

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 637 721**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/22** (2006.01)

**C07D 498/22** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.04.2014 PCT/EP2014/000942**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.11.2014 WO14180524**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.04.2014 E 14716758 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.05.2017 EP 2994471**

54 Título: **Macrociclos como inhibidores de quinasa**

30 Prioridad:

**06.05.2013 EP 13002393**

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

**16.10.2017**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HOELZEMANN, GUENTER;  
DORSCH, DIETER;  
WEGENER, ANSGAR;  
POESCHKE, OLIVER y  
BUSCH, MICHAEL**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 637 721 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

Macrociclos como inhibidores de quinasa

Antecedentes de la invención

5 La invención tuvo el objeto de encontrar nuevos compuestos que tengan propiedades valiosas, en particular las que se pueden usar para la preparación de medicamentos.

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

10 Debido a que las proteínas quinasas regulan casi todos los procesos celulares, incluyendo el metabolismo, la proliferación celular, la diferenciación celular y la supervivencia celular, son objetivos atractivos para la intervención terapéutica para diversos estados de enfermedad. Por ejemplo, el control del ciclo celular, la modulación inmunitaria, la respuesta al estrés y la angiogénesis, en los que las proteínas quinasas desempeñan un papel fundamental son los procesos celulares asociados con numerosas enfermedades tales como, pero sin limitarse a, cáncer, enfermedades inflamatorias, enfermedades neurodegenerativas, infecciones crónicas, angiogénesis anormal y enfermedades relacionadas con la misma, aterosclerosis, degeneración macular, diabetes, obesidad y dolor.

15 Los compuestos de fórmula I inhiben a la quinasa eIF2 de respuesta al estrés EIF2AK4 denominada control general no reprimible 2 (GCN2).

20 Muchas estrategias de tratamiento del cáncer de tumores sólidos se centran en la eliminación quirúrgica de la masa tumoral lo más posible y la subsiguiente erradicación de cualesquiera células tumorales residuales por radioterapia y quimioterapia con agentes citotóxicos o inhibidores que se dirigen más específicamente a las vías de las células cancerígenas.

25 Sin embargo, el éxito de este enfoque es limitado y a menudo no persiste. Esto se debe principalmente a la estrecha ventana terapéutica para tales agentes citotóxicos (especificidad y efectos secundarios) y a la capacidad de las células cancerosas para adaptarse a la presión selectiva aplicada por agentes citotóxicos u otros agentes inhibidores. La supervivencia de un pequeño número de células tumorales (madre) que adquirieron resistencia al tratamiento inicial puede ser suficiente para sembrar el rebrote de un tumor. Estas recaídas son en la mayoría de los casos más difíciles de tratar en comparación con la de los tumores iniciales. Como consecuencia de ello, la detección más exitosa de las células tumorales puede requerir la detección de un mecanismo múltiple de supervivencia y escape de las células tumorales en paralelo (Muller & Prendergast 2007). El desarrollo de neoplasias va acompañado de una ampliación de la fisiología celular. Durante este proceso las células cancerosas adquieren 30 varias cualidades que son la base para la inmortalización o la insensibilidad a las señales inhibitoras del crecimiento. Además, las células tumorales también modifican la interacción con el microambiente y fuera del mismo. Esta última área incluye las estrategias de las células tumorales para escapar de la vigilancia inmunológica (Muller & Prendergast 2007). La vigilancia inmune limita el crecimiento maligno, pero también proporciona una presión selectiva que desencadena la evolución de los mecanismos para evadir la respuesta inmune según lo 35 revisado por [Dunn et al. 2004]. Esencialmente, se ha observado frecuentemente que la ablación de la inmunidad de las células T es suficiente para aumentar la incidencia de tumores [Shankaran et al. 2001] y se cree que evadir el sistema inmune afecta la latencia del tumor frente a la progresión, promoviendo la invasión y la metástasis e impacta negativamente en la respuesta terapéutica.

40 Varios estudios sobre los mecanismos descubrieron que la evasión del sistema inmune tiene una importante interfaz con alteraciones metabólicas dentro del microambiente tumoral. Aquí se han asociado importantes papeles en la mediación de la tolerancia inmune a los antígenos con el catabolismo de los aminoácidos esenciales triptófano y arginina, llevado a cabo por las enzimas indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO) y arginasa I (ARG), respectivamente (Bronte y Zanovello, Muller et al., 2005b, Muller y Prendergast, 2007, Munn y Mellor, 2007, Popovic et al., 2007).

45 IDO es una oxidorreductasa de cadena sencilla que cataliza la degradación del triptófano en quinurenina. IDO no es responsable de catabolizar el exceso de triptófano en la dieta sino de modular el nivel de triptófano en un ambiente local.

50 Las elevaciones en el catabolismo de triptófano en pacientes con cáncer se manifiestan en concentraciones significativamente alteradas en suero de triptófano o catabolitos y esto se correlacionó con IDO que comúnmente se eleva en tumores y el drenaje de los ganglios linfáticos. Según varias publicaciones, la sobreexpresión de IDO está asociada con un mal pronóstico en el cáncer [Okamoto et al 2005; Brandacher et al., 2006].

Las células T parecen ser preferiblemente sensibles a la activación de IDO, de tal manera que cuando adolecen de triptófano no pueden dividirse y como resultado no pueden activarse por un antígeno que se les presenta. Munn y

Mellor y sus colegas, revelaron que IDO modula la inmunidad mediante la supresión de la activación de las células T y mediante la creación de tolerancia periférica a los antígenos tumorales (Mellor y Munn, 2004). Estos mecanismos abarcan la subversión de las células inmunitarias reclutadas por las células tumorales en su microambiente inmediato o en los ganglios linfáticos que drenan el tumor. Aquí los antígenos tumorales que fueron eliminados por las células presentadoras de antígeno se presentan en forma cruzada al sistema inmune adaptativo. Además de ser directamente toleragénicos, las DC maduras tienen la capacidad de expandir las células T reguladoras (Tregs) [Moser 2003].

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

El aumento en la actividad de ARG se observa con frecuencia en pacientes con cáncer de colon, mama, pulmón y próstata [Cederbaum 2004] en correlación 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 demostró que la actividad de ARG en macrófagos infiltrantes altera las respuestas de células T específicas de antígeno y la expresión del receptor CD3. Además, la actividad acumulada de ARG y NOS en células mieloides asociadas a tumores puede generar señales inhibitorias a linfocitos T específicos de antígenos que eventualmente conducen a apoptosis [Bronte 2003a; 2003b].

Ambos, el mecanismo relacionado con IDO y con ARG se fusionan en el punto de detectar la concentración agotada de la respectiva concentración de aminoácidos. Durante la privación de aminoácidos, la quinasa eIF2 EIF2AK4 denominada control general no reprimible 2 (GCN2) interactúa con el ARNt desacilado de acumulación intracelular. Como consecuencia, se supone que el GCN2 cambia de una conformación autoinhibida a una conformación activa y se activa adicionalmente por autofosforilación. A continuación, la única proteína de sustrato conocida eIF2a se fosforila y como consecuencia se inhibe el complejo para la iniciación de la traducción [Harding et al. 2000,]. Esto disminuye la iniciación general de la traducción dependiente de Cap y por lo tanto la correspondiente producción de proteína. Por otro lado, esto induce la expresión específica de los genes objetivo relacionados con el estrés, principalmente mediante la iniciación independiente de cap a través del factor 4 de activación de la transcripción (ATF4). Mediante la expresión de las respectivas proteínas de respuesta al estrés, por ejemplo, enzimas en el metabolismo de aminoácidos, la célula trata de compensar el estrés celular particular [Wek et al. 2006]. Si el estrés persiste, la misma vía cambiará para promover la muerte celular a través de la transcripción del factor de transcripción proapoptótico, CCAAT/ proteína homóloga a la proteína reforzadora de la unión (CHOP) [Oyadomari 2004]. Se demostró que la falta de triptófano desencadena una vía de señalización de estrés dependiente de GCN2. En células T que alteran la fosforilación de eIF2a y el inicio de la traducción conduce a una detención del crecimiento celular (Munn et al., 2005). Sharma, et al. [2007] publicaron sobre la activación directa de Tregs maduras inducida por IDO y dependiente de GCN2. En forma análoga, Fallarino et al [2006] encontraron una conversión dependiente de GCN2 de células CD4+CD25- en Tregs CD25+FoxP3+ que producen IL-10 y TGFβ. Rodriguez et al. [2007] identificaron que la activación de la vía de GCN2 a través de triptófano o agotamiento de arginina en combinación con señalización TCR conduce a la subregulación de la cadena CD3ζ, la detención del ciclo celular y anergia.

Es importante destacar que la vía de GCN2 no sólo es importante para la evasión del sistema inmune tumoral, sino que también desempeña un papel activo directamente en la modulación de la supervivencia del tumor. Ye et al [2010] encontraron que el factor de transcripción ATF4 antes mencionado es sobreexpresado en tumores sólidos humanos, lo que sugiere una función importante en la progresión tumoral. La privación de aminoácidos y de glucosa son tensiones típicas que se encuentran en tumores sólidos y activan la vía de GCN2 para sobreregular los genes objetivo de ATF4 implicados en la síntesis y transporte de aminoácidos. La activación/sobreexpresión de GCN2 y el aumento de fosfo-eIF2a se observaron en tumores humanos y de ratón comparado con tejidos normales y la abrogación de la expresión de ATF4 o GCN2 inhibió significativamente el crecimiento tumoral in vivo. Se concluyó que la vía de GCN2-eIF2a-ATF4 es crítica para mantener la homeostasis metabólica en las células tumorales.

En general, la biología actual hace que una interferencia con la vía de ARG/IDO sea atractiva para frenar la evasión del sistema inmune tumoral mediante un mecanismo adaptativo. La interferencia de la función de GCN2 es aquí de particular interés, ya que es un punto de fusión de las dos vías, la IDO y la ARG, al igual que proporciona oportunidades adicionales para impedir directamente el metabolismo del tumor.

Varios inhibidores de la vía ya se consideran como moduladores inmunes. Estos inhibidores abordan principalmente la función enzimática de las proteínas IDO o ARG (Muller y Scherle, 2006). La aplicación del inhibidor de la arginasa, N-hidroxi-nor-L-Arg bloquea el crecimiento del carcinoma de pulmón 3LL s.c. en ratones [Rodriguez 2004]. Se ha informado que las aspirinas que donan NO tales como NCX 4016 (éster 3-(nitrooximetil)fenílico del ácido 2-(acetiloxi)-benzoico) interfieren con las actividades enzimáticas inhibitorias de las células mieloides. Se ha informado que la aspirina donante de NO administrada por vía oral normalizó el estado inmunitario de los huéspedes portadores de tumores, aumentó el número y la función de los linfocitos T específicos del antígeno tumoral y mejoró

la eficacia preventiva y terapéutica de la inmunidad antitumoral provocada por la vacunación contra el cáncer (DeSanto 2005).

El análogo del substrato 1-metil-triptófano (1 MT) y las moléculas relacionadas se han utilizado ampliamente para IDO objetivo en el contexto del cáncer y otros entornos. Los estudios de Friberg et al. (2002) y Uyttenhove et al. (2003) demostraron que 1MT puede limitar el crecimiento de tumores que sobreexpresan IDO. Sin embargo, 1 MT fue incapaz de provocar la regresión tumoral en varios modelos tumorales, lo que sugiere solo una eficacia antitumoral modesta cuando se aplicó inhibición de IDO como monoterapia. Por el contrario, el tratamiento combinatorio con 1 TM y una variedad de agentes quimioterapéuticos citotóxicos provocó la regresión de tumores MMTV-neu/HER2 establecidos, los cuales respondieron mal a cualquier terapia con un solo agente [Muller et al 2005a]. El agotamiento inmunológico de células T CD4+ o CD8+ de los ratones antes del tratamiento eliminó la eficacia combinatoria observada en este modelo, confirmando la expectativa de que 1 MT actuó indirectamente a través de la activación de la inmunidad antitumoral mediada por células T. Importante evidencia de que la detección de IDO es esencial para la acción de 1 TM fue proporcionada por 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 la vía de carencia de aminoácido inducida por inmunoedición y reduciría las opciones para que el tumor evite la inhibición de cualquiera de las ramas. Además, como se ha detallado anteriormente, la inhibición de GCN2 proporciona la oportunidad de interferir con el metabolismo tumoral al mismo tiempo que puede mejorar la eficacia de una monoterapia o una terapia de combinación con otros enfoques anticancerosos.

Como se mencionó anteriormente, la quinasa eIF2 GCN2 se activa mediante interacción con ARNt desacilado que se acumula como consecuencia directa del estrés de privación nutricional. Otros factores de estrés celular como la irradiación UV, el estrés redox o la inhibición del proteasoma pueden inducir indirectamente la activación de GCN2 [Wek et al 2006]. En todos los casos conocidos, eIF2a se fosforila y esto induce la expresión específica de estrés relacionado con genes objetivo, principalmente mediante la iniciación independiente de Cap a través del factor de transcripción activador 4 (ATF4).

Mitsuda et al (2007) demostraron que la presenilina-1 es inducida por la activación del factor 4 de transcripción (ATF4), regulado por GCN2. La acumulación de amiloide- $\beta$  ( $A\beta$ ), que se genera a partir de la proteína precursora amiloide por  $\gamma$ -secretasa, en la corteza cerebral es un incidente común y crítico en la enfermedad de Alzheimer. Específicamente, la presenilina es esencial para la actividad de  $\gamma$ -secretasa. Ohata et al. (2010) describen un papel de la señalización de GCN2-eIF2a-ATF4 en la regulación de la actividad de  $\gamma$ -secretasa en células alteradas por autofagia: El deterioro del sistema lisosomal autofágico puede causar desequilibrio de aminoácidos en la célula porque se requiere autofagia para el mantenimiento del nivel de aminoácidos. El sistema lisosomal autofágico se discute como un modulador vital de la actividad de  $\gamma$ -secretasa a través de GCN2, lo que conduce a la acumulación de  $A\beta$  en el deterioro de la autofagia, que puede ser un posible objetivo terapéutico para reducir la producción de  $A\beta$ . La  $\gamma$ -secretasa juega un papel importante en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer (EA). La actividad de  $\gamma$ -secretasa se enriquece en vacuolas autofágicas y aumenta la síntesis de amiloide  $\beta$  ( $A\beta$ ).

Las placas seniles se componen principalmente de péptidos  $\beta$ -amiloides ( $A\beta$ ) derivados de la proteína precursora amiloide (APP) que ha sufrido un procesamiento proteolítico por la  $\beta$ -secretasa (BACE-1) y la  $\gamma$ -secretasa. O'Connor et al., (2008) encontró que los niveles de BACE-1 se incrementan mediante traducción por la fosforilación de eIF2 $\alpha$ .

La inhibición de GCN2 bajo tales condiciones de enfermedad que promueven la activación de  $\gamma$ -secretasa o la inducción de BACE-1 con la consecuente acumulación de  $A\beta$  y formación de placa en el cerebro proporcionaría una valiosa vía para mitigar o incluso detener la progresión de enfermedades neurodegenerativas.

Se describió que las infecciones persistentes, no agudas, parasitarias o virales están asociadas al establecimiento de condiciones inmunitarias privilegiadas incluso de un huésped inmunocompetente frente al organismo o partículas infecciosas. Esto se ha asociado a la inducción local de la expresión de IDO. Makala et al. (J Infect Dis. 2011 Mar 1; 203 (5): 715-25) demostraron que la infección cutánea principal de Leishmania estimuló la expresión de la enzima reguladora inmune indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO) en los ganglios linfáticos locales. La IDO inducida atenuó las funciones estimuladoras de células T de las células dendríticas y suprimió las respuestas de células T locales a antígenos de parásitos exógenos y nominales. La ablación de IDO redujo la inflamación local y la carga de parásitos, al igual que la inhibición farmacológica de IDO en ratones con infecciones establecidas. De Souza Sales (Clin Exp Immunol., agosto de 2011; 165 (2): 251-63) corroboraron el papel de la indolamina 2,3-dioxigenasa en la inmunosupresión de la lepra lepromatosa. Boasso et al. (Blood., 2007, 15 de abril; 109 (8): 3351-9) encontraron que el VIH inhibe la proliferación de células T CD4+ induciendo indolamina 2,3-dioxigenasa en células dendríticas plasmacitoides y que la inhibición in vitro de IDO produce un aumento de la respuesta proliferativa de células T CD4(+) en PBMC de pacientes infectados con VIH.

Los fármacos inhibidores de la vía IDO/GCN2 podrían usarse para mejorar la inmunidad del huésped a infecciones crónicas y persistentes.

Por lo tanto, es deseable la síntesis de compuestos pequeños que específicamente inhiben, regulen y/o modulen la transducción de señales por quinasas inmunomoduladoras o de respuesta al estrés en particular GCN2 y un objetivo de la presente invención.

5 Además, el objetivo de esta invención es la síntesis de nuevos compuestos para la prevención y el tratamiento de neoplasias malignas incluyendo, pero sin limitarse a, cánceres de tumores sólidos, cánceres del sistema linfático o sanguíneo, de enfermedades neurodegenerativas e infecciones crónicas.

Se ha encontrado que los compuestos de acuerdo con la invención y sus sales tienen propiedades farmacológicas muy valiosas mientras sean bien toleradas.

10 Los compuestos de la fórmula I se pueden utilizar además para el aislamiento e investigación de la actividad o expresión de GCN2. Además, son particularmente adecuados para su uso en métodos de diagnóstico para enfermedades relacionadas con actividad no regulada o perturbada de GCN2.

Los compuestos de fórmula I también pueden inhibir las tirosina quinasas FMS (CSF1R), GSK3 $\alpha$ , GSK3 $\beta$ , FLT3 o FLT4 o combinaciones de estas quinasas, preferentemente además de la actividad inhibidora hacia GCN2.

15 La tirosina quinasa 3 de tipo Fms (FLT3), que también se conoce como FLK-2 (quinasa 2 de hígado fetal) y STK-1 (quinasa 1 de células madre), juega un papel importante en la proliferación y diferenciación de células madre hematopoyéticas. La quinasa del receptor FLT3 se expresa a niveles muy altos en las células de más del 80% de pacientes mielógenos y de una fracción de células de leucemia linfoblástica aguda. Además, la enzima también se puede encontrar en células de pacientes con leucemia mielógena crónica en la crisis blástica linfóide. Se ha informado que la quinasa FLT3 está mutada en el 30% de la leucemia mieloide aguda (LMA) e igualmente en un subconjunto de leucemia linfoblástica aguda (LLA) (Gilliland et al., Blood 100, 1532-1542 (2002); Stirewalt et al., Nat. Rev. Cancer, 3, 650-665 (2003). Las mutaciones activadoras en las mutaciones de FLT3 se han asociado con un mal pronóstico (Malempati et al., Blood, 104, 11 (2004). Se están desarrollando inhibidores de FLT3 y algunos han mostrado efectos clínicos prometedores contra LMA (Levis et al., Int. J. Hematol, 52, 100 - 107 (2005)).

20 Se ha informado que algunos de los inhibidores de FLT3 de molécula pequeña son eficaces para inducir apoptosis en líneas celulares con mutaciones activadoras de FLT3 y prolongar 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).

30 La solicitud de patente estadounidense No. 20090054358 describe inhibidores de Flt3 para la supresión inmunitaria y en particular para el tratamiento de trastornos relacionados con el sistema inmunológico, como rechazo de órganos, rechazo de trasplante de médula ósea, rechazo de trasplante de médula ósea no mieloablativa, espondilitis anquilosante, artritis, anemia aplásica, enfermedad de Behcet, diabetes mellitus tipo 1, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedad de Graves, anemia hemolítica autoinmune, granulomatosis de Wegener, síndrome de hiper IgE, púrpura trombocitopénica idiopática, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, miastenia grave, psoriasis y lupus, entre otras enfermedades autoinmunes. Los inhibidores de Flt3 también se pueden usar para tratar un trastorno neurológico tal como una enfermedad neurodegenerativa, por ejemplo, una enfermedad causada por degeneración axonal. Las enfermedades neurodegenerativas incluyen, por ejemplo, esclerosis múltiple; trastornos desmielinizantes del núcleo, como la esclerosis múltiple, la mielitis transversa aguda sin limitarse a ella.

40 Scott et al. (Bioorg. Med Chem Let. (2008) 18 (17) p 4794) describen los inhibidores de CSF-1R para el tratamiento del cáncer. CSF-1 R es un miembro de las tirosina quinasas del receptor de clase III. El factor 1 estimulador de colonias (CSF-1), también conocido como factor estimulador de colonias de macrófagos / monocitos (M-CSF), se une a CSF-1R, dando como resultado la dimerización, autofosforilación y activación de la transducción de señales. La señalización de CSF-1/CSF-1R es esencial para el desarrollo normal de monocitos. En el cáncer, los macrófagos pro-tumorigénicos han sido identificados y relacionados con un mal pronóstico en los cánceres de mama, ovario y próstata. Se han informado niveles elevados de CSF-1 y CSF-1R en varios tipos de tumores, incluyendo cánceres de mama, ovario y endometrio, y también se han relacionado con invasión y metástasis. Por lo tanto, la inhibición de la actividad de CSF-1R podría tener múltiples efectos sobre el tumor mediante la reducción de los niveles de macrófagos asociados a tumores (TAM) y tener efectos directos sobre el propio tumor (CE Lewis, JW Pollard, Cancer Res., 66 (2006), p. 605, I. Bingle, N. et al., J. Pathol., 196 (2002), página 254, BM Kacinski, Ann. Med., 27 (1995), p. 79, E. Garwood et al., J Clin Oncol 26: 2008).

50 Su JL et al. (Cancer Cell. 2006 Mar; 9 (3): 209-23) informan que el eje VEGF-C/Flt-4 promueve la invasión y la metástasis de las células cancerosas. Flt-4, un receptor de VEGF, es activado por su ligando específico, VEGF-C. La vía de señalización resultante promueve la angiogénesis y/o la linfangiogénesis. El eje VEGF-C/Flt-4 mejora la movilidad de las células cancerosas y la invasividad y contribuye a la promoción de la metástasis de células cancerígenas. El examen de tejidos tumorales de diversos tipos de cáncer reveló altos niveles de Flt-4 y expresión

de VEGF-C que se correlaciona estrechamente con metástasis clínica y la supervivencia del paciente. La inhibición de la quinasa Flt-4 podría reducir la capacidad invasiva en diferentes tipos de cáncer.

La combinación de la especificidad inhibitoria hacia GCN2 con aquella hacia FMS (CSF1R), FLT3 o FLT4 o combinaciones de estas quinasas puede ser de ventaja particular para el tratamiento de neoplasias malignas en diferentes estados de enfermedad. Podría combinar los efectos de estimular la respuesta inmune hacia células cancerosas / tumorales, para reducir los niveles de macrófagos asociados a tumores, así como la capacidad invasiva de cánceres para la formación de metástasis. En un aspecto adicional, la combinación de actividades inhibitorias sobre GCN2 particularmente con la inhibición de FLT3 podría ser ventajosa para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos ya que podría sinergizar efectos supresores sobre procesos inflamatorios con la modulación de la generación de depósitos de proteínas en el cerebro. En otro aspecto, la combinación de actividades inhibitorias sobre GCN2 particularmente con la inhibición de FLT3 podría proporcionar ventajas para modular la respuesta inmune para tratar trastornos relacionados con el sistema inmune y enfermedades inflamatorias o autoinmunes.

En una realización adicional, la presente invención se refiere específicamente a compuestos de la fórmula I que inhiben, regulan y/o modulan la transducción de señales por GCN2, FMS (CSF1R), GSK3 $\alpha$ , GSK3 $\beta$ , FLT3 o FLT4 o combinaciones de estas quinasas, a composiciones que comprenden estos compuestos y a procedimientos para su uso en el tratamiento de enfermedades y dolencias que son inducidas o moduladas por GCN2, FMS (CSF1R), GSK3 $\alpha$ , GSK3 $\beta$ , FLT3 o FLT4 o combinaciones de estas quinasas.

Otro objetivo de esta invención es la síntesis de nuevos compuestos para la prevención y el tratamiento de neoplasias malignas incluyendo, pero sin limitarse a, cánceres de tumores sólidos, cánceres del sistema linfático o sanguíneo, enfermedades neurodegenerativas, trastornos relacionados con el sistema inmune tales como artritis, psoriasis, lupus, esclerosis múltiple u otras enfermedades autoinmunes, así como infecciones crónicas.

Los compuestos de la fórmula I pueden utilizarse además para el aislamiento e investigación de la actividad o expresión de GCN2, GSK3 $\alpha$ , GSK3 $\beta$ , FMS (CSF1R), FLT3 o FLT4. Además, son particularmente adecuados para su uso en métodos de diagnóstico para enfermedades relacionadas con la actividad no regulada o perturbada de GCN2, FMS (CSF1R), GSK3 $\alpha$ , GSK3 $\beta$ , FLT3 o FLT4. 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 las investigaciones experimentales, proporcionando un modelo para el tratamiento de la enfermedad humana.

La susceptibilidad de una célula particular al tratamiento con los compuestos de acuerdo con la invención se puede determinar por ensayos *in vitro*. Típicamente, un cultivo de la célula se combina con un compuesto de acuerdo con la invención a diversas concentraciones durante un período de tiempo que es suficiente para permitir que agentes activos tales como anti IgM induzcan una respuesta celular tal como la expresión de un marcador de superficie, usualmente entre aproximadamente una hora y una semana. Las pruebas *in vitro* pueden realizarse utilizando células cultivadas de sangre o de una muestra de biopsia. La cantidad de marcador de superficie expresada se evalúa por citometría de flujo usando anticuerpos específicos que reconocen el marcador.

La dosis varía dependiendo del compuesto específico utilizado, de la enfermedad específica, del estado del paciente, etc. Una dosis terapéutica es típicamente suficiente para reducir considerablemente la población celular indeseada en el tejido objetivo mientras se mantiene la viabilidad del paciente. El tratamiento se continúa generalmente hasta que se ha producido una reducción considerable, por ejemplo, una reducción de al menos aproximadamente un 50% en la carga celular, y puede continuar hasta que esencialmente no se detecten más células no deseadas en el cuerpo.

Para la identificación de una vía de transducción de señales y para la detección de interacciones entre diversas vías de transducción de señales, varios científicos han desarrollado modelos adecuados o sistemas modelo, por ejemplo, modelos de cultivo celular (por ejemplo, Khwaja et al., EMBO, 1997, 16, 2783-93) y modelos de animales transgénicos (por ejemplo, White et al., Oncogene, 2001, 20, 7064-7072). Para la determinación de ciertas etapas en la cascada de transducción de señales, pueden utilizarse compuestos que interactúan con el fin de modular la señal (por ejemplo, Etapahens et al., Biochemical J., 2000, 351, 95-105). Los compuestos según la invención también se pueden utilizar como reactivos para ensayar vías de transducción de señales dependientes de la quinasa en animales y/o modelos de cultivo celular o en las enfermedades clínicas mencionadas en esta solicitud.

La medición de la actividad quinasa es una técnica que es bien conocida por el experto en la técnica. Los sistemas de ensayo genéricos para la determinación de la actividad quinasa utilizando sustratos, por ejemplo, histona (por ejemplo, Alessi et al., FEBS Lett., 1996, 399, 3, páginas 333-338) o la proteína mielina básica, se describen en la literatura (por ejemplo, Campos-González, R. y Glenney, Jr., JR 1992, J. Biol. Chem. 267, página 14535).

Para la identificación de inhibidores de quinasa, están disponibles varios sistemas de ensayo. En el ensayo de proximidad de centelleo (Sorg et al., J. de. Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19) y el ensayo con placa

FlashPlate, se mide la fosforilación radiactiva de una proteína o péptido como sustrato con  $\gamma$ ATP. En presencia de un compuesto inhibidor, es detectable una señal radiactiva disminuida, o ninguna en absoluto. Además, tecnologías de transferencia de energía de resonancia de fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo (HTR-FRET) y polarización de fluorescencia (FP) son adecuadas como métodos de ensayo (Sills et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

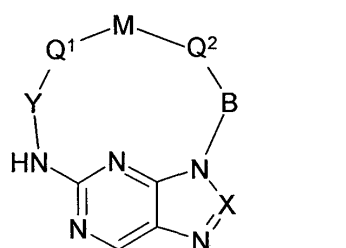
Otros métodos de ensayo ELISA no radiactivos utilizan fosfo-anticuerpos específicos (fosfo-AB). El fosfo-AB se une sólo al sustrato fosforilado. Esta unión se puede detectar por quimioluminiscencia usando un segundo anticuerpo anti-oveja conjugado con peroxidasa (Ross et al., 2002, Biochem., J.).

Estado de la técnica

10 Se describen otros heterociclos aromáticos bicíclicos en los documentos WO 2005/012307 A1, WO 2006/045828, WO 2006/075023 A2 y WO 2013/110309 A1. Las aminopurinas se describen en el documento WO 2006/076595 A1.

Sumario de la invención

La invención se refiere a compuestos de la fórmula I



15 en la que

X denota N o CH,

Y denota Het-diilo o Ar,

Q<sup>1</sup> denota (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> o (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het<sup>1</sup>-diilo,

M denota (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>3</sup>CO, CONR<sup>3</sup>, NR<sup>3</sup> o CO,

20 Q<sup>2</sup> denota (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O o (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>,

B denota Ar o Het-diilo,

25 Het denota furano, tiofeno, pirrol, imidazol, pirazol, oxazol, isoxazol, oxadiazol, tiazol, triazol, tetrazol, piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, indol, isoindol, indolina, bencimidazol, indazol, quinolina, isoquinolina, benzoxazol, 1,3-benzodioxol, benzotiofeno, benzofurano, imidazopiridina, dihidroindol, quinoxalina, benzo[1,2,5]tiadiazol o furo[3,2-b]piridina, cada uno de los cuales está no sustituido o mono o disustituido por Hal, A, [C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>OR<sup>3</sup>, [C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, [C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>Het<sup>1</sup>, NO<sub>2</sub>, CN, [C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>COOR<sup>3</sup>, CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>3</sup>COA, NR<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>A, SO<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>n</sub>A, COHet<sup>1</sup>, O[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>m</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, O[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>Het<sup>1</sup>, NHCOA, NHCON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NHCOO[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>m</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NHCOO[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>Het<sup>1</sup>, NHCONH[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>m</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NHCONH[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>Het<sup>1</sup>, OCONH[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>m</sub>-N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, OCONH[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>Het<sup>1</sup> CHO, COA, =S, =NR<sup>3</sup> y/o =O,

30 Ar denota fenileno, que está no sustituido o mono, di o trisustituido por Hal, A, [C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>OR<sup>3</sup>, O[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>OR<sup>3</sup>, [C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, O[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, [C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>Het<sup>1</sup> NO<sub>2</sub>, CN, [C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>COOR<sup>3</sup>, O[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>COOR<sup>3</sup>, CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>3</sup>COA, NR<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>A, SO<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>A, COHet<sup>1</sup>, O[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>Het<sup>1</sup>, NHCOA, NHCON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NHCOO[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>m</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NHCOO[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>Het<sup>1</sup>, NHCONH[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>m</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NHCONH[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>Het<sup>1</sup>, OCONH[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>m</sub>-N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, OCONH[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>Het<sup>1</sup>, S(O)<sub>2</sub>Het<sup>1</sup>, CHO y/o COA,

35 Het<sup>1</sup> denota dihidropirrol, pirrolidina, azetidina, oxetano, tetrahydroimidazol, dihidropirazol, tetrahydropirazol, tetrahydrofurano, dihidropiridina, tetrahydropiridina, piperidina, morfolina, hexahidropiridazina, hexahidropirimidina, [1,3]dioxolano, tetrahydropirano o piperazina, que está no sustituida o mono o disustituida por Hal, CN, OH, OA, COA, CONH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>A, S(O)<sub>2</sub>Ar, COA, A y/o =O,

A denota alquilo ramificado o no ramificado con 1-10 átomos de carbono, en donde uno o dos grupos CH- y/o CH<sub>2</sub>- no adyacentes pueden ser reemplazados por átomos de N, O y/o S y en donde 1-7 átomos de H pueden ser reemplazados por F o Cl,

R<sup>3</sup> denota H o alquilo con 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono,

5 Hal denota F, Cl, Br o I,

n denota 1, 2, 3, 4 o 5,

m denota 1, 2 o 3,

p denota 0, 1, 2, 3 o 4,

10 y solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones como inhibidores de quinasa.

La invención se refiere también a las formas ópticamente activas (estereoisómeros), a los enantiómeros, a los racematos, a los diastereómeros y a los hidratos y solvatos de estos compuestos. La invención también se refiere a los solvatos de las sales de los compuestos de fórmula I, por ejemplo, el mono o dihidrato del clorhidrato.

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

15 El término solvatos de los compuestos se entiende como aducciones de moléculas de disolvente inerte sobre los compuestos que se forman debido a su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, mono o dihidratos o alcoholatos. El término derivados farmacéuticamente aceptables se entiende que significa, por ejemplo, las sales de los compuestos de acuerdo con la invención.

20 Como se usa en la presente memoria y a menos que se indique lo contrario, el término "profármaco" significa un derivado de un compuesto de fórmula I que puede hidrolizar, oxidar o bien reaccionar bajo condiciones biológicas (en vitro o en vivo) para proporcionar un compuesto activo, particularmente un compuesto de fórmula I. Ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados y metabolitos de un compuesto de fórmula I que incluyen fracciones biohidrolizables tales como amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidos biohidrolizables y análogos de fosfato biohidrolizables. En ciertas realizaciones, 25 los profármacos de compuestos con grupos funcionales carboxilo son los ésteres alquílicos inferiores del ácido carboxílico. Los ésteres de carboxilato se forman convenientemente esterificando cualquiera de las fracciones de ácido carboxílico presentes en la molécula. Los profármacos se pueden preparar típicamente utilizando métodos bien conocidos, tales como los descritos por Burger's Medicinal Chemistry y Drug Discovery 6a ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley) y Design and Application of Prodrugs (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic 30 Publishers Gmfn).

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

35 Además, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" denota una cantidad que, comparada con un sujeto correspondiente que no ha recibido esta cantidad, tiene la siguiente consecuencia: tratamiento mejorado, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, síndrome, condición, queja, trastorno o efectos secundarios o también la reducción en el avance de una enfermedad, queja o trastorno.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" también abarca las cantidades que son eficaces para aumentar la función fisiológica normal.

40 La invención se refiere también al uso de mezclas de los compuestos de fórmula I, por ejemplo, mezclas de dos diastereoisómeros, por ejemplo, en la relación 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1.000,

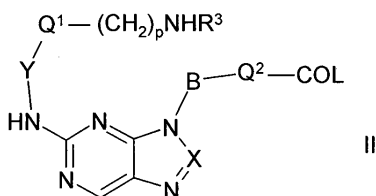
Estas son mezclas particularmente preferibles de compuestos estereoisoméricos.

45 "Tautómeros" se refiere a formas isoméricas de un compuesto que están en equilibrio entre sí. Las concentraciones de las formas isoméricas dependerán del ambiente en el que se encuentre el compuesto y pueden ser diferentes dependiendo, por ejemplo, de si el compuesto es un sólido o está en una solución orgánica o acuosa.



La invención se refiere a los compuestos de fórmula I y sus sales y a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula I y sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables, caracterizado porque

a) en donde en la fórmula I M denota  $(\text{CH}_2)_p\text{NR}^3\text{CO}$ , un compuesto de la fórmula II



5

en la que X, Y, Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, B, R<sup>3</sup> y p tienen los significados indicados en la reivindicación 1, y L denota Cl, Br, I o un grupo OH modificado funcionalmente, en forma libre o reactiva,

se cicliza,

y/o

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

Por encima y por debajo, los radicales X, Y, Q<sup>1</sup>, M, Q<sup>2</sup> y B tienen los significados indicados para la fórmula I, a menos que se indique expresamente lo contrario.

A denota alquilo, este es no ramificado (lineal) o ramificado, y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono. A denota 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 denota preferiblemente muy particularmente alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1,1,1-trifluoroetilo. Además, A indica, por ejemplo,  $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{NHCH}_2$  o  $\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ .

Het denota preferiblemente pirazol.

Ar denota preferiblemente fenileno.

Het<sup>1</sup> preferiblemente denota piperazina o piperidina.

R<sup>3</sup> preferentemente denota H o metilo.

25 Hal denota preferiblemente F, Cl o Br, pero también I, particularmente preferentemente F o Cl.

A lo largo de la invención, todos los radicales que se producen más de una vez pueden ser idénticos o diferentes, es decir, independientes entre sí.

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

30 En consecuencia, la invención se refiere, en particular, a los compuestos de la fórmula I en los que al menos uno de dichos radicales tiene uno de los significados preferidos indicados anteriormente. Algunos grupos preferidos de compuestos se pueden expresar mediante las siguientes subfórmulas la a Id, que se ajustan a la fórmula I y en la que los radicales no designados con mayor detalle tienen el significado indicado para la fórmula I, pero en los que

en la Het denota pirazol;

35 en Ib Ar denota fenileno;

en Ic Het<sup>1</sup> denota piperidina o piperazina;

	en Ic	R <sup>3</sup>	denota H o metilo;
	en Id	X	denota N o CH,
		Y	denota Het-diilo o Ar,
		Q <sup>1</sup>	denota (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> , O(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> o (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> Het1-diilo,
5		M	denota (CH <sub>2</sub> ) <sub>p</sub> NR <sup>3</sup> CO, CONR <sup>3</sup> , NR <sup>3</sup> o CO,
		Q <sup>2</sup>	denota (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> O o (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> ,
		B	denota Ar o Het-diilo,
		Het	denota pirazol,
		Ar	denota fenileno,
10		Het <sup>1</sup>	denota piperidina o piperazina,
		R <sup>3</sup>	denota H o metilo,
		n	denota 1, 2, 3, 4 o 5,
		p	denota 0, 1, 2, 3 o 4

15 y sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

Los compuestos de la fórmula I y también los materiales de partida para su preparación se preparan, además, por métodos ya conocidos, tal como se describe en la literatura (por ejemplo, en trabajos estándar, tales como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Métodos of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), para ser precisos.

20 Se pueden emplear aquí también variantes ya conocidas, que no se mencionan aquí con mayor detalle.

Los compuestos de la fórmula I se pueden obtener preferiblemente por ciclación de un compuesto de la fórmula II.

Los compuestos de partida de la fórmula II son generalmente conocidos. Sin embargo, si son nuevos, pueden prepararse por métodos ya conocidos.

25 En los compuestos de la fórmula II, L denota preferentemente Cl, Br, I o un grupo OH libre o reactivamente modificado, tal como, por ejemplo, un éster activado, un imidazolilo o alquilsulfoniloxi que tiene 1-6 átomos de C (preferiblemente metilsulfoniloxi o trifluorometilsulfoniloxi) o arilsulfoniloxi con 6-10 átomos de carbono (preferiblemente fenilo o p-tolilsulfoniloxi).

La reacción se lleva a cabo generalmente en presencia de un agente ligante de ácido, preferiblemente una base orgánica, tal como DIPEA, trietilamina, dimetilaminilina, piridina o quinolina.

30 También puede ser favorable la adición de un hidróxido, carbonato o bicarbonato de metal alcalino o alcalinotérreo u otra sal de un ácido débil de los metales alcalinos o alcalinotérreos, preferiblemente de potasio, sodio, calcio o cesio.

35 Dependiendo de las condiciones utilizadas, el tiempo de reacción se sitúa entre unos pocos minutos y 14 días, la temperatura de reacción está entre aproximadamente -30° y 140°, normalmente entre -10° y 90°, en particular entre aproximadamente 0° y aproximadamente 70°. 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 éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahydrofurano (THF) o dioxano; éteres de glicol, tales como monometil o monoetiléter de etilenglicol, éter dimetílico de etilenglicol (diglima); cetonas, tales como acetona o butanona; amidas, tales como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos, tales como acetonitrilo; sulfóxidos, tales como sulfóxido de dimetilo (DMSO);

disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos, tales como ácido fórmico o ácido acético; compuestos nitro, tales como nitrometano o nitrobenzono; ésteres, tales como acetato de etilo, o mezclas de dichos disolventes.

Se da una preferencia particular al acetonitrilo, diclorometano y/o DMF.

#### Sales farmacéuticas y otras formas

- 5 Los compuestos mencionados de acuerdo con la invención se pueden usar en su forma final no salina. Por otra parte, la presente invención también abarca el uso de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, que pueden derivarse de diversos ácidos y bases orgánicos e inorgánicos por procedimientos conocidos en la técnica. Las formas salinas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I se preparan en su mayor parte mediante métodos convencionales. Si el compuesto de la fórmula I contiene un grupo carboxilo, puede formarse una de sus sales adecuadas haciendo reaccionar el compuesto con una base adecuada para obtener la correspondiente sal de adición de base. 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 sódico; y diversas bases orgánicas, tales como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. También se incluyen las sales de aluminio de los compuestos de la fórmula I. En el caso de ciertos compuestos de la fórmula I, 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 sus sales correspondientes, tales como sulfato, nitrato o fosfato y similares, y alquil y monoarilsulfonatos, tales como etanosulfonato, toluensulfonato y bencenosulfonato y otros ácidos orgánicos y sus correspondientes sales, 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 incluyen los siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, alcanforato, canforsulfonato, caprilato, cloro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, galacturato (de ácido múcico), 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, palmoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, pero esto no representa una restricción.

Además, las sales básicas de los compuestos de acuerdo con la invención incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro (III), hierro (II), litio, magnesio, manganeso (III), manganeso (II), potasio, sodio y zinc, pero esto no pretende representar una restricción. De las sales anteriormente mencionadas, se da preferencia al amonio; las sales de metales alcalinos sodio y potasio, y las sales de metales alcalinotérreos calcio y magnesio.

- 35 Las sales de los compuestos de la fórmula I que se derivan de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo también aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas intercambiadoras iónicas básicas, por ejemplo, arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletildiamina (benzamina), dicitclohexilamina, 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, purinas, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y tris(hidroximetil)metilamina (trometamina), pero esto no pretende representar una restricción.

- 45 Los compuestos de la presente invención que contienen grupos que contienen nitrógeno básico pueden ser cuaternizados utilizando agentes tales como haluros de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), por ejemplo, cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y terc-butilo; sulfatos de di-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), por ejemplo, dimetilo, dietil y sulfato de diamilo; haluros de alquilo (C<sub>10</sub>-C<sub>18</sub>), por ejemplo, cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; y haluros de arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), por ejemplo, cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Tanto los compuestos solubles en agua como en aceite de acuerdo con la invención se pueden preparar usando tales sales.

- 50 Las sales farmacéuticas antes mencionadas 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, tosilito y trometamina, pero esto no pretende representar una restricción.

Se prefieren especialmente clorhidrato, diclorhidrato, bromhidrato, maleato, mesilato, fosfato, sulfato y succinato.

Las sales de adición de ácido de compuestos básicos de fórmula I se preparan poniendo la forma de base libre en contacto con una cantidad suficiente del ácido deseado, provocando la formación de la sal de una manera convencional. La base libre puede regenerarse poniendo la forma salina en contacto con una base y aislando la base libre de una manera convencional. Las formas de base libre difieren en cierto aspecto de las correspondientes formas salinas de las mismas con respecto a ciertas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares; para los propósitos de la invención, sin embargo, las sales corresponden a las respectivas formas de base libre de las mismas.

Tal como se ha mencionado, las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I se forman con metales o aminas, tales como metales alcalinos y metales alcalinotérreos o aminas orgánicas. Los metales preferidos son sodio, potasio, magnesio y calcio. Las aminas orgánicas preferidas son N,N'-dibenciletildiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

Las sales de adición de bases de compuestos ácidos de acuerdo con la invención se preparan poniendo la forma de ácido libre en contacto con una cantidad suficiente de la base deseada, provocando la formación de la sal de una manera convencional. El ácido libre puede regenerarse poniendo la forma salina en contacto con un ácido y aislando el ácido libre de una manera convencional. Las formas de ácido libre difieren en cierto aspecto de las formas de sal correspondientes del mismo con respecto a ciertas propiedades físicas, tales como la solubilidad en disolventes polares; para los propósitos de la invención, sin embargo, las sales corresponden a las respectivas formas de ácido libre de las mismas.

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

Con respecto a lo expuesto anteriormente, puede observarse que la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" en la presente conexión se entiende como un ingrediente activo que comprende un compuesto de la fórmula I en forma de una de sus sales, en particular si esta forma salina imparte propiedades farmacocinéticas mejoradas al ingrediente activo en comparación con la forma libre del ingrediente activo o cualquier otra forma salina del ingrediente activo usado anteriormente. La forma salina farmacéuticamente aceptable del ingrediente activo puede proporcionar también este ingrediente activo por primera vez con una propiedad farmacocinética deseada que no tenía antes e incluso puede tener una influencia positiva en la farmacodinámica de este ingrediente activo con respecto a su eficacia terapéutica en el cuerpo.

#### Isótopos

Además, se pretende que un compuesto de la fórmula I incluya formas marcadas con isótopos del mismo. Una forma marcada isotópicamente de un compuesto de la fórmula I es idéntica a este compuesto aparte del hecho de que uno o más átomos del compuesto han sido reemplazados por un átomo o átomos que tienen una masa atómica o un número de masa que difiere de la masa atómica o número de masa del átomo que habitualmente ocurre naturalmente. Ejemplos de isótopos que están fácilmente disponibles comercialmente y que se pueden incorporar en un compuesto de la fórmula I por métodos bien conocidos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, por ejemplo,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  y  $^{36}\text{Cl}$ , respectivamente. Se pretende que un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los mismos contenga uno o más de los isótopos antes mencionados y/u otros isótopos de otros átomos sea parte de la presente invención. Un compuesto marcado con isótopos de la fórmula I puede usarse en una serie de formas beneficiosas. Por ejemplo, un compuesto de fórmula I marcado con isótopos en el que, por ejemplo, se ha incorporado un radioisótopo, tal como  $^3\text{H}$  o  $^{14}\text{C}$ , es adecuado para ensayos de distribución de medicamentos y/o sustratos en tejidos. Estos radioisótopos, es decir, tritio ( $^3\text{H}$ ) y carbono 14 ( $^{14}\text{C}$ ), son particularmente preferidos debido a la preparación simple y excelente detectabilidad. La incorporación de isótopos más pesados, por ejemplo, deuterio ( $^2\text{H}$ ), en un compuesto de la fórmula I tiene ventajas terapéuticas debido a la mayor estabilidad metabólica de este compuesto marcado con isótopos. Una mayor estabilidad metabólica se traduce directamente en una mayor semivida en vivo o dosis menores, lo que en la mayoría de las circunstancias representaría una realización preferida de la presente invención. Un compuesto marcado con isótopos de la fórmula I puede usualmente prepararse llevando a cabo los procedimientos descritos en los esquemas de síntesis y la descripción relacionada, en la parte de ejemplo y en la parte de preparación en el presente texto, reemplazando un reactivo no marcado con isótopo mediante un reactivo marcado con isótopo fácilmente disponible.

El deuterio ( $^2\text{H}$ ) también se puede incorporar en un compuesto de la fórmula I con el fin de manipular el metabolismo oxidativo del compuesto por medio del efecto isotópico cinético primario. El efecto del isótopo cinético primario es un cambio de la velocidad para una reacción química que resulta del intercambio de núcleos isotópicos, que a su vez es causado por el cambio en las energías del estado fundamental necesarias para la formación del enlace covalente después de este intercambio isotópico. El intercambio de un isótopo más pesado generalmente da lugar a una disminución de la energía del estado fundamental para un enlace químico y, por lo tanto, provoca una reducción en

la velocidad de rotura del enlace que limita la velocidad. Si la rotura del enlace se produce en o cerca de una región de punto de sillín a lo largo de la coordenada de una reacción de múltiples productos, las relaciones de distribución del producto pueden alterarse sustancialmente. Para explicación: si el deuterio está unido a un átomo de carbono en una posición no intercambiable, las diferencias de velocidad de  $k_M/k_D = 2-7$  son típicas. Si esta diferencia de velocidad se aplica con éxito a un compuesto de la fórmula I que es susceptible de oxidación, el perfil de este compuesto en vivo puede ser drásticamente modificado y resultar en propiedades farmacocinéticas mejoradas.

Al descubrir y desarrollar agentes terapéuticos, el experto en la técnica intenta optimizar los parámetros farmacocinéticos conservando al mismo tiempo propiedades in vitro deseables. Es razonable suponer que muchos compuestos con perfiles farmacocinéticos deficientes son susceptibles al metabolismo oxidativo. Los ensayos in vitro de microsomas hepáticos actualmente disponibles proporcionan información valiosa sobre el curso del metabolismo oxidativo de este tipo, lo que a su vez permite el diseño racional de compuestos deuterados de fórmula I con una estabilidad mejorada a través de la resistencia a dicho metabolismo oxidativo. Se obtienen así mejoras significativas en los perfiles farmacocinéticos de los compuestos de la fórmula I y se pueden expresar cuantitativamente en términos de incrementos en la semivida in vivo ( $t/2$ ), concentración con efecto terapéutico máximo ( $C_{m\acute{a}x}$ ), área bajo la curva de respuesta a la dosis (AUC), y F; y en términos de eliminación, costes de dosis y de materiales reducidos.

A continuación, se pretende ilustrar lo anterior: se prepara un compuesto de la fórmula I que tiene múltiples sitios potenciales 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 varias combinaciones de átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de deuterio, de modo que algunos, la mayoría o todos estos átomos de hidrógeno han sido reemplazados por átomos de deuterio. Las determinaciones de la semivida permiten una determinación favorable y precisa de la medida en que la mejora de la resistencia al metabolismo oxidativo ha mejorado. De esta manera, se determina que la semivida del compuesto original puede extenderse hasta un 100% como resultado del intercambio deuterio-hidrógeno de este tipo.

El intercambio de deuterio-hidrógeno en un compuesto de la fórmula I también se puede usar para conseguir una modificación favorable del espectro del metabolito del compuesto de partida con el fin de disminuir o eliminar metabolitos tóxicos no deseados. Por ejemplo, si un metabolito tóxico surge a través de la escisión oxidativa del enlace carbono-hidrógeno (CH), puede suponerse razonablemente que el análogo deuterado disminuirá o eliminará en gran medida la producción del metabolito no deseado, incluso si la oxidación particular no es una etapa de determinación de la velocidad. Puede encontrarse más información sobre el estado de la técnica con respecto al intercambio 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 y/o sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, y opcionalmente excipientes y/o adyuvantes.

Las formulaciones farmacéuticas se pueden administrar en forma de unidades de dosificación que comprenden una cantidad predeterminada de ingrediente activo por unidad de dosificación. Dicha unidad puede comprender, por ejemplo, de 0,5 mg a 1 g, preferentemente de 1 mg a 700 mg, particularmente preferiblemente de 5 mg a 100 mg, de un compuesto de acuerdo con la invención, dependiendo de la condición tratada, del método de administración y de 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 ingrediente activo por unidad de dosificación. Las formulaciones de unidad de dosificación preferidas son aquellas que comprenden una dosis diaria o dosis parcial, como se ha indicado anteriormente, o una fracción correspondiente de la misma de un ingrediente activo. Además, las formulaciones farmacéuticas de este tipo pueden prepararse usando un procedimiento que es generalmente conocido en la técnica farmacéutica.

Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para su administración a través de cualquier método adecuado deseado, por ejemplo, por vía oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Dichas formulaciones se pueden preparar usando todos los procedimientos conocidos en la técnica farmacéutica, por ejemplo, combinando el ingrediente activo con el excipiente o excipientes o adyuvante o adyuvantes.

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

Así, por ejemplo, en el caso de administración oral en la forma de un comprimido o cápsula, el componente del ingrediente 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 una manera similar, tal como, por ejemplo, un carbohidrato comestible, tal como, por ejemplo, almidón o manitol. Igualmente, pueden estar presentes también, un saborizante, un conservante, un dispersante y un colorante.

- 5 Las cápsulas se producen preparando una mezcla en polvo tal como se ha descrito anteriormente y rellenando estructuras de gelatina conformadas con la misma. Se pueden añadir a la mezcla en polvo antes de la operación de llenado, deslizantes y lubricantes, tales como, por ejemplo, ácido silícico altamente disperso, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida. Igualmente se puede añadir un desintegrante o solubilizante, tal como, por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio, con el fin de mejorar la disponibilidad del medicamento después de haberse tomado la cápsula.

Además, si se desea o es necesario, también se pueden incorporar en la mezcla aglutinantes, lubricantes y desintegrantes adecuados, así como colorantes. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como, por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, edulcorantes hechos de maíz, caucho natural y sintético, tal como, por ejemplo, goma arábiga, tragacanto o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes utilizados 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 desintegrantes incluyen, sin estar restringidos a ellos, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o presando en seco la mezcla, añadiendo un lubricante y un desintegrante y presionando toda la mezcla para obtener comprimidos. Se prepara una mezcla en polvo mezclando el compuesto triturado de una manera adecuada con un diluyente o una base, como se ha descrito anteriormente, y opcionalmente con un aglutinante, tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de disolución, tal como, por ejemplo, parafina, un acelerador de absorción, tal como, por ejemplo, una sal cuaternaria, y/o un absorbente, tal como, por ejemplo, bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo puede granularse mojándola con un aglutinante, tal como, por ejemplo, jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de materiales de celulosa o polímero y presionándolo a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación, la mezcla en polvo se puede pasar a través de una máquina formadora de comprimidos, dando grumos de forma no uniforme, que se rompen para formar gránulos. Los gránulos pueden lubricarse por adición de ácido esteárico, una sal estearato, talco o aceite mineral con el fin de evitar que se peguen a los moldes para moldeado de comprimidos. La mezcla lubricada se prensa a continuación para obtener comprimidos. Los compuestos de acuerdo con la invención también se pueden combinar con un excipiente inerte de flujo libre y luego se presionan directamente para producir comprimidos sin llevar a cabo las etapas de granulación o prensado en seco. Puede estar presente una capa protectora transparente u opaca que consiste en una capa selladora de goma laca, una capa de azúcar o material polimérico y una capa de cera brillante. Se pueden añadir colorantes a estos revestimientos para poder diferenciar entre diferentes unidades de dosificación.

- 35 Los líquidos orales, tales como, por ejemplo, una solución, jarabes y elixires, pueden prepararse en forma de unidades de dosificación de modo que una cantidad dada comprenda una cantidad preespecificada del compuesto. Los jarabes se pueden preparar disolviendo el compuesto en una solución acuosa con un sabor adecuado, mientras que los elixires se preparan usando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones se pueden formular por dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. También se pueden añadir solubilizantes y emulsionantes, tales como, por ejemplo, alcoholes de isoestearilo etoxilado y éteres de polioxietilén sorbitol, conservantes, aditivos de sabor, 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 administración oral pueden, si se desea, encapsularse en microcápsulas. La formulación también se puede preparar de tal manera que la liberación se prolongue o se retrase, tal como, por ejemplo, mediante revestimiento o embebiendo el material particulado en polímeros, cera y similares.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros también pueden administrarse en forma de sistemas de liberación de liposomas, tales como, por ejemplo, pequeñas vesículas unilamelares, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de diversos fosfolípidos, tales como, por ejemplo, colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

- 50 Los compuestos de la fórmula I y sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros también pueden suministrarse utilizando anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que están acoplados las moléculas del compuesto. Los compuestos también se pueden acoplar a polímeros solubles como portadores de medicamentos dirigidos. Tales polímeros pueden abarcar polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidofenol, polihidroxietilaspirtamidofenol o polilisina de óxido de polietileno, sustituidos por radicales palmitoilo. Los compuestos pueden estar además acoplados a una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para conseguir la liberación controlada de un medicamento, por ejemplo, ácido poliláctico, poli-épsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliactetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloques entrecruzados o anfipáticos de hidrogeles.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración transdérmica pueden administrarse como yesos independientes para un contacto prolongado y estrecho con la epidermis del receptor. Así, por ejemplo, el ingrediente activo puede liberarse del yeso por iontoforesis, como se describe en términos generales en *Pharmaceutical Research*, 3 (6), 318 (1986).

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

Para el tratamiento de los ojos u otro tejido externo, por ejemplo, boca y piel, las formulaciones se aplican preferiblemente como una pomada o crema tópica. En el caso de la formulación para producir un ungüento, el ingrediente activo puede emplearse bien sea con una base de crema parafínica o miscible en agua.  
10 Alternativamente, el ingrediente activo se puede formular para producir 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 al ojo incluyen gotas oculares, en las que el ingrediente activo se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, en particular un disolvente acuoso.

- 15 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para aplicación tópica en la boca incluyen grageas, pastillas, y enjuagues bucales.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración rectal pueden administrarse en forma de supositorios o enemas.

- 20 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 micras, que se administra de la manera en que se toma el rapé, es decir por inhalación rápida a través de los conductos nasales de un recipiente que contiene el polvo mantenido cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas para la administración como atomizador nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia portadora abarcan soluciones de ingrediente activo en agua o aceite.

- 25 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración por inhalación abarcan polvos o nieblas finamente particuladas, que pueden generarse mediante diversos tipos de dispensadores presurizados con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración vaginal pueden administrarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en aerosol.

- 30 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas que comprenden antioxidantes, reguladores, bacteriostáticos y solutos, por medio de los cuales la formulación se vuelve isotónica con la sangre del receptor a tratar; y suspensiones acuosas y no acuosas estériles, que pueden comprender medios de suspensión y espesantes. Las formulaciones se pueden administrar en recipientes de dosis única o múltiples dosis, por ejemplo, ampollas selladas y viales, y almacenarse en estado deshidratado por congelación (liofilizado), de manera que solamente sea necesaria la adición del líquido portador  
35 estéril, por ejemplo, agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones inyectables y las suspensiones preparadas de acuerdo con la receta pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

- 40 Huelga decir que, además de los constituyentes mencionados anteriormente, las formulaciones pueden comprender también otros agentes habituales en la técnica con respecto al tipo particular de formulación; por lo tanto, por ejemplo, las formulaciones que son adecuadas para la administración oral pueden comprender sabores.

- Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I depende de una serie de factores, incluyendo, por ejemplo, la edad y el peso del animal, la condición precisa que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación y el método de administración, y es finalmente determinado por el médico o veterinario tratante. Sin embargo, una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención está generalmente en el  
45 intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día y particularmente típicamente en el intervalo de 1 a 10 mg/ kg de peso corporal por día. Por lo tanto, la cantidad real diaria para un mamífero adulto que pesa 70 kg está normalmente comprendida entre 70 y 700 mg, en donde esta cantidad se puede administrar como una dosis única al día o usualmente en una serie de dosis parciales (tales como, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de manera que la dosis diaria total es la misma. Una cantidad eficaz de una sal, solvato, tautómero y estereoisómero de los mismos se puede determinar como la fracción de la cantidad eficaz del compuesto de  
50 acuerdo con la invención misma. Se puede asumir que dosis similares son adecuadas para el tratamiento de otras condiciones mencionadas anteriormente.

Los compuestos divulgados de la fórmula I se pueden administrar en combinación con otros agentes terapéuticos conocidos que incluyen agentes para el tratamiento de la AR (artritis reumatoide). Como se usa en la presente memoria, el término "agentes para el tratamiento de la AR" se refiere a cualquier agente que se administre a un paciente con AR con el propósito de tratar la AR.

5 Los medicamentos a continuación están preferiblemente, pero no exclusivamente, combinados con los compuestos de la fórmula I:

1. AINE (antiinflamatorios no esteroideos) y analgésicos
2. Glucocorticoides (dosis orales bajas)
3. Fármacos antirreumáticos convencionales modificadores de la enfermedad (FACME)

- 10
- Metotrexato
  - Leflunomida
  - Sulfasalazina
  - Hidroxicloroquina
  - Azatioprina

- 15
- Ciclosporina
  - Minociclina
  - Oro

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

- 20
- Inhibidores de TNF:
    - Etanercept (Enbrel)
    - Infliximab (Remicade)
    - Adalimumab (Humira)
  - Terapia dirigida a células B:

- 25
- 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 para TNF
Certolizumab pegol	Agente anti-TNF con sólo la porción Fab unida al polietilenglicol

30



Tocilizumab	Anticuerpo anti-IL-6 monoclonal humanizado que se une al receptor de IL-6 soluble y que expresa la membrana
Ocrelizumab	Segunda generación humanizada de anticuerpos anti-CD20 que agotan las células B
Ofatumumab	Anticuerpo anti-IgG1 CD20 monoclonal humano
Denosumab	Anticuerpo monoclonal completamente humanizado que se une e inhibe el activador del receptor para el ligando del factor nuclear kB
TRU-015	Nueva clase de proteína terapéutica dirigida a CD20
Moléculas orales pequeñas (JAK, Syk, inhibidoras de MAP quinasa)	Objetivos citoplasmáticos
Tolerógenos (dnaJP1)	Inmunoterapia basada en tolerancia a células T

5 Se puede conseguir un tratamiento combinado de este tipo con la ayuda de dispensación simultánea, consecutiva o separada de los componentes individuales del tratamiento. Los productos combinados de este tipo emplean los compuestos de acuerdo con la invención.

La invención se refiere además a medicamentos que comprenden al menos un compuesto de fórmula I y/o sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, y al menos un ingrediente activo de medicamento adicional.

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

- 10 (a) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I y/o sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, y
- (b) una cantidad eficaz de un ingrediente activo de medicamento adicional.

15 El conjunto comprende recipientes adecuados, tales como cajas, botellas individuales, bolsas o ampollas. El conjunto puede comprender, por ejemplo, ampollas separadas, conteniendo cada una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I y/o sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, y una cantidad eficaz de un ingrediente activo de medicamento adicional en forma disuelta o liofilizada.

20 "Tratamiento" tal como se utiliza en la presente memoria, significa un alivio, total o parcial, de síntomas asociados con un trastorno o enfermedad, o retardar o detener la progresión o empeoramiento de dichos síntomas, o la prevención o profilaxis de la enfermedad o trastorno en un sujeto en riesgo de desarrollar la enfermedad o trastorno.

25 El término "cantidad eficaz" en relación con un compuesto de fórmula (I) puede significar una cantidad capaz de aliviar, totalmente o en parte, síntomas asociados con un trastorno o enfermedad, o retardar o detener una progresión o empeoramiento adicional de aquellos síntomas, o prevenir o proporcionar profilaxis para la enfermedad o trastorno en un sujeto que tiene o está en riesgo de desarrollar una enfermedad descrita en la presente memoria, tal como condiciones inflamatorias, condiciones inmunológicas, cáncer, condiciones metabólicas, condiciones neurodegenerativas, infecciones crónicas o condiciones tratables o evitables mediante inhibición de una quinasa o vía de quinasa, en una realización, la vía de GCN2. En otra realización, esto se refiere a condiciones tratables o evitables por inhibición de una quinasa o vía de quinasa, del grupo de GCN2, FMS (CSF1R), FLT3 o FLT4 o combinaciones de los mismos. En una realización, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) es una cantidad que inhibe una quinasa en una célula, tal como, por ejemplo, en vitro o en vivo. En algunas realizaciones, la cantidad efectiva del compuesto de fórmula (I) inhibe la quinasa en una célula en un 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% o 99 %, en comparación con la actividad de la quinasa 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, aproximadamente 0,005 mg/kg de peso corporal de un sujeto hasta

35 aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal de un sujeto en dosis unitaria para administración oral y parenteral.

Uso

5 Los presentes compuestos son adecuados como ingredientes farmacéuticos activos para mamíferos, especialmente para seres humanos, en el tratamiento de enfermedades inmunomoduladoras e inducidas por quinasa en respuesta al estrés. Estas enfermedades incluyen neoplasias malignas incluyendo, pero sin limitarse a, cánceres de tumores sólidos, cánceres del sistema linfático o sanguíneo, proliferación de células tumorales, neovascularización patológica (o angiogénesis) que promueve el crecimiento de tumores sólidos, enfermedades neurodegenerativas (Alzheimer, trastornos de la desmielinización del núcleo, esclerosis múltiple y similares), trastornos relacionados con el sistema inmune, como artritis, psoriasis, lupus u otras enfermedades autoinmunes, así como infecciones crónicas.

10 La presente invención abarca el uso de los compuestos de la fórmula I y/o sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables para la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención del cáncer. Los carcinomas preferidos para el tratamiento se originan del grupo de carcinoma cerebral, carcinoma del tracto urogenital, carcinoma del sistema linfático, carcinoma de estómago, carcinoma laríngeo y carcinoma pulmonar. Otro grupo de formas preferidas de cáncer son leucemia monocítica, adenocarcinoma de pulmón, carcinomas de pulmón de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas, melanomas y carcinoma de mama. Otro grupo de formas preferidas de cáncer incluyen, pero no se limita a, cáncer cervical, neuroblastoma, cáncer testicular, macroglobulinemia y sarcomas.

20 También se incluye el uso de los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 de acuerdo con la invención y/o sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables para la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de un trastorno neurológico, particularmente una enfermedad neurodegenerativa, por ejemplo, una enfermedad causada por la degeneración axonal o por la deposición de la placa de proteína. Las enfermedades neurodegenerativas incluyen, por ejemplo, trastornos desmielinizantes del núcleo, tales como esclerosis múltiple, mielitis transversa aguda, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob o enfermedad de Alzheimer.

25 Abarca además el uso de los compuestos según la reivindicación 1 de acuerdo con la invención y/o sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables para la preparación de un medicamento para el tratamiento de infecciones crónicas. Dicha infección crónica podría relacionarse con parásitos como la Leishmania, con la lepra o con la infección viral por el VIH y similares.

30 Abarca además el uso de los compuestos según la reivindicación 1 de acuerdo con la invención y/o sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables para la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad en la que está implicada la angiogénesis.

Tal enfermedad en la que está implicada la angiogénesis es una enfermedad ocular, tal como vascularización retiniana, retinopatía diabética, degeneración macular inducida por la edad y similares.

35 La presente invención abarca el uso de los compuestos de la fórmula I y/o sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de trastornos relacionados con el sistema inmune, como la espondilitis anquilosante, la artritis, la anemia aplásica, la enfermedad de Behcet, la diabetes mellitus tipo I, la enfermedad de huésped contra injerto, la enfermedad de Graves, la anemia hemolítica autoinmune, la granulomatosis de Wegener, el síndrome de hiper IgE, la púrpura trombocitopénica idiopática, la artritis reumatoide, la enfermedad de Crohn, la esclerosis múltiple, miastenia grave, psoriasis, y lupus, entre otras enfermedades autoinmunes. También puede utilizarse para tratar el rechazo de órganos, el rechazo de trasplante de médula ósea, el rechazo de trasplante de médula ósea no mieloablativo, mejorar el injerto de médula ósea después de regímenes de acondicionamiento no mieloablativos y combinaciones de los mismos.

40 También se abarca el uso de los compuestos de la fórmula I y/o sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad inmunomoduladora o inducida por quinasa en respuesta al estrés o una condición inmunomoduladora o inducida por quinasa en respuesta al estrés en un mamífero, en la que para este método se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención a un mamífero enfermo que necesita dicho tratamiento. La cantidad terapéutica varía de acuerdo con la enfermedad específica y puede ser determinada por el experto en la técnica sin esfuerzo indebido.

50 La presente invención también abarca los compuestos de uso de la fórmula I y/o sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de la vascularización retiniana. La expresión "enfermedades o condiciones inmunomoduladoras o inducidas por quinasa en respuesta al estrés" se refiere a condiciones patológicas que dependen de la actividad de una o más quinasas inmunomoduladoras o en respuesta al estrés. Las quinasas inmunomoduladoras o en respuesta al estrés participan directa o indirectamente en las vías de transducción de señales de una variedad de actividades celulares, incluyendo proliferación, adhesión y migración y diferenciación. Las enfermedades asociadas con la actividad quinasa

55

inmunomoduladora o en respuesta al estrés incluyen neoplasias malignas (cánceres de tumores sólidos, cánceres del sistema linfático o sanguíneo y similares), de enfermedades neurodegenerativas, trastornos inmunológicos tales como artritis, psoriasis, lupus, esclerosis múltiple u otras enfermedades autoinmunes, así como infecciones crónicas.

5 La presente invención se refiere específicamente a compuestos de la fórmula I y sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, para su uso en el tratamiento de neoplasias malignas (cánceres de tumores sólidos, cánceres del sistema linfático o sanguíneo y similares), de enfermedades neurodegenerativas, trastornos relacionados con el sistema inmune tales como artritis, psoriasis, lupus, esclerosis múltiple u otras enfermedades autoinmunes, así como infecciones crónicas.

10 Se da preferencia especial al uso en el tratamiento de una enfermedad en la que la enfermedad es una neoplasia maligna.

Las neoplasias malignas se seleccionan preferiblemente del grupo de tumores del pulmón, epitelio escamoso, la vejiga, el estómago, los riñones, de cabeza y cuello, el esófago, el cuello del útero, la tiroides, el intestino, el hígado, el cerebro, la próstata, el tracto urogenital, el sistema linfático, el estómago y/o la laringe.

15 Las neoplasias malignas se seleccionan además preferiblemente del grupo de adenocarcinoma de pulmón, carcinomas de pulmón de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas, carcinoma de colon y carcinoma de mama.

Además, se da preferencia al uso en el tratamiento de neoplasias malignas de la sangre y del sistema inmune, preferiblemente para el tratamiento de un tumor seleccionado del grupo de leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfática aguda y/o leucemia linfática crónica. Las condiciones inmunológicas representativas para las que los compuestos de fórmula I son útiles para el tratamiento o prevención incluyen, pero no se limitan a, síndrome de Behcet, enfermedades no alérgicas de mastocitos (por ejemplo, mastocitosis y tratamiento de anafilaxia), espondilitis anquilosante, osteoartritis, artritis reumatoide (AR), esclerosis múltiple, lupus, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, miastenia grave, enfermedad de Grave, rechazo de trasplante, rechazo de trasplante humoral, rechazo de trasplante no humoral, rechazo de trasplante celular, púrpura trombocitopénica inmune, púrpura trombocitopénica idiopática, diabetes, respuesta inmunológica a infecciones bacterianas, parasitarias, infestación por helmintos o infecciones virales, eczema, dermatitis, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedad de Goodpasture, enfermedad hemolítica del recién nacido, anemia hemolítica autoinmune, síndrome antifosfolípido, vasculitis asociada a ANCA, síndrome de Churg-Strauss, granulomatosis de Wegener, pénfigo vulgar, enfermedad del suero, crioglobulinemia mixta, neuropatía periférica asociada con anticuerpos IgM, poliangeitis microscópica, tiroiditis de Hashimoto, síndrome de Sjogrens, afecciones fibrosantes (como las que dependen del sistema inmune innato o adaptativo o células mesenquimáticas locales) o cirrosis biliar primaria.

20 25 30 35 Las enfermedades autoinmunes representativas para las que los compuestos de fórmula I son útiles en el tratamiento o prevención incluyen, pero no se limitan a, anemia hemolítica autoinmune (A1HA), síndrome de Behcet, enfermedad de Crohn, diabetes tipo I, enfermedad de Goodpasture, enfermedad de Grave, tiroiditis de Hashimoto, púrpura trombocitopénica idiopática, lupus, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, miastenia grave, pénfigo vulgar, cirrosis biliar primaria, artritis reumatoide, esclerodermia, síndrome de Sjogren, colitis ulcerosa o granulomatosis de Wegener.

40 Las condiciones alérgicas representativas para las que los compuestos de fórmula I son útiles en el tratamiento o prevención incluyen, pero no se limitan a, anafilaxia, fiebre del heno, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica, asma alérgica, dermatitis atópica, eczema, urticaria, trastornos de la mucosa, trastornos de tejidos y ciertos trastornos gastrointestinales.

45 Las condiciones reumáticas representativas para las que los compuestos de fórmula I son útiles en el tratamiento o prevención incluyen, pero no se limitan a, artritis reumatoide, gota, espondilitis anquilosante u osteoartritis.

50 55 Las condiciones inflamatorias representativas para las que los compuestos de fórmula I son útiles en el tratamiento o prevención incluyen, pero no se limitan a, vasculitis no ANCA (anticuerpos antineutrófilos citoplasmáticos) (por ejemplo, en la que la función GCN2 está asociada con adhesión de neutrófilos, diapédesis y/o activación), psoriasis, asma, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, urticaria crónica, urticaria, anafilaxia, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome de intestino irritable, gota, enfermedad de Crohn, colitis mucosa, colitis ulcerosa, alergia a antígenos intestinales (como enteropatía por gluten), diabetes (por ejemplo, diabetes tipo I y diabetes tipo II) y obesidad. En algunas realizaciones, la condición inflamatoria es una condición dermatológica, tal como, por ejemplo, psoriasis, urticaria, urticaria, eczema, esclerodermia o dermatitis. En otras realizaciones, la afección inflamatoria es una afección pulmonar inflamatoria, tal como, por ejemplo, asma, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o síndrome de dificultad

respiratoria aguda/adulta (SDRA). En otras realizaciones, la condición inflamatoria es una condición gastrointestinal, tal como, por ejemplo, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria intestinal idiopática, síndrome del intestino irritable o colon espástico.

5 Las infecciones representativas para las que los compuestos de fórmula I son útiles en el tratamiento o prevención incluyen, pero no se limitan a infecciones bacterianas, parasitarias, priónicas, virales o infestación por helmintos.

10 Los cánceres representativos para los que los compuestos de fórmula I son útiles en el 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, útero, 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 originados en la sangre.

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

15 Las condiciones metabólicas representativas para las que los compuestos de fórmula I son útiles en el tratamiento o prevención incluyen, pero no se limitan a, obesidad y diabetes (por ejemplo, diabetes de Tipo I y II). En una realización particular, se proporcionan aquí métodos para el tratamiento o prevención de la resistencia a la insulina. En ciertas realizaciones, se proporcionan aquí métodos para el tratamiento o prevención de la resistencia a la insulina que conduce a la diabetes (por ejemplo, diabetes de Tipo II). En otra realización, se proporcionan aquí métodos para el tratamiento o prevención del síndrome X o del síndrome metabólico. En otra realización, se proporcionan aquí métodos para el tratamiento o prevención de la diabetes tipo II, diabetes tipo I, diabetes tipo I de inicio lento, diabetes insípida (por ejemplo, diabetes insípida neurogénica, diabetes insípida nefrogénica, diabetes insípida dipsogénica o diabetes insípida gestagénica), diabetes mellitus, diabetes mellitus gestacional, síndrome de ovario poliquístico, diabetes de inicio de madurez, diabetes juvenil, diabetes dependiente de insulina, diabetes no dependiente de insulina, diabetes relacionada con la malnutrición, diabetes predisponible a la cetosis, prediabetes (por ejemplo, alteración del metabolismo de la glucosa), diabetes relacionada con fibrosis quística, hemocromatosis y diabetes resistente a cetosis.

20

25

30 Enfermedades neurodegenerativas y neuroinflamatorias representativas para las que los compuestos de fórmula I son útiles en el tratamiento o prevención incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, encefalitis y daño asociado a virus (por ejemplo, VIH), o a bacterias.

35 La presente invención se refiere específicamente a compuestos de fórmula I y sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, para uso en el tratamiento y/o prevención de condiciones inflamatorias, condiciones inmunológicas, condiciones autoinmunes, , condiciones alérgicas, condiciones s reumáticas, condiciones trombóticas, cáncer, infecciones, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades neuroinflamatorias, enfermedades cardiovasculares y condiciones metabólicas, comprendiendo los métodos administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.

Además, la presente invención se refiere específicamente a compuestos para uso en el tratamiento y/o prevención de cáncer, donde el cáncer a tratar es un tumor sólido o un tumor de la sangre y del sistema inmune.

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

45 Además, la presente invención se refiere específicamente a compuestos, para uso en el tratamiento y/o prevención de cáncer, donde el tumor sólido se origina a partir 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 uro-genital, el sistema linfático, el estómago, la laringe, los huesos, incluyendo el condrosarcoma y el sarcoma de Ewing, células germinales, Incluyendo tumores de tejido embrionario y/o pulmón, del grupo de leucemia monocítica, adenocarcinoma de pulmón, carcinomas de pulmón de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas, neurofibroma, angiosarcoma, carcinoma de mama y/o melanoma maligno.

50 Además, la presente invención se refiere específicamente a compuestos para uso en el tratamiento y/o 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 órganos trasplantados.

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

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

10 Los compuestos descritos de la fórmula I se pueden administrar en combinación con otros agentes terapéuticos conocidos, incluyendo agentes anticancerígenos. Tal como se utiliza aquí, el término "agente anticancerígeno" se refiere a cualquier agente que se administra a un paciente con cáncer con el fin de tratar el cáncer.

El tratamiento anticanceroso definido en la presente memoria se puede aplicar como terapia única o puede incluir, además del compuesto de la invención, cirugía convencional o radioterapia o quimioterapia. Dicha quimioterapia puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes antitumorales:

15 (i) agentes antiproliferativos/antineoplásicos/dañinos del ADN y combinaciones de los mismos, tal como se usan en oncología médica, tales como agentes alquilantes (por ejemplo, cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, melfalán, clorambucilo, busulfano y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo, antifolatos tales como fluoropirimidinas tales como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosina arabinósida, hidroxiurea y gemcitabina); antibióticos antitumorales (por ejemplo, antraciclinas, como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimetabólicos (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, topotecano, irinotecano y camptotecina) y agentes diferenciadores de células (por ejemplo, ácido todo trans-retinoico, ácido 13-cis-retinoico y fenretinida);

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

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

(iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento, por ejemplo, tales inhibidores incluyen anticuerpos del factor de crecimiento, anticuerpos del receptor del factor de crecimiento (por ejemplo, el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab [Herceptin<sup>MR</sup>] y el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [C225]), los inhibidores de la farnesil transferasa, inhibidores de la tirosina quinasa e inhibidores de la serina/treonina quinasa, por ejemplo, inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo, inhibidores de la tirosina quinasa de la familia EGFR, tales como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2 metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi) quinazolin-4-amina (CI 1033)), por ejemplo, inhibidores de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas y por ejemplo, inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos;

45 (v) agentes antiangiogénicos, tales como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular, (por ejemplo, el anticuerpo anti-factor de crecimiento celular endotelial vascular bevacizumab [Avastin<sup>MR</sup>], compuestos tales como los descritos en las solicitudes internacionales de patente publicadas WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) y compuestos que funcionan por otros mecanismos (por ejemplo, linomida, inhibidores de la función de la integrina  $\alpha v \beta 3$  y angiostatina);

(vi) agentes dañinos de los vasos, tales como combretastatina A4 y compuestos descritos en las solicitudes internacionales de patente WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;

50 (vii) terapias antisentido, por ejemplo, las que están dirigidas a los objetivos enumerados anteriormente, tales como ISIS 2503, un antisentido anti-Ras;

(viii) enfoques de terapia génica, incluyendo, por ejemplo, enfoques para el reemplazo de genes aberrantes, tales como enfoques de p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrante, enfoques de GDEPT (terapia de profármacos enzimático dirigida a genes), tales como aquellos que usan citosina desaminasa, timidina quinasa o una enzima

nitrorreductasa bacteriana, y enfoques para aumentar la tolerancia del paciente a quimioterapia o radioterapia, tal como terapia génica de resistencia a múltiples fármacos; y

- 5 (ix) enfoques de inmunoterapia, incluyendo, por ejemplo, enfoques *ex vivo* e *in vivo* para aumentar la inmunogenicidad de células tumorales del paciente, tales como transfección con citoquinas, tales como interleuquina 2, interleuquina 4 o el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos enfoques para disminuir la anergia de células T, enfoques usando células inmunitarias transfectadas, tales como células dendríticas transfectadas con citoquinas, enfoques que usan líneas celulares tumorales transfectadas con citoquinas y enfoques que usan anticuerpos anti-idiotípicos.

- 10 Los medicamentos de la Tabla 1 a continuación están preferiblemente, pero no exclusivamente, combinados con los compuestos de la fórmula I.

Tabla 1.		
Agentes alquilantes	Ciclofosfamida	Lomustina
	Busulfano	Procarbazina
	Ifosfamida	Altretamina
	Melfalan	Fosfato de estramustina
	Hexametilmelamina	Mecloroetamina
	Tiotepa	Estreptozocina
	cloroambucilo	Temozolomida
	Dacarbazina	Semustina
	Carmustina	
Agentes con platino	Cisplatino	Carboplatino
	Oxaliplatino	ZD-0473 (AnorMED)

ES 2 637 721 T3

	Espiropatino	Lobaplatino (Aetema)
	Carboxifalatoplatino	Satraplatino (Johnson Matthey)
	Tetraplatino	BBR-3464 (Hoffmann-La Roche)
	Ormiplatino	
	Iproplatino	SM-11355 (Sumitomo)
		AP-5280 (Access)
Antimetabolitos	Azacitidina	Tomudex
	Gemcitabina	Trimetrexato
	Capecitabina	Desoxicoformicina
	5-fluorouracilo	Fludarabina
	Floxuridina	Pentostatina
	2-clorodesoxiadenosina	Raltitrexed
	6-Mercaptopurina	Hidroxiurea
	6-Tioguanina	Decitabina (SuperGen)
	Citarabina	Clofarabina (Bioenvision)

ES 2 637 721 T3

	2-fluorodesoxicitidina	Irofulven (MGI Pharma)
	Metotrexato	DMDC (Hoffmann-La Roche)
	Idatrexato	Etinilcitidina (Taiho)
Inhibidores de Topoisomerasa	Amsacrina	Rubitecano (SuperGen)
	Epirubicina	Mesilto de exatecano (Daiichi)
	Etopósido	Quinamed (ChemGenex)
	Tenipósido o	Gimatecano (Sigma- Tau)
	mitoxantrona	Diflomotecano (Beaufour-Ipsen)
	Irinotecano (CPT-11)	TAS-103 (Taiho)
	7-etil-10-hidroxicamptotecina	Elsamitrucina (Spectrum)
		J-107088 (Merck & Co)
	Topotecano	BNP-1350 (BioNumerik)
	Dexrazoxanet	CKD-602 (Chong Kun Dang)
	(TopoTarget)	KW-2170 (Kyowa Hakko)



ES 2 637 721 T3

	<p>Pixantrona (Novuspharna)</p> <p>Análogo de rebecamicina</p> <p>(Exelixis)</p> <p>BBR-3576 (Novuspharna)</p>	
Antibióticos antitumorales	<p>Dactinomicina (Actinomicina D)</p> <p>Doxorrubicina (Adriamicina) Desoxirrubicina</p> <p>Valrubicina</p> <p>Daunorrubicina (Daunomicina)</p> <p>Epirubicina</p> <p>Terarrubicina</p> <p>Idarrubicina</p> <p>Rubidazon</p> <p>Plicamicina</p> <p>Porfiromicina Cianomorfolinodoxorrubicina Mitoxantrona (Novantron)</p>	<p>Amonafida</p> <p>Azonafida</p> <p>Antrapirazol</p> <p>Oxantrazol</p> <p>Losoxantrona</p> <p>Sulfato de bleomicina (Blenoxan)</p> <p>Ácido Bleomicínico</p> <p>Bleomicina A</p> <p>Bleomicina B</p> <p>Mitomicina C</p> <p>MEN-10755 (Menarini)</p> <p>GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)</p>
Agentes antimetabólicos	<p>Paclitaxel</p> <p>Docetaxel</p>	<p>SB 408075 (GlaxoSmithKline)</p> <p>E7010 (Abbott)</p>

ES 2 637 721 T3

	Colchicina	PG-TXL (Cell Therapeutics)
	Vinblastina	IDN 5109 (Bayer)
	Vincristina	A 105972 (Abbott)
	Vinorelbina	A 204197 (Abbott)
	Vindesina	LU 223651 (BASF)
	Dolastatina 10 (NCI)	D 24851 (ASTA Medica)
	Rizoxina (Fujisawa)	ER-86526 (Eisai)
	Mivobulina (Warner-Lambert)	Combretastatina A4 (BMS)
	Cemadotina (BASF)	Isohomohalicondrina-B
	RPR 109881A (Aventis)	(PharmaMar)
	TXD 258 (Aventis)	ZD 6126 (AstraZeneca)
	Epotilona B (Novartis)	PEG-Paclitaxel (Enzon)
	T 900607 (Tularik)	AZ10992 (Asahi)
	T 138067 (Tularik)	IDN-5109 (Indena)

ES 2 637 721 T3

	Criptoficina 52 (Eli Lilly)	AVLB (Prescient NeuroPharma)
	Vinflunina (Fabre)	
	Auristatina PE (Teikoku Hormone)	Azaepotilona B (BMS)
	BMS 247550 (BMS)	BNP- 7787 (BioNumerik)
	BMS 184476 (BMS)	CA-4-profármaco (OXiGENE)
	BMS 188797 (BMS)	Dolastatina-10 (NrH)
	Taxoprexina (Protarga)	CA-4 (OXiGENE)
Inhibidores de aromatasa	Aminoglutetimida	Exemestano
	Letrozol	Atamestano (BioMedicines)
	Anastrozol	YM-511 (Yamanouchi)
	Formestano	
Inhibidores de Timidilato sintasa	Pemetrexed (Eli Lilly)	Nolatrexed (Eximias)
	ZD-9331 (BTG)	CoFactor <sup>MR</sup> (BioKeys)
Antagonistas de ADN	Trabectedina (PharmaMar)	Mafosfamida (Baxter International)
	Glufosfamida (Baxter international)	Apazicuona (Spectrum Pharmaceuticals)

ES 2 637 721 T3

	<p>Albúmina + 32P (Isotope Solutions)</p> <p>Timectacina (NewBiotics) Edotreotida (Novartis)</p>	O6-bencilguanina (Paligent)
Inhibidores de Farnesil transferasa	<p>Arglabina (NuOncology Labs) lonafarnib (Schering-Plough)</p> <p>BAY-43-9006 (Bayer)</p>	<p>Tipifarnib (Johnson &amp; Johnson)</p> <p>Alcohol perilífico (DOR BioPharma)</p>
Inhibidores de la bomba	<p>CBT-1 (CBA Pharma)</p> <p>Tariquidar (Xenova)</p> <p>MS-209 (Schering AG)</p>	<p>Zosuquidar</p> <p>triclóhidrato (Eli Lilly)</p> <p>dicitrato de biricodar (Vertex)</p>
Inhibidores de histona acetil transferasa	<p>Tacedinalina (Pfizer)</p> <p>SAHA (Aton Pharma)</p> <p>MS-275 (Schering AG)</p>	<p>Butirato de pivaloioximetilo</p> <p>(Titan)</p> <p>Depsipeptido (Fujisawa)</p>
Inhibidores de metaloproteinasas Inhibidores de ribonucleósido reductasa	<p>Neovastat (Aeterna Laboratories)</p> <p>Marimastat (British Biotech) Maltolato de galio (Titan)</p> <p>Triapina (Vion)</p>	<p>CMT-3 (CollaGenex)</p> <p>BMS-275291 (Celltech)</p> <p>Tezacitabina (Aventis)</p> <p>Didox (Molecules for Health)</p>

ES 2 637 721 T3

Agonistas/ antagonistas de TNF- alfa	Virulizina (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Revimida (Celgene)
Agonistas del receptor Endotelina- A	Atrasentan (Abbot)  ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Antagonistas del receptor de ácido retinoico	Fenretinida (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoína (Ligand)
Inmunomoduladores	Interferón  Oncofago (Antigenics)  GMK (Progenics)  Vacuna de Adenocarcinoma (Biomira)  CTP-37 (AVI BioPharma)  JRX-2 (Immuno-Rx)  PEP-005 (Peplin Biotech) Vacunas Sincrovax (CTL Immuno)  Vacuna de Melanoma (CTL Immuno)  Vacuna de p21-RAS (Gem-Vax)	Terapia de Dexosome (Anosys)    Pentrix (Australian Cancer Technology)  JSF-154 (Tragen)  Vacuna de Cáncer (Intercell)  Norelina (Biostar)  BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics)  β-Aletina (Dovetail)  CLL-Thera (Vasogen)

Agentes Hormonales y antihormonales	Estrógenos	Prednisona
	Estrógenos conjugados Etinilestradiol	Metilprednisolona
	clorotrianiseno	Prednisolona
	Idenestrol	Aminoglutetimida
	Hidroxiprogesterona	Leuprolida
	caproato	Goserelina
	Medroxiprogesterona Testosterona	Leuporelina
	Propionato de testosterona Fluoximesterona	Bicalutamida
	Metiltestosterona	Flutamida
	Dietilestilbestrol	Octreotida
	Megestrol	Nilutamida
	Tamoxifeno	Mitotan P-04 (Novogen)
	Toremofina	2-Metoxiestradiol (EntreMed)
	Dexametasona	Arzoxifen (Eli Lilly)
Agentes fotodinámicos	Talaporfina (Light Sciences) Theralux (Theratechnologies)	Pd-Bacteriofeoforbida (Yeda)

ES 2 637 721 T3

	Motexafin-Gadolinio (Pharmacyclics)	Lutesio-Texafirina (Pharmacyclics)  Hipericina
Inhibidores de tirosina quinasa	Imatinib (Novartis) Leflunomida(Sugen/Pharmacia)  ZDI839 (AstraZeneca)  Erlotinib (Oncogene Science)  Canertjnib (Pfizer)  Squalamina (Genaera)  SU5416 (Pharmacia)  SU6668 (Pharmacia)  ZD4190 (AstraZeneca)  ZD6474 (AstraZeneca)  Vatalanib (Novartis)  PKI166 (Novartis)	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)  ABX-EGF (Abgenix)

ES 2 637 721 T3

	<p>GW2016 (GlaxoSmith-Kline)</p> <p>EKB-509 (Wyeth)</p> <p>EKB-569 (Wyeth)</p>	<p>IMC-1C11 (ImClone)</p>
Diversos agentes	<p>Inhibidor de SR-27897 (CCK-A, Sanofi-Synthelabo)</p> <p>Tocladesina (agonista de AMP cíclico, Ribapharm)</p> <p>Alvocidib (inhibidor de CDK, Aventis)</p>	<p>BCX-1777 (inhibidor de PNP, BioCryst)</p> <p>Ranpirnasa (estimulante de ribonucleasa, Alfacell)</p> <p>Galarubicina (Inhibidor de la síntesis de ARN, Dong-A)</p>
	<p>CV-247 (Inhibidor de COX-2, Ivy Medical)</p> <p>P54 (inhibidor de COX-2, Phytopharm)</p> <p>CapCell<sup>MR</sup> (estimulante de CYP450, Bavarian Nordic)</p> <p>GCS-100 (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,</p>	<p>Tirapazamina (agente reductor, SRI International)</p> <p>N-Acetilcisteína (agente reductor, Zambon)</p> <p>R-Flurbiprofen (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</p>



	Progen)	ADN, TransMolecular)
	Tesmilifen (antagonista de histamina, YM BioSciences)	Eflornitina (inhibidor de ODC, ILEX Oncology)
	Histamina (agonista del receptor H2 de histamina, Maxim)	Ácido minodrónico (inhibidor de osteoclastos, Ymanouchi)
	Tiazofurina (inhibidor de IMPDH, Ribapharm)	Indisulam (estimulante de p53, Eisai)
	Cilengitida (antagonista de integrina, Merck KGaA)	Aplidina (inhibidor de PPT, PharmaMar)
	SR-31747 (antagonista de IL-1, Sanofi-Synthelabo)	Rituximab (anticuerpo CD20, Genentech)
	CCI-779 (inhibidor de mTOR quinasa, Wyeth)	Gemtuzumab (anticuerpo CD33, Wyeth Ayerst)
	Exisulind (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways)	PG2 (promotor de hematopoyesis, Pharmagenesis)
	CP-461 (PDE-V inhibitor, Cell Pathways)	Immuno <sup>IMR</sup> (enjuague bucal de triclosán, Endo)
	AG-2037 (Inhibidor de GART, Pfizer)	Triacetiluridina (profármaco de uridina, Wellstat)
	WX-UK1 (inhibidor del activador plasminógeno, Willex)	SN-4071 (agente de sarcoma, Signature BioScience)
	PBI-1402 (estimulante de PMN, ProMetic LifeSciences) Bortezomib (inhibidor de proteasoma,	

ES 2 637 721 T3

	<p>Millennium)</p> <p>SRL-172 (estimulante de células T, SR Pharma)</p> <p>TLK-286 (inhibidor 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, GPC Biotech)</p> <p>CDA-II (promotor de apoptosis, Everlife)</p> <p>SDX-101 (promotor de apoptosis, Salmedix)</p> <p>Ceflatonina (promotor de apoptosis, ChemGenex)</p>	<p>TransMID-107<sup>MR</sup> (inmunotoxina, KS Biomedix)</p> <p>PCK-3145 (promotor de apoptosis, Procyon)</p> <p>Doranidazol (promotor de apoptosis, Pola)</p> <p>CHS-828 (agente citotóxico, Leo)</p> <p>Ácido trans-retinoico (diferenciador, NIH)</p> <p>MX6 (promotor de apoptosis, MAXIA)</p> <p>Apomina (promotor de apoptosis, ILEX Oncology)</p> <p>Urocidina (promotor de apoptosis, Bioniche)</p> <p>Ro-31-7453 (promotor de apoptosis, La Roche)</p> <p>Brostalicina (promotor de apoptosis, Pharmacia)</p>
--	---	--

Las siguientes abreviaturas se refieren respectivamente a las siguientes definiciones: ac (acuoso), h (hora), g (gramo), L (litro), mg (miligramo), MHz (megahertzio), min (minuto), mm (milímetro), mmol (milimol), mM (milimolar), p.f. (punto de fusión), eq (equivalente), mL (mililitro),  $\mu$ L (microlitro), ACN (acetonitrilo), AcOH (ácido acético),  $CDCl_3$  (cloroformo deuterado),  $CD_3OD$  (metanol deuterado),  $CH_3CN$  (acetonitrilo) c-hex (ciclohexano), DCC (diciclohexil carbodiimida), DCM (diclorometano), DIC (diisopropil carbodiimida), DIEA (diisopropiletil-amina), DMF (dimetilformamida), DMSO (dimetilsulfóxido),  $DMSO-d_6$  (dimetilsulfóxido deuterado), EDC (1-(3-dimetilamino-propil)-3-etilcarbodiimida), ESI (ionización por electroaspersión), EtOAc (acetato de etilo),  $Et_2O$  (éter dietílico), EtOH (etanol), HATU (hexafluorofosfato de dimetilamino-([1,2-3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)-metilen]-dimetil-amonio), HPLC (Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento), i-PrOH (2-propanol),  $K_2CO_3$  (carbonato de potasio) LC (cromatografía líquida), MeOH (metanol),  $MgSO_4$  (sulfato de magnesio), MS (espectrometría de masas), MTBE (metil terc-butil éter),  $NaHCO_3$  (bicarbonato de sodio),  $NaBH_4$  (borohidruro de sodio), NMM (N-metil morfolina), RMN (resonancia magnética nuclear), PyBOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio), AT (temperatura ambiente), Tr (tiempo de retención), EFS (extracción en fase sólida), TBTU (Tetrafluoroborato de 2-(1-H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio), TEA (triethylamina), TFA (ácido trifluoroacético), THF (tetrahidrofurano), TLC (Cromatografía en capa delgada), UV (ultravioleta).

#### Descripción de los ensayos *en vitro*

##### GCN2: Principio y condiciones del ensayo

Este ensayo puede cuantificar la actividad de la serina quinasa GCN2 (control general no desrepreable-2).

Esta quinasa está implicada en el metabolismo de estrés de las células. Se activa tras inanición (agotamiento de aminoácidos). Su sustrato natural es eIF2a (subunidad alfa del factor 2 de iniciación eucariótica), un factor de traducción, que se activa (fosforila) por GCN2 en caso de un cuello de botella de aminoácido en las células. Esto a su vez conduce a una suspensión de la síntesis de proteínas. La inhibición de GCN2 resulta en la detención de este mecanismo: la célula no puede detener la producción de proteínas tras el estrés "inanición".

El ensayo se lleva a cabo en dos etapas: la reacción enzimática y la etapa de detección. En la primera etapa, se incuba GCN2 con ATP 10  $\mu$ M y 80 nM del sustrato eIF2alfa marcado con GFP a temperatura ambiente.

La reacción enzimática se detiene mediante la adición de EDTA. La cantidad de eIF2alfa fosforilada se determina mediante TR-FRET (Lanthascreen): se forma un complejo que consiste en el anticuerpo y fosfo-eIF2a marcado con GFP, que permite un FRET tras la excitación a 340 nm.

La actividad de GCN2 es directamente proporcional a la relación de las unidades de fluorescencia a la longitud de onda de emisión de 520 nm (longitud de onda sensible al fosfopéptido = emisión de GFP) para las unidades a 495 nm (longitud de onda de referencia = emisión de quelato de terbio).

##### Concentraciones finales en la reacción enzimática

	Hepes, pH 7,0	50 mM
	$MgCl_2$	10 mM
35	$MnCl_2$	5 mM
	BSA	0,1%
	DMSO	1%
	ATP	10 $\mu$ M
	DTT	2 mM
40	GFP- eIF2a	80 nM (sustrato)
	GCN2	30 nM (enzima)

Procedimiento de ensayo

- 4 µL de solución de enzima (en regulador de ensayo)
- 1,5 µL de compuesto (en regulador de dilución compuesto/DMSO al 6,3%)
- Incubación 20 min a TA
- 5 4 µL mezcla de sustrato/ATP (en regulador de ensayo)
- Incubación 90 min a TA
- 10 µL mezcla de detención/detección (en regulador de dilución del anticuerpo)
- Incubación 60 min a TA
- Lectura Lanthascreen 340/495/520
- 10 Ensayo celular para la determinación de la actividad del compuesto
- Se sembraron células U2OS humanas (2.000 células/pozo) en placas de 384 pozos y se incubaron durante 20 horas.
- Al día siguiente, se tratan las células con los compuestos de ensayo y se incuban durante 2 horas. A continuación, se añade triptofanol, a una concentración final de 600 µM, a las células y se incuban durante 30 minutos.
- 15 El análisis de la actividad de GCN2 celular se realiza mediante inmunocitoquímica. En pocas palabras, las células se fijan en las superficies de los pozos por formaldehído y se permeabilizan con Triton X-100, El anticuerpo primario (anti-fosfo-eIF2alpha (Ser51, Cell Signalling Technology, # 3398) se incuba en las células tratadas durante 20 horas, seguido de una incubación de 60 minutos del anticuerpo secundario (anti-IgG de conejo-Alexa 488; Molecular Probes # 11008). El análisis y la cuantificación de GCN2 fosforilado se realiza escaneando las placas en el sistema Acumen Explorer (TTPLabtech). Los datos obtenidos se normalizan frente a los pozos de control no tratados (DMSO solo) y se expresan como % de valores del efecto. La determinación De los valores de IC<sub>50</sub> se realiza mediante el uso del software Graph Pad Prism.
- 20
- LCMS:
- Método A
- 25 A: H<sub>2</sub>O + 0,05 % HCOOH; B: MeCN + 0,04 % HCOOH
- T: 30°C; Flujo: 2 mL/min; Columna: Chromolith RP-18e 100-3 mm; MS: 85-800 amu
- Gradiente: 1% -> 100% B: 0 -> 3,5 min; 100% B: 3,5 -> 4,2 min
- Método B
- A: H<sub>2</sub>O + 0,05 % HCOOH, B: MeCN + 0,04 % HCOOH
- 30 T: 30°C; Flujo: 2 mL/min; Columna: Chromolith RP-18e 100-3 mm; MS: 85-800 amu
- Gradiente: 1% -> 100% B: 0 -> 1,8 min; 100% B: 1,8 -> 2,5 min
- Método C
- A: H<sub>2</sub>O + 0,05 % HCOOH, B: MeCN + 0,04 % HCOOH
- T: 30°C; Flujo: 2 mL/min; Columna: Chromolith RP-18e 50-4,6 mm; MS: 85-800 amu
- 35 Gradiente: 4 % -> 100% B: 0 -> 2,8 min, 100 % B: 2,8 -> 3,3 min

Método D

A-0,1 % TFA en H<sub>2</sub>O, B-0,1 % TFA en ACN: Flujo: 2,0 mL/min

Columna: XBridge C8 (50 x 4,6 mm, 3,5 mm), modo +ve.

HPLC preparativa

A: H<sub>2</sub>O 98 % + MeCN 2 % + TFA 0,1 %, B: MeCN 90 % + H<sub>2</sub>O 10% + TFA 0,1%

5 Flujo: 10 mL/min, Columna: LiChrosorb RP18 (7 µm) 250-25 mm

Gradiente

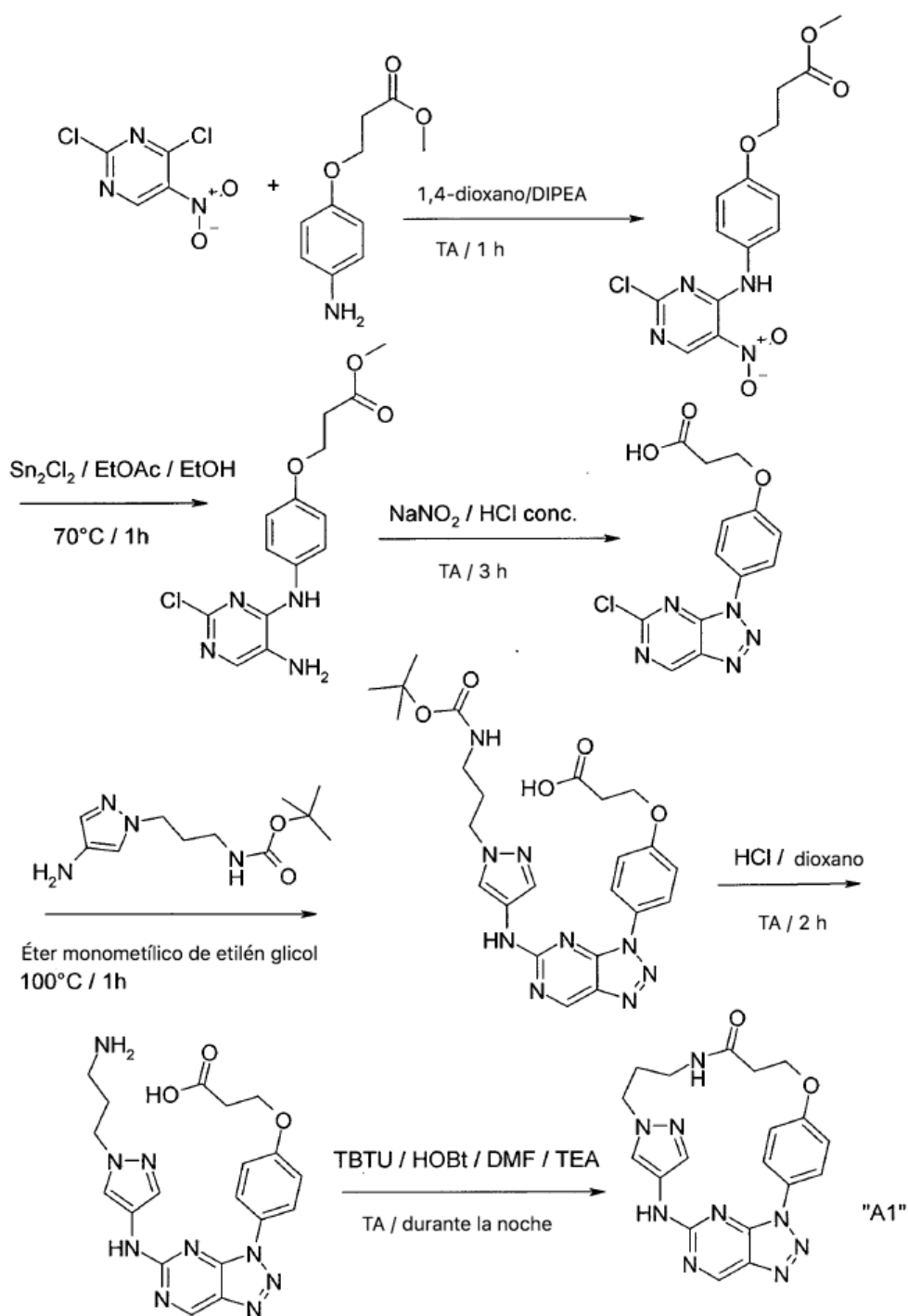
<sup>1</sup>H RMN

Bruker 400 y 500 MHz

10 Arriba y a continuación, todas las temperaturas se indican en °C. Los siguientes ejemplos, "elaboración convencional" significa: se añade agua si es necesario, se ajusta el pH, si es necesario, a valores entre 2 y 10, dependiendo de la constitución del producto final, se extrae la mezcla con acetato de etilo o diclorometano, las fases se separan, la fase se seca orgánica sobre sulfato de sodio y se evapora, y el residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice y/o por cristalización. Los valores de R<sub>f</sub> en gel de sílice; Eluyente: acetato de etilo/metanol 9: 1.

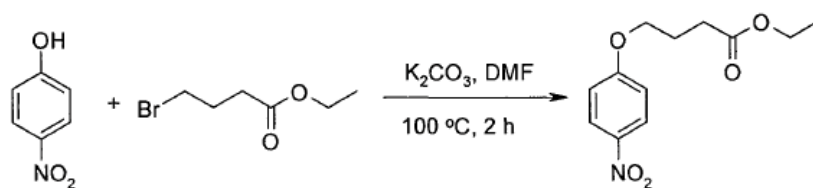
#### **Ejemplo 1**

15 Síntesis de 2,7-diaza-11-oxa-3H-1(5,3)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina-1H-3(4,1)-pirazola-12(1,4)-bencenaciaciclododecaano-8-ona ("A1")



Síntesis de materiales de partida:

4-(4-nitrofenoxi)butanoato de etilo

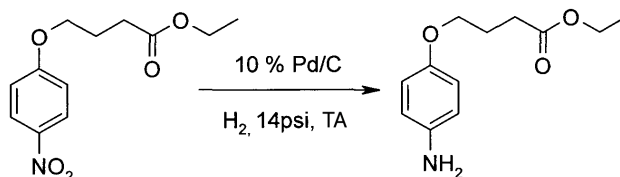


A una solución agitada de 4-nitrofenol (1 g, 0,00718 mmol) en DMF (15 mL) se le añadieron  $K_2CO_3$  (1,1 g, 0,00862 mol) y 4-bromobutirato de etilo (1,4 g, 0,00718 mol). La mezcla resultante se agitó a 100°C durante 2 h. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite, se lavó con metanol (10 mL). Se concentró el filtrado para proporcionar 4-(4-nitrofenoxi)butanoato de etilo; rendimiento: 55% (1 g, líquido marrón pálido);

5

$^1H$  RMN: (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  [ppm] 8,20 (dd,  $J = 2,2, 7,1$  Hz, 2H), 7,13 (dd,  $J = 2,2, 7,1$  Hz, 2H), 4,15 - 4,08 (m, 2H), 4,05 (t,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 2,50 - 2,43 (m, 2H), 1,19 - 1,17 (m, 3H).

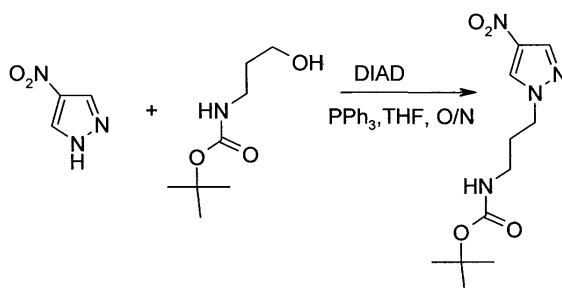
4-(4-aminofenoxi)butanoato de etilo



10 Se disolvió 4-(4-nitrofenoxi)butanoato de etilo (1 g, 0,0039 mmol), en  $CH_3OH$  (20 mL) y se añadió Pd/C (10 %, 150 mg) y se hidrogenó con un balón de  $H_2$  (14 psi) durante 5 h. Después de completarse la reacción como se evidenció mediante TLC, se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite, se lavó con metanol (10 mL). Se concentró el filtrado para producir 4-(4-amino-fenoxi)butanoato de etilo; rendimiento: 91 % (0,8 g, líquido de color amarillo pálido);

15  $^1H$  RMN: (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  [ppm] 6,61 (dd,  $J = 2,2, 6,6$  Hz, 2H), 6,48 (dd,  $J = 2,2, 6,5$  Hz, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,07 - 4,04 (m, 2H), 3,81 (t,  $J = 6,3$  Hz, 2H), 2,41 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 1,91 - 1,85 (m, 2H), 1,17 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H).

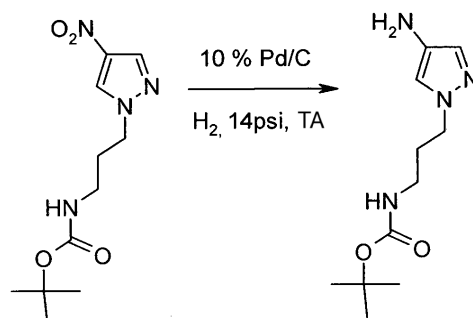
(3-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)propil)carbamato de t-butilo



20 Se añadió gota a gota DIAD (4,32 mL, 0,0214 mmol) a una solución agitada de 4-nitropirazol (2,12 g, 0,188 mmol), (3-Boc-amino)-1-propanol (3 g, 0,0171 mol) y  $PPh_3$  (6,89 g, 0,0256 mol) en THF (50 mL) enfriado a 0°C bajo atmósfera de  $N_2$ . Se agitó la solución resultante a 0°C durante 10 min y luego se dejó calendar a TA y se agitó durante 14 h. Se diluyó la mezcla con hexano (80 mL) y EtOAc (20 mL) y luego se agitó vigorosamente. Se filtró la mezcla y se lavó el sólido con hexano. Se evaporaron los filtrados combinados y se purificó el residuo por cromatografía para producir (3-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)propil)carbamato de t-butilo; rendimiento: 46 % (2,1 g, sólido de color amarillo pálido), LCMS: (Método D) 171,0 (M+H).

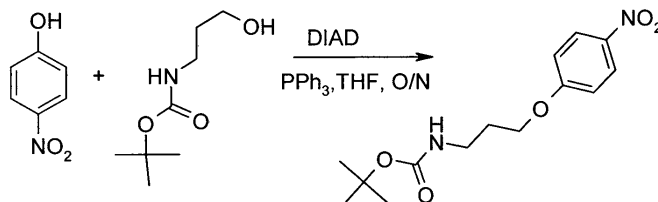
25

(3-(4-amino-1H-pirazol-1-il)propil)carbamato de t-butilo



5 Se disolvió (3-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)propil)carbamato de t-butilo (2,1 g, 0,0077 mol), en metanol (20 mL) y se añadió Pd/C (10 %, 300 mg) y se hidrogenó con un balón de H<sub>2</sub> (14 psi) durante 5 h. Después de completarse la reacción como se evidenció mediante TLC, se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite, se lavó con metanol (10 mL). Se concentró el filtrado para obtener el compuesto deseado (3-(4-amino-1H-pirazol-1-il)propil)carbamato de t-butilo; rendimiento: 81 % (1,5 g, líquido de color amarillo pálido), LCMS: (Método D) 185,1 (M+H).

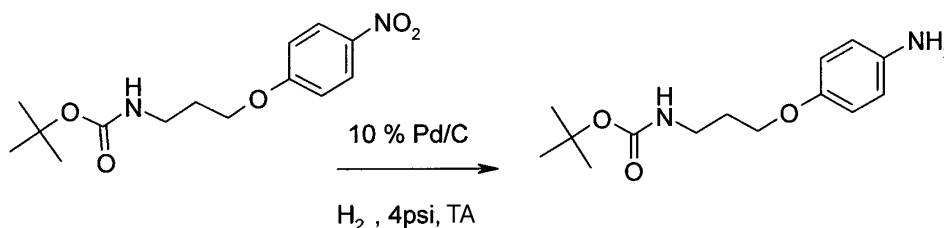
[3-(4-nitrofenoxi)propil]carbamato de t-butilo



10 Se añadió gota a gota DIAD (9 mL, 0,044 mmol) a una solución agitada de 4-nitrofenol (5 g, 0,0359 mol), (3-Boc-amino)-1-propanol (6,93 mL, 0,0395 mol) y PPh<sub>3</sub> (14,48 g, 0,053 mol) en THF (50 mL) enfriado a 0°C bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. Se agitó la solución resultante a 0°C durante 10 minutos luego se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 14 h. Se diluyó la mezcla con hexano (80 mL) y EtOAc (20 mL) y luego se agitó vigorosamente. Se filtró la mezcla y se lavó el sólido con hexano. Se evaporaron los filtrados combinados y se purificó el residuo por cromatografía para producir [3-(4-nitrofenoxi)propil]carbamato de t-butilo; rendimiento: 33 % (3,5 g, sólido de color amarillo pálido);

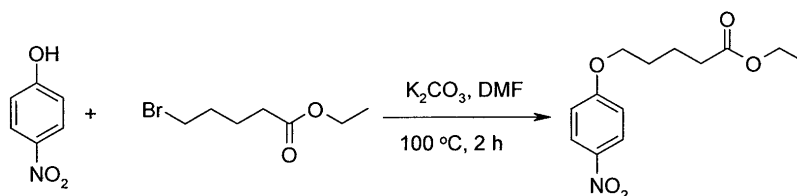
15 <sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] 8,21 (dd, J = 5,0, 6,3 Hz, 2H), 7,13 (dd, J = 5,0, 6,4 Hz, 2H), 6,94 - 6,91 (m, 1H), 4,11 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,10 - 3,05 (m, 2H), 1,88 - 1,82 (m, 2H), 1,36 (s, 9H).

[3-(4-aminofenoxi)propil]carbamato de t-butilo



20 Se disolvió [3-(4-nitrofenoxi)propil] carbamato de t-butilo (3,5 g, 0,0118 mol), en CH<sub>3</sub>OH (20 mL) y se añadió Pd/C (10 %, 450 mg) y se hidrogenó con un balón de H<sub>2</sub> (14 psi) durante 16 h. Después de completarse la reacción como se evidenció mediante TLC, se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite, se lavó con metanol (10 mL). Se concentró el filtrado para producir [3-(4-aminofenoxi)propil] carbamato de t-butilo; rendimiento: 73 % (2,5 g, líquido color marrón), LCMS: (Método D) 167,2 (M+H).

5-(4-nitrofenoxi)pentanoato de etilo

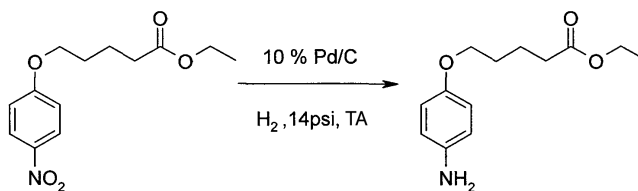


25 A una solución agitada de 4-nitrofenol (3 g, 0,0215 mmol) en DMF (15 mL) se le añadieron K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,5 g, 0,0258 mol) y 5-bromo-valerato de etilo (3,46 mL, 0,0215 mol). La mezcla resultante se agitó a 100°C durante 2 h. Después de completarse la reacción, se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite, se lavó con metanol (10 mL). Se concentró el filtrado para producir 5-(4-nitrofenoxi)pentanoato de etilo; rendimiento: 55 % (3 g, líquido de color amarillo pálido); <sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,19 (dd, J = 2,0, 7,2 Hz, 2H), 7,15 - 7,11 (m, 2H), 4,14 - 4,10 (m, 4H), 2,36 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,77 - 1,67 (m, 4H), 1,27 - 1,25 (m, 3H).

30

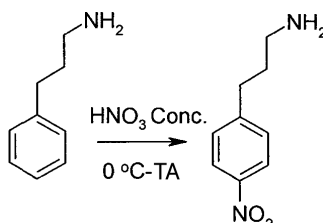


## 5-(4-aminofenoxi)pentanoato de etilo



- 5 Se disolvió 5-(4-nitrofenoxi)pentanoato de etilo (3 g, 0,011 mol) en CH<sub>3</sub>OH (20 mL) y se añadió Pd/C (10 %, 450 mg) y se hidrogenó con un balón de H<sub>2</sub> (14 psi) durante 5 h. Después de completarse la reacción como se evidenció mediante TLC, se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite, se lavó con metanol (10 mL). Se concentró el filtrado para producir 5-(4-aminofenoxi)pentanoato de etilo; rendimiento: 76 % (2 g, líquido gomoso amarillo), LCMS: (Método D) 238,0 (M+H).

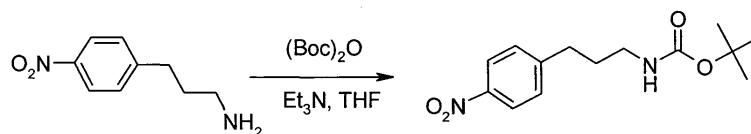
## [3-(4-nitrofenil)propil]amina



- 10 Se añadió gota a gota 3-fenil-1-propilamina (5 g, 0,037 mol) a HNO<sub>3</sub> concentrado (20 mL) a 0°C. Se dejó calendar la reacción a TA durante 14 h. Se enfrió la reacción a 0°C y se vertió en agua con hielo. Se aisló el precipitado amarillo a través de filtración, se lavó con agua y se secó al aire para producir [3-(4-nitrofenil)propil]amina; rendimiento: 45 % (3 g, sólido de color amarillo);

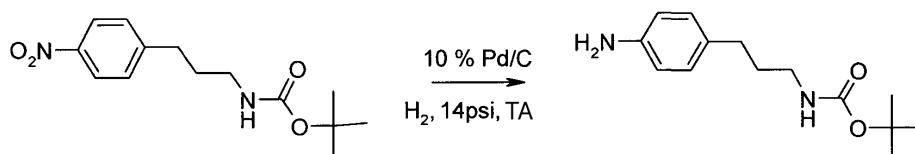
- 15 <sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] 8,18 (dd, J = 2,4, 5,6 Hz, 2H), 7,51 (dd, J = 7,0, 6,4 Hz, 2H), 2,83 - 2,76 (m, 4H), 1,90 - 1,82 (m, 2H).

## [3-(4-nitrofenil)propil] carbamato de terc-butilo



- 20 A una solución agitada de 1-nitro-4-pentil-benceno (3 g, 0,0166 mol) en THF seco (10 mL) se le añadió dicarbonato de di-t-butilo (3,93 g, 0,0183 mol) y Et<sub>3</sub>N (6,98 mL, 0,498 mol). Se agitó la mezcla de reacción 14 h. Después de completarse la reacción, se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna para producir [3-(4-nitrofenil)propil]carbamato de terc-butilo; rendimiento: 86 % (4 g, sólido de color blanquecino), LCMS: (Método D) 181,0 (M+H).

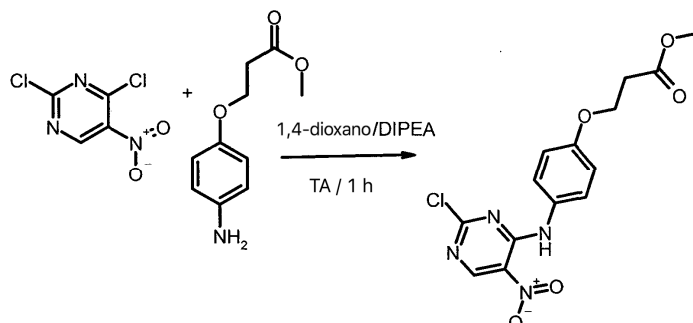
## [3-(4-aminofenil)propil] carbamato de terc-butilo



- 25 Se disolvió [3-(4-nitrofenil)propil] carbamato de t-butilo (2,3 g, 0,0082 mol) en CH<sub>3</sub>OH (20 mL) y se le añadió Pd/C (10 %, 300 mg) y se hidrogenó con un balón de H<sub>2</sub> (14 psi) durante 16 h. Después de completarse la reacción como se evidenció mediante TLC, se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite, se lavó con metanol (10 mL). Se concentró el filtrado para producir [3-(4-aminofenil)propil]carbamato de terc-butilo; rendimiento: 88 % (1,8 g, sólido gomoso de color blanco), LCMS: (Método D) 151,2 (M+H).
- 30

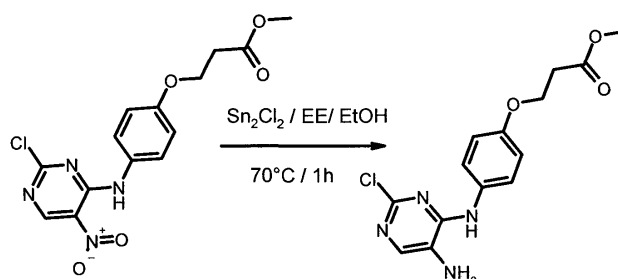
## Síntesis del Ejemplo 1 ("A1")

Etapa 1:



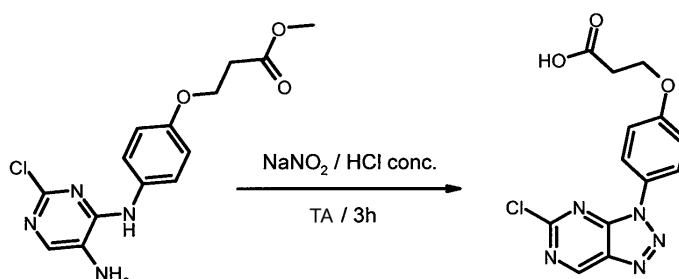
- 5 Se disolvió 2,4-dicloro-5-nitro-pirimidina (1,050 g; 5,249 mmol) en 20 mL de dioxano seco. Bajo enfriamiento externo con hielo se añadió primero éster metílico del ácido 3-(4-amino-fenoxi)-propiónico (1,097 g; 5,249 mmol) luego N-etildisopropilamina (1,1 mL; 6,3 mmol) lentamente a la mezcla. Se agitó la suspensión de color naranja a temperatura ambiente durante una hora. Se separó el precipitado por filtración y se lavó con THF. Se concentró el filtrado y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente de ciclohexano / EtOAc); rendimiento: 1,72 g de un sólido de color rojo oscuro, LCMS (A): 2,728 min, 353,1 (M+H).

10 Etapa 2:



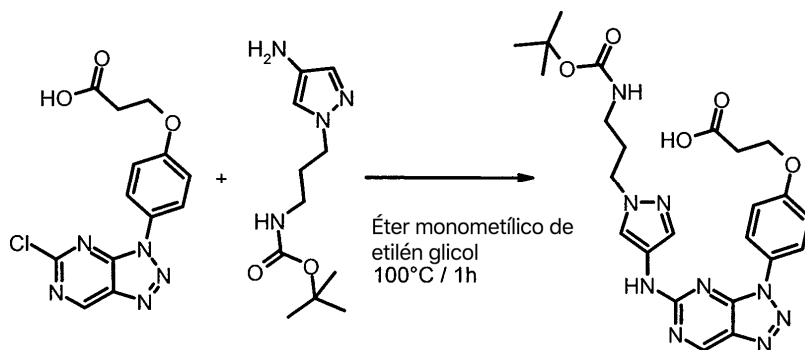
- 15 Se disolvieron éster metílico del ácido 3-[4-(2-cloro-5-nitro-pirimidin-4-ilamino)-fenoxi]-propiónico (1,715 g; 4,4 mmol) y cloruro de estaño (II) anhidro (2,5 g; 13,1 mmol) en 20 mL acetato de etilo y 5 mL de etanol. Se agitó la suspensión de color anaranjado-amarillo a 70°C durante 1 hora. Se basificó la mezcla de reacción con solución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, se filtró a partir de Celite y se lavó con acetato de etilo y agua. Se lavó la capa orgánica con agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y redujo hasta sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente de ciclohexano / EtOAc); rendimiento: 1,389 g de un sólido de color marrón, LCMS (A): 2,238 min, 323,1 (M+H).

Etapa 3:



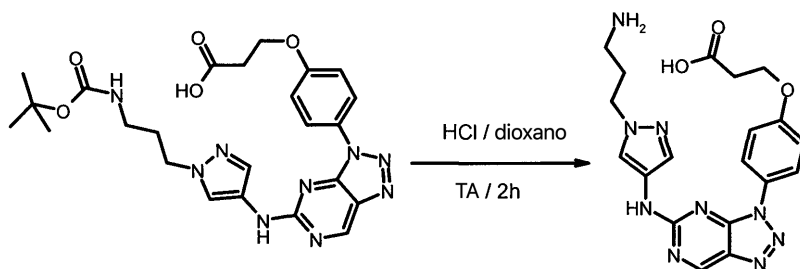
- 20 Se mezcló éster metílico del ácido 3-[4-(5-amino-2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-fenoxi]-propiónico (1,389 g; 4,3 mmol) con ácido clorhídrico (fumante al 37%) (13 mL), luego se le añadió nitrito de sodio (594 mg; 8,6 mmol). Se agitó la suspensión 3 h a temperatura ambiente. Se le añadió hielo y se separó el precipitado por filtración y se lavó con agua; rendimiento: 958,7 mg de un sólido de color amarillo claro, LCMS (A): 2,325 min, 320,1 (M+H).

## Etapa 4:



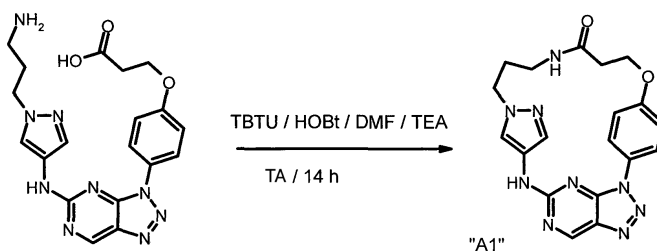
5 Se disolvió éster terc-butílico del ácido 3-[4-(5-cloro-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-fenoxy]-propiónico (300 mg; 0,9 mmol) y 0,13 mL de trietilamina. Se agitó la reacción a 100°C durante 1 hora. Se concentró y suspendió la mezcla de reacción en acetato de etilo y agua. Se separó el material insoluble por filtración; rendimiento: 191,6 mg de un sólido de color amarillo, LCMS (A): 2,429 min, 524,3 (M+H). Se purificó la capa orgánica por cromatografía para obtener otro lote; rendimiento: 198,6 mg de un sólido.

## Etapa 5:



10 Se disolvió ácido 3-(4-{5-[1-(3-terc-butoxicarbonilamino-propil)-1H-pirazol-4-ilamino]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il}-fenoxy)-propiónico (191,6 mg; 0,35 mmol) en 10 mL de dioxano seco. Se añadieron 10 mL de HCl en dioxano, 4 mol/L. Se agitó la suspensión a TA durante dos horas. Se separó el producto suspendido por filtración y se lavó con DCM; rendimiento: 367,6 mg de un sólido de color amarillo pálido, LCMS (A): 1,729 min, 424,2 (M+H).

## 15 Etapa 6:



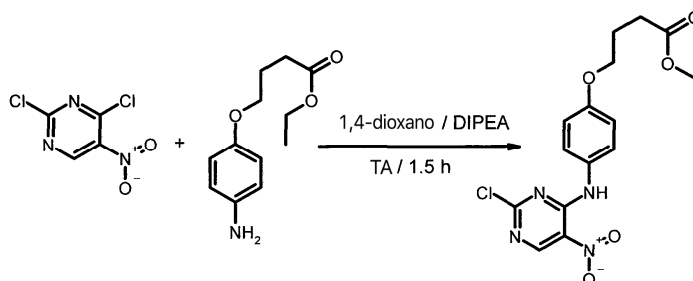
20 En un matraz fondo redondo de 100 ml se disolvió clorhidrato del ácido 3-(4-{5-[1-(3-amino-propil)-1H-pirazol-4-ilamino]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il}-fenoxy)-propiónico (150 mg; 0,3 mmol) en 30 mL de N,N-dimetilformamida. La mezcla se enfrió a 0°C. Se añadieron tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (97 mg; 0,3 mmol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (12,5 mg; 0,091 mmol). La mezcla se neutralizó con trietilamina (84 µL; 0,6 mmol). La reacción se agitó durante 14 h a TA. Se evaporó el solvente al vacío y el producto crudo se purificó por cromatografía usando un gradiente de DCM/MetOH; rendimiento: 24 mg de un sólido de color amarillo, LCMS (A): 1,931 min, 406,2 (M+H);

25 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10,37 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,28 (t, J = 5,8, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,83 - 7,78 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,23 - 7,19 (m, 2H), 4,57 - 4,52 (m, 2H), 4,05 - 4,00 (m, 2H), 3,12 (q, J = 6,8, 2H), 2,57 - 2,52 (m, 2H), 1,97 - 1,86 (m, 2H).

**Ejemplo 2**

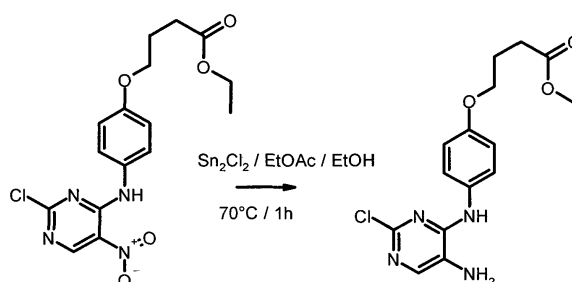
Síntesis del compuesto "A2"

Etapa 1:



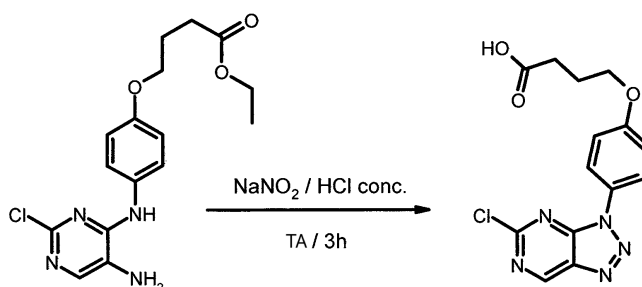
- 5 En forma análoga al ejemplo 1 etapa 1, se hicieron reaccionar éster etílico del ácido 4-(4-amino-fenoxi)-butírico (2,63 g; 11,8 mmol), 2,4-dicloro-5-nitro-pirimidina (2,36 g; 11,8 mmol) y N-etildisopropilamina (2,4 mL; 14 mmol) para obtener el producto deseado; rendimiento: 3,65 g de un sólido de color rojo, LCMS (B): 2,060 min, 381,1 (M+H).

Etapa 2:



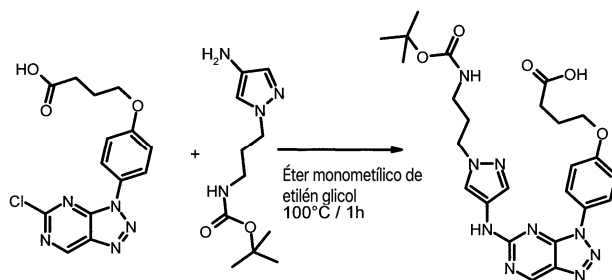
- 10 En forma análoga al ejemplo 1 etapa 2, el éster etílico del ácido 4-[4-(2-cloro-5-nitro-pirimidin-4-ilamino)-fenoxi]-butírico (3,65 g; 9,58 mmol) y cloruro de estaño (II) (5,45 g; 29 mmol) produjeron el producto deseado; rendimiento: 2,43 g de un sólido de color gris, LCMS (A): 2,521 min, 351,1 (M+H).

Etapa 3:



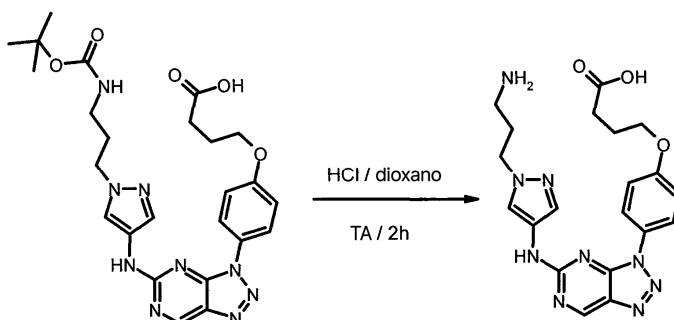
- 15 En forma análoga al ejemplo 1 etapa 3, se hicieron reaccionar el éster etílico del ácido 4-[4-(5-amino-2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-fenoxi]-butírico (2,4 g; 6,8 mmol) con ácido clorhídrico y nitrito de sodio (938 mg; 13,6 mmol) para obtener el producto deseado; rendimiento: 2,18 g sólido de color blanquecino, LCMS (B): 2,020 min, 334,2 (M+H).

Etapa 4:



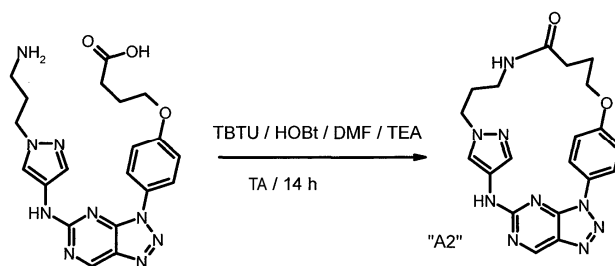
5 En forma análoga al ejemplo 1 etapa 4, se hicieron reaccionar el éster terc-butílico del ácido [3-(4-amino-pirazol-1-il)-propil]-carbámico (213,9 mg; 0,9 mmol) y el ácido 4-[4-(5-cloro-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-fenoxi]-butírico (300 mg; 0,65 mmol) para obtener el producto deseado; rendimiento: 350 mg, LCMS (A): 2,513 min, 538,3 (M+H).

Etapa 5:



10 En forma análoga al ejemplo 1 etapa 5, el ácido 4-(4-{5-[1-(3-terc-butoxicarbonilaminopropil)-1H-pirazol-4-ilamino]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il}-fenoxi)-butírico (421,8 mg; 0,73 mmol) produjo el producto deseado después de tratamiento con HCl/dioxano; rendimiento: 316,5 mg de un sólido de color blanquecino, LCMS (A): 1,793 min, 438,2 (M+H).

Etapa 6:



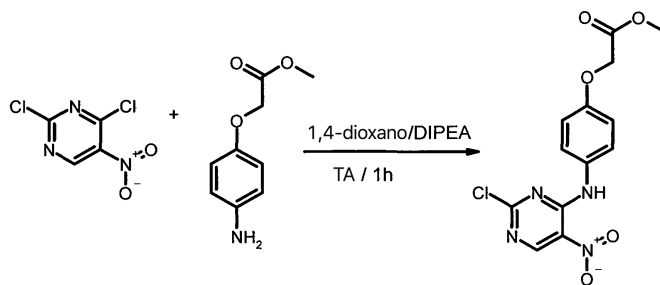
15 En forma análoga al ejemplo 1 etapa 6, el clorhidrato del ácido 4-(4-{5-[1-(3-amino-propil)-1H-pirazol-4-ilamino]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il}-fenoxi)-butírico (200 mg; 0,42 mmol) produjo el producto deseado; rendimiento: 140,7 mg de un sólido de color verde, LCMS (A): 2,024 min, 420,2 (M+H);

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] 10,37 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,98 (t, J = 5,7, 1H), 7,88 - 7,83 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,27 - 7,22 (m, 2H), 4,20 (t, J = 6,2, 2H), 4,06 - 3,99 (m, 2H), 3,20 (q, J = 6,5, 2H), 2,28 - 2,22 (m, 2H), 2,02 - 1,95 (m, 2H), 1,92 - 1,82 (m, 2H).

## 20 Ejemplo 3

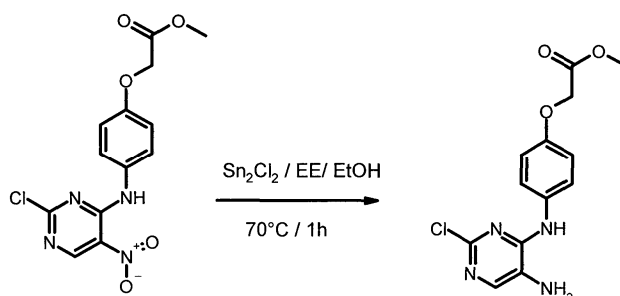
Síntesis del compuesto "A3"

Etapa 1:



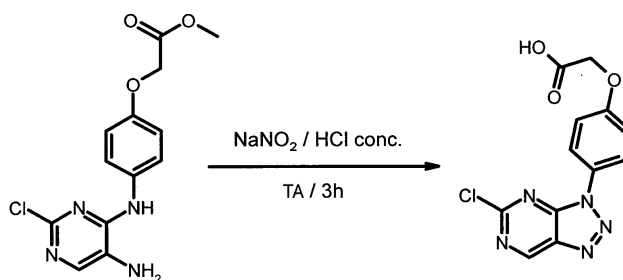
Usando los mismos procedimientos descritos para el ejemplo 1 etapa 1, el éster metílico del ácido (4-amino-fenoxi)-acético (1,44 g; 3,97 mmol) y el éster metílico del ácido (4-amino-fenoxi)-acético (123 mg; 0,34 mmol) produjeron el producto deseado; rendimiento: 1,49 g de un sólido de color rojo, LCMS (B): 1,863 min, 339,0 (M+H).

Etapa 2:



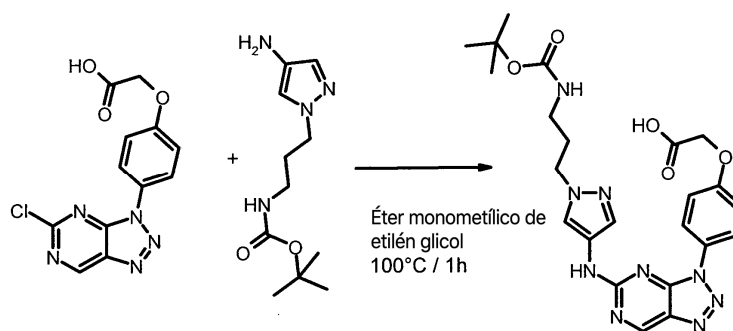
Usando los mismos procedimientos descritos para el ejemplo 1 etapa 2, el éster metílico del ácido [4-(2-cloro-5-nitropirimidin-4-ilamino)-fenoxi]-acético (1,49 g; 4,4 mmol) y cloruro de estaño (II) (2,5 g; 13,2 mmol) produjeron el producto deseado; rendimiento: 1,15 g de un aceite de color marrón, LCMS (A): 2,127 min, 309,2 (M+H).

Etapa 3:



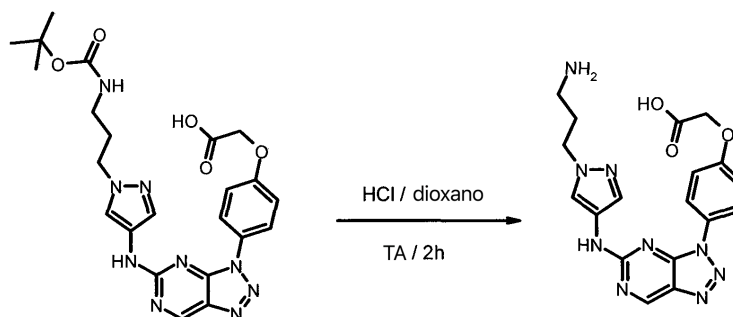
Usando los mismos procedimientos descritos para el ejemplo 1 etapa 3, el éster metílico del ácido [4-(5-amino-2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-fenoxi]-acético (1,147 g; 3,72 mmol) con nitrito de sodio (513 mg; 7,4 mmol) y HCl concentrado produjeron el producto deseado; rendimiento: 940,7 mg de un sólido de color rojo-marrón, LCMS (A): 2,215 min, 306,1 (M+H).

Etapa 4:



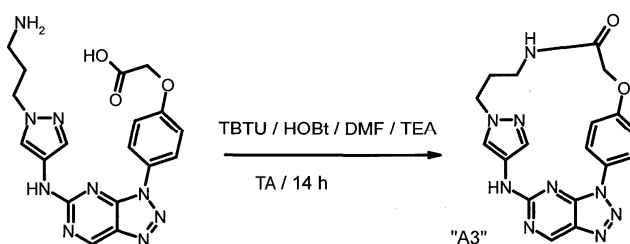
5 Usando los mismos procedimientos descritos para el ejemplo 1 etapa 4, el éster terc-butílico del ácido [3-(4-amino-pirazol-1-il)-propil]-carbámico (211 mg; 0,87 mmol) y el ácido [4-(5-cloro-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-fenoxi]-acético (300 mg; 0,87 mmol) produjeron el producto deseado; rendimiento: 320 mg de un sólido de color amarillo, LCMS (A): 2,402 min, 510,2 (M+H).

Etapa 5:



10 Usando los mismos procedimientos descritos para el ejemplo 1 etapa 5, el ácido (4-{5-[1-(3-terc-butoxicarbonilamino-propil)-1H-pirazol-4-ilamino]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il}-fenoxi)-acético (320 mg; 0,62 mmol) con HCl en dioxano produjeron el producto deseado; rendimiento: 264,6 mg de un sólido de color anaranjado, LCMS (A): 1,658 min, 410,2 (M+H).

Etapa 6:

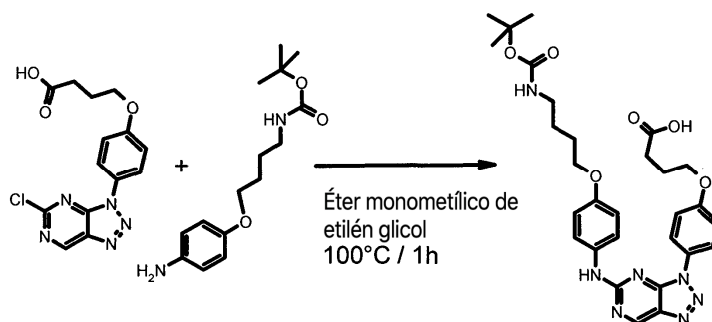


15 Usando los mismos procedimientos descritos para el ejemplo 1 etapa 6, se ciclizó el ácido (4-{5-[1-(3-amino-propil)-1H-pirazol-4-ilamino]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il}-fenoxi)-acético (200 mg; 0,44 mmol) para obtener el producto deseado; rendimiento: 12,2 mg sólido de color blanquecino, LCMS (A): 1,976 min, 392,2 (M+H).

#### Ejemplo 4

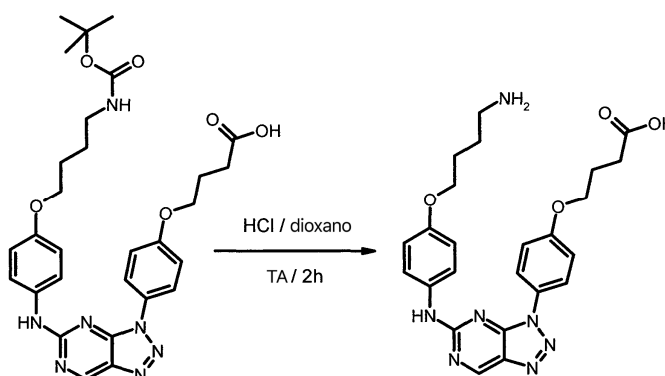
Síntesis del compuesto "A4"

Etapa 1:



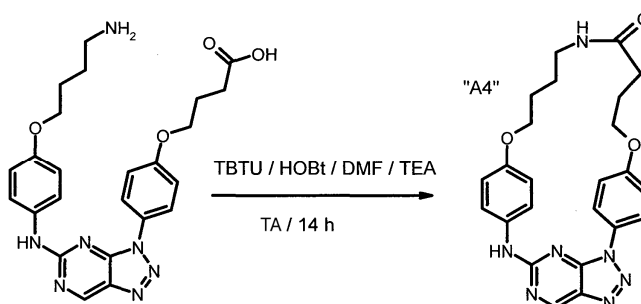
5 Se hicieron reaccionar 150 mg (0,45 mmol) del ácido 3-[4-(5-cloro-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-fenoxi]-propiónico y éster terc-butílico del ácido [4-(4-amino-fenoxi)-butil]-carbámico (0,138 mmol; 39 mg) como se describe en la síntesis del ejemplo 1 etapa 4, para obtener el producto deseado; rendimiento: 223 mg de un aceite de color amarillo, LCMS (B): 2,453 min, 578,3 (M+H).

Etapa 2:



10 Se desprotegió el ácido 4-(4-{5-[4-(4-terc-butoxicarbonilamino-butoxi)-fenilamino]-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidin-3-il]-fenoxi)-butírico (0,47 mmol; 394 mg) con HCl en dioxano como se describe en la síntesis del ejemplo 1 etapa 5, para obtener el producto deseado; rendimiento: 335,5 mg de un sólido de color amarillo, LCMS (A): 1,974 min, 478,2 (M+H).

Etapa 3:



15 De acuerdo con el procedimiento descrito en la síntesis del ejemplo 1 etapa 6, el ácido 4-(4-{5-[4-(4-amino-butoxi)-fenilamino]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-fenoxi)-butírico (0,56 mmol; 335 mg) produjo el producto final deseado; rendimiento: 21,8 mg de un sólido de color blanquecino, LCMS (A): 2,447 min, 460,2 (M+H);

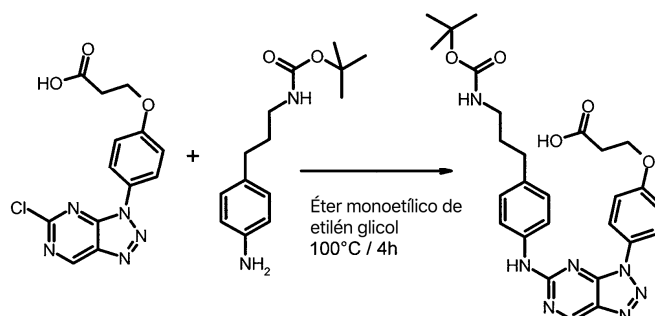
$^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] 10,08 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 7,96 - 7,90 (m, 3H), 7,58 - 7,54 (m, 2H), 7,26 - 7,20 (m, 2H), 6,97 - 6,92 (m, 2H), 4,16-4,01 (m, 4H), 3,13 (q, J = 6,7, 2H), 2,22 (t, J = 6,7, 2H), 1,98 (p, J = 6,9, 2H), 1,70 (p, J = 6,8, 2H), 1,55 (p, J = 7,1, 2H).



**Ejemplo 5**

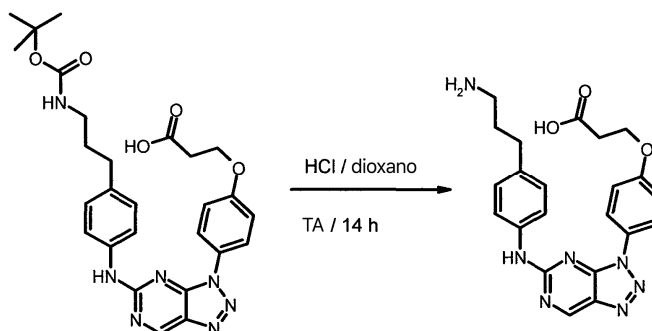
Síntesis del compuesto "A5"

Etapa 1:



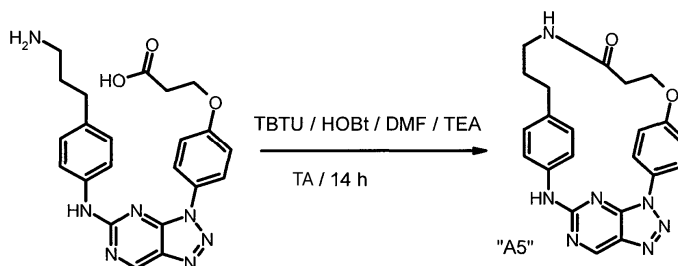
- 5 Se hicieron reaccionar éster terc-butílico del ácido [3-(4-amino-fenil)-propil]-carbámico (78,3 mg; 0,31 mmol) y ácido 3-[4-(5-cloro-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-fenoxi]-propiónico (100 mg; 0,31 mmol) en éter monometílico de etilén glicol durante 4 horas para obtener el producto deseado; rendimiento: 147,5 mg de un sólido de color amarillo, LCMS (C): 2,376 min, 534,3 (M+H).

Etapa 2:



- 10 Se desprotegió el ácido 3-(4-{5-[4-(3-terc-butoxicarbonilamino-propil)-fenilamino]-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidin-3-il]-fenoxi)-propiónico (147,5 mg; 0,26 mmol) con HCl en dioxano a temperatura ambiente durante la noche para obtener el producto deseado; rendimiento: 112,6 mg de un sólido de color amarillo, LCMS (A): 1,880 min, 434,2 (M+H).

Etapa 3:

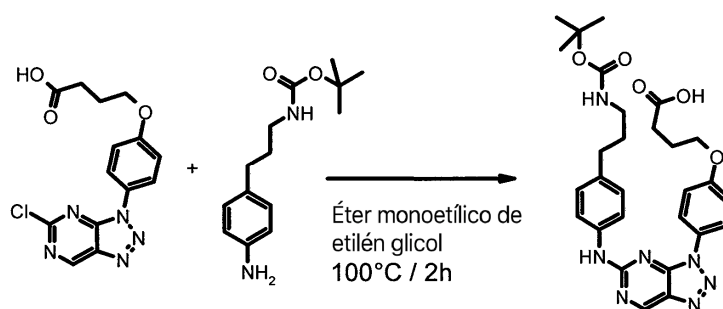


- 15 Se hizo reaccionar clorhidrato del ácido 3-(4-{5-[4-(3-amino-propil)-fenilamino]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-fenoxi)-propiónico (95,2 mg; 0,19 mmol) como se describe en la síntesis del ejemplo 1 etapa 6, para obtener el producto deseado; rendimiento: 23,1 mg de un sólido de color blanquecino, LCMS (A): 2,244 min, 416,2 (M+H).

**Ejemplo 6**

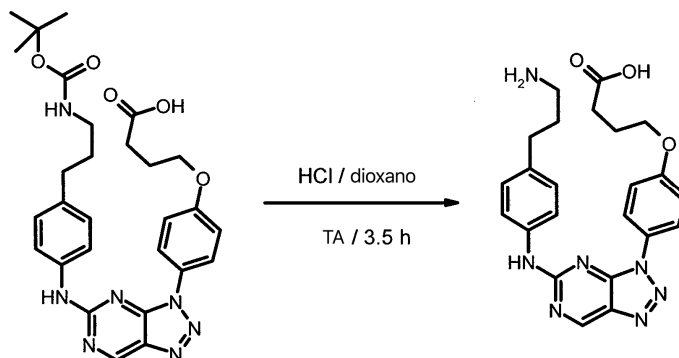
20 Síntesis del compuesto "A6"

Etapa 1:



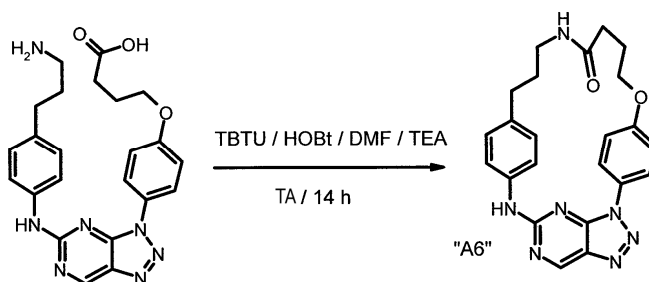
5 Se hizo reaccionar éster terc-butílico del ácido [3-(4-amino-fenil)-propil]-carbámico (110,2 mg; 0,44 mmol) con ácido 4-[4-(5-cloro-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-fenoxi]-butírico (146,8 mg; 0,44 mmol) en éter monometílico de etilén glicol durante 2 h a 100°C para obtener el producto deseado; rendimiento: 172,3 mg, LCMS (A): 2,933 min, 548,3 (M+H).

Etapa 2:



10 Se desprotegió el ácido 4-(4-{5-[4-(3-terc-butoxicarbonilamino-propil)-fenilamino]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il}-fenoxi)-butírico (172,5 mg; 0,30 mmol) con HCl en dioxano para obtener el producto deseado; rendimiento: 137,5 mg de un sólido de color amarillo, LCMS (A): 1,940 min, 448,2 (M+H).

Etapa 3:

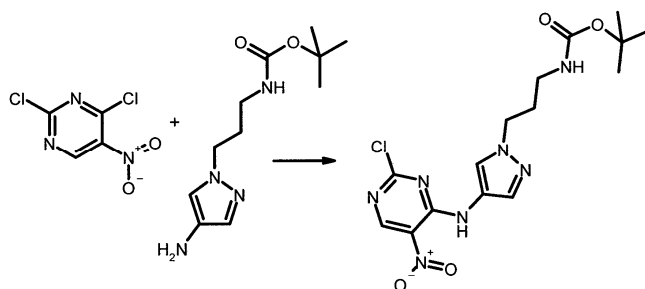


15 En forma análoga al ejemplo 1 etapa 6, se hizo reaccionar el ácido 4-(4-{5-[4-(3-amino-propil)-fenilamino]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il}-fenoxi)-butírico (117,9 mg; 0,24 mmol) para obtener el producto deseado; rendimiento: 67,4 mg de un sólido de color blanquecino, LCMS (A): 2,356 min, 430,2 (M+H).

### Ejemplo 7

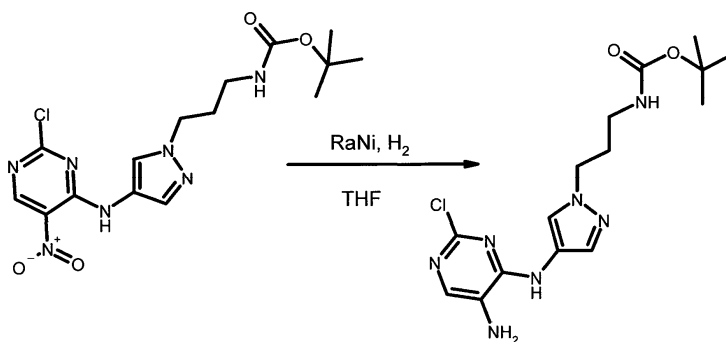
Síntesis del compuesto "A7"

Etapa 1:



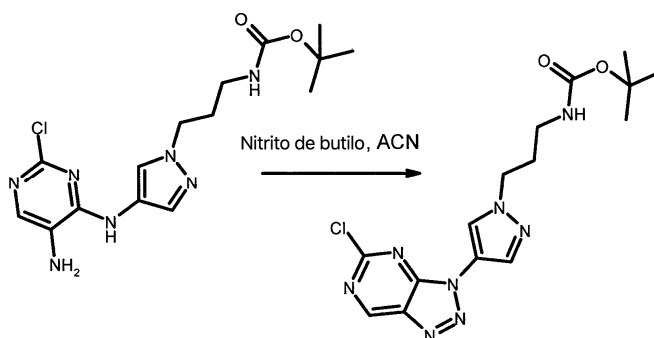
- 5 Se disolvió 2,4-dicloro-5-nitro-pirimidina (4,5 mmol; 900 mg) en 15 mL de 1,4-dioxano. Se enfrió la mezcla en un baño de hielo. Se añadieron lentamente éster terc-butílico del ácido [3-(4-amino-pirazol-1-il)-propil]-carbámico (4,5 mmol; 1081,5 mg) y luego 1,15 mL de N-etildiisopropilamina a la mezcla. Se agitó la solución de color marrón durante 2,5 horas a temperatura ambiente. Se separó el precipitado por filtración y se lavó con THF. Se redujo el filtrado hasta sequedad, se trató el residuo con agua, se separó por filtración y se lavó con agua y ciclohexano; rendimiento: 1,98 g de un sólido de color rojo-marrón, LCMS (A): 2,610 min, 398,1 (M+H).

Etapa 2:



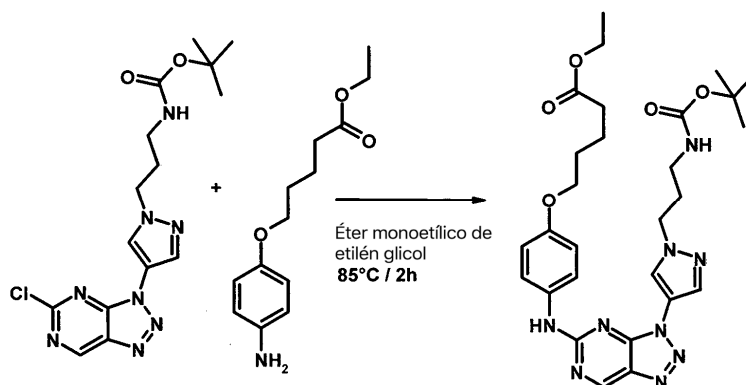
- 10 Se disolvió éster terc-butílico del ácido {3-[4-(2-cloro-5-nitro-pirimidin-4-ilamino)-pirazol-1-il]-propil}-carbámico (1,9 g; 4,5 mmol) en 20 mL de THF. Se añadieron 0,8 g de catalizador de níquel esponjoso y se hidrogenó la mezcla usando H<sub>2</sub> gaseoso para obtener el producto deseado; rendimiento: 1,245 g de un aceite de color marrón, LCMS (B): 1,620 min, 368,2 (M+H).

Etapa 3:



- 15 A una solución de éster terc-butílico del ácido {3-[4-(5-amino-2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-pirazol-1-il]-propil}-carbámico (2,44 mmol; 1,25 g) en acetonitrilo (25 mL), se le añadió nitrito de butilo (3,66 mmol; 0,44 mL) y se agitó la solución de color verde oscuro durante 1 h a 70°C. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se redujo hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de ciclohexano acetato de etilo; rendimiento: 1 g de un sólido de color amarillo, LCMS (B): 1,954 min, 379,1 (M+H).

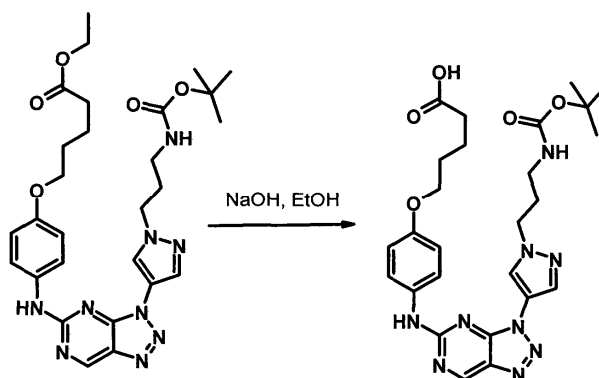
Etapa 4:



5

Se disolvió éster terc-butílico del ácido {3-[4-(5-cloro-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-pirazol-1-il]-propil}-carbámico (0,57 mmol; 220 mg) en 6 mL de éter monometílico de etilén glicol, luego se añadieron éster etílico del ácido 5-(4-amino-fenoxi)-pentanoico (0,57 mmol; 153 mg) y 0,24 mL de trietilamina. Se agitó la solución de color marrón oscuro a 85°C durante 2 h. La mezcla se redujo hasta sequedad para producir el producto crudo deseado; rendimiento: 564,4 mg de un sólido de color marrón oscuro, LCMS (B): 2,083 min, 580,3 (M+H).

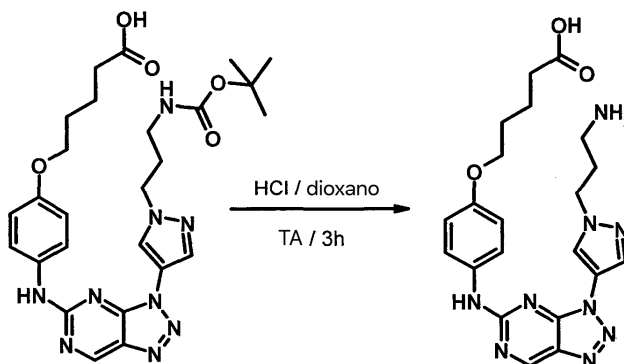
Etapa 5:



10

Se suspendió éster etílico del ácido 5-(4-{3-[1-(3-terc-butoxicarbonilamino-propil)-1H-pirazol-4-il]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino}-fenoxi)-pentanoico (0,67 mmol; 564 mg) en 20 mL de etanol y se añadieron 8,4 mL de una solución de hidróxido de sodio (2 N). Se agitó la solución de color marrón 2 h a 70°C. Añadiendo ácido clorhídrico bajo enfriamiento, se ajustó un pH de 7, se removió el etanol, y luego se formó un precipitado en la fase acuosa. Se separó por filtración al vacío, se lavó con agua y ciclohexano; rendimiento: 177,7 mg de un sólido de color marrón, LCMS (B): 1,857 min, 552,3 (M+H).

15 Etapa 6:

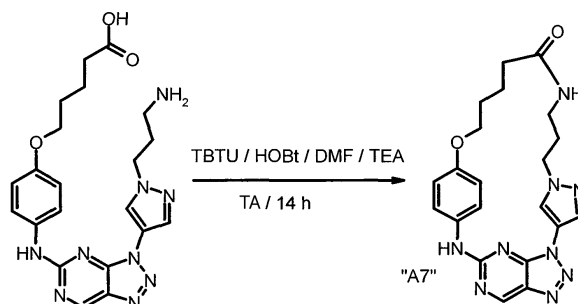


20

Se disolvió ácido 5-(4-{3-[1-(3-terc-butoxicarbonilamino-propil)-1H-pirazol-4-il]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino}-fenoxi)-pentanoico (0,29 mmol; 177,7 mg) en 2 mL de 1,4-dioxano, luego se añadieron 4 mL de una solución de cloruro de hidrógeno (4 mol/L) en dioxano. Se agitó la solución de color marrón a temperatura ambiente durante 3 h. Se evaporó la mezcla y se le añadió DCM. Se neutralizó con una solución de hidróxido de sodio (1

mol/L). Se separó el precipitado por filtración y se lavó con agua; rendimiento: 79,7mg de un sólido de color blanquecino, LCMS (B): 1,394 min, 452,3 (M+H).

Etapa 7:



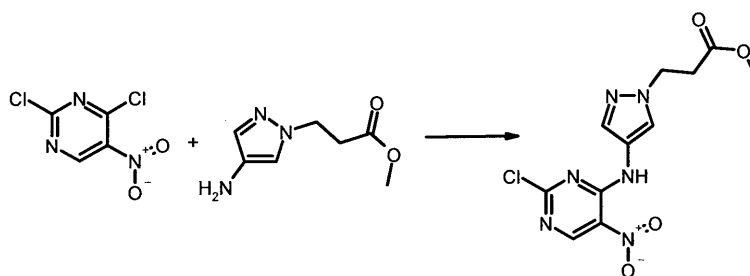
- 5 En un matraz de fondo redondo de 50 mL se disolvió ácido 5-(4-{3-[1-(3-amino-propil)-1H-pirazol-4-il]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino}-fenoxi)-pentanoico (0,13 mmol; 60 mg) en 12 mL de N,N-dimetilformamida. Se enfrió la mezcla a 0°C. Se añadieron tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) (0,13 mmol; 40,5 mg) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,038 mmol; 5,2 mg) y se neutralizó la mezcla con TEA. Se agitó la solución de color marrón a temperatura ambiente durante 14 h. Se removió el disolvente y se trató el residuo con agua, se separó por filtración al vacío y se lavó con agua. Después de purificación mediante HPLC preparativa, se obtuvo el producto deseado; rendimiento: 16,8 mg de un sólido de color blanquecino, LCMS (A): 2,125 min, 434,3 (M+H);

15 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10,22 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,45 - 8,44 (m, 1H), 8,09 (t, J = 5,8, 1H), 8,02 (d, J = 0,7, 1H), 7,72 - 7,68 (m, 2H), 6,90 - 6,85 (m, 2H), 4,27 (t, J = 7,3, 2H), 4,06 - 4,00 (m, 2H), 3,20 - 3,14 (m, 2H), 2,19 - 2,14 (m, 2H), 2,04 - 1,97 (m, 2H), 1,74 - 1,64 (m, J = 5,9, 4,9, 4H).

### Ejemplo 8

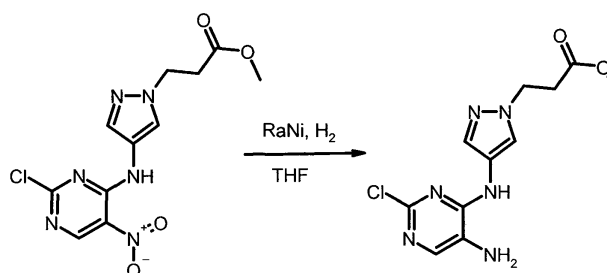
Síntesis del compuesto "A8"

Etapa 1:



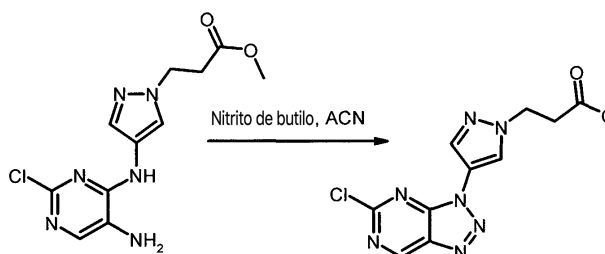
- 20 En forma análoga al ejemplo 7 etapa 1, se hizo reaccionar éster etílico del ácido 3-(4-amino-pirazol-1-il)-propiónico (5 mmol; 1.091 mg) con 2,4-dicloro-5-nitro-pirimidina (5,5 mmol; 1,1 g) para obtener el producto deseado; rendimiento: 1,46 g sólido de color blanquecino, LCMS (A): 2,260 min, 327,1 (M+H).

Etapa 2:



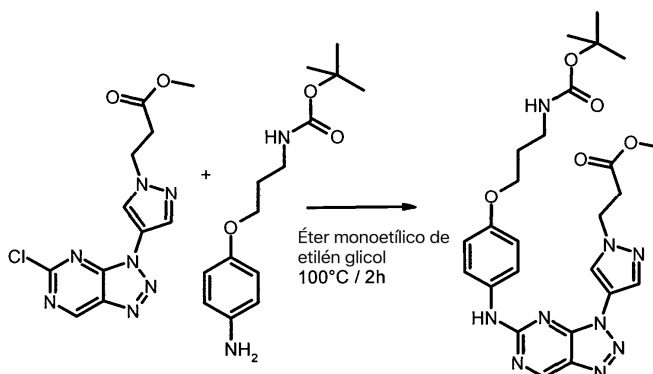
En forma análoga al ejemplo 7 etapa 2, se redujo éster metílico del ácido 3-[4-(2-cloro-5-nitro-pirimidin-4-ilamino)-pirazol-1-il]-propiónico (1,46 g; 4,16 mmol) para obtener el producto deseado; rendimiento: 1,272 g de un aceite de color marrón oscuro, LCMS (B): 1,427 min, 297,1 (M+H).

Etapa 3:



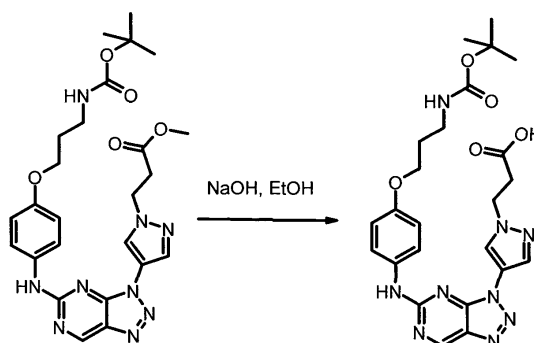
En forma análoga al ejemplo 7 etapa 3, se hizo reaccionar éster metílico del ácido 3-[4-(5-amino-2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-pirazol-1-il]-propiónico (3,68 mmol; 1,27 g) con nitrito de butilo (5,52 mmol; 0,67 mL) para obtener el producto deseado; rendimiento: 1,059 g de un aceite de color marrón, LCMS (B): 1,669 min, 308,1 (M+H).

Etapa 4:



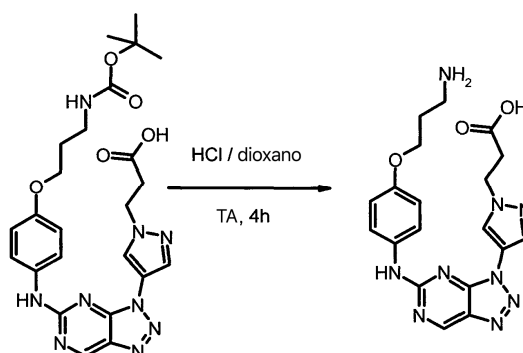
En forma análoga al ejemplo 7 etapa 4, se hizo reaccionar éster metílico del ácido 3-[4-(5-cloro-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-pirazol-1-il]-propiónico (0,67 mmol; 220 mg) y éster terc-butílico del ácido [3-(4-amino-fenoxi)-propil]-carbámico (0,67 mmol; 184,5 mg) para obtener el producto deseado; rendimiento: 574 mg de un sólido de color blanquecino, LCMS (B): 1,959 min, 538,3 (M+H).

15 Etapa 5:



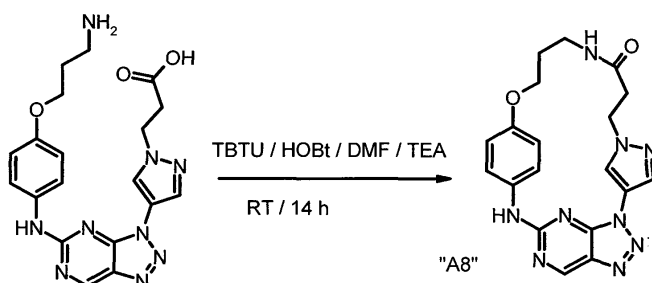
En forma análoga al ejemplo 7 etapa 5, se saponificó éster metílico del ácido 3-(4-{5-[4-(3-terc-butoxicarbonilamino-propoxi)-fenilamino]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-pirazol-1-il)-propiónico (1 mmol; 574 mg) para obtener el producto deseado; rendimiento: 270,5 mg de un sólido de color blanquecino, LCMS (B): 1,935 min, 524,3 (M+H).

20 Etapa 6:



Similar al Ejemplo 7, Etapa 6, el ácido 3-(4-{5-[4-(3-terc-butoxicarbonilamino-propoxi)-fenilamino]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-pirazol-1-il)-propiónico (0,52 mmol; 270 mg) produjo después de desprotección con HCl en dioxano el producto deseado; rendimiento: 230 mg de un sólido de color blanquecino, LCMS (B): 1,312 min, 424,2 (M+H).

5 Etapa 7:



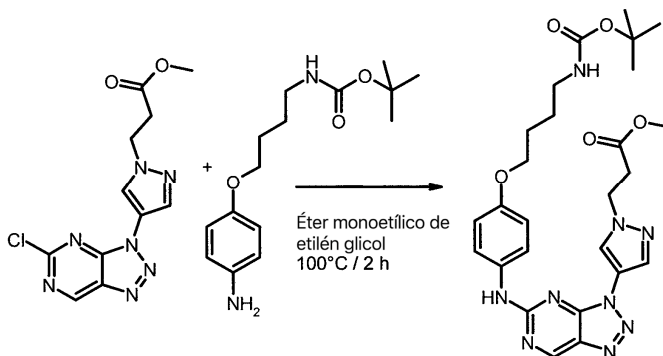
En forma análoga al ejemplo 7 etapa 7, se ciclizó el ácido 3-(4-{5-[4-(3-amino-propoxi)-fenilamino]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-pirazol-1-il)-propiónico (0,45 mmol; 210 mg) para obtener el producto deseado; rendimiento: 152 mg de un sólido de color blanquecino, LCMS (B): 1,522 min, 406,3 (M+H);

10  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] 10,13 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,39 - 8,36 (m, 1H), 8,10 - 8,05 (m, 1H), 7,97 - 7,96 (m, 1H), 7,61 - 7,57 (m, 2H), 6,99 - 6,94 (m, 2H), 4,49 - 4,45 (m, 2H), 4,18 (t, J = 6,5, 2H), 3,13 (q, J = 5,7, 2H), 2,83 - 2,78 (m, 2H), 1,74 (p, J = 6,4, 2H).

### Ejemplo 9

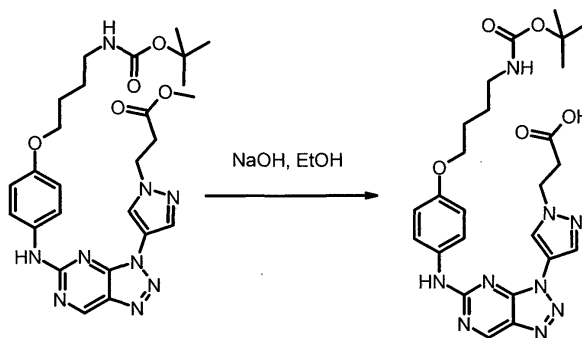
Síntesis del compuesto "A9"

15 Etapa 1:



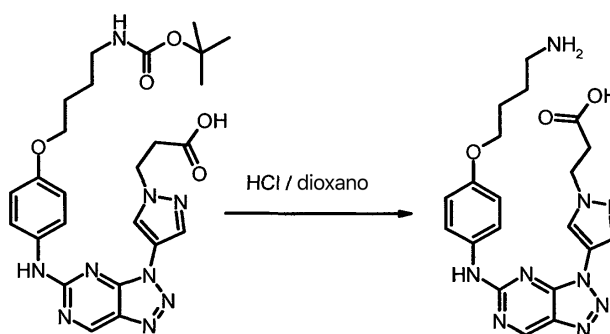
20 En forma análoga al ejemplo 7 etapa 4, se hizo reaccionar éster metílico del ácido 3-[4-(5-cloro-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-pirazol-1-il]-propiónico (0,67 mmol; 220 mg) y éster terc-butílico del ácido [4-(4-amino-fenoxi)-butil]-carbámico (0,67 mmol; 192,2 mg) para obtener el producto deseado; rendimiento: 551 mg de un sólido de color blanquecino, LCMS (B): 1,995 min, 552,3 (M+H).

Etapa 2:



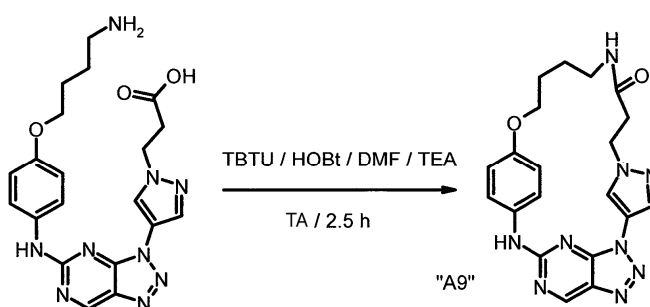
5 En forma análoga al ejemplo 7 etapa 5, el éster metílico del ácido 3-(4-{5-[4-(4-terc-butoxicarbonilamino-butoxi)-fenilamino]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-pirazol-1-il)-propiónico (0,85 mmol; 551 mg) produjo después de saponificación usando NaOH en etanol el producto deseado; rendimiento: 266,5 mg de un sólido de color blanquecino, LCMS (B): 1,870 min, 538,3 (M+H).

Etapa 3:



10 En forma análoga al ejemplo 7 etapa 6, se obtuvo el producto deseado a partir del ácido 3-(4-{5-[4-(4-terc-butoxicarbonilamino-butoxi)-fenilamino]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-pirazol-1-il)-propiónico (0,47 mmol; 266 mg); rendimiento: 226 mg de un sólido de color blanquecino, LCMS (B): 1,361 min, 438,2 (M+H).

Etapa 4:



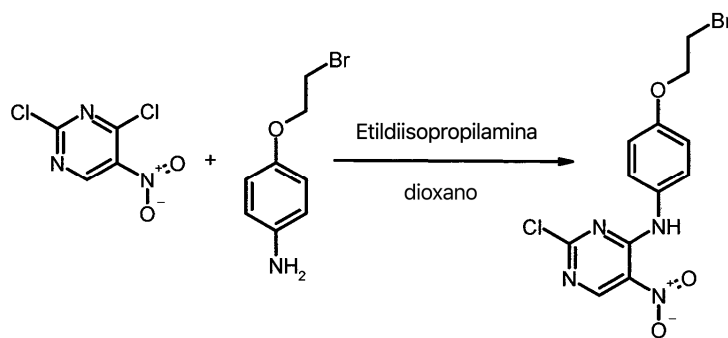
15 En forma análoga al ejemplo 7 etapa 7, se obtuvo el producto deseado a partir del ácido 3-(4-{5-[4-(4-amino-butoxi)-fenilamino]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-pirazol-1-il)-propiónico (0,42 mmol; 205 mg); rendimiento: 25 mg de un sólido de color blanquecino, LCMS (A): 2,127 min, 420,3 (M+H).

### Ejemplo 10

Síntesis del compuesto "A10"

Etapa 1:

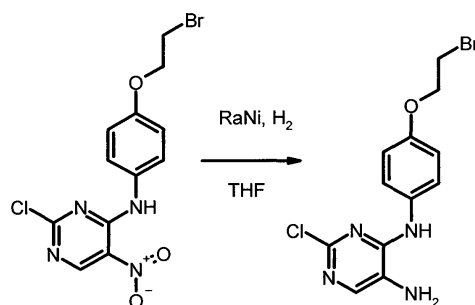




Se disolvió 4-(2-bromo-etoxi)-fenilamina (2,75 mmol; 625,6 mg) en 15 mL de 1,4-dioxano. Bajo enfriamiento externo con hielo se añadió primero 2,4-dicloro-5-nitro-pirimidina (2,75 mmol; 550 mg) y luego N-etildiisopropilamina (4,13 mmol; 0,7 mL). Se agitó la solución de color marrón-rojo durante 3 h a temperatura ambiente.

- 5 Se separó el precipitado por filtración y se lavó con THF. Se redujo el filtrado hasta sequedad, se trató el residuo con agua, se separó por filtración y se lavó con agua y ciclohexano. El producto crudo se purificó por cromatografía (gradiente de ciclohexano, acetato de etilo); rendimiento: 901 mg de un sólido de color rojo, LCMS (B): 2,044 min, 375,0 (M+H).

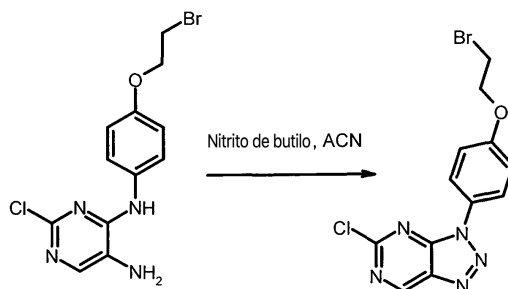
Etapa 2:



10

Se disolvió [4-(2-bromo-etoxi)-fenil]-(2-cloro-5-nitro-pirimidin-4-il)-amina (0,9 g; 2,12 mmol) en 10 mL de THF. Se añadieron 0,9 g de catalizador esponjoso de níquel y se hidrogenó la mezcla usando H<sub>2</sub> gaseoso para obtener el producto deseado; rendimiento: 687,5 mg de un aceite de color marrón, LCMS (B): 1,803 min, 345,0 (M+H).

Etapa 3:

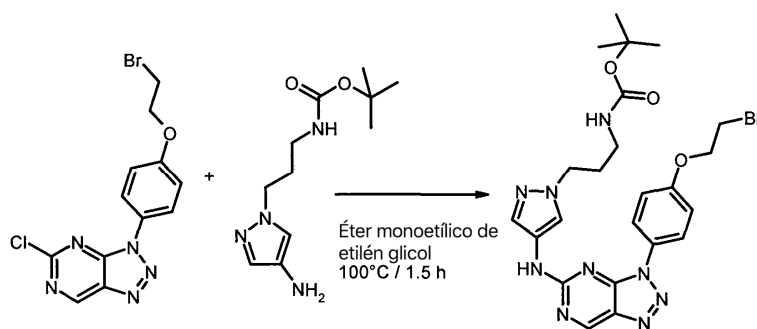


15

A una solución de N4-[4-(2-bromo-etoxi)-fenil]-2-cloro-pirimidina-4,5-diamina (1,24 mmol; 687 mg) en 10 mL de acetonitrilo, se le añadió nitrito de butilo (1,86 mmol; 0,22 mL) y se agitó la solución de color marrón oscuro durante 1 h a 70°C.

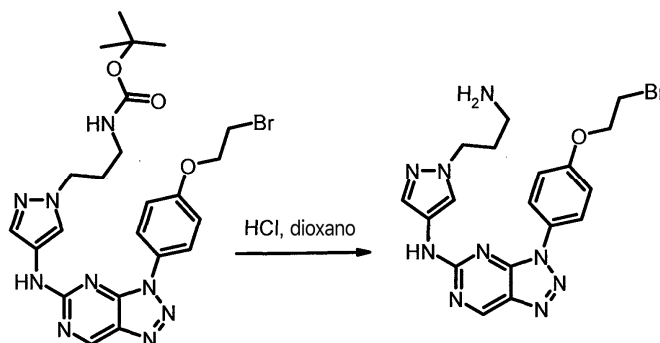
- 20 Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se redujo hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (gradiente de ciclohexano, acetato de etilo); rendimiento: 535 mg de un sólido de color rosado, LCMS (A): 2,960 min, 356,0 (M+H).

Etapa 4:



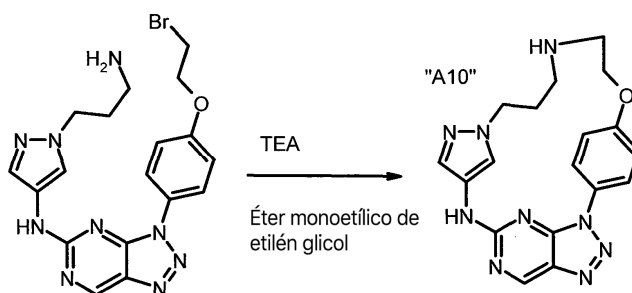
- 5 Se disolvió 3-[4-(2-bromo-etoxi)-fenil]-5-cloro-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (180 mg, 0,455 mmol) en 6 mL de éter monometílico de etilén glicol, luego se añadieron éster terc-butílico del ácido [3-(4-amino-pirazol-1-il)-propil]-carbámico (0,455 mmol; 110,5 mg) y trietilamina (0,68 mmol; 0,09 mL). Se agitó la solución de color anaranjado a 100°C durante 1,5 h. Se redujo la mezcla hasta sequedad y se usó sin purificación adicional; rendimiento: 350 mg de un sólido de color blanquecino.

Etapa 5:



- 10 Se disolvió éster terc-butílico del ácido [3-(4-{3-[4-(2-bromo-etoxi)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino}-pirazol-1-il)-propil]-carbámico (0,546 mmol; 350 mg) en 4 mL de 1,4-dioxano, luego se añadieron 4 mL de solución de cloruro de hidrógeno (4 mol/L) en dioxano. Se agitó la solución de color anaranjado a temperatura ambiente durante 1 h. Se separó el precipitado por filtración al vacío, se lavó con diclorometano. Se disolvió el sólido muy grasoso en metanol y se neutralizó con 2 mol/L de NaOH. Se formó un precipitado que se separó por filtración; rendimiento: 226,4 mg de un sólido de color blanquecino, LCMS (B): 1,478 min, 460,1 (M+H).

15 Etapa 6:



- Se disolvió [1-(3-amino-propil)-1H-pirazol-4-il]-{3-[4-(2-bromo-etoxi)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)-amina (0,385 mmol; 226 mg) en 6 mL de éter monometílico de etilén glicol, luego se le añadió trietilamina (0,13 mL). Se agitó la solución de color amarilla-marrón a 100°C durante 14 h

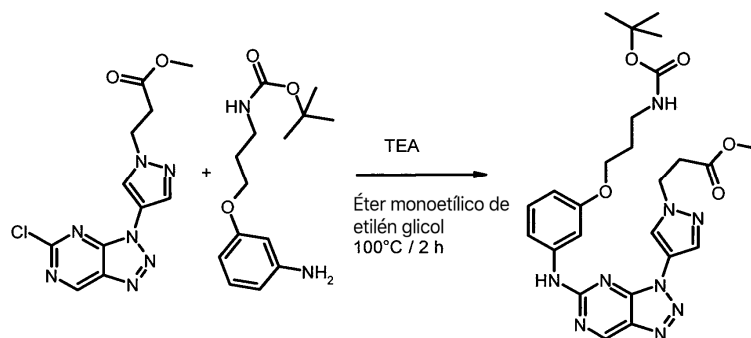
- 20 Se redujo la mezcla hasta sequedad y se purificó por cromatografía ultrarrápida (diclorometano/metanol); rendimiento: 8,6 mg de un sólido de color amarillo, LCMS (C): 1,341 min, 378,2 (M+H).

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] 10,36 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,79 - 7,73 (m, 2H), 7,52 - 7,46 (m, 2H), 7,33 - 7,31 (m, 1H), 4,62 - 4,55 (m, 2H), 4,12 - 4,06 (m, 2H), 3,16 - 3,06 (m, 2H), 3,03 - 2,94 (m, 2H), 1,92 - 1,81 (m, 2H).

**Ejemplo 11**

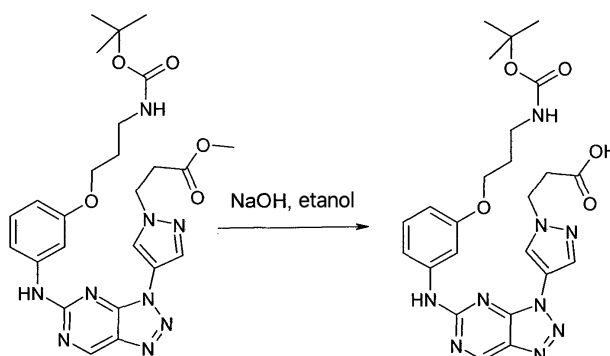
Síntesis del compuesto "A11"

Etapa 1:



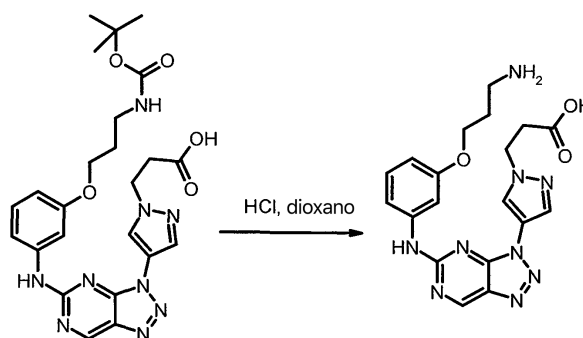
- 5 Se disolvió éster metílico del ácido 3-[4-(5-cloro-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-pirazol-1-il]-propiónico (0,67 mmol; 220 mg) en 6 mL de éter monometílico de etilén glicol, luego se añadió éster terc-butílico del ácido [3-(3-amino-fenoxi)-propil]-carbámico (0,67 mmol; 182,6 mg) y trietilamina para síntesis (0,18 mL). Se agitó la solución de color marrón a 90°C durante 2,5 h. Se redujo la mezcla hasta sequedad; rendimiento: 568,5 mg de un sólido de color marrón, LCMS (B): 1.996 min, 538,3 (M+H).

10 Etapa 2:



- 15 Se suspendió éster metílico del ácido 3-(4-{5-[3-(3-terc-butoxicarbonilamino-propoxi)-fenilamino]-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidin-3-il}-pirazol-1-il)-propiónico (0,87 mmol; 568 mg) en 20 mL etanol. Se añadió una solución de hidróxido de sodio (c (NaOH) = 2 mol/l; 10,8 mL). Se agitó la solución de color marrón 2,25 h a 70°C. Se ajustó el pH a 7,0. Se formó un precipitado que se separó por filtración; rendimiento: 133,8 mg de un sólido de color marrón-anaranjado, LCMS (B): 1,861 min, 524,2 (M+H).

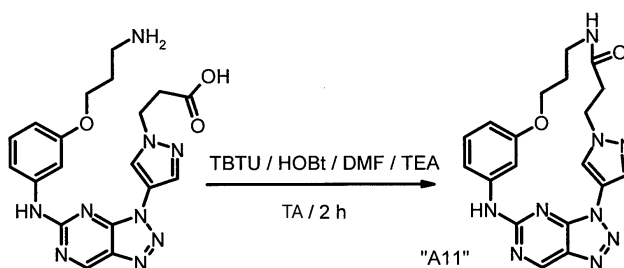
Etapa 3:



- 20 Se suspendió ácido 3-(4-{5-[3-(3-terc-butoxicarbonilamino-propoxi)-fenilamino]-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidin-3-il}-pirazol-1-il)-propiónico (1,459 g; 1,268 mmol) en 6 mL de 1,4-dioxano, luego se añadieron 6 mL de una solución de

cloruro de hidrógeno (4 mol/L) en dioxano y se agitó la solución de color amarillo durante 2,5 h a temperatura ambiente. Se separó el precipitado por filtración y se lavó con diclorometano; rendimiento: 1,25 g de un sólido de color anaranjado, LCMS (B): 1,351 min, 424,2 (M+H).

Etapa 4:



5

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se disolvió el ácido 3-(4-{5-[3-(3-amino-propoxi)-fenilamino]-[1,2,3] triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il}-pirazol-1-il)-propiónico (1,18 mmol; 1,25 g) en N,N-dimetilformamida (30 mL), luego se enfrió la mezcla a 0°C. Se añadieron tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) (1,18 mmol; 379 mg) y se añadió hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,35 mmol; 49 mg) y se neutralizó la mezcla con TEA. Se agitó la solución de color anaranjado durante 2,5 h a temperatura ambiente.

10

Se removió el disolvente y se trató el residuo con agua, se separó por filtración al vacío y se lavó con agua y heptano. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente de DCM, MeOH); rendimiento: 48 mg de un sólido de color blanquecino, LCMS (B): 1,564 min, 406,2 (M+H);

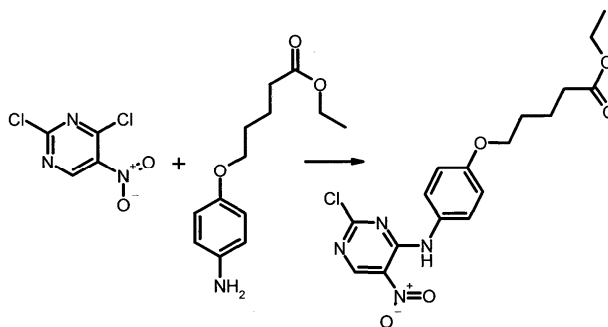
<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10,42 (s, 1H), 9,44 - 9,43 (m, 1H), 8,41 - 8,39 (m, 1H), 8,27 (t, J = 2,2, 1H), 8,02 (t, J = 5,8, 1H), 8,00 - 7,97 (m, 1H), 7,14 (t, J = 8,1, 1H), 6,86 - 6,80 (m, 1H), 6,57 - 6,51 (m, 1H), 4,53 - 4,44 (m, 2H), 3,73 (t, J = 5,7, 2H), 3,19 - 3,11 (m, 2H), 2,60 - 2,53 (m, 2H), 1,92 - 1,83 (m, 2H).

15

## Ejemplo 12

Síntesis del compuesto "A12"

Etapa 1:

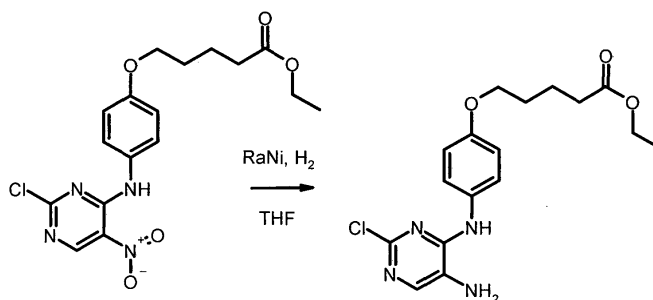


20

Se disolvió éster etílico del ácido 5-(4-amino-fenoxi)-pentanoico (21 mmol; 5,663 g) en 80 mL de 1,4-dioxano. Bajo enfriamiento externo con hielo se añadió primero 2,4-dicloro-5-nitro-pirimidina (17,5 mmol; 3,5 g) luego se añadió N-etildiisopropilamina (26,3 mmol; 4,5 mL). Se agitó la suspensión de color rojo durante 2 horas a temperatura ambiente. Se separó el precipitado por filtración y se lavó con THF. Se redujo el filtrado hasta sequedad, se trató el residuo con agua, se separó por filtración y se lavó con agua y ciclohexano; rendimiento: 7,92 g de un sólido de color rojo, LCMS (C): 2,557 min, 395,1 (M+H).

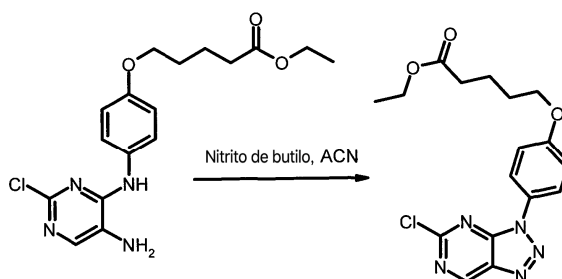
25

Etapa 2:



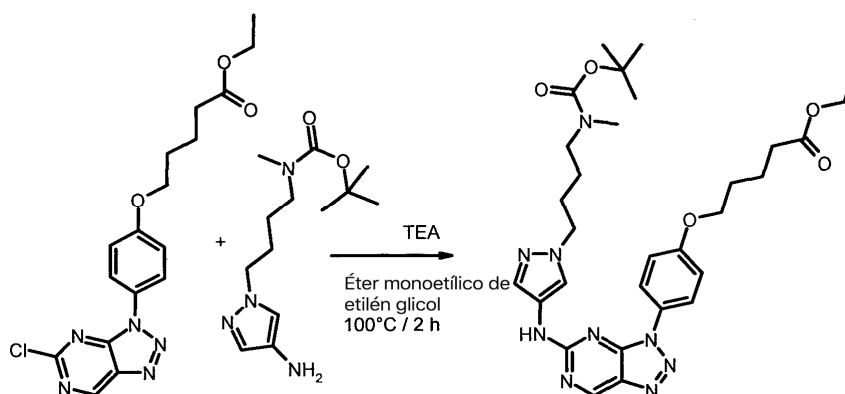
- 5 Se disolvió éster etílico del ácido 5-[4-(2-cloro-5-nitro-pirimidin-4-ilamino)-fenoxi]-pentanoico (7,9 g; 15,65 mmol) en 80 mL de THF. Se añadieron 4 g de catalizador esponjoso de níquel y se hidrogenó la mezcla usando H<sub>2</sub> gaseoso para obtener el producto crudo. Se redujo la mezcla de reacción hasta sequedad y se purificó por cromatografía ultrarrápida (ciclohexano / acetato de etilo); rendimiento: 3,94 g de un aceite de color marrón oscuro, LCMS (B): 1,878 min, 365,2 (M+H).

Etapa 3:



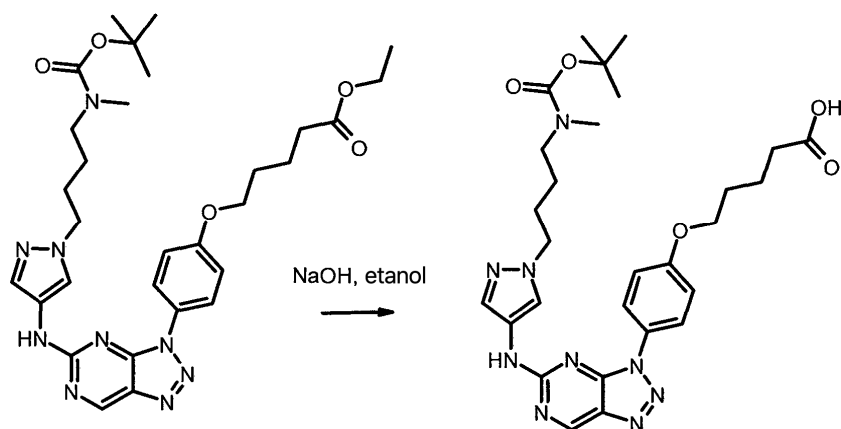
- 10 A una solución de éster etílico del ácido 5-[4-(5-amino-2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-fenoxi]-pentanoico (5,08 mmol; 3,94 g) en 50 mL acetonitrilo, se le añadió nitrito de butilo (7,62 mmol; 0,92 mL) y se agitó la solución de color marrón oscuro 2 h a 70°C. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se redujo hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (gradiente de ciclohexano, acetato de etilo); rendimiento: 2,59 g de un sólido de color anaranjado, LCMS (B): 2,127 min, 376,1 (M+H).

15 Etapa 4:



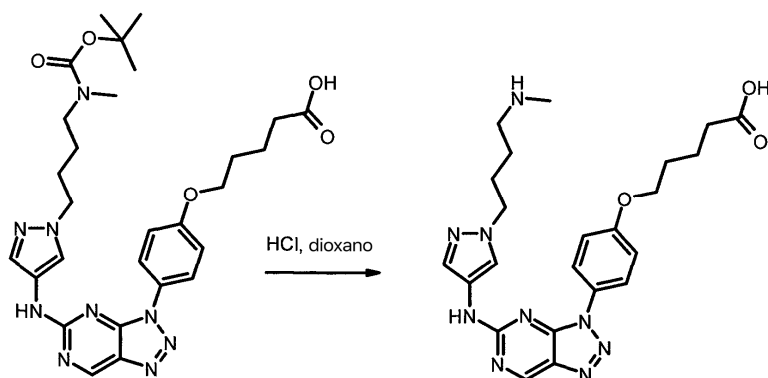
- 20 Se disolvió éster etílico del ácido 5-[4-(5-cloro-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-fenoxi]-pentanoico (0,56 mmol; 220 mg) en éter monometílico de etilén glicol (6 mL), luego se añadieron éster terc-butílico del ácido [4-(4-amino-pirazol-1-il)-butil]-metil-carbámico (0,56 mmol; 154 mg) y trietilamina (1,1 mmol; 0,15 mL). Se agitó la solución de color anaranjado a 80°C durante 2,5 h. Se redujo la mezcla hasta sequedad y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente de diclorometano / metanol); rendimiento: 416,7 mg de un sólido de color blanquecino, LCMS (B): 2,173 min, 608,4 (M+H).

Etapa 5:



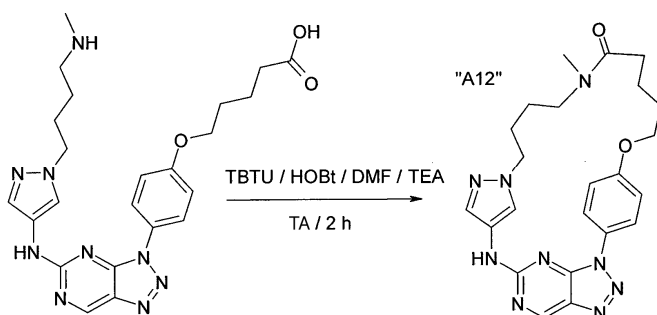
- 5 Se suspendió éster etílico del ácido 5-[4-(5-{1-[4-(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-butil]-1H-pirazol-4-ilamino}-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-fenoxi]-pentanoico (0,62 mmol; 416 mg) en etanol absoluto (15 mL) y se añadieron 7,8 mL de solución de hidróxido de sodio (c(NaOH) = 2 mol/l). Se agitó la solución de color anaranjado durante 2 h a 70°C. Añadiendo ácido clorhídrico bajo enfriamiento externo con hielo, se ajustó un pH de 7. Se formó un precipitado que se separó por filtración y se lavó con ciclohexano; rendimiento: 232 mg de un sólido de color blanquecino, LCMS (B): 1,933 min, 580,4 (M+H).

Etapa 6:



- 10 Se suspendió ácido 5-[4-(5-{1-[4-(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-butil]-1H-pirazol-4-ilamino}-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-fenoxi]-pentanoico (0,36 mmol; 231 mg) en 1,4-dioxano (4 mL), luego se añadieron 4 mL de solución de cloruro de hidrógeno (4 mol/L) en dioxano y se agitó la suspensión de color amarillo durante 2,5 h a temperatura ambiente. Se separó el precipitado por filtración y se lavó con diclorometano; rendimiento: 1,1 g de un sólido de color blanquecino, LCMS (B): 1,463 min, 480,3 (M+H).

15 Etapa 7:



- 20 Se disolvió ácido 5-(4-[5-[1-(4-metilamino-butil)-1H-pirazol-4-ilamino]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-fenoxi]-pentanoico (0,78 mmol; 750 mg) en N,N-dimetilformamida (25 mL), luego se enfrió la mezcla a 0°C. Se añadieron tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) (0,78 mmol; 251 mg) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (Hobt) (0,24 mmol; 32,4 mg) y se neutralizó la mezcla con TEA. Se agitó la solución de color marrón durante 2 h a temperatura ambiente. Se removió el disolvente y se trató el residuo con agua, se separó por

filtración al vacío y se lo trató con agua. Rendimiento: 125 mg de un sólido de color blanquecino, LCMS (A): 2,316 min, 462,3 (M+H);

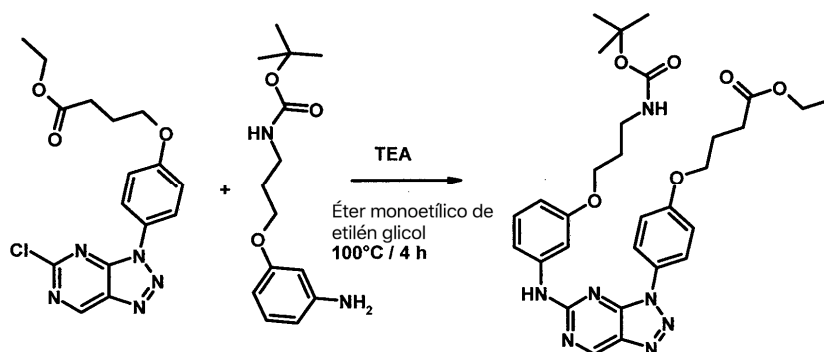
$^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] 10,39 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,95 - 7,91 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,32 - 7,28 (m, 2H), 4,24 - 4,10 (m, 4H), 3,29 - 3,21 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,42 - 2,33 (m, 2H), 1,86 - 1,78 (m, 2H), 1,77 - 1,66 (m, 4H), 1,61 - 1,52 (m, 2H).

5

### Ejemplo 13

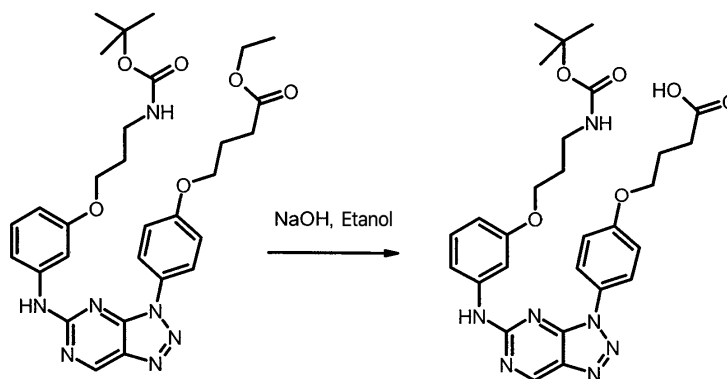
Síntesis del compuesto "A13"

Etapa 1:



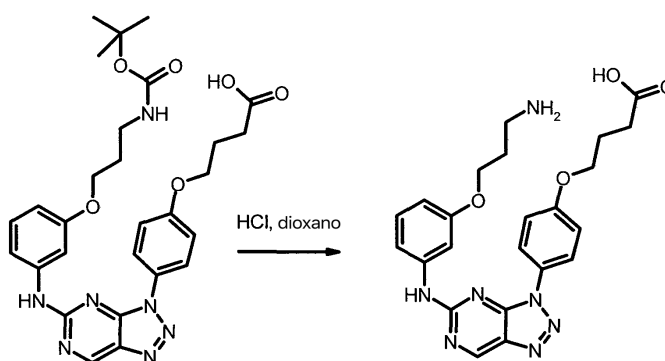
- 10 Se disolvió éster etílico del ácido 4-[4-(5-cloro-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-fenoxi]-butírico (200 mg; 0,55 mmol) en éter monometílico de etilén glicol (6 mL), luego se añadieron éster terc-butílico del ácido [3-(3-amino-fenoxi)-propil]-carbámico (0,43 mmol; 118,8 mg) y trietilamina (0,18 mL). Se agitó la solución de color anaranjado-marrón a 90°C durante 4 horas. Se redujo la mezcla hasta sequedad; rendimiento: 431,5 mg de un sólido de color blanquecino, LCMS (B): 2,245 min, 592,4 (M+H).

15 Etapa 2:



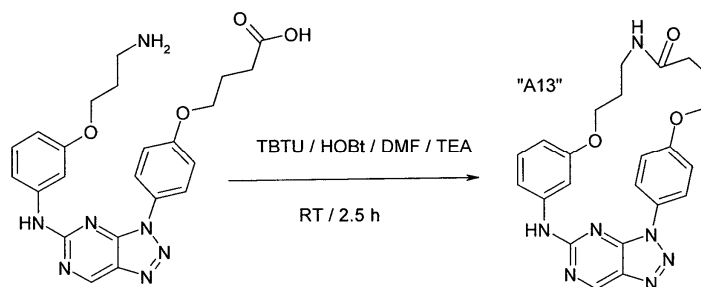
- 20 Se suspendió éster etílico del ácido 4-(4-[5-[3-(3-terc-butoxicarbonilamino-propoxi)-fenilamino]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-fenoxi)-butírico (0,18 mmol; 431 mg) en 15 mL de etanol y se añadieron 2,2 mL de solución de hidróxido de sodio (c(NaOH) = 2 mol/l). Se agitó la mezcla durante 3 h a 70°C. Añadiendo ácido clorhídrico bajo enfriamiento externo con hielo, se ajustó un pH de 7. Se removió el etanol y se liofilizó la emulsión acuosa; rendimiento: 1,25 g de un sólido de color anaranjado, LCMS (B): 2,003 min, 564,3 (M+H).

Etapa 3:



5 Se suspendió ácido 4-(4-[5-[3-(3-terc-butoxicarbonilamino-propoxi)-fenilamino]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-fenoxi)-butírico (1,11 mmol; 1,25 g) en 6 mL de 1,4-dioxano, luego se añadieron 6 mL de solución de cloruro de hidrógeno (4 mol/L) en dioxano. Se agitó la solución amarilla durante 2,5 h a temperatura ambiente. Se formó un precipitado. Se separó la suspensión por filtración y se lavó con diclorometano; rendimiento: 1 g de sólido de color blanquecino, LCMS (B): 1,477 min, 464,2 (M+H).

Etapa 4:

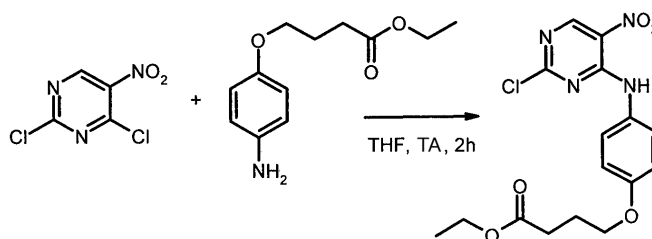


10 En un matraz de fondo redondo de 100 mL se disolvió ácido 4-(4-[5-[3-(3-amino-propoxi)-fenilamino]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-fenoxi)-butírico (1,09 mmol; 1,01 g) en 30 mL de N,N-dimetilformamida. Se enfrió la mezcla a 0°C. Se añadieron tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) (1,09 mmol; 348 mg) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (Hobt) (0,33 mmol; 45 mg). Con TEA se neutralizó la mezcla. Se agitó la solución de color marrón durante 2,5 h a temperatura ambiente. Se removió el disolvente y se trató el residuo con agua, se separó por filtración al vacío y se lavó con agua y heptano. El producto crudo se purificó por  
15 HPLC preparativa; rendimiento: 18,8 mg de un sólido de color blanquecino, LCMS (A): 2,402 min, 446,2 (M+H); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10,41 (s, 1 H), 9,45 (s, 1 H), 8,19 (t, J = 2,2, 1 H), 8,03 (t, J = 5,7, 1 H), 7,89 - 7,85 (m, 2H), 7,17 (t, J = 8,1, 1 H), 7,15 - 7,11 (m, 2H), 6,88 - 6,84 (m, 1 H), 6,59 - 6,54 (m, 1 H), 4,08 (t, J = 5,6, 2H), 3,90 (t, J = 5,5, 2H), 3,25 (q, J = 6,1, 2H), 2,27 - 2,20 (m, 2H), 2,06 - 2,00 (m, 2H), 1,87 - 1,78 (m, 2H).

#### Ejemplo 14

20 Síntesis del compuesto "A14"

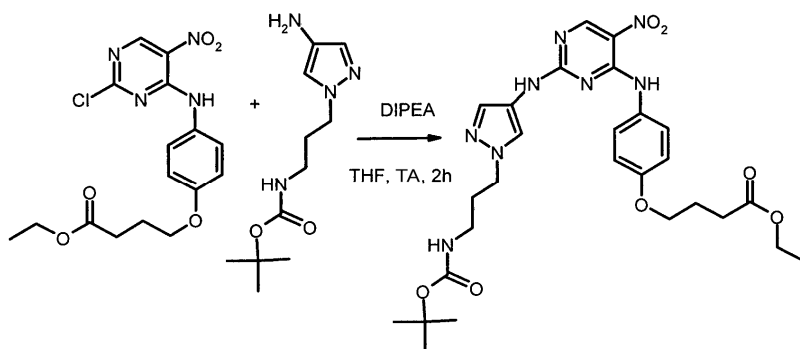
Etapa 1:



25 A una solución agitada de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina (0,4 g, 1,913 mmol) en THF (10 mL) a 0°C se le añadió una solución de 4-(4-aminofenoxi)butanoato de etilo (0,37 g, 1,93 mmol) en THF (5 mL). Se agitó la reacción durante 2 h. Después de completarse la reacción, se removió el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna para producir 4-{4-[(2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)amino]fenoxi}butanoato de etilo; rendimiento: 82 % (0,6 g, sólido de color amarillo), LCMS: (Método D) 381,0 (M+H).

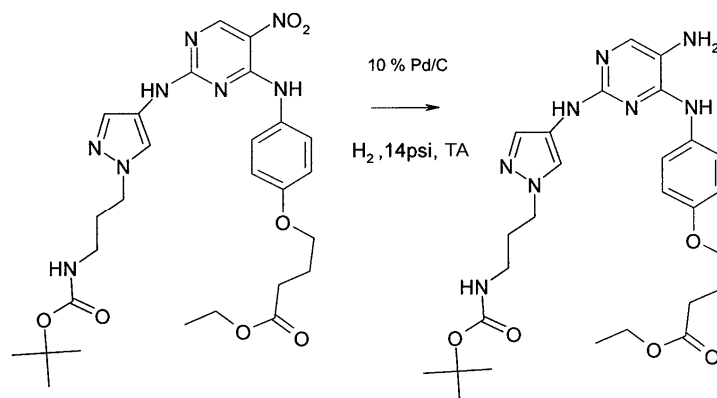


## Etapa 2:



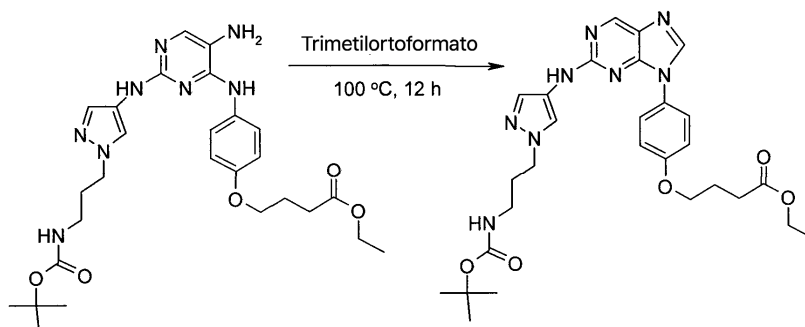
5 A una solución agitada de 4-{4-[(2-cloro-5-nitropirimidin-4-il) amino]-fenoxi}butanoato de etilo (0,38 g, 0,001 mol) en THF (10 mL) se le añadió una solución de (3-(4-amino-1H-pirazol-1-il)propil)carbamato de t-butilo (0,24 g, 0,001 mol) y DIPEA (0,5 mL, 0,003 mol) en THF (2 mL). Se agitó la reacción durante 2 h. Después de completarse la reacción, se removió el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna para producir éster etílico del ácido 4-(4-{2-[1-(3-terc-butoxicarbonilamino-propil)-1H-pirazol-4-ilamino]-5nitro-pirimidin-4-ilamino}-fenoxi)-butírico; rendimiento: 85 % (0,5 g, sólido de color amarillo), LCMS: (Método D) 585,2 (M+H).

## 10 Etapa 3:



15 Se disolvió éster etílico del ácido 4-(4-{2-[1-(3-terc-butoxicarbonilamino-propil)-1H-pirazol-4-ilamino]-5-nitro-pirimidin-4-ilamino}-fenoxi)-butírico (0,5 g, 0,00085 mol) en CH<sub>3</sub>OH (20 mL) y se le añadió Pd/C (10 %, 100 mg) y se hidrogenó con un balón de H<sub>2</sub> (14 psi) durante 16 h. Después de completarse la reacción como se evidenció mediante TLC, se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite, se lavó con metanol (5 mL). Se concentró el filtrado para producir éster etílico del ácido 4-(4-{5-amino-2-[1-(3-terc-butoxicarbonilamino-propil)-1H-pirazol-4-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-fenoxi)-butírico; rendimiento: 64 % (0,3 g, líquido de color amarillo), LCMS: (Método D) 555,0 (M+H).

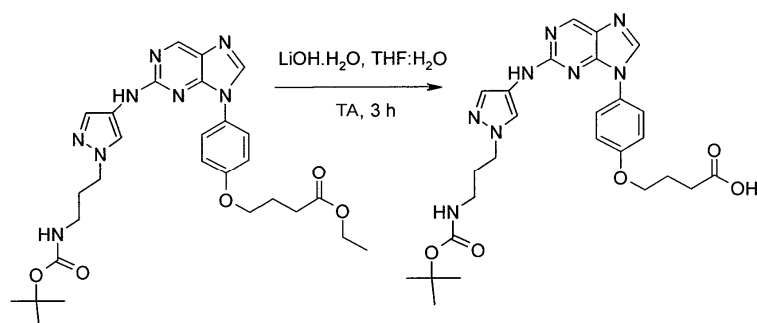
## Etapa 4:



20

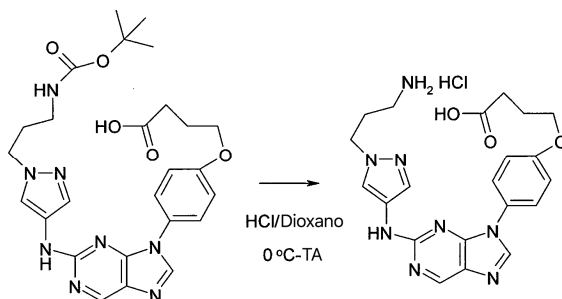
Se agitó una solución de éster etílico del ácido 4-(4-[5-amino-2-[1-(3-terc-butoxicarbonilamino-propil)-1H-pirazol-4-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-fenoxi)-butírico (0,3 g, 0,0005 mol) y trimetil ortoformato (5 mL, 9,7 mol) a 100° C durante 12 h. Después de completarse la reacción, se removió el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna para producir éster etílico del ácido 4-(4-[2-[1-(3-terc-butoxicarbonilamino-propil)-1H-pirazol-4-ilamino]-purin-9-il]-fenoxi)-butírico; rendimiento: 71 % (0,2 g, sólido de color blanquecino), LCMS: (Método D) 565,0 (M+H).

Etapa 5:



A una solución agitada de éster etílico del ácido 4-(4-[2-[1-(3-terc-butoxicarbonilamino-propil)-1H-pirazol-4-ilamino]-purin-9-il]-fenoxi)-butírico (0,2 g, 0,00035 mol) en THF (8 mL) se le añadió LiOH.H<sub>2</sub>O (0,044 g, 0,0010 mol) disuelto en H<sub>2</sub>O (2 mL) a TA durante 3 h. Después de completarse la reacción, se concentró y repartió la mezcla de reacción entre acetato de etilo (20 mL) y ácido clorhídrico acuoso 1 N (2 mL) (pH de la capa acuosa ~3). Se lavó la capa orgánica con salmuera (20 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró a presión reducida para producir el ácido 4-(4-[2-[1-(3-terc-butoxicarbonilamino-propil)-1H-pirazol-4-ilamino]-purin-9-il]-fenoxi)-butírico; rendimiento: 97 % (0,29 g, sólido de color blanquecino), LCMS: (Método D) 536,0 (M+H).

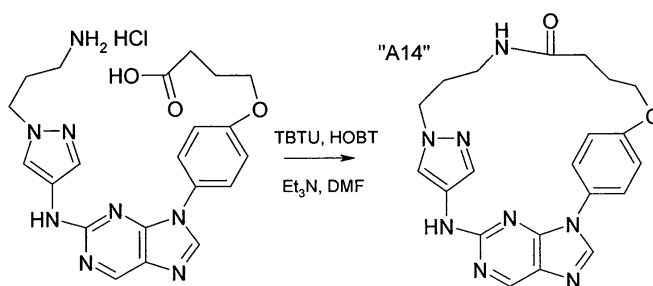
Etapa 6:



A una solución agitada del ácido 4-(4-[2-((1-(3-((terc-butoxicarbonil)amino)propil)-1H-pirazol-4-il)amino)-9H-purin-9-il]-fenoxi)butanoico (150 mg, 0,27 mmol) en DCM (10 mL) a 0°C se le añadió 5 mL de HCl en 1,4 dioxano y se agitó durante 2 h a TA. Después de completarse la reacción, luego se removió el disolvente a presión reducida, se trituro con éter dietílico para producir el compuesto deseado; rendimiento: 84 % (100 mg, sólido de color amarillo pálido), LCMS: (Método D) 437,3 (M+H), Tr 2,22 min;

<sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] 9,63 (s, 1 H), 8,86 (s, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,79 - 7,76 (m, 5H), 7,58 (s, 1 H), 7,18 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,15 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,07 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,89 - 2,85 (m, 2H), 2,41 - 2,38 (m, 2H), 2,08 - 1,98 (m, 2H).

Etapa 7:



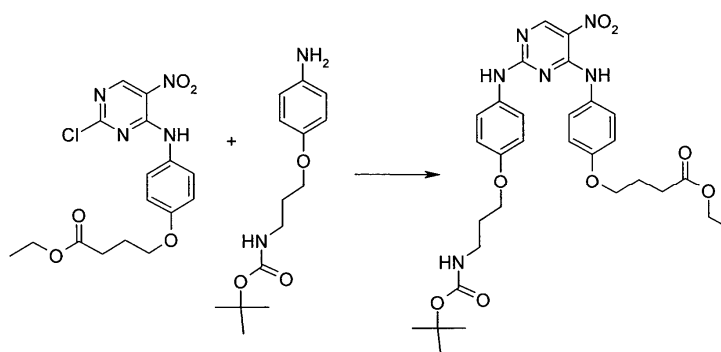
5 Se enfrió una solución agitada de clorhidrato del ácido 4-(4-(2-((1-(3-aminopropil)-1H-pirazol-4-il)amino)-9H-purin-9-il)fenoxi)butanoico (100 mg, 0,18 mmol) disuelto en DMF (50 mL) a 0°C. Se añadieron TBTU (60 mg, 0,18 mmol) y HOBT (7,3 mg, 0,55 mmol) a la mezcla de reacción y luego se neutralizó con Et<sub>3</sub>N (0,07 mL, 0,48 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 16 h a TA. Después de completarse la reacción, se removió el disolvente a presión reducida, luego se purificó el producto crudo por cromatografía de fase inversa con base en masas para producir el compuesto deseado; rendimiento: 25 % (20 mg, sólido de color amarillo pálido), LCMS: (Método D) 419,2 (M+H), Tr. 2,16 min;

10 <sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] 9,69 (s, 1 H), 8,84 (s, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,28 (s, 1 H), 7,20 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,15 - 4,10 (m, 2H), 3,90 - 3,85 (m, 4H), 3,18 - 3,17 (m, 2H), 3,10 - 3,08 (m, 1H), 2,26 - 2,25 (m, 2H), 2,01 - 1,98 (m, 2H), 1,88 - 1,85 (m, 2H).

### Ejemplo 15

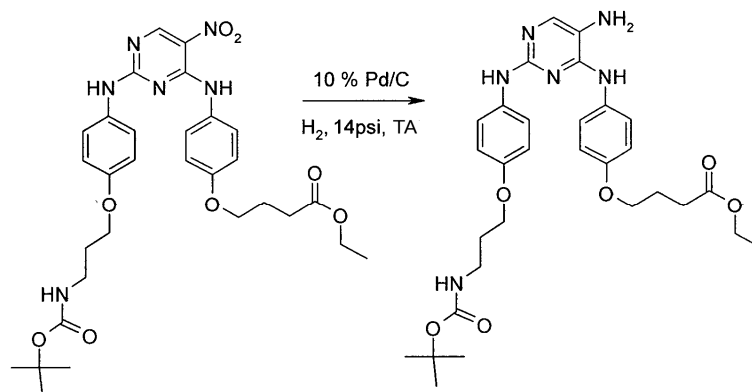
Síntesis del compuesto "A15"

Etapa 1:



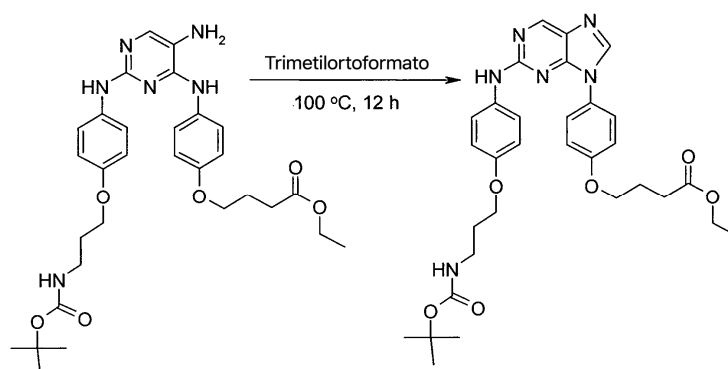
15 A una solución agitada de 4-(4-[(2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)amino]fenoxi)butanoato de etilo (0,5 g, 0,0013 mol) en THF (10 mL) se le añadió una solución de [3-(4-aminofenoxi)propil]carbamato de t-butilo (0,35 g, 0,0013 mol) y DIPEA (0,5 mL, 0,0039 mol) en THF (2 mL). Se agitó la reacción durante 2 h. Después de completarse la reacción, se removió el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna para producir éster etílico del ácido 4-(4-[2-[4-(3-terc-butoxicarbonilamino-propoxi)-fenilamino]-5-nitro-pirimidin-4-ilamino]-fenoxi)-butírico; rendimiento: 52 % (0,4 g, sólido de color amarillo), LCMS: (Método D) 611,0 (M+H).

Etapa 2:



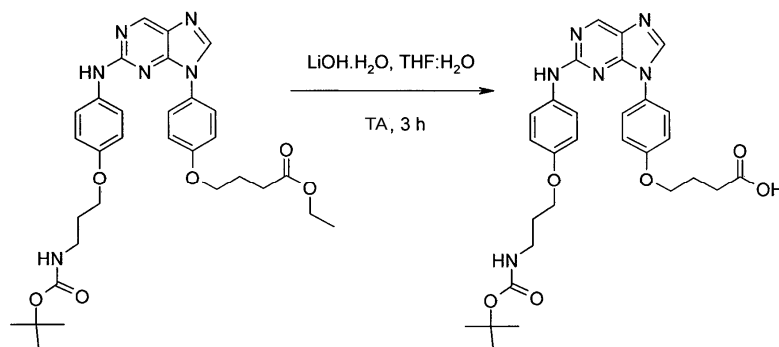
5 Se disolvió éster etílico del ácido 4-(4-{2-[4-(3-terc-butoxicarbonilamino-propoxi)-fenilamino]-5-nitro-pirimidin-4-ilamino}-fenoxi)-butírico (0,4 g, 0,00065 mol), en CH<sub>3</sub>OH (20 mL) y se añadió Pd/C (10 %, 75 mg) y se hidrogenó con un balón de H<sub>2</sub> (14 psi) durante 16 h. Después de completarse la reacción como se evidenció mediante TLC, se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite, se lavó con metanol (10 mL). Se concentró el filtrado para producir éster etílico del ácido 4-(4-{5-amino-2-[4-(3-terc-butoxicarbonilamino-propoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino}-fenoxi)-butírico; rendimiento: 71 % (0,3 g, líquido de color amarillo pálido), LCMS: (Método D) 581,0 (M+H).

Etapa 3:



10 Se agitó una solución de éster etílico del ácido 4-(4-{5-amino-2-[4-(3-terc-butoxicarbonilamino-propoxi)-fenil-amino]-pirimidin-4-ilamino}-fenoxi)-butírico (0,3 g, 0,0005 mol) y trimetil ortoformato (5 mL, 9,7 mol) a 100° C durante 12 h. Después de completarse la reacción, se removió el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna para producir éster etílico del ácido 4-(4-{2-[4-(3-terc-butoxicarbonilamino-propoxi)-fenilamino]-purin-9-il}-fenoxi)-butírico; rendimiento: 68 % (0,2 g, sólido de color blanquecino), LCMS: (Método D)  
15 591,0 (M+H).

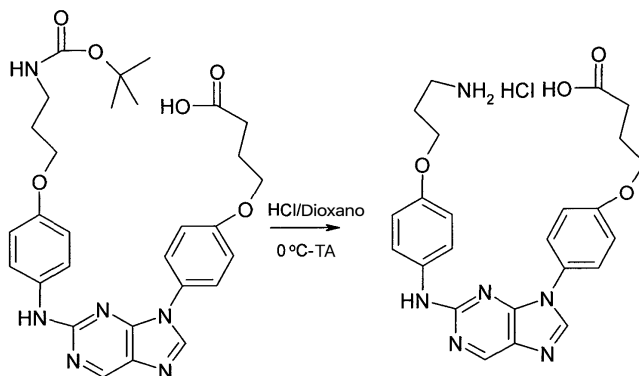
Etapa 4:



20 A una solución agitada de éster etílico del ácido 4-(4-{2-[4-(3-terc-butoxicarbonilamino-propoxi)-fenil-amino]-purin-9-il}-fenoxi)-butírico (0,2 g, 0,33 mmol) en THF (8 mL) se le añadió LiOH.H<sub>2</sub>O (0,42 g, 0,0010 mol) disuelto en H<sub>2</sub>O (2 mL) a TA durante 3 h. Después de completarse la reacción, se concentró y repartió la mezcla de reacción entre acetato de etilo (20 mL) y ácido clorhídrico acuoso 1 N (2 mL) (pH de la capa acuosa ~3). Se lavó la capa orgánica

con salmuera (20 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y se concentró a presión reducida para producir ácido 4-[4-({2-[4-(3-terc-butoxicarbonilamino-propoxi)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-il}-vinil-amino)-fenoxi]-butírico; rendimiento: 81 % (0,15 g, sólido de color blanquecino), LCMS: (Método D) 563,3 (M+H).

Etapa 5:



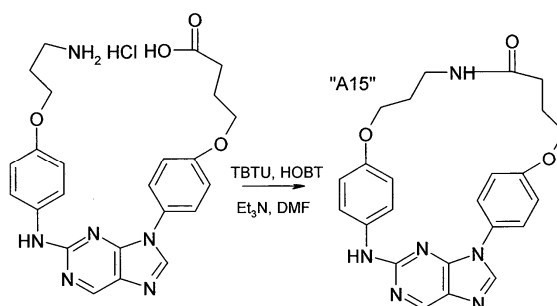
5

A una solución agitada de ácido 4-(4-(2-((4-(3-((terc-butoxicarbonil)amino)propoxi)fenil)amino)-9H-purin-9-il)fenoxi)butanoico (150 mg, 0,00026 mol) en DCM (10 mL) a  $0^\circ\text{C}$  se le añadió 5 mL de HCl en 1,4 dioxano durante 2 h a TA. Después de completarse la reacción, se removió el disolvente a presión reducida, se trituró con éter dietílico para producir el compuesto deseado como una sal clorhidrato; rendimiento: 23 % (30 mg, sólido de color marrón pálido), LCMS: (Método D) 463,0 (M+H), Tr 2,53 min;

10

$^1\text{H}$  RMN: (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] 9,59 (s, 1 H), 8,89 (s, 1 H), 8,57 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,24 - 4,20 (m, 2H), 4,13 - 4,09 (m, 2H), 2,95 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 2,50 - 2,49 (m, 2H), 1,99 - 1,96 (m, 4H).

Etapa 6:



15

Se enfrió una solución de clorhidrato de ácido 4-(4-(2-((4-(3-aminopropoxi) fenil)amino)-9H-purin-9-il)fenoxi)butanoico (100 mg, 0,20 mmol) disuelto en DMF (50 mL) a  $0^\circ\text{C}$ . Se añadieron TBTU (64 mg, 0,20 mmol) y HOBT (8,1 mg, 0,6 mmol) a la mezcla de reacción y luego se neutralizó con trietilamina (0,07 mL, 0,48 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 16 h a TA. Después de completarse la reacción, se removió el disolvente a presión reducida, luego se purificó el material crudo por cromatografía en fase inversa con base en masas para producir el compuesto deseado; rendimiento: 11 % (10 mg, sólido de color blanquecino), LCMS: (Método D) 445,2 (M+H), Tr 2,64 min;

20

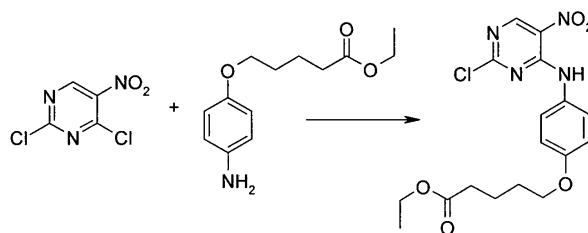
$^1\text{H}$  RMN: (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] 9,41 (s, 1 H), 8,83 (s, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 7,95 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,09 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,96 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,18 - 3,17 (m, 2H), 2,21 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,99 - 1,92 (m, 2H), 1,86 - 1,83 (m, 2H).

25

### Ejemplo 16

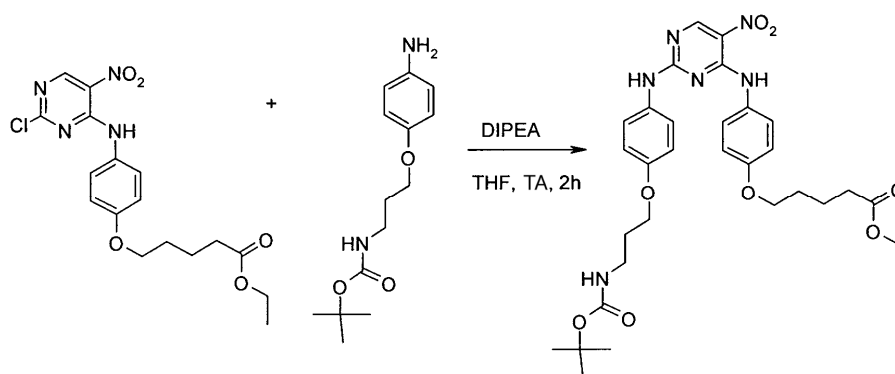
Síntesis del compuesto "A16"

Etapa 1:



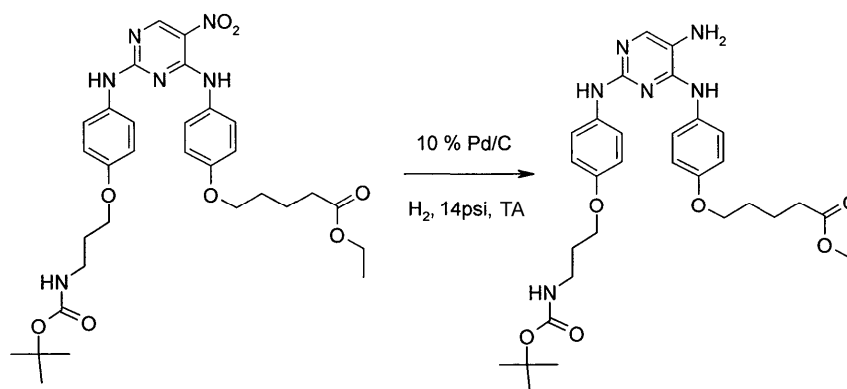
5 A una solución agitada de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina (3,6 g, 0,0134 mol) en THF (10 mL) a 0°C se le añadió una solución de 4-(4-aminofenoxi)-pentanoato de etilo (2,6 g, 0,0134 mol) en THF (5 mL). Se agitó la reacción durante 2 h. Después de completarse la reacción, se removió el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna para producir 4-{4-[(2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)amino]fenoxi}pentanoato de etilo; rendimiento: 94 % (5 g, sólido de color amarillo), LCMS: (Método D) 405,2 (M+H).

Etapa 2:



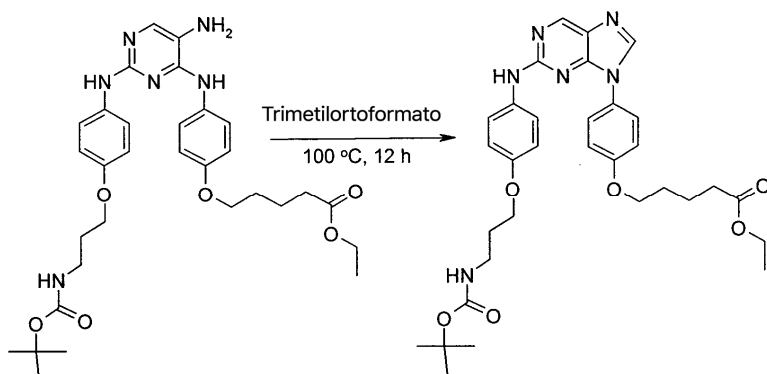
10 A una solución agitada de 5-(3-((2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)amino)-fenoxi)pentanoato de etilo (0,7 g, 0,00177 mol) en THF (10 mL) se le añadió una solución de éster terc-butílico del ácido [3-(4-amino-fenoxi)-propil]-carbámico (0,472 g, 0,00177 mol) y DIPEA (0,5 mL, 0,003 mol) en THF (2 mL). Se agitó la mezcla de reacción durante 2 h. Después de completarse la reacción, se removió el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna para producir éster etílico del ácido 5-(4-{2-[4-(3-terc-butoxicarbonilamino-propoxi)fenilamino]-5-nitro-pirimidin-4-ilamino}fenoxi)pentanoico; rendimiento: 72 % (0,8 g, sólido de color blanquecino), LCMS: (Método D) 625,2 (M+H).

Etapa 3:



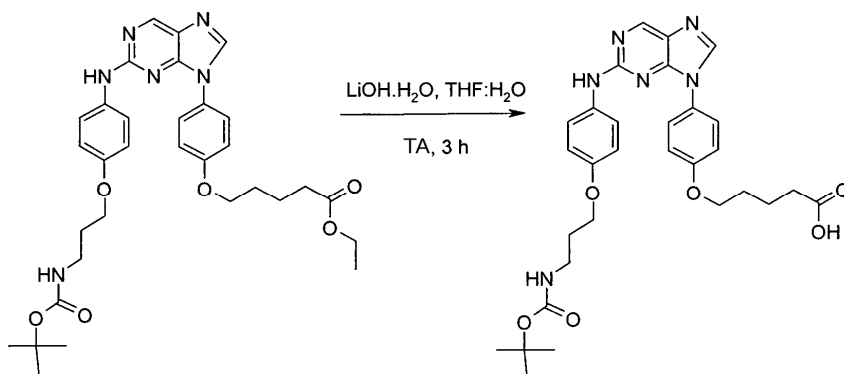
20 Se disolvió éster etílico del ácido 5-(4-{2-[4-(3-terc-butoxicarbonilamino-propoxi)fenilamino]-5-nitro-pirimidin-4-ilamino}fenoxi)pentanoico (0,8 g, 0,128 mmol) en CH<sub>3</sub>OH (20 mL) y se añadió Pd/C (10 %, 100 mg) y se hidrogenó con un balón de H<sub>2</sub> (14 psi) durante 16 h. Después de completarse la reacción como se evidenció mediante TLC, se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite, se lavó con etanol (10 mL). Se concentró el filtrado para producir éster etílico del ácido 5-(4-{5-amino-2-[4-(3-terc-butoxicarbonilamino-propoxi)fenilamino]pirimidin-4-ilamino}fenoxi) pentanoico; rendimiento: 79 % (0,6 g, líquido gomoso amarillo), LCMS: (Método D) 595,0 (M+H).

Etapa 4:



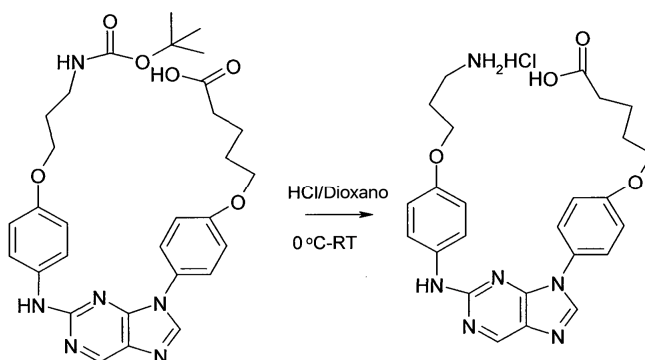
- 5 Se agitó una solución de éster etílico del ácido 5-(4-{5-amino-2-[4-(3-terc-butoxicarbonilamino-propoxi)-fenil-amino]-pirimidin-4-ilamino}fenoxi)pentanoico (0,6 g, 0,0010 mol) y trimetil ortoformato (10 mL) a 100° C durante 12 h. Después de completarse la reacción, se removió el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna para producir éster etílico del ácido 5-(4-{2-[4-(3-terc-butoxicarbonilamino-propoxi)-fenil-amino]-purin-9-il}fenoxi)pentanoico; rendimiento: 50 % (0,3 g, sólido de color blanquecino), LCMS: (Método D) 605,3 (M+H).

Etapa 5:



- 10 A una solución agitada de éster etílico del ácido 5-(4-{2-[4-(3-terc-butoxicarbonilamino-propoxi)-fenil-amino]-purin-9-il}fenoxi)pentanoico (0,3 g, 0,49 mmol) en THF (8 mL) se le añadió LiOH.H<sub>2</sub>O (0,062 g, 0,148 mmol) disuelto en H<sub>2</sub>O (2 mL) a TA durante 3 h. Después de completarse la reacción, se concentró y repartió la mezcla de reacción entre acetato de etilo (20 mL) y ácido clorhídrico acuoso 1 N (2 mL) (pH de la capa acuosa ~3). Se lavó la capa orgánica con salmuera (20 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró a presión reducida para producir ácido 5-(4-{2-[4-(3-terc-butoxicarbonilamino-propoxi)-fenil-amino]-purin-9-il}fenoxi)pentanoico; rendimiento: 88 % (0,25 g, sólido de color blanquecino), LCMS: (Método D) 577,0 (M+H).

Etapa 6:

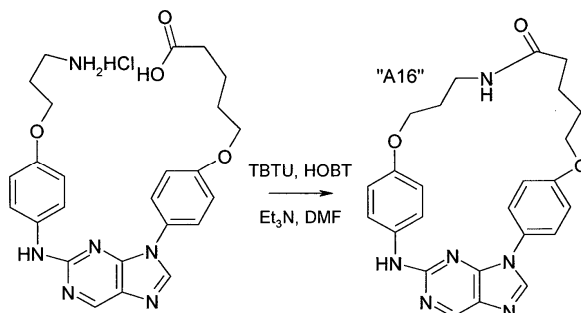


A una solución agitada de ácido 5-(4-(2-((4-(3-((terc-butoxicarbonil)amino)propoxi)fenil)amino)-9H-purin-9-il)fenoxi)pentanoico (150 mg, 0,00025 mol) en DCM (10 mL) a 0°C se le añadió 5 mL de HCl en 1,4 dioxano durante 2 h a TA. Después de completarse la reacción, se removió el disolvente a presión reducida, se trituró con éter dietílico para producir el compuesto deseado; rendimiento: 12 % (15 mg, sólido de color blanquecino), LCMS: (Método D) 477,1 (M+H), Tr 2,68 min;

5

<sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] 9,61 (s, 1 H), 8,89 (s, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 7,92 - 7,90 (m, 4H), 7,78 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,08 - 4,00 (m, 4H), 2,95 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 2,31 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,99 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 1,78 - 1,60 (m, 2H).

Etapa 7:



10

Se enfrió una solución agitada de clorhidrato del ácido 5-(4-(2-((4-(3-aminopropoxi)fenil)amino)-9H-purin-9-il)fenoxi)pentanoico (100 mg, 0,00019 mol) disuelta en DMF (50 mL) a 0°C. Se añadieron TBTU (64 mg, 0,00019 mol) y HOBT (8,1 mg, 0,000057 mol) a la mezcla de reacción luego se neutralizó con Et<sub>3</sub>N (0,05 mL, 0,00038 mol). Se agitó la mezcla de reacción durante 16 h a TA. Después de completarse la reacción, se removió el disolvente a presión reducida, luego se purificó el crudo por cromatografía en fase inversa con base en masas para producir el compuesto deseado; rendimiento: 40 % (35 mg, sólido de color amarillo pálido), LCMS: (Método D) 459,2 (M+H), Tr 2,20 min;

15

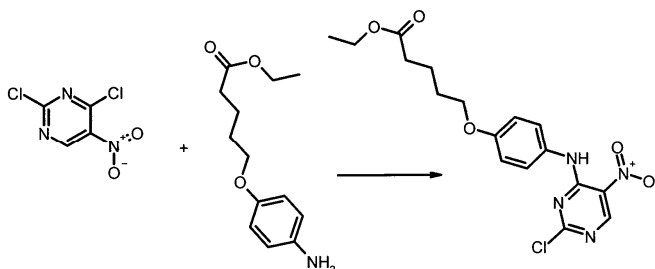
<sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] 9,46 (s, 1 H), 8,85 (s, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 7,84 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 7,70 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,14 - 4,13 (m, 2H), 3,93 - 3,90 (m, 2H), 3,20 - 3,16 (m, 2H), 2,25 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 1,84 - 1,81 (m, 2H), 1,72 - 1,69 (m, 4H).

20

### Ejemplo 17

Síntesis del compuesto "A17"

Etapa 1:

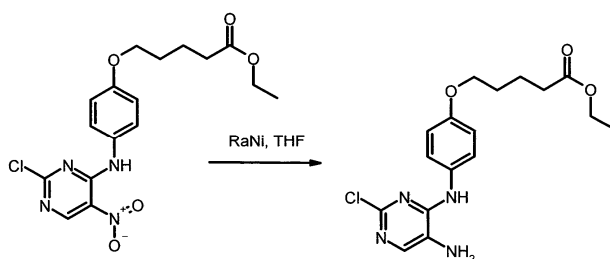


Se disolvió éster etílico del ácido 5-(4-amino-fenoxi)-pentanoico (21 mmol; 5.663 g) en 80 mL de 1,4-dioxano. Bajo enfriamiento externo con hielo se añadió lentamente primero 2,4-dicloro-5-nitro-pirimidina (17,5 mmol; 3,5 g) luego N-etildiisopropilamina (4,5 mL). Se agitó la suspensión de color rojo durante 2 horas a temperatura ambiente. Se separó el precipitado por filtración y se lavó con THF. Se redujo el filtrado hasta sequedad, se trató el residuo con agua, se separó por filtración y se lavó con agua y ciclohexano; rendimiento: 7,92 g de un sólido de color rojo, LCMS (C): 2,557 min, 395,1 (M+H).

30

Etapa 2:

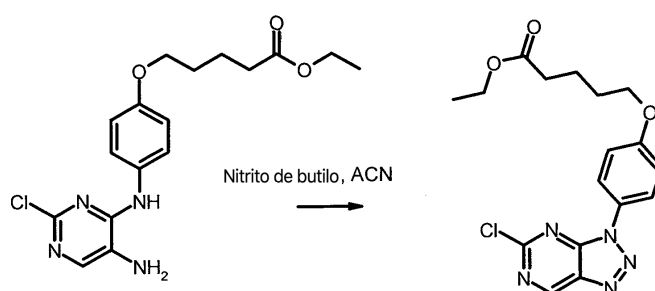




5

Se disolvió éster etílico del ácido 5-[4-(2-cloro-5-nitro-pirimidin-4-ilamino)-fenoxi]-pentanoico (7,92 g; 15,65 mmol) en 80 mL THF. Se añadieron 4 g de catalizador esponjoso de níquel y se hidrogenó la mezcla usando H<sub>2</sub> gaseoso para obtener el producto deseado; rendimiento: 3,94 g de un aceite de color marrón oscuro, LCMS (B): 1,878 min, 365,2 (M+H).

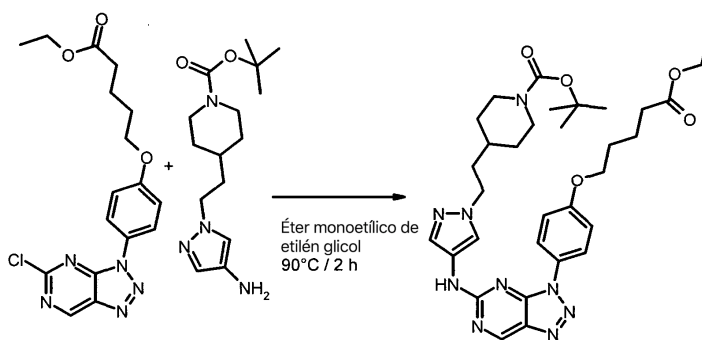
Etapa 3:



10

A una solución de éster etílico del ácido 5-[4-(5-amino-2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-fenoxi]-pentanoico (5,08 mmol; 3,94 g) en 50 mL acetonitrilo, se le añadió nitrito de butilo (7,6 mmol; 0,9 mL) y se agitó la solución de color marrón oscuro durante 2 h a 70°C. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se redujo hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (gradiente de ciclohexano acetato de etilo); rendimiento: 2.59 g de un sólido de color anaranjado, LCMS (B): 2,127 min, 376,1 (M+H).

Etapa 4:



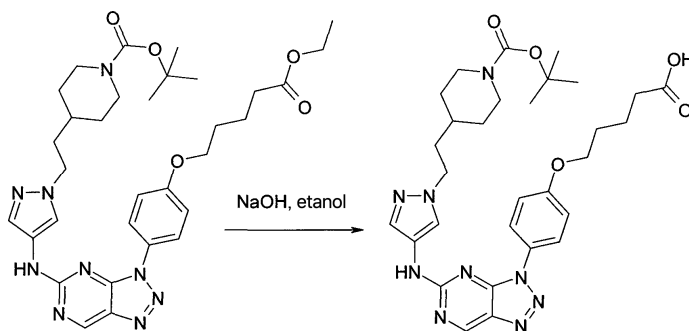
15

Se disolvieron éster etílico del ácido 5-[4-(5-cloro-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-fenoxi]-pentanoico (0,56 mmol; 220 mg) y éster terc-butílico del ácido 4-[2-(4-amino-pirazol-1-il)-etil]-piperidin-1-carboxílico (0,56 mmol; 167 mg) en 5 mL de éter monometílico de etilén glicol. Se añadió trietilamina (0,2 mL) a la mezcla. Se agitó la solución de color rojo oscuro durante 2 h a 90°C.

20

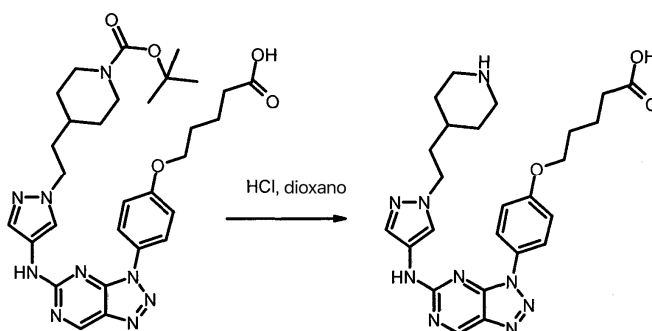
Se redujo la mezcla hasta sequedad, absorbida sobre sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente de acetato de etilo / ciclohexano); rendimiento: 309,7 mg de un sólido de color amarillo, LCMS (B): 2,239 min, 634,4 (M+H).

Etapa 5:



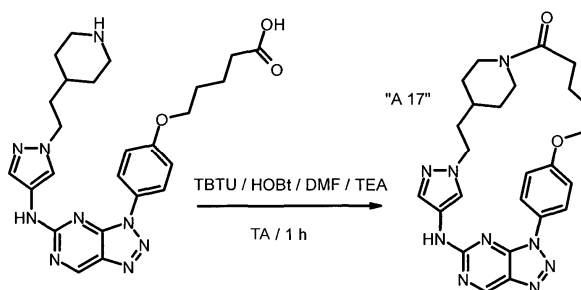
5 Se suspendió éster *tert*-butílico del ácido 4-[2-(4-{3-[4-(4-etoxicarbonil-butoxi)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-5-ilamino]-pirazol-1-il)-etil]-piperidin-1-carboxílico (0,39 mmol; 309 mg) en 15 mL etanol y se añadieron 4 mL de solución de hidróxido de sodio ( $c(\text{NaOH}) = 2 \text{ mol/L}$ ). Se agitó la solución de color anaranjado durante 1,25 h a 70°C. Añadiendo ácido clorhídrico bajo enfriamiento externo con hielo, se ajustó un pH de 7, se removió el etanol, se trató el residuo con metanol y se separaron por filtración las partes sólidas. Se redujo el filtrado hasta sequedad para obtener el producto deseado; rendimiento: 1,332 g de un sólido de color amarillo, LCMS (B): 1,984 min, 606,4 (M+H).

Etapa 6:



10 Se suspendió éster *tert*-butílico del ácido 4-[2-(4-{3-[4-(4-carboxi-butoxi)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-pirazol-1-il)etil]piperidin-1-carboxílico (0,88 mmol; 1,33 g) en 6 mL de 1,4-dioxano. Se añadieron 6 mL de una solución de cloruro de hidrógeno (4 mol/L) en dioxano y se agitó la suspensión de color amarillo durante 1 h a temperatura ambiente. Se separó la suspensión por filtración y se lavó con diclorometano. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente de MeOH, DCM); rendimiento: 190,2 mg de un sólido de color amarillo, LCMS (B): 1,466 min, 506,3 (M+H).

Etapa 7:



20 Se disolvió ácido 5-(4-{5-[1-(2-piperidin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-ilamino]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-3-il)fenoxi) pentanoico (0,3 mmol; 170 mg) en *N,N*-dimetilformamida (10,00 mL). Se enfrió la mezcla a 0°C. Se añadieron tetrafluoroborato de *O*-(1H-benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU) (0,3 mmol; 96 mg) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (Hobt) (0,09 mmol; 12,4 mg) y se neutralizó la mezcla con TEA. Se agitó la solución de color anaranjado durante 1 h a temperatura ambiente. Se removió el disolvente y se trató el residuo con agua, se separó por filtración al vacío y se lavó con agua y ciclohexano. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa; rendimiento: 34,1 mg de un sólido de color amarillo, LCMS (A): 2,402 min, 488,3 (M+H);

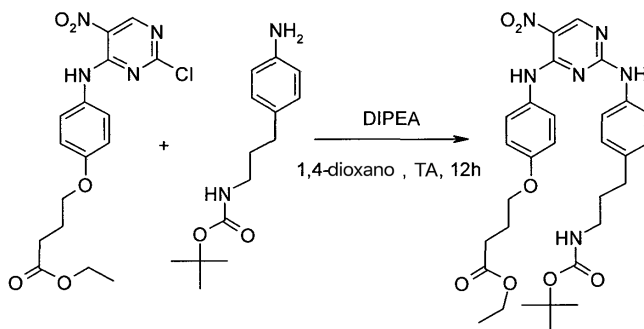
25

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] 10,38 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,25 (s, 1 H), 8,02 - 7,95 (m, 2H), 7,35 (s, 1 H), 7,26 - 7,20 (m, 2H), 4,41 - 4,32 (m, 1 H), 4,24 - 4,03 (m, 4H), 3,83 - 3,73 (m, 1 H), 2,97 - 2,89 (m, 1 H), 2,72 - 2,62 (m, 1 H), 2,50 - 2,44 (m, 1 H), 2,16 - 2,07 (m, 1 H), 2,00 - 1,91 (m, 2H), 1,89-1,46 (m, 7H), 1,18 - 1,08 (m, 1 H), 1,04 - 0,93 (m, 1 H).

## 5 Ejemplo 18

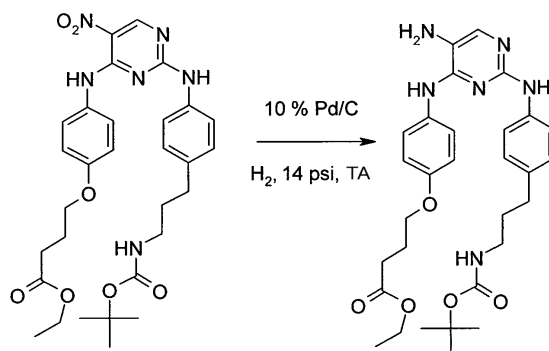
Síntesis del compuesto "A18"

Etapa 1:



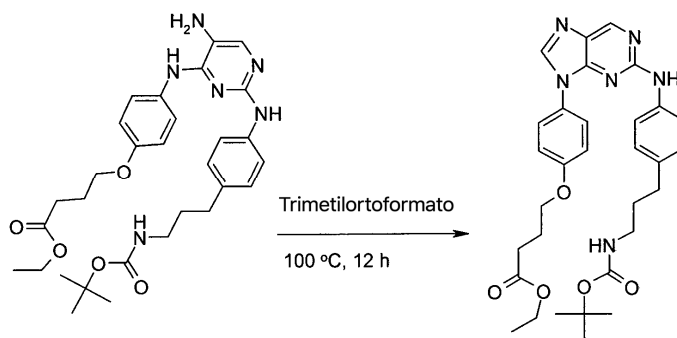
10 A una solución agitada de 4- {4-[(2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)amino]-fenoxi}butanoato de etilo (1 g, 0,00263 mol) en 1,4-dioxano (10 mL) se le añadió una solución de [3-(4-aminofenil)propil] carbamato de t-butilo (0,72 g, 0,00289 mol)) y DIPEA (1,37 mL, 0,0078 mol) en 1,4-dioxano (2 mL). Se agitó la reacción durante 12 h. Después de completarse la reacción, se removió el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna para producir éster etílico del ácido 4-(4-{2-[4-(3-terc-butoxicarbonilamino-propil)-fenilamino]-5-nitro-pirimidin-4-ilamino}-fenoxi)-butírico; rendimiento: 45 % (0,7 g, sólido de color amarillo pálido),  
15 LCMS: (Método D) 595,2 (M+H).

Etapa 2:



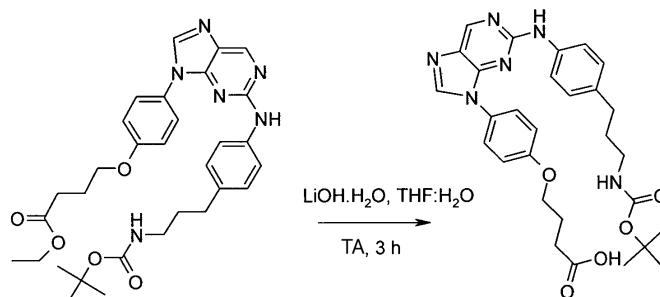
20 Se disolvió éster etílico del ácido 4-(4-{2-[4-(3-terc-butoxicarbonilamino-propil)fenilamino]-5-nitro-pirimidin-4-ilamino} fenoxi)-butírico (0,7 g, 0,0011 mol) en  $\text{CH}_3\text{OH}$  (20 mL) y se añadió Pd/C (10 %, 200 mg) y se hidrogenó con un balón de  $\text{H}_2$  (14 psi) durante 16 h. Después de completarse la reacción como se evidenció mediante TLC, se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite, se lavó con etanol (10 mL). Se concentró el filtrado para producir éster etílico del ácido 4-(4-{5-amino-2-[4-(3-terc-butoxicarbonilamino-propil)fenilamino]pirimidin-4-ilamino}fenoxi)-butírico; rendimiento: 78 % (0,5 g, sólido de color blanquecino), LCMS: (Método D) 579,2 (M+H).

Etapa 3:



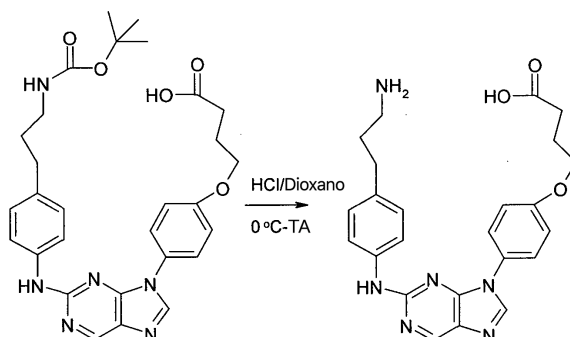
- 5 Se agitó una solución de éster etílico del ácido 4-(4-{5-amino-2-[4-(3-terc-butoxicarbonilamino-propil)-fenil-amino]-pirimidin-4-ilamino}-fenoxi)-butírico (0,5 g, 0,00088 mol) y trimetil ortoformato (5 mL) a 100° C durante 12 h. Después de completarse la reacción, se removió el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna para producir éster etílico del ácido 4-(4-{2-[4-(3-terc-butoxicarbonilamino-propil)fenilamino]-purin-9-il}-fenoxi)-butírico; rendimiento: 59 % (0,3 g, sólido de color blanquecino), LCMS: (Método D) 575,0 (M+H).

Etapa 4:



- 10 A una solución agitada de éster etílico del ácido 4-(4-{2-[4-(3-terc-butoxicarbonilamino-propil)-fenilamino]-purin-9-il}fenoxi)-butírico (0,3 g, 0,00052 mmol) en THF (8 mL) se le añadió LiOH.H<sub>2</sub>O (0,067 g, 0,00156 mol) disuelto en H<sub>2</sub>O (2 mL) a TA durante 3 h. Después de completarse la reacción, se concentró y repartió la mezcla de reacción entre acetato de etilo (20 mL) y ácido clorhídrico acuoso 1 N (2 mL) (pH de la capa acuosa ~3). Se lavó la capa orgánica con salmuera (20 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró a presión reducida para producir el ácido 4-(4-{2-[4-(3-terc-butoxicarbonilamino-propil)-fenilamino]-purin-9-il}-fenoxi)-butírico; rendimiento: 70 % (0,2 g, sólido de color blanquecino), LCMS: (Método D) 547,2 (M+H).

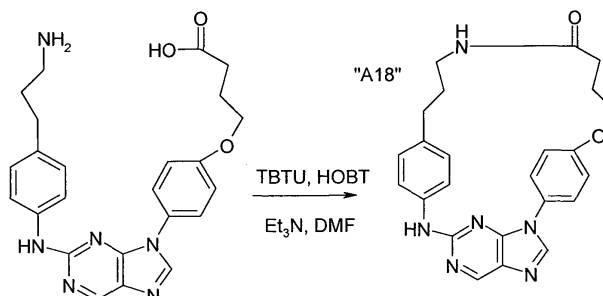
Etapa 5:



- 20 A una solución agitada de ácido 4-(4-(2-((4-(3-((terc-butoxicarbonil)amino)propil)-fenil)amino)-9H-purin-9-il)fenoxi)butanoico (150 mg, 0,00027 mol) en DCM (10 mL) a 0° C se le añadió 5 mL de HCl en 1,4 dioxano durante 2h a TA. Después de completarse la reacción, se removió el disolvente a presión reducida, se trituró con éter dietílico para producir el compuesto deseado; rendimiento: 33 % (40 mg, sólido de color blanquecino), LCMS: (Método D) 447,3 (M+H), Tr 2,62 min;

$^1\text{H}$  RMN: (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] 9,65 (s, 1 H), 8,88 (s, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 7,80 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,11 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,15 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,74 - 2,70 (m, 2H), 2,60 - 2,57 (m, 2H), 2,07 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 1,92 - 1,81 (m, 4H).

Etapa 6:



5

Se enfrió una solución agitada de ácido 4-(4-(2-((4-(3-aminopropil)fenil)amino)-9H-purin-9-il)fenoxi)butanoico (150 mg, 0,00033 mol) disuelto en DMF (50 mL) a 0°C. Se añadieron TBTU (109 mg, 0,00033 mol) y HOBT (7,3 mg, 0,00010 mol) a la mezcla de reacción luego se neutralizó con  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,07 mL, 0,00048 mol). Se agitó la mezcla de reacción durante 16 h a TA. Después de completarse la reacción, se removió el disolvente a presión reducida, luego se purificó el producto crudo por cromatografía en fase inversa con base en masas para producir el compuesto deseado; rendimiento: 25 % (20 mg, sólido de color amarillo pálido), LCMS: (Método D) 429,2 (M+H), Tr 2,66 min;

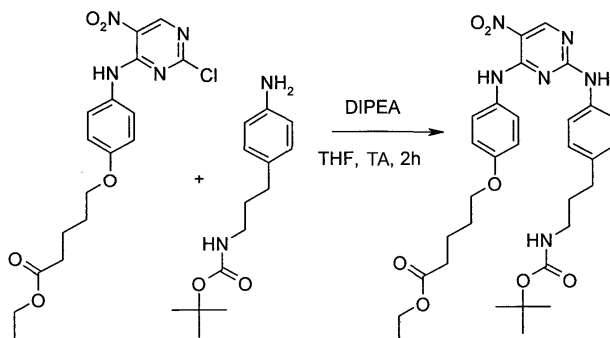
10

$^1\text{H}$  RMN: (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] 9,44 (s, 1 H), 8,84 (s, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 7,90 (s, 1H), 7,76 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,10 - 7,05 (m, 4H), 4,08 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,03 - 2,98 (m, 2H), 2,58 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,18 - 2,12 (m, 2H), 1,97 - 1,92 (m, 2H), 1,70 - 1,64 (m, 2H).

## 15 Ejemplo 19

Síntesis del compuesto "A19"

Etapa 1:

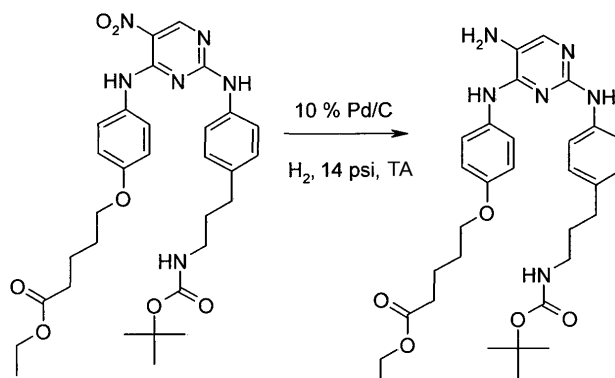


20

A una solución agitada de 5-(3-((2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)amino)-fenoxi)pentanoato de etilo (0,7 g, 0,00177 mol) en THF (10 mL) se le añadió una solución de (3-(4-amino-1H-pirazol-1-il)propil)carbamatato de t-butilo (0,44 g, 0,00177 mol) y DIPEA (0,93 mL, 0,0078 mol) en THF (2 mL). Se agitó la reacción durante 2 h. Después de completarse la reacción, se removió el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna para producir éster etílico del ácido 5-(4-{2-[4-(3-terc-butoxicarbonilamino-propil)-fenilamino]-5-nitro-pirimidin-4-ilamino}-fenoxi)-pentanoico; rendimiento: 55 % (0,6 g, sólido de color amarillo pálido), LCMS: (Método D) 609,0 (M+H).

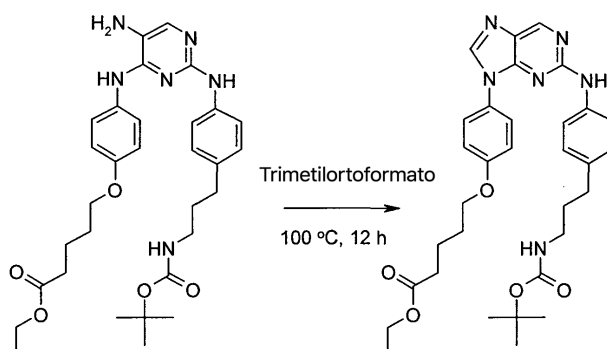
25

Etapa 2:



5 Se disolvió éster etílico del ácido 5-(4-{2-[4-(3-terc-butoxicarbonilamino-propil)-fenilamino]-5-nitro-pirimidin-4-ilamino}-fenoxi)-pentanoico (0,6 g, 0,00098 mol) en CH<sub>3</sub>OH (20 mL) y se añadió Pd/C (10%, 200 mg) y se hidrogenó con un balón de H<sub>2</sub> (14 psi) durante 16 h. Después de completarse la reacción como se evidenció mediante TLC, se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite, se lavó con etanol (10 mL). Se concentró el filtrado para producir éster etílico del ácido 5-(4-{5-amino-2-[4-(3-terc-butoxicarbonilamino-propil)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino}-fenoxi)-pentanoico; rendimiento: 76 % (0,4 g, líquido de color amarillo), LCMS: (Método D) 579,0 (M+H).

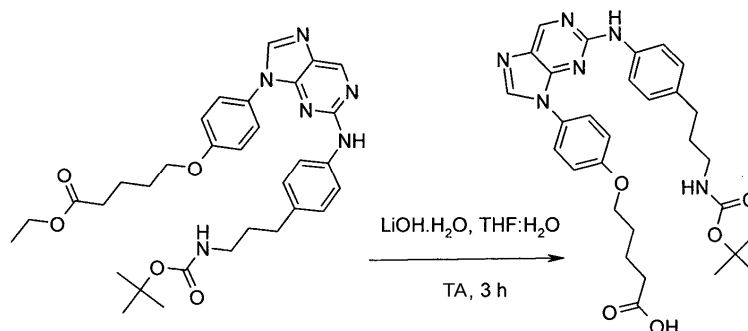
Etapa 3:



10

15 Se agitó una solución de 5-(4-((5-amino-2-((4-(3-((terc-butoxicarbonil)amino)propil)-fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenoxi)pentanoato de etilo (0,4 g, 0,00069 mol) y trimetil ortoformato (5 mL, 9,7 mol) a 100° C durante 12 h. Después de completarse la reacción, se removió el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna para producir éster etílico del ácido 5-(4-{2-[4-(3-terc-butoxicarbonilamino-propil)-fenilamino]-purin-9-il)-fenoxi)-pentanoico; rendimiento: 61 % (0,25 g, sólido de color blanquecino), LCMS: (Método D) 589,3 (M+H).

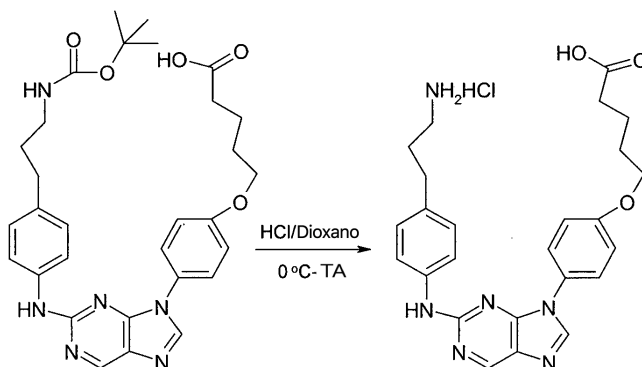
Etapa 4:



20 A una solución agitada de éster etílico del ácido 5-(4-{2-[4-(3-terc-butoxicarbonilamino-propil)-fenilamino]-purin-9-il)-fenoxi)-pentanoico (0,25 g, 0,00042 mol) en THF (8 mL) se le añadió LiOH.H<sub>2</sub>O (0,054 g, 0,00126 mol) disuelto en H<sub>2</sub>O (2 mL) a TA durante 3 h. Después de completarse la reacción, se concentró y repartió la mezcla de reacción

entre acetato de etilo (20 mL) y ácido clorhídrico acuoso 1 N (2 mL) (pH de la capa acuosa ~3). Se lavó la capa orgánica con salmuera (20 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró a presión reducida para producir el ácido 5-(4-{2-[4-(3-terc-butoxicarbonilamino-propil)-fenilamino]-purin-9-il}-fenoxi)-pentanoico; rendimiento: 85% (0,2 g, sólido de color blanquecino), LCMS: (Método D) 536,0 (M+H).

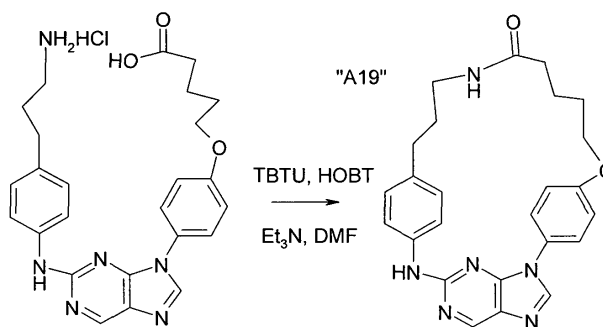
## 5 Etapa 5:



A una solución agitada del ácido 5-(4-(2-((4-(3-((terc-butoxicarbonil)amino)propil)-fenil)amino)-9H-purin-9-il)fenoxi)pentanoico (0,2 g, 0,00035 mol) en DCM (10 mL) a 0°C se le añadió 5 mL de HCl en 1,4 dioxano durante 2 h a TA. Después de completarse la reacción, se removió el disolvente a presión reducida, se trituró con éter dietílico para producir el compuesto deseado; rendimiento: 33% (40 mg, sólido de color blanquecino), LCMS: (Método D) 461,0 (M+H), Tr 2,86 min;

<sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] 9,69 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,83 - 7,71 (m, 6H), 7,14 - 7,12 (m, 4H), 4,08 - 4,05 (m, 2H), 2,78 - 2,73 (m, 2H), 2,60 - 2,50 (m, 2H), 2,32 (t, J = 7,12 Hz, 2H), 1,84 - 1,80 (m, 4H), 1,77 - 1,71 (m, 2H).

## 15 Etapa 6:



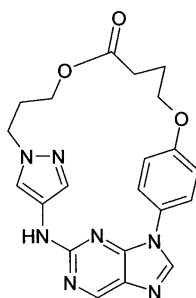
Se enfrió una solución agitada de clorhidrato del ácido 5-(4-(2-((4-(3-aminopropil)fenil)amino)-9H-purin-9-il)fenoxi)pentanoico (12 mg, 0,000241 mol) disuelto en DMF (50 mL) a 0°C. Se añadieron TBTU (77 mg, 0,000241 mol) y HOBT (10 mg, 0,000072 mol) a la mezcla de reacción luego se neutralizó con trietilamina (0,07 mL, 0,00048 mol). Se agitó la mezcla de reacción durante 16 h a TA. Después de completarse la reacción, se removió el disolvente a presión reducida, luego se purificó el material crudo por cromatografía en fase inversa con base en masas para producir el compuesto deseado; rendimiento: 19 % (20 mg, sólido de color amarillo pálido), LCMS: (Método D) 443,2 (M+H), Tr 3,04 min;

<sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] 9,57 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,11 - 7,05 (m, 4H), 4,14 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,50 (s, 1H), 2,95 - 2,93 (m, 2H), 2,59 - 2,57 (m, 2H), 2,16 - 2,15 (m, 2H), 1,73 - 1,63 (m, 6H).

**Ejemplo 20**

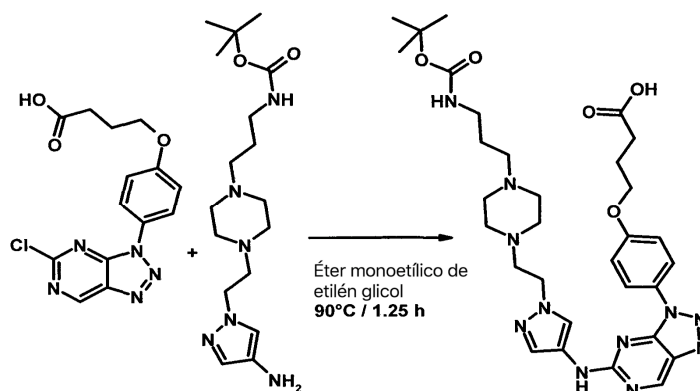
Síntesis del compuesto "A20"

Se sintetizó el compuesto en forma análoga a los ejemplos anteriores

**Ejemplo 21**

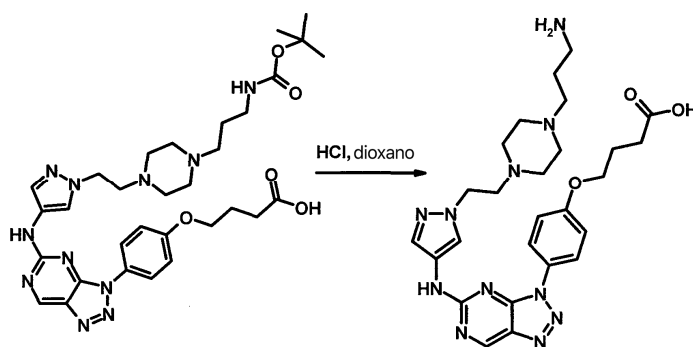
Síntesis del compuesto "A21"

## 5 Etapa 1:



10 Se disolvió el ácido 4-[4-(5-cloro-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-fenoxi]-butírico (200 mg; 0,43 mmol) en 6 mL de éter monomético de etilén glicol. Se añadieron éster terc-butílico del ácido (3-[4-[2-(4-amino-pirazol-1-il)-etil]-piperazin-1-il]-propil)-carbámico (0,43 mmol; 196 mg) y trietilamina (0,18 mL). Se agitó la solución de color amarillo marrón durante 1,25 h a 90°C. Se redujo la mezcla hasta sequedad y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente de MeOH DCM); rendimiento: 281 mg de un sólido de color amarillo, LCMS (B): 1,492 min, 650,4 (M+H).

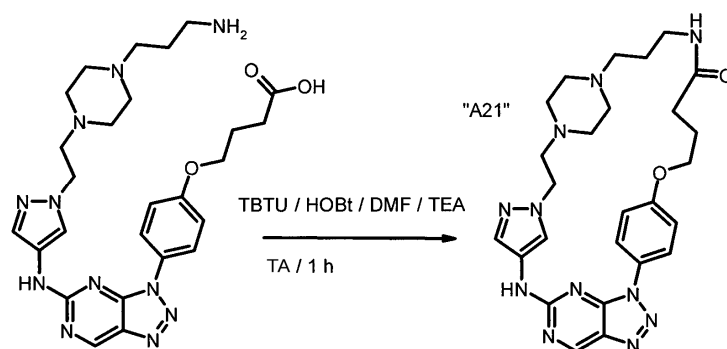
## Etapa 3:



15 Se disolvió ácido 4-[4-[5-(1-[2-[4-(3-terc-butoxicarbonilamino-propil)-piperazin-1-il]-etil]-1H-pirazol-4-ilamino)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-fenoxi]-butírico (781 mg; 0,98 mmol) en 10 mL de 1,4-dioxano. Se añadieron 6 mL de una solución de cloruro de hidrógeno (4 mol/L) en dioxano. Se agitó la suspensión de color amarillo a temperatura ambiente durante 1 h. Se separó el precipitado por filtración al vacío, se lavó con dioxano y diclorometano; rendimiento: 512 mg de un sólido de color amarillo, LCMS (B): 1,327 min, 550,3 (M+H).

## Etapa 4:





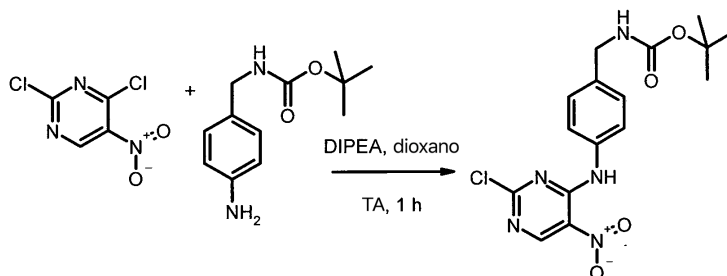
Se disolvió el ácido 4-[4-[5-(1-{2-[4-(3-amino-propil)-piperazin-1-il]-etil}-1H-pirazol-4-ilamino)-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-fenoxi]-butírico (0,62 mmol; 412 mg) en 20 mL de N,N-dimetilformamida. Se añadieron tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) (0,62 mmol; 200 mg) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) (0,19 mmol; 26 mg) y se neutralizó la mezcla con TEA. Se agitó la suspensión de color anaranjado 1,5 h a temperatura ambiente. Se removió el disolvente y se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (gradiente de DCM MeOH); rendimiento: 65,1 mg sólido de color amarillo pálido, LCMS (B): 1,418 min, 532,3 (M+H);

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10,35 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,51 - 7,86 (m, 4H), 7,52 - 7,40 (m, 1 H), 7,28 - 7,22 (m, 2H), 4,39 - 4,20 (m, 2H), 4,17-4,00 (m, 2H), 3,24 - 3,17 (m, 2H), 3,10 - 2,17 (m, 14H), 2,12 - 1,96 (m, 2H), 1,85 - 1,46 (m, 2H).

## Ejemplo 22

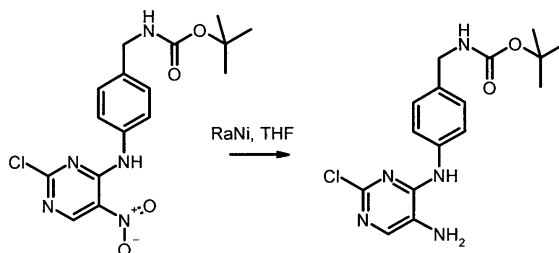
Síntesis del compuesto "A22"

Etapa 1:



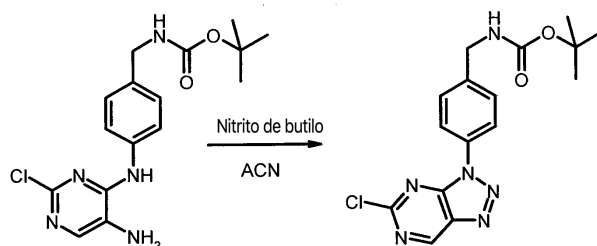
Se disolvió éster terc-butílico del ácido (4-amino-bencil)-carbámico (2 g; 9 mmol) en 50 mL de 1,4-dioxano. Bajo enfriamiento externo con hielo se añadió primero lentamente 2,4-dicloro-5-nitro-pirimidina (1,8 g; 9 mmol) luego N-etildisopropilamina (2,3 mL; 13,5 mmol) (reacción exotérmica). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se separó el precipitado por filtración y se lavó con THF. Se redujo el filtrado hasta sequedad, se absorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente de ciclohexano acetato de etilo); rendimiento: 3,087 g de un sólido de color anaranjado, LCMS (A): 2,901 min, 380,2 (M+H).

Etapa 2:



Usando los procedimientos descritos en el ejemplo 7 Etapa 2, se hidrogenó éster terc-butílico del ácido [4-(2-cloro-5-nitro-pirimidin-4-ilamino)-bencil]-carbámico (3,1 g; 8,2 mmol) para obtener el producto deseado; rendimiento: 1,65 g de un sólido de color marrón, LCMS (A): 2,509 min, 350,1 (M+H).

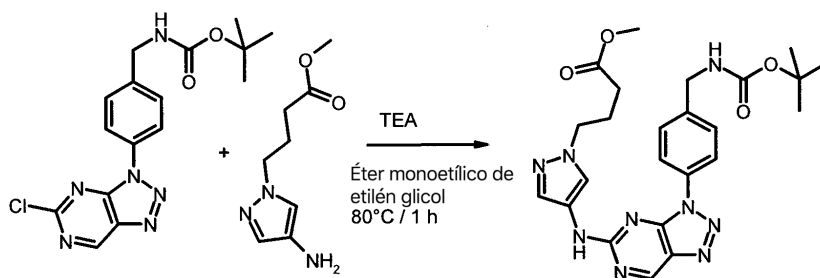
## Etapa 3:



5 A una solución de éster terc-butílico del ácido [4-(5-amino-2-cloro-pirimidin-4-il)amino]-bencil]-carbámico (1,65 g; 4,46 mmol) en acetonitrilo seco (30 mL), se le añadió nitrito de butilo (0,8 mL; 6,69 mmol). Se agitó la solución durante 1 h a 70°C.

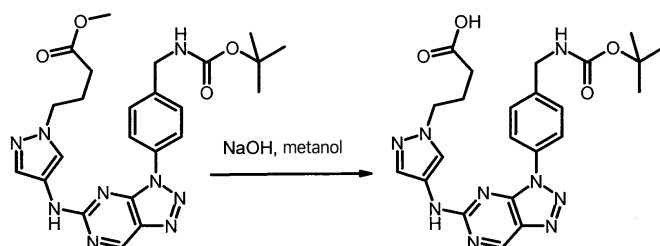
Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se redujo hasta sequedad y se absorbió sobre sílice para ser purificada por cromatografía ultrarrápida (gradiente de ciclohexano acetato de etilo); rendimiento: 1,129 g de un sólido de color marrón, LCMS (A): 2,871 min, 305,0 (M+H).

## Etapa 4:



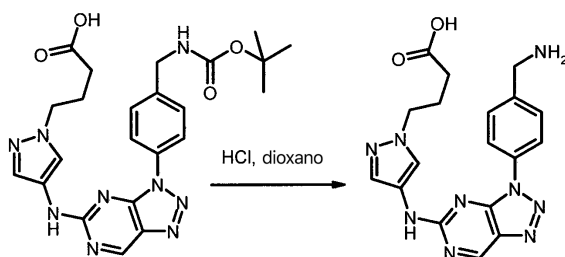
10 Se disolvió éster terc-butílico del ácido [4-(5-cloro-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-bencil]-carbámico (250 mg; 0,63 mmol) en 10 mL de éter monometílico de etilén glicol. Se añadió éster metílico del ácido 4-(4-amino-pirazol-1-il)-butírico (115,5 mg; 0,63 mmol) a la mezcla. Se agitó la solución de color rojo a 80°C durante 1 hora. Se redujo la mezcla hasta sequedad, disuelta en acetato de etilo y se absorbió sobre sílice para ser purificada por cromatografía ultrarrápida (gradiente de ciclohexano acetato de etilo); rendimiento: 302 mg sólido de color blanquecino, LCMS (B): 1,903 min, 508,2 (M+H).

## Etapa 5:



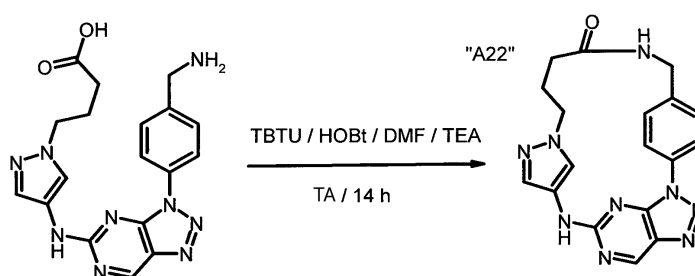
20 Se suspendió éster metílico del ácido 4-(4-{3-[4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino}-pirazol-1-il)-butírico (302 mg; 0,59 mmol) en 10 mL metanol. Se añadieron 0,43 mL de solución de hidróxido de sodio (c(NaOH) = 2 mol/L). Se agitó la hidrólisis alcalina a 70°C. Añadiendo ácido clorhídrico bajo enfriamiento externo con hielo se ajustó a pH 6. Se separó el residuo por filtración y se lavó con agua; rendimiento: 161 mg de un sólido de color blanquecino, LCMS (A): 2,528 min, 494,2 (M+H).

## Etapa 6:



Se disolvió ácido 4-(4-{3-[4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-pirazol-1-il)-butírico (160,6 mg; 0,33 mmol) en 4 mL de dioxano. Se añadieron 4 mL de HCl en dioxano (4 mol/L). Se agitó la mezcla a 30°C durante 2 horas. Se separó el producto suspendido por filtración y se lavó con DCM; rendimiento: 128 mg de un sólido de color amarillo, LCMS (A): 1,636 min, 394,2 (M+H).

Etapa 7:



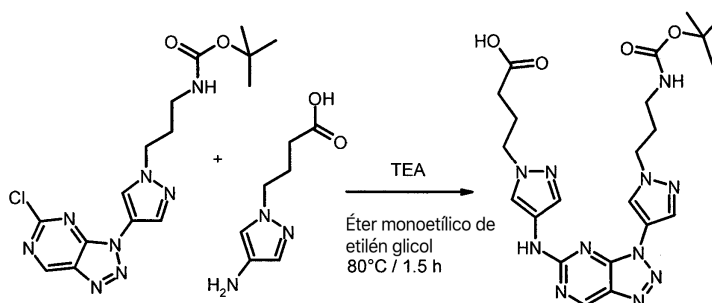
En un matraz de fondo redondo de 100 mL se disolvió clorhidrato del ácido 4-{4-[3-(4-aminometil-fenil)-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino]-pirazol-1-il}-butírico (157 mg; 0,37 mmol) en 50 mL de N,N-dimetilformamida. Se enfrió la mezcla a 0°C. Se añadieron tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (117,3 mg; 0,37 mmol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (15 mg; 0,1 mmol). Con trietilamina (101 µL; 0,7 mmol) se neutralizó la mezcla. Se agitó la unión durante 14 h a TA. Se evaporó el disolvente con alto vacío. Se suspendió el producto crudo en agua y se separó por filtración. Se recogió el sólido en acetato de etilo y se absorbió sobre sílice para ser purificado por cromatografía ultrarrápida (gradiente de DCM MeOH); rendimiento: 63,3 mg de un sólido de color amarillo claro, LCMS (A): 1,919 min, 376,2 (M+H);

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10,36 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,55 (t, J = 6,3, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,70 (s, 4H), 7,26 (d, J = 0,7, 1 H), 4,35 (d, J = 6,3, 2H), 4,08 - 4,01 (m, 2H), 2,13 - 2,08 (m, 2H), 1,74 - 1,66 (m, 2H).

### Ejemplo 23

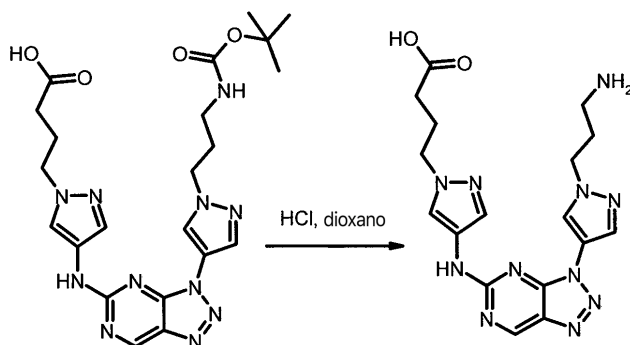
Síntesis del compuesto "A23"

Etapa 1:



Se disolvieron éster terc-butílico del ácido {3-[4-(5-cloro-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-pirazol-1-il]-propil}-carbámico (0,41 mmol; 160 mg) y ácido 4-(4-amino-pirazol-1-il)-butírico (0,41 mmol; 81,4 mg) en 5 mL de éter monometílico de etilén glicol. Se añadió trietilamina (115 µL) y se agitó la suspensión de color amarillo durante 1,5 h a 80°C. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se redujo hasta sequedad y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente de DCM MeOH); rendimiento: 221,5 mg de un sólido de color amarillo, LCMS (C): 1,942 min, 512,3 (M+H).

Etapa 2:



- 5 Se suspendió el ácido 4-(4-{3-[1-(3-terc-butoxicarbonilamino-propil)-1H-pirazol-4-il]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino}-pirazol-1-il)-butírico (0,37 mmol; 221 mg) en 4 mL de 1,4-dioxano. Luego se añadieron 4 mL de solución de cloruro de hidrógeno (4 mol/L) en dioxano. Se agitó la solución amarilla a temperatura ambiente durante 1 h. Se separó el precipitado por filtración y se lavó con diclorometano. Se disolvió con agua y metanol y se redujo hasta sequedad; rendimiento: 158,9 mg de un sólido de color amarillo, LCMS (B): 1,269 min, 412,1 (M+H).

Etapa 3:



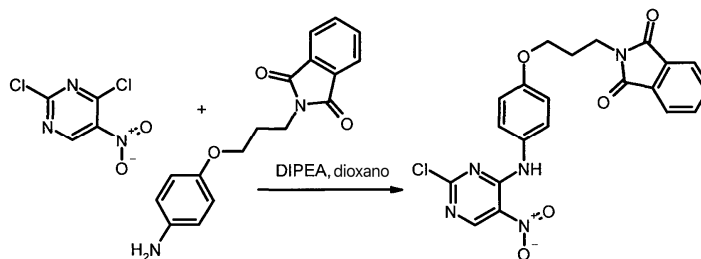
- 10 Se disolvió clorhidrato del ácido 4-(4-{3-[1-(3-amino-propil)-1H-pirazol-4-il]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino}-pirazol-1-il)-butírico (0,31 mmol; 158 mg) en N,N-dimetilformamida (10 mL). Se añadieron tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) (0,31 mmol; 101 mg) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (Hobt) (0,094 mmol; 13 mg) y se neutralizó la mezcla con TEA. Se agitó la solución de color amarillo durante 14 h a temperatura ambiente. Se redujo la mezcla hasta sequedad nuevamente y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente de DCM MeOH); rendimiento: 68,5 mg de un sólido de color amarillo, LCMS (B): 1,403 min, 394,2 (M+H);

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10,41 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,62 - 8,57 (m, 1 H), 8,38 - 8,33 (m, 1 H), 8,11 - 8,09 (m, 1 H), 7,98 (t, J = 5,8, 1 H), 7,43 - 7,39 (m, 1H), 4,26 (t, J = 7,3, 2H), 4,10 (t, J = 7,2, 2H), 3,14 (q, J = 5,9, 2H), 2,19 - 2,03 (m, 6H).

### Ejemplo 24

- 20 Síntesis del compuesto "A24"

Etapa 1:

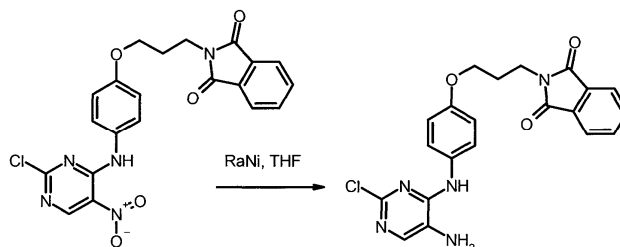


- 25 Se disolvió 2-[3-(4-amino-fenoxi)-propil]-isoindol-1,3-diona (10 mmol; 2,96 g) en 40 mL de 1,4-dioxano. Bajo enfriamiento externo con hielo se añadió lentamente primero 2,4-dicloro-5-nitro-pirimidina (10 mmol; 2 g) y luego N-etildisopropilamina (15 mmol; 2,55 mL) (reacción exotérmica). Se agitó la solución de color rojo durante 1 h a

temperatura ambiente. Se separó el precipitado por filtración y se lavó con THF. Se redujo el filtrado hasta sequedad y se trituró el residuo sólido con agua, se separó por filtración y se lavó con agua y ciclohexano; rendimiento: 4,459 g de un sólido de color amarillo, LCMS (B): 2,077 min, 454,1 (M+H).

Etapa 2:

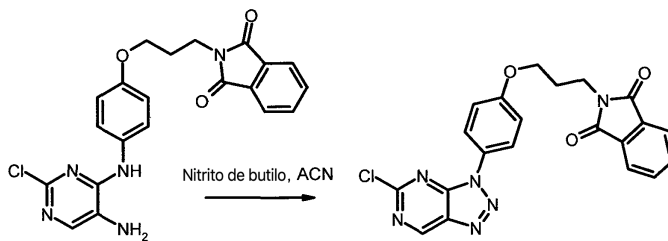
5



Usando los procedimientos como se describe en el ejemplo 7 etapa 2, se hidrogenó 2-{3-[4-(2-cloro-5-nitro-pirimidin-4-ilamino)-fenoxi]-propil}-isoindol-1,3-diona (4,46 g; 9,53 mmol) para obtener el producto deseado; rendimiento: 3,58 g de un sólido de color marrón, LCMS (B): 1,877 min, 424,1 (M+H).

Etapa 3:

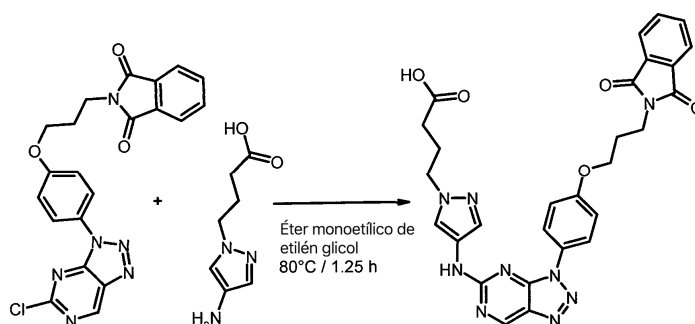
10



15

Se trató una solución de 2-{3-[4-(5-amino-2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-fenoxi]-propil}-isoindol-1,3-diona (7,2 mmol; 3,58 g) en acetonitrilo (60,00 mL) con nitrito de butilo (10,8 mmol; 1,3 mL) y se agitó la solución de color marrón durante 1 h a 70°C. Se redujo la mezcla de reacción hasta sequedad, se absorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente de DCM MeOH); rendimiento: 2,31 g sólido de color blanquecino, LCMS (B): 2,082 min, 435,1 (M+H).

Etapa 4:

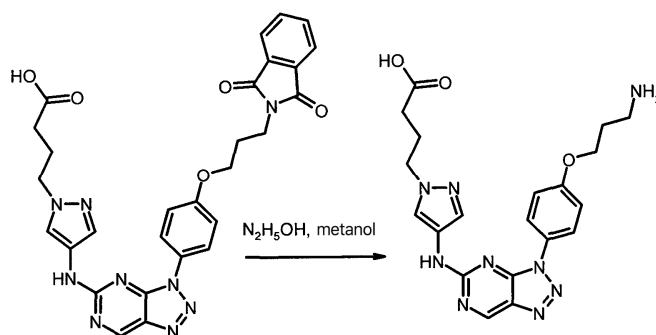


20

Se suspendieron 2-{3-[4-(5-cloro-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-fenoxi]-propil}-isoindol-1,3-diona (0,79 mmol; 350 mg) y ácido 4-(4-amino-pirazol-1-il)-butírico (0,79 mmol; 155 mg) en 5 mL de éter monometílico de etilén glicol. Luego se añadió trietilamina (1,58 mmol; 218 µL). Se agitó la suspensión de color rosado durante 1,25 h a 80°C. Después de 30 minutos se añadieron a la suspensión otros 10 mL de éter monometílico de etilén glicol.

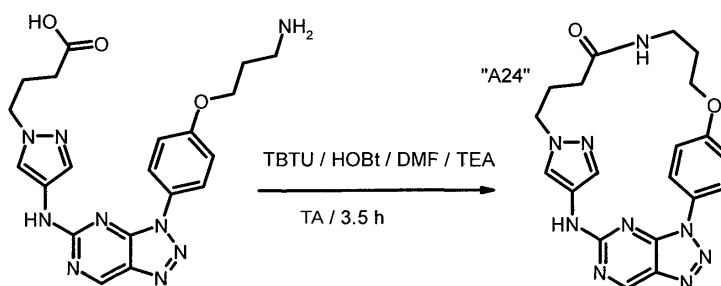
Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente; se separó el precipitado por filtración y se lavó con diclorometano; rendimiento: 335,6 mg sólido de color blanquecino, LCMS (B): 1,864 min, 568,2 (M+H).

Etapa 5:



5 Se disolvió ácido 4-[4-(3-{4-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-propoxi]-fenil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-pirazol-1-il]-butírico (0,57 mmol; 335 mg) en 6 mL de metanol. Luego se añadió hidróxido de hidrazinio (100%). Se agitó la suspensión de color anaranjado claro durante 5,25 h a 60°C. Se separó la suspensión por filtración y se lavó con metanol y diclorometano; rendimiento: 226,4 mg sólido de color blanquecino, LCMS (B): 1,343 min, 438,1 (M+H).

Etapa 6:



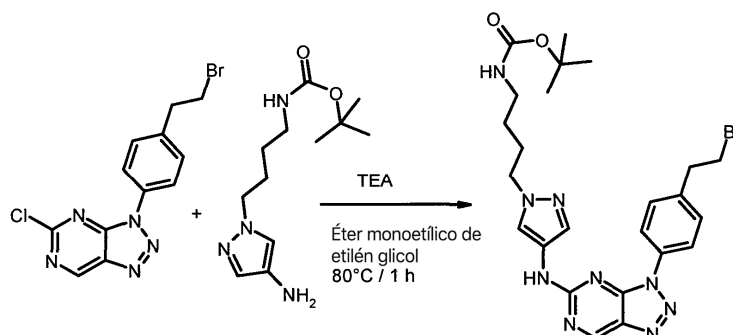
10 Se disolvió ácido 4-(4-{3-[4-(3-amino-propoxi)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-pirazol-1-il)-butírico (0,49 mmol; 226 mg) en 15 mL de N,N-dimetilformamida. Se añadieron tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) (0,49 mmol; 156 mg) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) (0,15 mmol; 20 mg) y se neutralizó la mezcla con TEA. Se agitó la suspensión de color amarillo claro durante 3,5 h a temperatura ambiente. Se separó la suspensión por filtración y se lavó con agua y ciclohexano. Se redujo la fase orgánica hasta sequedad y se purificó por HPLC preparativa; rendimiento: 21,4 mg de un sólido de color blanquecino, LCMS (A): 2,108 min, 420,1 (M+H);

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 10,34 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,98 (t, J = 5,8, 1H), 7,95 - 7,89 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,25 - 7,17 (m, 2H), 4,19 (t, J = 6,6, 2H), 4,10 - 4,02 (m, 2H), 3,28 - 3,21 (m, 2H), 2,20 (t, J = 7,3, 2H), 2,04 - 1,94 (m, 2H), 1,92 - 1,82 (m, 2H).

### Ejemplo 25

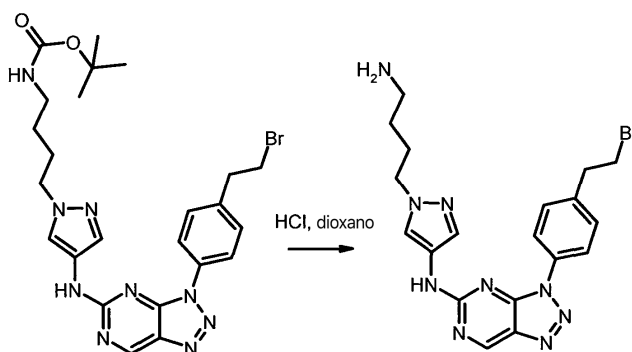
20 Síntesis del compuesto "A25"

Etapa 1:



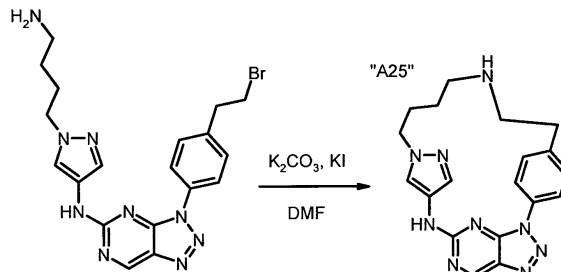
5 Se disolvió 3-[4-(2-bromo-etil)-fenil]-5-cloro-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (174,9 mg; 0,44 mmol) en éter monometílico de etilén glicol (7 mL). Se añadieron éster terc-butílico del ácido [4-(4-amino-pirazol-1-il)-butil]-carbámico (114 mg; 0,44 mmol) y trietilamina (0,12 mL). Se agitó la solución de color rojo a 80°C durante 1 hora. Se redujo la mezcla hasta sequedad, disuelta en acetato de etilo y se absorbió sobre sílice para ser purificada por cromatografía ultrarrápida (gradiente de ciclohexano acetato de etilo); rendimiento: 229 mg de un sólido de color amarillo, LCMS (A): 3,016 min, 558,1 (M+H).

Etapa 2:



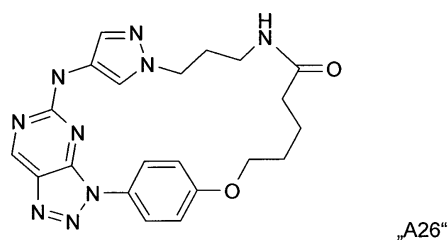
10 Se disolvió éster terc-butílico del ácido [4-(4-{3-[4-(2-bromo-etil)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino}-pirazol-1-il)-butil]-carbámico (2290 mg; 0,28 mmol) en 3 mL dioxano. Se añadió HCl en dioxano (4 mol/L, 3 mL). Se agitó la mezcla durante 1 hora a TA. Después de 1 hora se elevó la temperatura a 50°C y se agitó la mezcla durante cuatro horas. Se separó el producto suspendido por filtración y se lavó con DCM. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa; rendimiento: 125,5 mg de un sólido de color amarillo, LCMS (A): 2,063 min, 456,2 (M+H).

Etapa 3:



15 En un matraz de fondo redondo de 50 mL se disolvió [1-(4-amino-butil)-1H-pirazol-4-il]-{3-[4-(2-bromo-etil)-fenil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-il}-amina (50 mg; 0,1 mmol) en 6 mL de N,N-dimetilformamida. Se añadieron carbonato de potasio (41 mg) y yoduro de sodio (1,5 mg). Se agitó la mezcla a TA durante 14 h. Se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo por HPLC preparativa; rendimiento: 9,8 mg de un sólido de color amarillo, LCMS (A): 1,644 min, 376,2 (M+H).

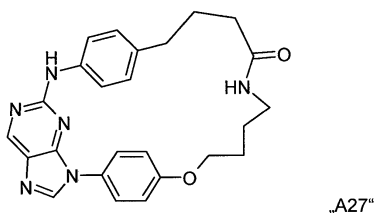
El siguiente compuesto "A26" se preparó en forma análoga al Ejemplo 2:



LCMS(A) 2,233 min, 434 (M+H);

25  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] 10,34 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,16 (s, 1 H), 8,02 - 7,82 (m, 3H), 7,39 (s, 1 H), 7,28 - 7,15 (m, 2H), 4,19 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,11 - 3,98 (m, 2H), 3,16 (q, J = 6,4 Hz, 2H), 2,17 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,02 - 1,88 (m, 2H), 1,83 - 1,64 (m, 4H).

El siguiente compuesto "A27" se preparó en forma análoga al Ejemplo 18:



LCMS 443 (M+H);

5  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] 9,64 (s, 1 H), 8,89 (s, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 7,79 - 7,73 (m, 3H), 7,73 - 7,68 (m, 2H), 7,23 - 7,17 (m, 2H), 7,09 - 7,03 (m, 2H), 4,25 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,14 (q, J = 5,9 Hz, 2H), 2,60 - 2,52 (m, 2H), 1,96 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 1,81 (p, J = 6,6 Hz, 2H), 1,78 - 1,69 (m, 2H), 1,51 (m, 2H).

Datos farmacológicos

Tabla 2: Inhibición de GCN2 de algunos compuestos representativos de la fórmula I

Compuesto No.	IC <sub>50</sub> de GCN2 (ensayo enzimático)	IC <sub>50</sub> de GCN2 (ensayo celular)	Compuesto No.	IC <sub>50</sub> de GCN2 (ensayo enzimático)	IC <sub>50</sub> de GCN2 (ensayo celular)
"A1"	A		"A11"	A	
"A2"	A		"A12"	A	
"A3"	B		"A13"	A	
"A4"	A		"A14"	A	
"A5"	C		"A15"	A	
"A6"	B		"A16"	A	
"A7"	A		"A17"	B	
"A8"	C		"A18"	A	
"A9"	C		"A19"	A	
"A10"	A		"A20"	B	
"A21"	A		"A26"	A	A
"A22"	B		"A27"	B	
"A23"	A				
"A24"	A				
"A25"	A				

10 IC<sub>50</sub>: < 1  $\mu\text{M}$  = A 1-5  $\mu\text{M}$  = B 5-10  $\mu\text{M}$  = C



Los compuestos mostrados en la Tabla 2 son compuestos particularmente preferidos de acuerdo con la invención.

Los siguientes ejemplos se refieren a medicamentos:

**Ejemplo A:** Viales para inyección

5 Una solución de 100 g de un ingrediente activo de la fórmula I y 5 g de hidrogenofosfato disódico en 3 L de agua bidestilada se ajusta a pH 6,5 usando ácido clorhídrico 2 N, se filtra de forma estéril, se transfiere a viales para inyección, se liofiliza en condiciones estériles y se sellan bajo condiciones estériles. Cada vial de inyección contiene 5 mg de ingrediente activo.

**Ejemplo B:** Supositorios

10 Se funde una mezcla de 20 g de un ingrediente activo de la fórmula I con 100 g de lecitina de soja y 1.400 g de manteca de cacao, se vierte en moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de ingrediente activo.

**Ejemplo C:** Solución

15 Se prepara una solución de 1 g de un ingrediente activo de la fórmula I, 9,38 g de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ , 28,48 g de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$  y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 mL de agua bidestilada. El pH se ajusta a 6,8 y la solución se completa hasta 1 L y se esteriliza por irradiación. Esta solución se puede utilizar en forma de gotas para los ojos.

**Ejemplo D:** Ungüento

Se mezclan 500 mg de un ingrediente activo de la fórmula I con 99,5 g de vaselina en condiciones asépticas.

**Ejemplo E:** Comprimidos

20 Se prensa una mezcla de 1 kg de ingrediente activo de la fórmula I, 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 una manera convencional para obtener comprimidos de tal manera que cada comprimido contiene 10 mg de ingrediente activo.

**Ejemplo F:** Grageas

Los comprimidos se presionan en forma análoga al Ejemplo E y se recubren posteriormente de una manera convencional con un recubrimiento de sacarosa, almidón de patata, talco, tragacanto y colorante.

25 **Ejemplo G:** Cápsulas

Se introducen 2 kg de ingrediente activo de la fórmula I en cápsulas de gelatina dura de una manera convencional de tal manera que cada cápsula contiene 20 mg del ingrediente activo.

**Ejemplo H:** Ampollas

30 Se filtra en forma estéril una solución de 1 kg de ingrediente activo de la fórmula I en 60 L de agua bidestilada, se transfiere a ampollas, se liofiliza en condiciones estériles y se sella en condiciones estériles. Cada ampolla contiene 10 mg de ingrediente activo.

Literatura:

1. Aaltoma, S.H., P.K. Lipponen, y V.M. Kosma. 2001. Inducible nitric oxide synthase (iNOS) expression y its prognostic value en prostate cancer. *Anticancer Res.* 21: 3101-3106.

35 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 indoleamina 2,3- dioxygenase expression en colorectal cancer: effect on tumorinfiltrating T cells. *Clin. Cancer Res.* 2006, 12, 1144-1151.

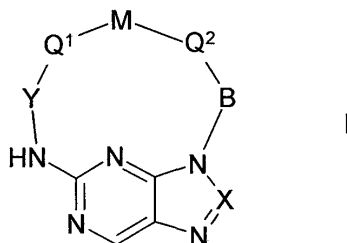
40 3. Bronte V, Zanovello P. (2005). Regulation of immune responses by L-arginine metabolism. *Nat Rev Immunol* 5: 641-654.

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 en tumor-bearing mice. *J. Immunol.* 170: 270-278.
5. Bronte, V., P. Serafini, A. Mazzoni, D.M. Segal, y P. Zanovello. 2003b. L-arginine metabolism en 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 en tumor-bearing hosts y promotes tumor eradication by cancer vaccination. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005 Marzo 15; 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 y II: do their functions overlap? *Mol. Genet. Metab.* 81: S38-44.
8. T. O'Connor, K.R. Sadleir, E. Maus, R.A. Velliquette, J. Zhao, S.L. Cole, W.A. Eimer, B. Hitt, L.A. Bembinster, S. Lammich, S.F. Lichtenthaler, S.S. Hebert, S.B. De, C. Haass, D.A. Bennett, R. Vassar, Phosphorylation of the translation initiation factor eIF2alpha increases BACE1 levels y promotes amyloidogenesis. *Neuron*, 60 (2008), páginas 988-1009.
9. Dey, M., Cao, C., Sicheri, F. y T.E. Dever. Conserved Intermolecular Salt Bridge Required for Activation of Protein Kinases PKR, GCN2, y PERK. *JBC* 282(9): 6653, 2007.
10. Dunn, G. P.; Old, L. J.; Schreiber, R. D. The immunobiology of cancer immunosurveillance y immunoediting. *Immunity* 2004, 21, 137-148.
11. Fallarino, F. U. Grohmann, S. You, B.C. et al. The combined effects fo tryptophan starvation y tryptophan catabolites down-regulate T cell receptor zeta-chain y induce a regulatory phenotype en naïve T cells. *J. Immunol.* 176:6752, 2006.
12. Friberg M, Jennings R, Alsarraj M, Dessureault S, Cantor A, Extermann M et al. (2002). Indoleamina 2,3-dioxygenase contributes to tumor cell evasion of T cell-mediated rejection. *Int. J Cancer* 101: 151-155.
13. Harding HP, Novoa I, Zhang Y, Zeng H, Wek R, Schapira M, Ron D. Regulated translation initiation controls stress-induced gene expression en mammalian cells. *Mol Cell.* 2000 Nov; 6(5): 1099-108.
14. Hou DY, Muller AJ, Sharma MD, DuHadaway J, Banerjee T, Johnson M et al. (2007). Inhibition of indoleamina 2,3-dioxygenase en dendritic cells by stereoisomers of 1-metil-tryptophan correlates con antitumor responses. *Cancer Res* 67: 792-801.
15. Keskineg, A., S. Elgun, y E. Yilmaz. 2001. Possible implications of arginase y diamina oxidase en prostatic carcinoma. *Cancer Detect. Prev.* 25: 76-79.
16. Mellor AL, Munn DH. (2004). IDO expression by dendritic cells: tolerance y tryptophan catabolism. *Nat Rev Immunol* 4: 762-774.
17. Mitsuda T, Hayakawa Y, Itoh M, Ohta K, Nakagawa T. ATF4 regulates gamma-secretase activity during amino acid imbalance, *Biochem Biophys Res Commun.* 2007 Enero 19;352(3): 722-7.
18. Moser, M. Dendritic cells en immunity y tolerance-do they display opposite functions? *Immunity* 2003, 19, 5-8.
19. Muller, A.J. y P.A. Scherle. Targeting the mechanisms of tumoral immune tolerance con small-molecule inhibitors. *Nat. Rev. Cancer.* 6:613, 2006.
20. Muller AJ, Prendergast GC. (2007). Indoleamina 2,3-dioxygenase en immune suppression y cancer. *Curr Cancer Drug Targets* 7: 31-40,
21. Muller AJ, DuHadaway JB, Sutanto-Ward E, Donover PS, Prendergast GC. (2005a). Inhibition of indoleamina 2,3-dioxygenase, an immunomodulatory target of the tumor suppressor gene Bin1, potentiates cancer chemotherapy. *Nature Med* 11: 312-319.
22. Muller AJ, Malachowski WP, Prendergast GC. (2005b). Indoleamina 2,3-dioxygenase en cancer: targeting pathological immune tolerance con small-molecule inhibitors. *Expert Opin Ther Targets* 9: 831-849.

23. Munn, D.H., M.D. Sharma, B. Baban, H.P. Harding, Y. Zhang, D. Ron, A.L. Mellor. GCN2 kinase en T cells mediates proliferative arrest y anergy induction en response to indoleamina 2,3-dioxygenase. *Immunity*. 22: 633, 2005.
- 5 24. Ohta K, Mizuno A, Ueda M, Li S, Suzuki Y, Hida Y, Hayakawa-Yano Y, Itoh M, Ohta E, Kobori M, Nakagawa T. Autophagy impairment stimulates PS1 expression y gamma-secretase activity. *Autophagy*. 2010; 6(3): 345-52.
25. Okamoto, A.; Nikaïdo, 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. Indoleamina 2,3-dioxygenase serves as a marker of poor prognosis en gene expression profiles of serous ovarian cancer cells. *Clin. Cancer Res*. 2005, 11, 6030-6039.
- 10 26. Oyadomari S, Mori M. Roles of CHOP/GADD153 en endoplasmic reticulum stress. *Cell Death Differ*. 2004 Apr;11(4): 381-9.
27. GC Prendergast, Immune escape as a fundamental trait of cancer: focus on IDO. *Oncogene* (2008) 27, 3889-3900,
28. Popovic PJ, Zeh III HJ, Ochoa JB. (2007). Arginine y immunity. *J Nutr* 137: 1681S-1686S.
- 15 29. 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 en the Tumor Microenvironment by Mature Myeloid Cells Inhibits T-Cell Receptor Expression y Antigen-Specific T-Cell Responses. *Canc. Res*. 64: 5839, 2004.
- 20 30, Rodriguez, P.C., D.G. Quiceno, y A.C. Ochoa. L-arginine availability regulates T-lymphocyte cell-cycle progression. *Blood*. 109: 1568, 2007.
31. Shankaran, V.; Ikeda, H.; Bruce, A. T.; White, J. M.; Swanson, P. E.; Old, L. J.; Schreiber, R. D. IFN $\gamma$  y lymphocytes prevent primary tumour development y shape tumour immunogenicity. *Nature* 2001, 410, 1107-1111.
- 25 32. 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 indoleamina 2,3-dioxygenase. *J. Clin. Invest*. 117: 2570, 2007.
33. 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 indoleamina 2,3- dioxygenase. *Nat Med* 9: 1269-1274.
- 30 34. Wang, J., M. Torbenson, Q. Wang, J.Y. Ro, y M. Becich. 2003. Expression of inducible nitric oxide synthase en paired neoplastic y non-neoplastic primary prostate cell cultures y prostatectomy specimen. *Urol. Oncol*. 21: 117-122.
- 35 35. Wek RC, Jiang HY, Anthony TG. Coping con stress: eIF2 kinases y translational control. *Biochem Soc Trans*. 2006 Feb; 34 (Pt 1): 7-11.
36. 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 y proliferation en response to nutrient deprivation. *EMBO J*. 2010 Jun 16; 29(12): 2082-96.

## REIVINDICACIONES

## 1. Compuestos de la fórmula I



en la que

5 X denota N o CH,

Y denota Het-diilo o Ar,

Q<sup>1</sup> denota (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> o (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het<sup>1</sup>-diilo,

M denota (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>3</sup>CO, CONR<sup>3</sup>, NR<sup>3</sup> o CO,

Q<sup>2</sup> denota (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O o (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>,

10 B denota Ar o Het-diilo,

Het denota furano, tiofeno, pirrol, imidazol, pirazol, oxazol, isoxazol, oxadiazol, tiazol, triazol, tetrazol, piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, indol, isoindol, indolina, bencimidazol, indazol, quinolina, isoquinolina, benzoxazol, 1,3-benzodioxol, benzotiofeno, benzofurano, imidazopiridina, dihidroindol, quinoxalina, benzo[1,2,5]tiadiazol o furo[3,2-b]piridina, cada uno de los cuales está no sustituido o mono o disustituido por Hal, A, [C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>OR<sup>3</sup>, [C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, [C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>Het<sup>1</sup>, NO<sub>2</sub>, CN, [C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>COOR<sup>3</sup>, CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>3</sup>COA, NR<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>A, SO<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>n</sub>A, COHet<sup>1</sup>, O[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>m</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, O[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>Het<sup>1</sup>, NHCOOA, NHCON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NHCOO[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>m</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NHCOO[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>Het<sup>1</sup>, NHCONH[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>m</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NHCONH[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub> Het<sup>1</sup>, OCONH[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>m</sub>-N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, OCONH[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>Het<sup>1</sup> CHO, COA, =S, =NR<sup>3</sup> y/o =O,

20 Ar denota fenileno, que está no sustituido o mono, di o trisustituido por Hal, A, [C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>OR<sup>3</sup>, O[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>OR<sup>3</sup>, [C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, O[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, [C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>Het<sup>1</sup> NO<sub>2</sub>, CN, [C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>COOR<sup>3</sup>, O[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>COOR<sup>3</sup>, CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>3</sup>COA, NR<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>A, SO<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>A, COHet<sup>1</sup>, O[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>Het<sup>1</sup>, NHCOOA, NHCON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NHCOO[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>m</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NHCOO[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>Het<sup>1</sup>, NHCONH[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>m</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NHCONH[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>Het<sup>1</sup>, OCONH[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>m</sub>-N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, OCONH[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub> Het<sup>1</sup>, S(O)<sub>2</sub>Het<sup>1</sup>, CHO y/o COA,

25 Het<sup>1</sup> denota dihidropirrol, pirrolidina, azetidina, oxetano, tetrahidroimidazol, dihidropirazol, tetrahidropirazol, tetrahidrofurano, dihidropiridina, tetrahidropiridina, piperidina, morfolina, hexahidropiridazina, hexahidropirimidina, [1,3]dioxolano, tetrahidropirano o piperazina, que está no sustituida o mono o disustituida por Hal, CN, OH, OA, COOA, CONH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>A, S(O)<sub>2</sub>Ar, COA, A y/o =O,

30 A denota alquilo ramificado o no ramificado con 1-10 átomos de carbono, en donde uno o dos grupos CH- y/o CH<sub>2</sub>- no adyacentes pueden ser reemplazados por átomos de N, O y/o S y en donde 1-7 átomos de H pueden ser reemplazados por F o Cl,

R<sup>3</sup> denota H o alquilo con 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono,

Hal denota F, Cl, Br o I,

n denota 1, 2, 3, 4 o 5,

m denota 1, 2 o 3,

35 p denota 0, 1, 2, 3 o 4,

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

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que

Het denota pirazol,

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

3. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en los que

Ar denota fenileno,

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

4. Compuestos de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-3, en los que

Het<sup>1</sup> denota piridina o piperazina,

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

15 5. Compuestos de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-4, en los que

R<sup>3</sup> denota H o metilo

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

6. Compuestos de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-5, en los que

20 X denota N o CH,

Y denota Het-diilo o Ar,

Q<sup>1</sup> denota (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> o (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het<sup>1</sup>-diilo,

M denota (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>3</sup>CO, CONR<sup>3</sup>, NR<sup>3</sup> o CO,

Q<sup>2</sup> denota (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O o (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>,

25 B denota Ar o Het-diilo,

Het denota pirazol,

Ar denota fenileno,

Het<sup>1</sup> denota piperidina o piperazina,

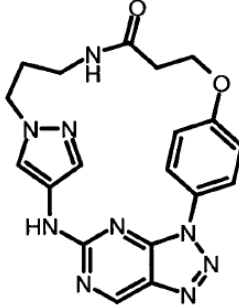
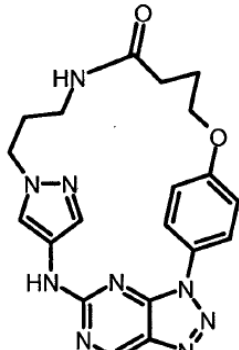
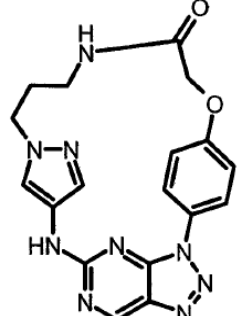
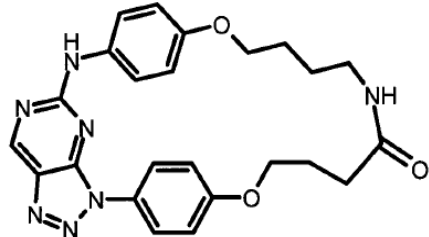
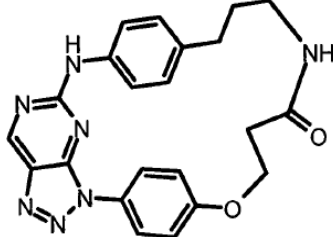
R<sup>3</sup> denota H o metilo,

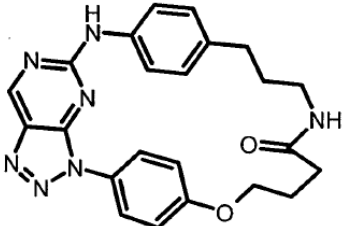
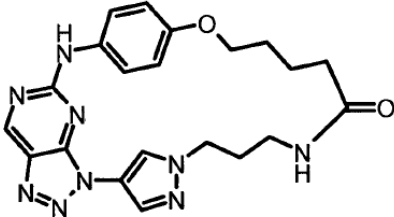
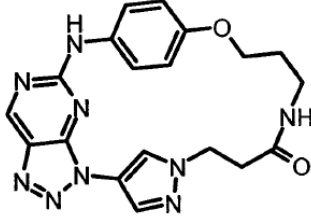
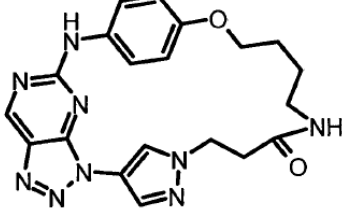
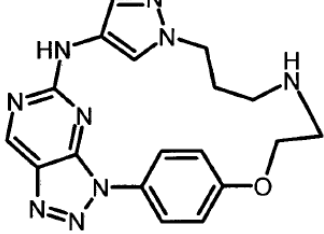
30 n denota 1, 2, 3, 4 o 5,

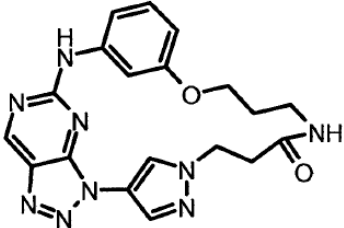
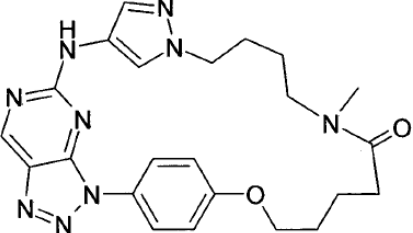
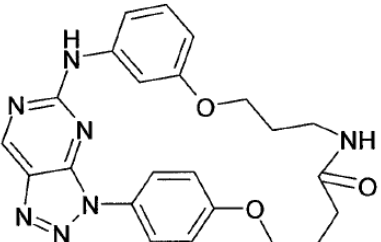
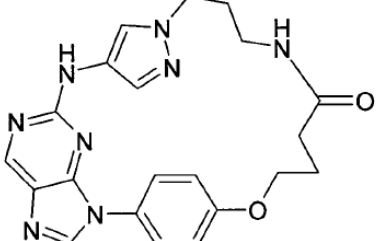
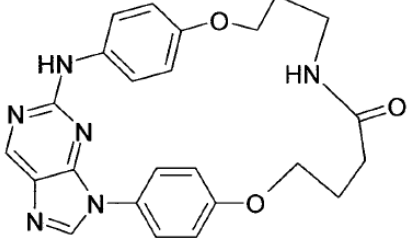
p denota 0, 1, 2, 3 o 4,

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

7. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionados del grupo

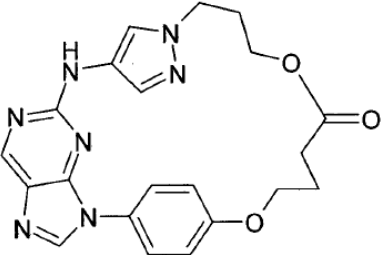
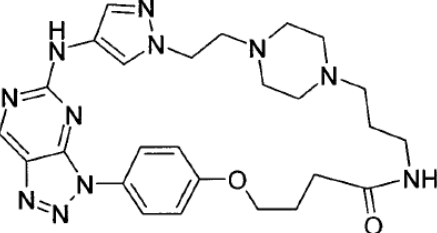
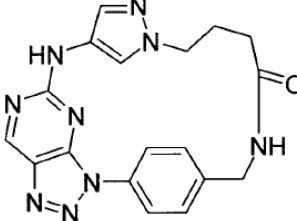
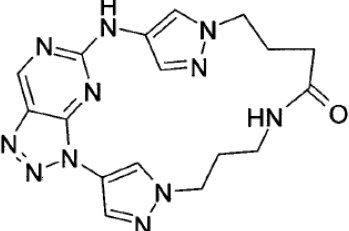
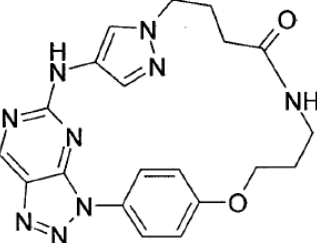
No.	Estructura
"A1"	
"A2"	
"A3"	
"A4"	
"A5"	

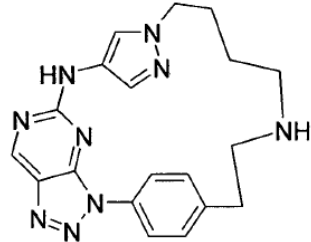
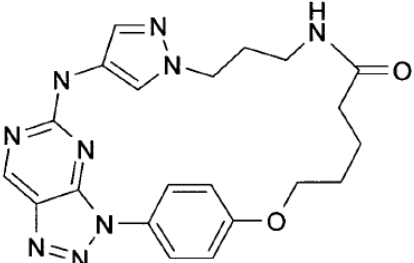
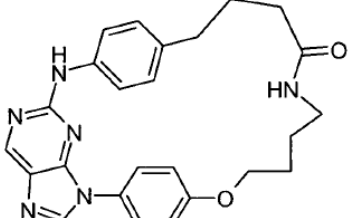
No.	Estructura
"A6"	
"A7"	
"A8"	
"A9"	
"A10"	

No.	Estructura
"A11"	
"A12"	
"A13"	
"A14"	
"A15"	



No.	Estructura
"A16"	
"A17"	
"A18"	
"A19"	

No.	Estructura
"A20"	
"A21"	
"A22"	
"A23"	
"A24"	

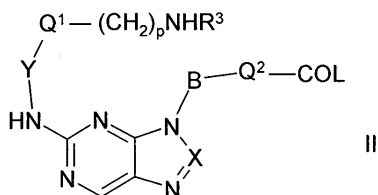
No.	Estructura
"A25"	
"A26"	
"A27"	

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

5 8. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1-7 y sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque

a) en donde en la fórmula I M denota  $(CH_2)_pNR^3CO$ ,

un compuesto de la fórmula II



10 en la que X, Y, Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, B, R<sup>3</sup> y p tienen los significados indicados en la reivindicación 1, y L denota Cl, Br, I o un grupo OH modificado funcionalmente, en forma libre o reactiva,

se cicliza,

y/o

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

15 9. Medicamentos que comprenden al menos un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, y opcionalmente un portador, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 5 10. Compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, para uso en el tratamiento y/o prevención de condiciones de inflamación, condiciones inmunológicas, condiciones autoinmunes, condiciones alérgicas, condiciones reumáticas, condiciones trombóticas, cáncer, infecciones, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades neuroinflamatorias, enfermedades cardiovasculares y condiciones metabólicas, comprendiendo los métodos la administración a un sujeto que lo necesite de una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.
11. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 10 para uso en el tratamiento y / o prevención de cáncer, donde el cáncer a tratar es un tumor sólido o un tumor de la sangre y del sistema inmune.
- 10 12. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 11, en los que el tumor sólido se origina a partir 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 uro-genital, el sistema linfático, el estómago, la laringe, los huesos, incluyendo condrosarcoma y sarcoma de Ewing, células germinales, incluidos los tumores de tejido embrionario y/o el pulmón, del grupo de leucemia monocítica, adenocarcinoma de pulmón, carcinomas de pulmón de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas, neurofibroma, angiosarcoma, carcinoma de mama y/o melanoma maligno.
- 15 13. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 10 para uso en el tratamiento y/o prevención de enfermedades seleccionadas del grupo de artritis reumatoide, lupus sistémico, asma, esclerosis múltiple, osteoartritis, lesión isquémica, arteritis de células gigantes, enfermedad inflamatoria intestinal, diabetes, fibrosis quística, psoriasis, síndrome de Sjögren y rechazo de órganos trasplantados.
- 20 14. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 10 para uso en el tratamiento y/o prevención de enfermedades seleccionadas del grupo enfermedad de Alzheimer, síndrome de Down, hemorragia cerebral hereditaria con angiopatía amiloide cerebral del tipo amiloidosis holandesa, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, demencias frontotemporales, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson.
- 25 15. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 10 para uso en el tratamiento y/o prevención de enfermedades seleccionadas del grupo de Leishmania, micobacterias, incluyendo M. leprae, M. tuberculosis y/o M. avium, Leishmania, Plasmodium, virus de inmunodeficiencia humana, virus de Epstein Barr, virus de herpes simple, virus de la hepatitis C.
- 30 16. Medicamentos que comprenden al menos un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, y al menos un ingrediente activo de otro medicamento.
17. Conjunto (kit) que consiste en empaques separados de
- (a) una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones,
- 35 y
- (b) una cantidad eficaz de un ingrediente activo de otro medicamento.