, M.P., Tsokos, G.C. & Farber, D.L. The FcR gamma subunit and Syk kinase replace the CD3 zeta-chain and ZAP-70 kinase in the TCR signaling complex of human effector CD4 T cells. *J Immunol* 170, 4189-4195 (2003).
17. Krishnan, S., *et al.* Differential expression and molecular associations of Syk in systemic lupus erythematosus T cells. *J Immunol* 181, 8145-8152 (2008).
- 35 18. Bahjat, F.R., *et al.* An orally bioavailable spleen tyrosine kinase inhibitor delays disease progression and prolongs survival in murine lupus. *Arthritis Rheum* 58, 1433-1444 (2008).
19. Smith, J., *et al.* A Spleen Tyrosine Kinase Inhibitor Reduces the Severity of Established Glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* (2009).
20. Enyedy, E.J., *et al.* Fc epsilon receptor type I gamma chain replaces the deficient T cell receptor zeta chain in T cells of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 44, 1114-1121 (2001).
- 40 21. Perl, A. Systems biology of lupus: mapping the impact of genomic and environmental factors on gene expression signatures, cellular signaling, metabolic pathways, hormonal and cytokine imbalance, and selecting targets for treatment. *Autoimmunity* 43, 32-47.

22. Smith, J., *et al.* A spleen tyrosine kinase inhibitor reduces the severity of established glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 21, 231-236.
23. Sanderson, M.P., Gelling, S.J., Rippmann, J.F. & Schnapp, A. Comparison of the anti-allergic activity of Syk inhibitors with optimized Syk siRNAs in Fcεpsilon RI-activated RBL-2H3 basophilic cells. *Cell Immunol* 262, 28-34.
- 5 24. Podolanczuk, A., Lazarus, A.H., Crow, A.R., Grossbard, E. & Bussel, J.B. Of mice and men: an open-label pilot study for treatment of immune thrombocytopenic purpura by an inhibitor of Syk. *Blood* 113, 3154-3160 (2009).
25. Bajpai, M., Chopra, P., Dastidar, S.G. & Ray, A. Spleen tyrosine kinase: a novel target for therapeutic intervention of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Investig Drugs* 17, 641-659 (2008).
- 10 26. Friedberg, J.W., *et al.* Inhibition of Syk with fostamatinib disodium has significant clinical activity in non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 115, 2578-2585.
27. Gao, C., *et al.* Eptifibatid-induced thrombocytopenia and thrombosis in humans require FcγRIIIa and the integrin β3 cytoplasmic domain. *J Clin Invest* 119, 504-511 (2009).
28. Marjon, K.D., Marnell, L.L., Mold, C. & Du Clos, T.W. Macrophages activated by C-reactive protein through FcγRI transfer suppression of immune thrombocytopenia. *J Immunol* 182, 1397-1403 (2009).
- 15 29. Chen, L., *et al.* SYK-dependent tonic B-cell receptor signaling is a rational treatment target in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 111, 2230-2237 (2008).
30. Ponzoni, M., *et al.* Syk expression patterns differ among B-cell lymphomas. *Leuk Res* (2010).
31. Pechloff, K., *et al.* The fusion kinase ITK-SYK mimics a T cell receptor signal and drives oncogenesis in conditional mouse models of peripheral T cell lymphoma. *J Exp Med* 207, 1031-1044 (2009).
- 20 32. Uckun, F.M., Ek, R.O., Jan, S.T., Chen, C.L. & Qazi, S. Targeting SYK kinase-dependent anti-apoptotic resistance pathway in B-lineage acute lymphoblastic leukaemia (ALL) cells with a potent SYK inhibitory pentapeptide mimic. *Br J Haematol* 149, 508-517 (2010).
33. Wilcox, R.A., *et al.* Inhibition of Syk protein tyrosine kinase induces apoptosis and blocks proliferation in T-cell non-Hodgkin's lymphoma cell lines. *Leukemia* 24, 229-232 (2009).
- 25 34. Feldman, A.L., *et al.* Overexpression of Syk tyrosine kinase in peripheral T-cell lymphomas. *Leukemia* 22, 1139-1143 (2008).
- 35 35. Wang, L., *et al.* Alternative splicing disrupts a nuclear localization signal in spleen tyrosine kinase that is required for invasion suppression in breast cancer. *Cancer Res* 63, 4724-4730 (2003).

Bibliografía:

- 30 1. Aaltoma, S.H., P.K. Lipponen, y V.M. Kosma. 2001. Inducible nitric oxide synthase (iNOS) expression and its prognostic value in prostate cancer. *Anticancer Res.* 21:3101-3106.
2. Brandacher, G.; Perathoner, A.; Ladurner, R.; Schneeberger, S.; Obrist, P.; Winkler, C.; Werner, E. R.; Werner-Felmayer, G.; Weiss, H. G.; Gobel, G.; Margreiter, R.; Konigsrainer, A.; Fuchs, D.; Amberger, A. Prognostic value of indoleamine 2,3-dioxygenase expression in colorectal cancer: effect on tumorinfiltrating T cells. *Clin. Cancer Res.* 2006, 12, 1144-1151.
- 35 3. Bronte V, Zanovello P. (2005). Regulation of immune responses by L-arginine metabolism. *Nat Rev Immunol* 5: 641-654.
4. Bronte, V., P. Serafini, C. De Santo, I. Marigo, V. Tosello, A. Mazzoni, D.M. Segal, C. Staib, M. Lowel, G. Sutter, *et al.* 2003a. IL-4-induced arginase 1 suppresses alloreactive T cells in tumor-bearing mice. *J. Immunol.* 170:270-278.
- 40 5. Bronte, V., P. Serafini, A. Mazzoni, D.M. Segal, y P. Zanovello. 2003b. L-arginine metabolism in myeloid cells controls T-lymphocyte functions. *Trends Immunol.* 24:302-306
6. Carmela De Santo, Paolo Serafini, Ilaria Marigo, Luigi Dolcetti, Manlio Bolla,§ Piero Del Soldato, Cecilia Melani, Cristiana Guiducci, Mario P. Colombo, Manuela Iezzi, Piero Musiani, Paola Zanovello, y Vincenzo Bronte.

- Nitroaspirin corrects immune dysfunction in tumor-bearing hosts and promotes tumor eradication by cancer vaccination. *Proc Natl Acad Sci USA*. 15 de marzo de 2005; 102(11): 4185-4190
7. Cederbaum, S.D., H. Yu, W.W. Grody, R.M. Kern, P. Yoo, y R.K. Iyer. 2004. Arginases I and II: do their functions overlap? *Mol. Genet. Metab.* 81:S38-44.
- 5 8. Dey, M., Cao, C., Sicheri, F. y T.E. Dever. Conserved Intermolecular Salt Bridge Required for Activation of Protein Kinases PKR, GCN2, and PERK. *JBC* 282(9): 6653, 2007.
9. Dunn, G. P.; Old, L. J.; Schreiber, R. D. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity* 2004, 21, 137-148.
- 10 10. Fallarino, F. U. Grohmann, S. You, B.C. *et al.* The combined effects fo tryptophan starvation and tryptophan catabolites down-regulate T cell receptor zeta-chain and induce a regulatory phenotype in naïve T cells. *J. Immunol.* 176:6752, 2006.
11. Friberg M, Jennings R, Alsarraj M, Dessureault S, Cantor A, Extermann M *et al.* (2002). Indoleamine 2,3-dioxygenase contributes to tumor cell evasion of T cell-mediated rejection. *Int. J Cancer* 101: 151-155
- 15 12. Harding HP, Novoa I, Zhang Y, Zeng H, Wek R, Schapira M, Ron D. Regulated translation initiation controls stress-induced gene expression in mammalian cells. *Mol Cell*. Noviembre de 2000; 6(5):1099-108.
13. Hou DY, Muller AJ, Sharma MD, DuHadaway J, Banerjee T, Johnson M *et al.* (2007). Inhibition of indoleamine 2,3-dioxygenase in dendritic cells by stereoisomers of 1-methyl-tryptophan correlates with antitumor responses. *Cancer Res* 67: 792-801.
- 20 14. Keskinoglu, A., S. Elgun, y E. Yilmaz. 2001. Possible implications of arginase and diamine oxidase in prostatic carcinoma. *Cancer Detect. Prev.* 25:76-79.
15. Mellor AL, Munn DH. (2004). IDO expression by dendritic cells: tolerance and tryptophan catabolism. *Nat Rev Immunol* 4: 762-774.
16. Moser, M. Dendritic cells in immunity and tolerance-do they display opposite functions? *Immunity* 2003, 19, 5-8.
- 25 17. Muller, A.J. y P.A. Scherle. Targeting the mechanisms of tumoral immune tolerance with small-molecule inhibitors. *Nat. Rev. Cancer.* 6:613, 2006.
18. Muller AJ, Prendergast GC. (2007). Indoleamine 2,3-dioxygenase in immune suppression and cancer. *Curr Cancer Drug Targets* 7: 31-40.
- 30 19. Muller AJ, DuHadaway JB, Sutanto-Ward E, Donover PS, Prendergast GC. (2005a). Inhibition of indoleamine 2,3-dioxygenase, an immunomodulatory target of the tumor suppressor gene Bin1, potentiates cancer chemotherapy. *Nature Med* 11:312-319.
20. Muller AJ, Malachowski WP, Prendergast GC. (2005b). Indoleamine 2,3-dioxygenase in cancer: targeting pathological immune tolerance with small-molecule inhibitors. *Expert Opin Ther Targets* 9: 831-849.
- 35 21. Munn, D.H., M.D. Sharma, B. Baban, H.P. Harding, Y. Zhang, D. Ron, A.L. Mellor. GCN2 kinase in T cells mediates proliferative arrest and anergy induction in response to indoleamine 2,3-dioxygenase. *Immunity.* 22:633, 2005
22. Okamoto, A.; Nikaido, T.; Ochiai, K.; Takakura, S.; Saito, M.; Aoki, Y.; Ishii, N.; Yanaihara, N.; Yamada, K.; Takikawa, O.; Kawaguchi, R.; Isonishi, S.; Tanaka, T.; Urashima, M. Indoleamine 2,3-dioxygenase serves as a marker of poor prognosis in gene expression profiles of serous ovarian cancer cells. *Clin. Cancer Res.* 2005, 11, 6030-6039.
- 40 23. Oyadomari S, Mori M. Roles of CHOP/GADD153 in endoplasmic reticulum stress. *Cell Death Differ.* Abril de 2004; 11 (4):381-9.
24. GC Prendergast, Immune escape as a fundamental trait of cancer: focus on IDO. *Oncogene* (2008) 27, 3889-3900
25. Popovic PJ, Zeh III HJ, Ochoa JB. (2007). Arginine and immunity. *J Nutr* 137: 1681S-1686 S.

26. Rodriguez, P.C., D.G. Quiceno, J. Zabaleta, B. Ortiz, A.H. Zea, M.B. Piazuelo, A.Delgado, P.Correa, J.Brayer, E.M. Sotomayor, S. Antonia, J.B. Ochoa, y A.C. Ochoa. Arginase I Production in the Tumor Microenvironment by Mature Myeloid Cells Inhibits T-Cell Receptor Expression and Antigen-Specific T-Cell Responses. *Canc. Res.* 64:5839, 2004
- 5 27. Rodriguez, P.C., D.G. Quiceno, y A.C. Ochoa. L-arginine availability regulates T-lymphocyte cell-cycle progresión. *Blood.* 109:1568, 2007.
28. Shankaran, V.; Ikeda, H.; Bruce, A. T.; White, J. M.; Swanson, P. E.; Old, L. J.; Schreiber, R. D. IFN γ and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity. *Nature* 2001, 410, 1107-1111.
- 10 29. Sharma, M.D., B. Baban, P. Chandler, D-Y. Hou, N. Singh, H. Yagita, M. Azuma, B.R. Blazar, A.L. Mellor, y D.H. Munn. Plasmacytoid dendritic cells from mouse tumor-draining lymph nodes directly activate mature Tregs via indoleamine 2,3-dioxygenase. *J. Clin. Invest.* 117:2570, 2007.
30. Uyttenhove C, Pilotte L, Theate I, Stroobant V, Colau D, Parmentier N *et al.* (2003). Evidence for a tumoral immune resistance mechanism based on tryptophan degradation by indoleamine 2,3-dioxygenase. *Nat Med* 9: 1269-1274
- 15 31. Wang, J., M. Torbenson, Q. Wang, J.Y. Ro, y M. Becich. 2003. Expression of inducible nitric oxide synthase in paired neoplastic and non-neoplastic primary prostate cell cultures and prostatectomy specimen. *Urol. Oncol.* 21:117-122.
32. Wek RC, Jiang HY, Anthony TG. Coping with stress: eIF2 kinases and translational control. *Biochem Soc Trans.* Febrero de 2006; 34 (Pt 1):7-11.
- 20 33. Ye J, Kumanova M, Hart LS, Sloane K, Zhang H, De Panis DN, Bobrovnikova-Marjon E, Diehl JA, Ron D, Koumenis C. The GCN2-ATF4 pathway is critical for tumour cell survival and proliferation in response to nutrient deprivation. *EMBO J.* 16 de junio de 2010; 29(12):2082-96.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos seleccionados del grupo

N.º	Nombre
"A1"	3-{7-[5-((R)-1-amino-etil)-2-metoxi-fenil]-furo[3,2-b]piridin-2-il}-4-metoxi-benzamida
"A2"	piperidin-3-ilmetil-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-amina
"A3"	2-{5-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-benzoimidazol-1-il}-etilamina
"A4"	N1-{4-metoxi-3-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-bencil}-etano-1,2-diamina
"A5"	N-((R)-2-amino-3-metoxi-propil)-3-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-benzamida
"A6"	1-(2-amino-etil)-6-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona
"A7"	(R)-1-piperidin-3-ilmetil-[4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-piridin-2-il]-amina
"A8"	2-{6-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-benzoimidazol-1-il}-etilamina
"A9"	3-[7-(1H-benzoimidazol-5-il)-furo[3,2-b]piridin-2-il]-4-metoxi-benzamida
"A10"	N-((R)-2-metanosulfonilamino-3-metoxi-propil)-3-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-benzamida
"A11"	N-((1S,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-3-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-benzamida
"A12"	N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclopentil)-3-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-benzamida
"A13"	7-(6-metil-1H-indazol-5-il)-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridina
"A14"	4-[7-(1H-benzoimidazol-5-il)-furo[3,2-b]piridin-2-il]-3-metoxi-fenol
"A15"	N-((1R,2S)-2-amino-ciclohexil)-3-[2-(4-hidroxi-2-metoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-benzamida
"A16"	N-(2-hidroxi-3-metoxi-propil)-3-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-benzamida
"A17"	N-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-3-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-benzamida
"A18"	2-{4-[7-(1H-benzoimidazol-5-il)-furo[3,2-b]piridin-2-il]-3-metoxi-fenoxi}-etilamina
"A19"	N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-3-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-benzamida
"A20"	N-(2,3-dihidroxi-propil)-3-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-benzamida
"A21"	1-{4-metoxi-3-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-fenil}-etanol
"A22"	N-((1R,2S)-2-hidroxi-ciclopentil)-3-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-benzamida
"A23"	N-(2-amino-2-ciclopropil-etil)-3-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-benzamida

ES 2 606 638 T3

N.º	Nombre
"A24"	N-(3-amino-ciclobutil)-3-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-benzamida
"A25"	N-((1R,2S)-2-amino-ciclohexil)-3-[2-(2-cloro-5-metoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-benzamida
"A26"	N-((S)-2-amino-3-metoxi-propil)-3-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-benzamida
"A27"	N-(3-amino-ciclobutil)-3-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-benzamida
"A28"	N-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxi-hexil)-3-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-benzamida
"A29"	3-[2-[4-(2-amino-etoxi)-2-metoxi-fenil]-furo[3,2-b]piridin-7-il]-N-(2-hidroxi-etil)-benzamida
"A30"	2,7-bis-(5-etil-2-metoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridina
"A31"	3-[2-(5-carbamoil-2-metoxi-fenil)furo[3,2-b]piridin-7-il]-4-metoxi-benzamida
"A32"	N-(2-amino-2-metil-propil)-3-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-benzamida
"A33"	N-((1R,2S)-2-metanosulfonilamino-ciclohexil)-3-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-benzamida
"A34"	N-((1R,2S)-2-acetilamino-ciclohexil)-3-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-benzamida
"A35"	N-((1R,2S)-2-amino-ciclohexil)-3-fluoro-5-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-benzamida
"A36"	7-(1H-benzoimidazol-5-il)-2-(2-etil-5-metoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridina
"A37"	1-(2-amino-etil)-5-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona
"A38"	5-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-piridin-2-ol
"A39"	4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-piridin-2-ol
"A40"	N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-3-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-benzamida
"A41"	7-(1H-benzoimidazol-5-il)-2-(5-etil-2-metoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridina
"A42"	N-((1R,2S)-2-amino-ciclohexil)-3-[2-(2-etil-5-metoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-benzamida
"A43"	N-((1R,2S)-2-amino-ciclohexil)-3-[2-(5-etil-2-metoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-benzamida
"A44"	2-[4-fluoro-3-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-fenoxi]-etilamina
"A45"	N-((1R,2S)-2-amino-ciclohexil)-3-[2-(6-metil-1H-indazol-5-il)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-benzamida
"A46"	3-[7-[3-((1R,2S)-2-amino-ciclohexilcarbamoil)-fenil]-furo[3,2-b]piridin-2-il]-4-metoxi-benzamida
"A47"	N-((1R,2S)-2-amino-ciclohexil)-3-[6-fluoro-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-benzamida

ES 2 606 638 T3

N.º	Nombre
"A48"	N-((1R,2S)-2-amino-ciclohexil)-4-fluoro-3-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-benzamida
"A49"	N-((1R,2S)-2-amino-ciclohexil)-3-[2-(2-etil-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-benzamida
"A50"	N-((1R,2S)-2-amino-ciclohexil)-3-[2-(2-metil-5-sulfamoil-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-benzamida
"A51"	N-((1R,2S)-2-amino-ciclohexil)-3-[2-[5-(2-amino-etoxi)-2-metoxi-fenil]-furo[3,2-b]piridin-7-il]-benzamida
"A52"	N-((1R,2S)-2-amino-ciclohexil)-3-[2-[4-(2-amino-etoxi)-2-metil-fenil]-furo[3,2-b]piridin-7-il]-benzamida
"A53"	7-piperazin-1-il-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridina
"A54"	3-[7-(6-fluoro-4-metil-piridin-3-il)-furo[3,2-b]piridin-2-il]-4-metoxi-benzamida
"A55"	N-(2-amino-etil)-3-fluoro-5-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-benzamida
"A56"	N-(2-amino-etil)-3-metil-5-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-benzamida
"A57"	N-(3-amino-propil)-3-metil-5-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-benzamida
"A58"	N-(3-amino-propil)-4-metoxi-3-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-benzamida
"A59"	6-(1H-pirazol-4-il)-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridina
"A60"	N-((1R,2S)-2-amino-ciclohexil)-3-(2-benzo[1,3]dioxol-4-il-furo[3,2-b]piridin-7-il)-benzamida
"A61"	N-(3-amino-propil)-3-fluoro-5-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-benzamida
"A62"	3-[7-(2,6-dimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-2-il]-4-metoxi-benzamida
"A63"	3-[7-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-furo[3,2-b]piridin-2-il]-4-metoxi-benzamida
"A64"	N-((1R,2S)-2-amino-ciclopropil)-3-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-benzamida
"A65"	dimetil-{4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-fenil}-amina
"A66"	ácido 3-[7-(2,6-dimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-2-il]-4-metoxi-benzoico
"A67"	N-((3S,4R)-4-amino-tetrahidro-furan-3-il)-3-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-benzamida
"A68"	N-(2-amino-2-metil-propil)-3-[7-(2,6-dimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-2-il]-4-metoxi-benzamida
"A69"	3-[7-(2,6-dimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-2-il]-N-(2-hidroxi-3-metoxi-propil)-4-metoxi-benzamida
"A70"	N-(2,3-dihidroxi-propil)-3-[7-(2,6-dimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-2-il]-4-metoxi-benzamida
"A71"	N-(2-amino-etil)-3-[7-(2,6-dimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-2-il]-4-metoxi-benzamida
"A72"	4-metoxi-3-[7-(1H-pirazol-3-il)-furo[3,2-b]piridin-2-il]-benzamida

ES 2 606 638 T3

N.º	Nombre
"A73"	4-{7-[3-((1R,2S)-2-amino-ciclohexilcarbamoil)-fenil]-furo[3,2-b]piridin-2-il}-3-fluoro-benzamida
"A74"	3-[7-(2,6-dimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-2-il]-4-isopropil-benzamida
"A75"	1-(2-amino-ciclohexil)-3-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-urea
"A76"	N-(2-amino-etil)-4-[2-(5-carbamoil-2-metoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-3,5-dimetoxi-benzamida
"A77"	4-metoxi-3-[7-(2-metoxi-5-sulfamoil-fenil)-furo[3,2-b]piridin-2-il]-benzamida
"A78"	3-[7-(2,6-dimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-2-il]-4-metoxi-bencenosulfonamida
"A79"	3-[7-[5-(2-aminoetilcarbamoil)-2-metoxi-fenil]furo[3,2-b]piridin-2-il]-4-metoxi-benzamida
"A80"	3-[7-[2-(2-amino-etilamino)-piridin-4-il]-furo[3,2-b]piridin-2-il]-4-metoxi-benzamida
"A81"	3-[7-[2-(2-amino-ciclohexilamino)-piridin-4-il]-furo[3,2-b]piridin-2-il]-4-metoxi-benzamida
"A82"	4-metoxi-3-[7-(1H-pirazol-3-il)-furo[3,2-b]piridin-2-il]-bencenosulfonamida
"A83"	7-(1H-pirrol-3-il)-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridina
"A84"	7-(2,6-dimetoxi-fenil)-2-[2-metoxi-5-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-furo[3,2-b]piridina
"A85"	7-(2,6-dimetoxi-fenil)-2-(2-metoxi-5-[1,2,4]oxadiazol-3-il-fenil)-furo[3,2-b]piridina
"A86"	7-azido-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridina
"A87"	7-(6-metoxi-1H-benzoimidazol-5-il)-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridina
"A88"	4-metoxi-3-[7-(1H-pirazol-3-il)-furo[3,2-b]piridin-2-il]-benzocitrilo
"A89"	4-metoxi-3-[7-(6-metoxi-3H-benzoimidazol-5-il)-furo[3,2-b]piridin-2-il]-benzamida
"A90"	4-metoxi-3-(7-{2-[(S)-1-piperidin-3-ilmetil]-amino}-piridin-4-il)-furo[3,2-b]piridin-2-il)-benzamida
"A91"	7-(3H-imidazol-4-il)-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridina
"A92"	2-(2-metoxi-5-[1,2,4]oxadiazol-3-il-fenil)-7-(1H-pirazol-3-il)-furo[3,2-b]piridina
"A93"	3-[7-(3H-imidazol-4-il)-furo[3,2-b]piridin-2-il]-4-metoxi-benzamida
"A94"	4-metoxi-3-[7-(1H-pirrol-3-il)-furo[3,2-b]piridin-2-il]-benzamida
"A95"	N-(2-aminoetil)-4-[2-(5-carbamoil-2-metoxi-fenil)furo[3,2-b]piridin-7-il]-3-metoxi-benzamida
"A96"	3-[7-[2-((1S,2R)-2-amino-ciclohexilamino)-piridin-4-il]-furo[3,2-b]piridin-2-il]-4-metoxi-benzamida
"A97"	3-[7-[2-((1R,2S)-2-amino-ciclohexilamino)-piridin-4-il]-furo[3,2-b]piridin-2-il]-4-metoxi-benzamida
"A98"	amida del ácido 2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridina-7-carboxílico

N.º	Nombre
"A99"	7-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridina
"A100"	(R)-1-{4-metoxi-3-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-fenil}-etilamina
"A101"	(S)-1-{4-metoxi-3-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-fenil}-etilamina
"A102"	2-{5-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-etilamina
"A103"	7-(3,5-dimetoxi-piridin-4-il)-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridina
"A104"	3-[7-(3,5-dimetoxi-piridin-4-il)-furo[3,2-b]piridin-2-il]-4-metoxi-benzamida
"A105"	3-{4-metoxi-3-[7-(1H-pirazol-3-il)-furo[3,2-b]piridin-2-il]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
"A106"	C-(3-{3-[7-(2,6-dimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-2-il]-4-metoxi-fenil}-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-metilamina
"A107"	4-amino-3-[7-(2,6-dimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-2-il]-benzamida
"A108"	3-{5-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-furo[3,2-b]piridin-7-il]-4H-[1,2,4]triazol-3-il}-propilamina

y solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones.

- 5 2. Medicamentos que comprenden al menos un compuesto según la reivindicación 1 y/o sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, y opcionalmente un portador, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 3. Compuestos según la reivindicación 1 y sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, para su uso para el tratamiento y/o la prevención de estados inflamatorios, estados inmunológicos, estados autoinmunitarios, estados alérgicos, estados reumáticos, estados trombóticos, cáncer, infecciones, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades neuroinflamatorias, enfermedades cardiovasculares y estados metabólicos, comprendiendo los métodos administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto según la reivindicación 1.
- 15 4. Compuestos según la reivindicación 3 para su uso para el tratamiento y/o la prevención de cáncer, en los que el cáncer que va a tratarse es un tumor sólido o un tumor de la sangre y el sistema inmunitario.
- 20 5. Compuestos para su uso según la reivindicación 4 en los que el tumor sólido se origina del grupo de tumores del epitelio, la vejiga, el estómago, los riñones, de cabeza y cuello, el esófago, el cuello uterino, la tiroides, el intestino, el hígado, el cerebro, la próstata, el tracto genitourinario, el sistema linfático, el estómago, la laringe, los huesos, incluyendo condrosarcoma y sarcoma de Ewing, células germinales, incluyendo tumores de tejido embrionario, y/o el pulmón, del grupo de leucemia monocítica, adenocarcinoma de pulmón, carcinomas de pulmón de células pequeñas, cáncer pancreático, glioblastomas, neurofibroma, angiosarcoma, carcinoma de mama y/o melanoma maligno.
- 25 6. Compuestos según la reivindicación 3 para su uso para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades seleccionadas del grupo de artritis reumatoide, lupus sistémico, asma, esclerosis múltiple, osteoartritis, lesión isquémica, arteritis de células gigantes, enfermedad inflamatoria del intestino, diabetes, fibrosis quística, psoriasis, síndrome de Sjögren y rechazo de trasplante de órgano.
- 30 7. Compuestos según la reivindicación 3 para su uso para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades seleccionadas del grupo de enfermedad de Alzheimer, síndrome de Down, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis de tipo holandés, angiopatía amiloide cerebral, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, demencias frototemporales, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson.
8. Compuestos según la reivindicación 3 para su uso para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades seleccionadas del grupo de *Leishmania*, micobacterias, incluyendo *M. leprae*, *M. tuberculosis* y/o *M. avium*,

Leishmania, Plasmodium, virus de la inmunodeficiencia humana, virus de Epstein Barr, virus del herpes simple, virus de la hepatitis C.

5 9. Medicamentos que comprenden al menos un compuesto según la reivindicación 1 y/o sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, y al menos un principio activo de medicamento adicional.

10. Conjunto (kit) que consiste en paquetes separados de

(a) una cantidad eficaz de un compuesto según la reivindicación 1 y/o sales, solvatos, sales y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, y

(b) una cantidad eficaz de un principio activo de medicamento adicional.

10