

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 663 788**

51 Int. Cl.:

C07D 239/94	(2006.01)	C07D 417/14	(2006.01)
C07D 403/12	(2006.01)	C07D 495/10	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01)	A61K 31/517	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)	A61K 31/541	(2006.01)
C07D 405/12	(2006.01)	A61K 31/5377	(2006.01)
C07D 409/12	(2006.01)		
C07D 409/14	(2006.01)		
C07D 411/12	(2006.01)		
C07D 413/12	(2006.01)		
C07D 417/04	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.06.2014 PCT/EP2014/063123**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **31.12.2014 WO14206922**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.06.2014 E 14732180 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.02.2018 EP 3013805**

54 Título: **Quinazolinas sustituidas con sulfoximina y su uso como inhibidores de MNK1 y/o MNK2 quinazolas**

30 Prioridad:

28.06.2013 EP 13174337

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.04.2018

73 Titular/es:

**EVOTEC INTERNATIONAL GMBH (100.0%)
Essener Bogen 7
22419 Hamburg, DE**

72 Inventor/es:

**BLUM, ANDREAS;
GOTTSCHLING, DIRK;
HECKEL, ARMIN;
HEHN, JOERG, P.;
SCHMID, BERNHARD y
WIEDENMAYER, DIETER**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 663 788 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

Quinazolinas sustituidas con sulfoximina y su uso como inhibidores de MNK1 y/o MNK2 quinasas

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a derivados de quinazolina sustituida con sulfoximina que resultan útiles como inhibidores de MNK1 (MNK1a o MNK1b) y/o MNK2 (MNK2a o MNK2b) quinasas, a las composiciones farmacéuticas que los contienen y a dichos derivados para su uso en el tratamiento o la mejora de los trastornos mediados por MNK1 (MNK1a o MNK1b) y/o MNK2 (MNK2a o MNK2b).

10 Además, la presente invención se refiere al uso de derivados de quinazolina sustituida con sulfoximina de la invención en la producción de composiciones farmacéuticas para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades que pueden estar influenciadas por la inhibición de la actividad quinasa de MNK1 (MNK1a o MNK1b) y/o MNK2 (MNK2a o MNK2b) o variantes adicionales de las mismas. Particularmente, la presente invención se refiere al uso de derivados de quinazolina sustituida con sulfoximina de la invención en la producción de composiciones farmacéuticas para la profilaxis y/o la terapia de enfermedades metabólicas, tales como la diabetes, la hiperlipidemia y la obesidad, los trastornos hematopoyéticos, las enfermedades neurodegenerativas, el daño renal, los trastornos inflamatorios y el cáncer y sus complicaciones consecutivas y trastornos asociados con los mismos.

Antecedentes de la invención

Las enfermedades metabólicas son enfermedades causadas por un procedimiento metabólico anormal y pueden ser congénitas debido a una anomalía enzimática hereditaria o adquirirse debido a una enfermedad de un órgano endocrino o a una insuficiencia de un órgano metabólicamente importante tal como el hígado o el páncreas.

20 La presente invención se refiere más particularmente a dichos derivados para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades metabólicas, en particular del metabolismo de lípidos y carbohidratos, y las complicaciones y consecutivas y trastornos asociados a las mismas.

25 Los trastornos lipídicos cubren un grupo de afecciones que causan anomalías en el nivel y el metabolismo de los lípidos y las lipoproteínas plasmáticas. Por tanto, las hiperlipidemias son de particular relevancia clínica ya que constituyen un importante factor de riesgo en el desarrollo de la aterosclerosis y las enfermedades vasculares posteriores, tales como la enfermedad coronaria.

30 La diabetes mellitus se define como una hiperglucemia crónica asociada a los daños resultantes en los órganos y las disfunciones de los procedimientos metabólicos. Dependiendo de su etiología, se diferencia entre varias formas de diabetes, que se deben a una absoluta (falta o disminución de la secreción de insulina) o a una relativa falta de insulina. La diabetes mellitus tipo I (IDDM, diabetes mellitus insulino dependiente) generalmente se produce en adolescentes menores de 20 años. Se supone que es de etiología autoinmune, lo que lleva a una insulinitis con la posterior destrucción de las células beta de los islotes de Langerhans que son las responsables de la síntesis de insulina. Además, en la diabetes autoinmune latente en adultos (LADA; Diabetes Care., 8: 1460-1467, 2001) las células beta son destruidas debido a un ataque autoinmune. La cantidad de insulina producida por las células de los islotes pancreáticos restantes es demasiado baja, lo que resulta en niveles elevados de glucosa en sangre (hiperglucemia). La diabetes mellitus Tipo II generalmente se produce a una edad más avanzada. Se asocia sobre todo a una resistencia a la insulina en el hígado y los músculos esqueléticos, pero también a un defecto de los islotes de Langerhans. Los niveles altos de glucosa en sangre (y también los altos niveles de lípidos en la sangre) a su vez conducen a un deterioro de la función de las células beta y a un aumento en la apoptosis de las células beta.

40 La diabetes es una enfermedad muy discapacitante, porque los fármacos antidiabéticos comunes de la actualidad no controlan los niveles de azúcar en la sangre lo suficientemente bien como para evitar por completo la aparición de niveles altos y bajos de azúcar en la sangre. Fuera del intervalo, los niveles de azúcar en sangre son tóxicos y causan complicaciones a largo plazo, por ejemplo, retinopatía, nefropatía, neuropatía y enfermedad vascular periférica. También hay una multitud de afecciones relacionadas, tales como la obesidad, la hipertensión, la enfermedad cardíaca y la hiperlipidemia, para las cuales las personas con diabetes corren un riesgo considerable.

45 La obesidad se asocia a un mayor riesgo de enfermedades de seguimiento como las enfermedades cardiovasculares, la hipertensión, la diabetes, la hiperlipidemia y un aumento de la mortalidad. La diabetes (resistencia a la insulina) y la obesidad son parte del "síndrome metabólico" que se define como el vínculo entre varias enfermedades (también denominada síndrome X, síndrome de resistencia a la insulina o cuarteto mortal). A menudo se producen en los mismos pacientes y son los principales factores de riesgo para el desarrollo de la diabetes tipo II y la enfermedad cardiovascular. Se ha sugerido que el control de los niveles de lípidos y los niveles de glucosa es necesario para tratar la diabetes tipo II, la enfermedad cardíaca y otras apariciones de síndrome metabólico (véase, p. ej., Diabetes 48: 1836-1841, 1999; JAMA 288: 2209-2716, 2002).

55 Una realización de la presente invención, se refiere a los compuestos y a las composiciones de la presente invención para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades metabólicas del metabolismo de carbohidratos y sus complicaciones y trastornos consecutivos tales como la tolerancia alterada a la glucosa, la diabetes

(preferentemente diabetes tipo II), las complicaciones diabéticas tales como la gangrena diabética, la artropatía diabética, la osteopenia diabética, la glomerosclerosis diabética, la nefropatía diabética, la dermopatía diabética, la neuropatía diabética, la catarata diabética y la retinopatía diabética, la maculopatía diabética, el síndrome de pies diabéticos, el coma diabético con o sin cetoacidosis, el coma hiperosmolar diabético, el coma hipoglucémico, el coma hiperglucémico, la acidosis diabética, la cetoacidosis diabética, la glomerulonefrosis intracapilar, el síndrome de Kimmelstiel-Wilson, la amiotrofia diabética, la neuropatía autonómica diabética, la mononeuropatía diabética, la polineuropatía diabética, las angiopatías diabéticas, la angiopatía periférica diabética, la úlcera diabética, la artropatía diabética o la obesidad en la diabetes.

Una realización adicional, se refiere a los compuestos y a las composiciones de la presente invención para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades metabólicas del metabolismo de lípidos (es decir, trastornos lipídicos) y sus complicaciones y trastornos consecutivos tales como la hipercolesterolemia, la hipercolesterolemia familiar, la hiperlipoproteinemia de Fredrickson, la hiperbetalipoproteinemia, la hiperlipidemia, la hiperlipoproteinemia de tipo lipoproteína de baja densidad [LDL], la hipergliceridemia pura, la hipergliceridemia endógena, la hipercolesterolemia aislada, la hipertrogliceridemia aislada, las enfermedades cardiovasculares tales como la hipertensión, la isquemia, las venas varicosas, la oclusión de la vena retiniana, la aterosclerosis, la angina de pecho, el infarto de miocardio, la estenocardia, la hipertensión pulmonar, la insuficiencia cardíaca congestiva, la glomerulopatía, los trastornos tubulointestinales, la insuficiencia renal, la angiostenosis, o trastornos cerebrovasculares, tales como la apoplejía cerebral.

Una realización adicional de la presente invención, se refiere a los compuestos y a las composiciones de la presente invención para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos hematopoyéticos y sus complicaciones y trastornos consecutivos tales como la leucemia mieloide aguda (LMA), la enfermedad de Hodgkin, el linfoma no Hodgkin; la enfermedad hematopoyética, la leucemia aguda no linfocítica (LANL), la enfermedad mieloproliferativa, la leucemia promielocítica aguda (LPA), la leucemia mielomonocítica aguda (LMMoA), el mieloma múltiple, la policitemia vera, el linfoma, la leucemia linfocítica aguda (LLA), la leucemia linfocítica crónica (LLC), el tumor de Wilm, o el sarcoma de Ewin.

Una realización adicional de la presente invención, se refiere a los compuestos y a las composiciones de la presente invención para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis del cáncer y complicaciones y trastornos consecutivos tales como el cáncer del tracto gastrointestinal superior, el carcinoma pancreático, el cáncer de mama, el cáncer de colon, el carcinoma ovárico, el carcinoma cervical, el cáncer de endometrio, el tumor cerebral, el cáncer de testículos, el carcinoma laríngeo, el osteocarcinoma, el cáncer de próstata, el retinoblastoma, el carcinoma hepático, el cáncer de pulmón, el neuroblastoma, el carcinoma renal, el carcinoma tiroideo, el cáncer de esófago, el sarcoma de tejidos blandos, el cáncer de piel, el osteosarcoma, el rabdomiosarcoma, el cáncer de vejiga, el cáncer metastásico, el caquexia o el dolor.

Determinados fármacos contra el cáncer, tales como el cisplatino, están relacionados con efectos secundarios graves, tales como nefrotoxicidad u ototoxicidad, que pueden ser limitantes de la dosis. La activación de las MNK se ha relacionado con estos efectos secundarios. Una realización adicional de la presente invención, se refiere a los compuestos y a las composiciones de la presente invención para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis del daño al oído o al riñón, en particular para la prevención o el tratamiento del daño al oído y al riñón inducido por el fármaco.

Además, la presente invención se refiere al uso de los compuestos de acuerdo con la invención en la producción de composiciones farmacéuticas para la profilaxis y/o la terapia de enfermedades relacionadas con citoquinas.

Dichas enfermedades son, entre otras, las enfermedades inflamatorias, las enfermedades autoinmunes, los trastornos óseos destructivos, los trastornos proliferativos, las enfermedades infecciosas, las enfermedades neurodegenerativas, las alergias u otras afecciones asociadas a citoquinas proinflamatorias.

Las enfermedades alérgicas e inflamatorias tales como la inflamación aguda o crónica, la artritis inflamatoria crónica, la artritis reumatoide, la psoriasis, EPOC, la enfermedad inflamatoria del intestino, el asma y el choque séptico y sus complicaciones consecutivas y trastornos asociados a los mismos.

Las enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide, las enfermedades pulmonares inflamatorias como la EPOC, la enfermedad inflamatoria del intestino y la psoriasis afectan a una de cada tres personas en el transcurso de sus vidas. Estas enfermedades no solo imponen enormes costos de atención médica, sino que también son a menudo paralizantes y debilitantes.

Aunque la inflamación es el procedimiento patogénico unificador de estas enfermedades inflamatorias a continuación, el enfoque de tratamiento actual es complejo y generalmente es específico para cualquier enfermedad. Muchas de las terapias actuales disponibles hoy en día solo tratan los síntomas de la enfermedad y no la causa subyacente de la inflamación.

Las composiciones de la presente invención son útiles para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades inflamatorias y complicaciones y trastornos consecutivos, tales como la inflamación crónica o aguda, la inflamación de las articulaciones tales como la artritis inflamatoria crónica, la artritis reumatoide, la artritis psoriásica, la osteoartritis, la artritis reumatoide juvenil, el síndrome de Reiter, la artritis traumática reumatoide, la artritis por

rubéola, la sinovitis aguda y la artritis gotosa; las enfermedades inflamatorias de la piel tales como quemaduras solares, la psoriasis, la psoriasis eritrodérmica, la psoriasis pustulosa, el eccema, la dermatitis, la formación de injertos agudos o crónicos, la dermatitis atópica, la dermatitis de contacto, la urticaria y la esclerodermia; la inflamación del tracto gastrointestinal tal como la enfermedad inflamatoria del intestino, la enfermedad de Crohn y las afecciones relacionadas, la colitis ulcerosa, la colitis y la diverticulitis; la nefritis, la uretritis, la salpingitis, la ooforitis, la endomiometritis, la espondilitis, el lupus eritematoso sistémico y los trastornos relacionados, la esclerosis múltiple, el asma, la meningitis, la mielitis, la encefalomielitis, la encefalitis, la flebitis, la tromboflebitis, las enfermedades respiratorias tales como el asma, la bronquitis, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la enfermedad pulmonar inflamatoria y el síndrome de dificultad respiratoria del adulto y la rinitis alérgica; la endocarditis, la osteomielitis, la fiebre reumática, la pericarditis reumática, la endocarditis reumática, la miocarditis reumática, la valvulopatía mitral reumática, la valvulopatía aórtica reumática, la prostatitis, la prostatocistitis, las espondiloartropatías, la espondilitis anquilosante, la sinovitis, la tenosinovitis, la miositis, la faringitis, la polimialgia reumática, la tendinitis del hombro o bursitis, gota, la pseudo gota, la vasculitis, las enfermedades inflamatorias de la tiroides seleccionadas de la tiroiditis granulomatosa, la tiroiditis linfocítica, la tiroiditis fibrosa invasiva, la tiroiditis aguda; la tiroiditis de Hashimoto, la enfermedad de Kawasaki, el fenómeno de Raynaud, el síndrome de Sjogren, la enfermedad neuroinflamatoria, la septicemia, la conjuntivitis, la queratitis, la iridociclitis, la neuritis óptica, la otitis, la linfadenitis, la nasofaringitis, la sinusitis, la faringitis, la amigdalitis, la laringitis, la epiglotitis, la bronquitis, la neumonitis, la estomatitis, la gingivitis, la esofagitis, la gastritis, la peritonitis, la hepatitis, la colelitiasis, la colecistitis, la glomerulonefritis, la enfermedad de Goodpasture, la glomerulonefritis con semilunas, la pancreatitis, la endomiometritis, la miometritis, la metritis, la cervicitis, la endocervicitis, la exocervicitis, la parametritis, la tuberculosis, la vaginitis, la vulvitis, la silicosis, la sarcoidosis, la neumoconiosis, la pirosis, las poliartropatías inflamatorias, las artropatías psoriática, la fibrosis intestinal, la bronquiectasia y las atropatías enteropáticas.

Además, también se cree que las citoquinas participan en la producción y el desarrollo de diversos trastornos cardiovasculares y cerebrovasculares tales como la enfermedad cardíaca congestiva, el infarto de miocardio, la formación de placas ateroscleróticas, la hipertensión, la agregación plaquetaria, la angina, el ictus, la enfermedad del Alzheimer, la lesión por reperfusión, la lesión vascular incluyendo reestenosis y la enfermedad vascular periférica y, por ejemplo, diversos trastornos del metabolismo óseo tales como la osteoporosis (incluyendo osteoporosis senil y posmenopáusica), la enfermedad de Paget, la metástasis ósea, la hipercalcemia, el hiperparatiroidismo, la osteosclerosis, la osteoporosis y la periodontitis, y en los cambios anormales en el metabolismo óseo que puede acompañar a la artritis reumatoide y a la osteoartritis.

La producción excesiva de citoquinas también ha estado implicada en la mediación de determinadas complicaciones de infecciones por bacterias, hongos y/ virus tales como el choque endotóxico, el choque séptico y el síndrome del choque tóxico y en la mediación de determinadas complicaciones de la cirugía o lesión del CNS tales como el ictus isquémico.

Además, la producción excesiva de citoquinas ha estado implicada en la mediación o el empeoramiento del desarrollo de enfermedades que implican la reabsorción del cartílago o el músculo, fibrosis pulmonar, cirrosis, fibrosis renal, la caquexia que se ha encontrado en determinadas enfermedades crónicas como la enfermedad maligna y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), la invasión tumoral y la metástasis tumoral y la esclerosis múltiple. El tratamiento y/o la profilaxis de estas enfermedades también se contemplan en la presente invención.

Además, las composiciones de la invención se pueden usar para tratar la inflamación asociada a enfermedades autoinmunes que incluyen, pero sin limitación, el lupus eritematoso sistémico, la enfermedad de Addison, la enfermedad poliglandular autoinmune (también conocida como síndrome poliglandular autoinmune), la glomerulonefritis, la artritis reumatoide, esclerodermia, la tiroiditis crónica, la enfermedad de Graves, la gastritis autoinmune, la diabetes, la anemia hemolítica autoinmune, la glomerulonefritis, la artritis reumatoide, la neutropenia autoinmune, la trombocitopenia, la dermatitis atópica, la hepatitis crónica activa, la miastenia grave, la esclerosis múltiple, la enfermedad inflamatoria del intestino, la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn, la psoriasis y el injerto frente a enfermedad del huesped.

En una realización adicional, las composiciones de la presente invención pueden usarse para el tratamiento y la prevención de enfermedades infecciosas tales como la sepsis, el choque séptico, Shigellosis y Helicobacter pylori y las enfermedades virales que incluyen el herpes simple de tipo 1 (HSV-1), el herpes simple de tipo 2 (VHS-2), citomegalovirus, el Epstein-Barr, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la infección de hepatitis aguda (incluyendo hepatitis A, la hepatitis B y la hepatitis C), la infección por VIH y la retinitis por CMV, el SIDA o malignidad, la malaria, la infección por micobacterias y la meningitis. Estos también incluyen infecciones virales, por virus de la influenza, virus varicela-zoster (VZV), virus Epstein-Barr, herpesvirus-6 humano (HHV-6), herpesvirus-7 humano (HHV-7), herpesvirus-8 humano (HHV- 8), Poxvirus, Vacciniavirus, Monkeypoxvirus, pseudorabia y rinotraqueitis.

Las composiciones de la presente invención también se pueden usar tópicamente en el tratamiento o la profilaxis de patologías tópicas mediadas o empeoradas por la producción excesiva de citoquinas, tales como articulaciones inflamadas, el eccema, la psoriasis y otras afecciones inflamatorias de la piel tales como las quemaduras solares; afecciones inflamatorias de los ojos que incluyen la conjuntivitis; la pirosis, el dolor y otras afecciones asociadas a la

inflamación.

La enfermedad periodontal también se ha implementado en la producción de citoquinas, tanto por vía tópica como sistémica. Por lo tanto, el uso de las composiciones de la presente invención para controlar la inflamación asociada a la producción de citoquinas en dichas enfermedades perorales tales como la gingivitis y la periodontitis es otro aspecto de la presente invención.

Finalmente, las composiciones de la presente invención también se pueden usar para tratar o evitar enfermedades neurodegenerativas seleccionadas de entre la enfermedad del Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad de Huntington, la demencia lobar frontotemporal, la ataxia espinocerebelosa, la demencia con cuerpos de Lewis, la isquemia cerebral o la enfermedad neurodegenerativa causada por lesión traumática, la neurotoxicidad por glutamato o la hipoxia.

En una realización preferente, las composiciones de la presente invención se pueden usar para tratar o evitar una enfermedad seleccionada de entre la inflamación crónica o aguda, la artritis inflamatoria crónica, la artritis reumatoide, la psoriasis, EPOC, la enfermedad inflamatoria del intestino, el choque séptico, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, la esclerosis múltiple y el asma.

Las proteínas quinasas son enzimas importantes de la regulación de muchas funciones celulares. El gen de LK6-serina/treonina-quinasa de *Drosophila melanogaster* se describió como una quinasa de vida corta que puede asociarse a microtúbulos (J. Cell Sci. 1997, 110 (2): 209-219). El análisis genético en el desarrollo del ojo compuesto de *Drosophila* sugirió un papel en la modulación de la vía de señal RAS (Genetics 2000 156 (3): 1219-1230). Los homólogos humanos más cercanos de *Drosophila* La LK6-quinasa son la quinasa 2 que interactúa con MAP-quinasa (MNK2, p. ej., las variantes MNK2a y MNK2b) y la quinasa 1 que interactúan con MAP-quinasa (MNK1) y sus variantes. Estas quinasas se localizan principalmente en el citoplasma. Las MNK son fosforiladas por las p42 MAP quinasas Erk1 y Erk2 y las p38-MAP quinasas. Esta fosforilación se desencadena en respuesta a factores de crecimiento, ésteres de forbol y oncogenes como Ras y Mos, y por moléculas de señalización de estrés y citoquinas. La fosforilación de las proteínas MNK estimula su actividad de quinasa hacia el factor de iniciación eucariótico 4E (eIF4E) (EMBO J. 16: 1909-1920, 1997; Mol Cell Biol 19, 1871-1880, 1999; Mol Cell Biol 21, 743-754, 2001). La alteración simultánea de ambos, el gen MNK1 y MNK2 en ratones disminuye la fosforilación de eIF4E basal y estimulada (Mol Cell Biol 24, 6539-6549, 2004). La fosforilación de eIF4E da como resultado una regulación de la traducción de proteínas (Mol Cell Biol 22: 5500-5511, 2001).

Existen diferentes hipótesis que describen el modo de estimulación de la traducción de proteínas por las proteínas MNK. La mayoría de las publicaciones describen un efecto estimulante positivo sobre la traducción de la proteína dependiente del capuchón tras la activación de las quinasas que interactúan con la MAP quinasa. Por tanto, la activación de proteínas MNK puede conducir a una estimulación indirecta o a una regulación de la traducción de proteínas, p. ej. o, por el efecto sobre la fosfolipasa 2 alfa citosólica (BBA 1488: 124-138, 2000).

El documento WO 03/037362 desvela un enlace entre genes MNK humanos, particularmente las variantes de los genes MNK2 humanos, y las enfermedades que están asociadas a la regulación del peso corporal o termogénesis. Se postula que los genes MNK humanos, particularmente las variantes MNK2, están implicadas en enfermedades tales como, p. ej., enfermedades metabólicas que incluyen la obesidad, los trastornos de la alimentación, la caquexia, la diabetes mellitus, la hipertensión, la enfermedad coronaria, la hipercolesterolemia, la dislipidemia, la osteoartritis, los cálculos biliares, el cáncer del genitales y la apnea del sueño, y en enfermedades relacionadas con la defensa ROS, tales como p. ej., la diabetes mellitus y el cáncer. Además, el documento WO 03/037362 desvela el uso de secuencias de ácido nucleico de la familia de genes quinasa (MNK) que interactúan con la MAP quinasa y las secuencias de aminoácido que codifican a estos y el uso de estas secuencias o de los efectores de ácidos nucleicos o polipéptidos MNK, particularmente inhibidores y activadores de MNK en el diagnóstico, la profilaxis o la terapia de enfermedades asociadas a la regulación del peso corporal o termogénesis.

El documento WO 02/103361 describe el uso de quinasas 2a y 2b (MNK2a y MNK2b) que interactúan con la MAP quinasa humana en ensayos para la identificación de principios farmacológicamente activos, particularmente útiles en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Además, el documento WO 02/103361 desvela también la profilaxis y/o la terapia de enfermedades asociadas a la resistencia a la insulina, mediante la modulación de la expresión o la actividad de MNK2a o MNK2b. Además de péptidos, peptidomiméticos, aminoácidos, análogos de aminoácidos, polinucleótidos, análogos de polinucleótidos, nucleótidos y análogos de nucleótidos, el éster metílico del ácido 4-hidroxibenzoico se describe como una sustancia que se une a la proteína MNK2 humana.

La primera prueba del papel de las MNK en la inflamación fue proporcionada por estudios que demostraron la activación de MNK1 por estímulos proinflamatorios. Las citoquinas TNF α e IL-1 β desencadenan la activación de MNK1 *in vitro* (Fukunaga y Hunter, EMBO J 16 (8): 1921-1933, 1997) e inducen la fosforilación del sustrato específico de MNK eIF4E *in vivo* (Ueda y col., Mol Cell Biol 24 (15): 6539-6549, 2004). Además, la administración de lipopolisacárido (LPS), un potente estimulante de la respuesta inflamatoria, induce la activación de MNK1 y MNK2 en ratones, conjunta con una fosforilación de su sustrato eIF4E (Ueda y col., Mol Cell Biol 24 (15): 6539-6549, 2004).

Además, se ha demostrado que MNK1 participa en la regulación de la producción de citoquinas proinflamatorias.

MNK1 potencia la expresión de la quimiocina RANTES (Nikolcheva y col., J Clin Invest 110, 119-126, 2002). RANTES es un potente quimio-tractante de monocitos, eosinófilos, basófilos y linfocitos citolíticos naturales. Activa e induce la proliferación de los linfocitos T, media la desgranulación de los basófilos e induce el estallido respiratorio en los eosinófilos (Conti y DiGioacchino, Allergy Asthma Proc 22 (3): 133-7, 2001).

5 El documento WO 2005/003785 y Buxade y col., Immunity 23: 177-189, agosto de 2005, desvelan ambos un enlace entre las MNK y el control de la biosíntesis de TNF α . El mecanismo propuesto está mediado por un elemento regulador rico en AU (ARE) en el ARNm de TNF α . Buxade y col., demuestran que las proteínas que controlan y que se unen a la función ARE son fosforiladas por MNK1 y MNK2. Específicamente, se ha sugerido la fosforilación mediada por MNK de la proteína de unión a ARE hnRNP A1 para potenciar la traducción del ARNm de TNF α .

10 TNF α no es la única citoquina regulada por una ARE. Las ARE funcionales también se encuentran en las transcripciones de varias interleuquinas, interferones y quimiocinas (Khabar, J Interf Cytokine Res 25: 1-10, 2005). Por tanto, la fosforilación mediada por MNK de las proteínas de unión a ARE tiene el potencial de controlar la biosíntesis de citoquinas además de la de TNF α .

15 Las pruebas actuales demuestran las MNK como objetivos de aguas abajo de señalización inflamatoria, así como las mediadoras de la respuesta inflamatoria. Su participación en la producción de TNF α , RANTES y citoquinas potencialmente adicionales sugiere la inhibición de las MNK como estrategia para la intervención terapéutica antiinflamatoria.

MNK1 y MNK2 (incluidas todas las formas de empalme) fosforilan el factor de traducción eIF4E en Serine 209. Los ratones nuligénicos MNK1/2 carecen completamente de fosforilación en Serine 209, lo que indica que las MNK quinasa son las únicas quinasa que pueden fosforilar este sitio *in vivo* (Ueda y col., Mol Cell Biol. 2004; 24 (15): 6539-49). eIF4E está sobreexpresado en un amplio intervalo de malignidades humanas, y la alta expresión de eIF4E se asocia con frecuencia a una enfermedad más agresiva y un mal pronóstico. Además, eIF4E puede actuar como un oncogén cuando se determina en ensayos convencionales para la actividad oncogénica (p. ej., Ruggero y col., Nat Med. mayo de 2004; 10(5): 484-6). eIF4E ejerce su actividad oncogénica estimulando la traducción de oncogenes tales como c-myc y cyclinD1 (Culjkovic y col., J Cell Biol. 2006; 175 (3): 415-26), aumentando la expresión de factores pro-supervivencia tales como MCP-1 (Wendel y col., Genes Dev. 2007; 21 (24): 3232-7) y regulando positivamente las vías de resistencia a fármacos (Wendel y col., Nature 2004; 428 (6980): 332-7; Graff y col., Cancer Res. 2008; 68 (3): 631-4; De Benedetti y Graff, Oncogene 2004; 23 (18): 3189-99; Barnhart y Simon, J Clin Invest. 2007; 117 (9): 2385-8). La supresión de la expresión de eIF4E por oligonucleótidos antisentido se ha mostrado prometedora en experimentos preclínicos con células tumorales humanas (Graff y col., J Clin Invest. 2007; 117 (9): 2638-48). Se ha demostrado que la fosforilación en Ser209 es estrictamente necesaria para la actividad oncogénica de eIF4E *in vitro* e *in vivo* (Topisirovic y col., Cancer Res. 2004; 64 (23): 8639-42; Wendel y col., Genes Dev. 2007; 21 (24): 3232-7). Así, se espera que la inhibición de MNK1 y MNK2 tenga efectos beneficiosos en malignidades humanas.

35 Se han descrito inhibidores de MNK (denominados CGP57380 y CGP052088) (cf. Mol. Cell. Biol. 21, 5500, 2001; Mol Cell Biol Res Comm 3, 205, 2000; Genomics 69, 63, 2000). CGP052088 es un derivado de la estaurosporina que tiene una IC₅₀ de 70 nM para la inhibición de la actividad *in vitro* quinasa de MNK1. CGP57380 es un inhibidor no citotóxico selectivo de bajo peso molecular de MNK2 (MNK2a o MNK2b) o de MNK1: La adición de CGP57380 a células de cultivo celular, transfectadas con MNK2 (MNK2a o MNK2b) o MNK1 mostró una fuerte reducción de eIF4E fosforilado.

El documento WO 2007/147874 describe derivados de piridina y pirazina como inhibidores de la MNK quinasa. El documento WO 2007/104053 describe 8-heteroarilpurinas como inhibidores de la MNK2. El documento WO 2006/066937 desvela compuestos de pirazolopirimidina, y el documento WO 2006/136402 desvela determinados compuestos de tienopirimidina, ambos útiles como inhibidores de MNK.

45 El documento DE 10 2007 024 470 y el documento WO 2008/141843 desvelan derivados de quinolina y/o quinazolina sustituida con sulfoximina que se reivindica que actúan como inhibidores de la quinasa receptora de la secuencia amplificada de hepatoma productor de eritropoyetina.

Objetivo de la presente invención

50 El objetivo de la presente invención es proporcionar nuevos compuestos, en particular nuevos derivados de quinazolina sustituida con sulfoximina, que son inhibidores de MNK1 y/o MNK2.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar nuevos compuestos, en particular nuevos derivados de quinazolina sustituida con sulfoximina, que son inhibidores potentes y selectivos de MNK1 y/o MNK2.

Un objetivo adicional de la presente invención es proporcionar nuevos compuestos, en particular nuevos derivados de quinazolina sustituida con sulfoximina, que tienen un efecto inhibidor sobre la actividad quinasa de MNK1 (MNK1a o MNK1b) y/o MNK2 (MNK2a o MNK2b) y/o variantes de las mismas *in vitro* y/o *in vivo* y poseen propiedades farmacológicas y farmacocinéticas adecuadas para usarlos como medicamentos.

Un objetivo adicional de la presente invención es proporcionar inhibidores de MNK1 y/o MNK2 eficaces, en particular en el tratamiento de trastornos metabólicos, por ejemplo las enfermedades metabólicas, las enfermedades inflamatorias, el cáncer, las enfermedades neurodegenerativas y sus complicaciones y trastornos consecutivos.

5 Todavía otro objetivo adicional de la presente invención es proporcionar inhibidores de MNK1 y/o MNK2 eficaces, en particular en el tratamiento de trastornos metabólicos, por ejemplo la diabetes, la dislipidemia y/o la obesidad y sus complicaciones y trastornos consecutivos.

Un objetivo adicional de la presente invención es proporcionar los compuestos para su uso en los procedimientos de tratamiento de una enfermedad o una afección mediada por la inhibición de la actividad quinasa de MNK1 (MNK1a o MNK1b) y/o MNK2 (MNK2a o MNK2b) y/o variantes de las mismas en un paciente.

10 Un objetivo adicional de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprenda al menos un compuesto de acuerdo con la invención.

Un objetivo adicional de la presente invención es proporcionar una combinación de al menos un compuesto de acuerdo con la invención con uno o más agentes terapéuticos adicionales.

15 Un objetivo adicional de la presente invención es proporcionar procedimientos para la síntesis de nuevos compuestos, en particular derivados de quinazolina sustituida con sulfoximina.

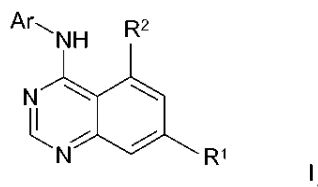
Un objetivo adicional de la presente invención es proporcionar compuestos de partida y/o intermedios adecuados en procedimientos para la síntesis de nuevos compuestos.

Los objetivos adicionales de la presente invención resultarán evidentes para el experto en la técnica mediante la descripción anterior y siguiente en este documento y mediante los ejemplos.

20 **Objeto de la invención**

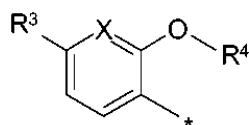
Se ha encontrado que los compuestos de acuerdo con la invención descritos con más detalle en lo sucesivo en este documento tienen propiedades sorprendentes y particularmente ventajosas, en particular como inhibidores de MNK1 y/o MNK2.

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general I:



en la que

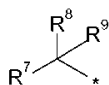
Ar se selecciona entre el grupo Ar-G1 que consiste en:



en el que X es CH o N;

30 R³ es H, halógeno, CN o -C(=O)-NH₂; y

R⁴ se selecciona entre el grupo R⁴-G1 que consiste en:



35 en la que R⁷ se selecciona entre un grupo que consiste en H, CN, alquilo C₁₋₆, -O-(alquilo C₁₋₃), alquínilo C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo, -(alquilo C₁₋₃)-heterociclilo, -(alquilo C₁₋₃)-O-heterociclilo, arilo, -(alquilo C₁₋₃)-arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, -(alquilo C₁₋₃)-heteroarilo, -COOH, -(C=O)-O-(alquilo C₁₋₆), -(C=O)-N=S(=O)(alquilo C₁₋₃)₂ y -(C=O)-NR^{N1}R^{N2};

en el que R^{N1} es H o alquilo C₁₋₃; y

R^{N2} se selecciona entre un grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₅, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo, - (alquil C₁₋₃)-heterociclilo, -(alquil C₁₋₃)-arilo y -SO₂-(alquilo C₁₋₃);

o R^{N1} y R^{N2} junto con el átomo de N al que están unidos forman un azetidino, pirrolidino, piperidino, 4-oxo-piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino, 1-oxo-tiomorfolino, 1,1-dioxo-tiomorfolino o un anillo 1-óxido de 1-imino-1,4-tiazinano, que puede estar sustituido con un OH, alquilo C₁₋₃ u -O-alquilo C₁₋₃; y

en el que, en la definición de R⁴, cada heterociclilo se selecciona entre un grupo que consiste en sistemas de anillos monocíclicos saturados de 4, 5 o 6 miembros que contienen 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente unos de los otros entre el grupo que consiste en O, S, N y NH, en el que un grupo -CH₂- puede estar reemplazado por un grupo -C(=O)- y en el que cada grupo heterociclilo está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₃;

en el que, en la definición de R⁴, cada arilo es fenilo o naftilo;

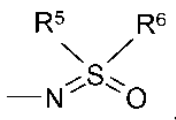
en el que, en la definición de R⁴, cada heteroarilo se selecciona entre un grupo que consiste en sistemas de anillos monocíclicos de 5 o 6 miembros que contienen 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente los unos de los otros entre el grupo que consiste en O, S, N y NH, y está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₃;

en el que, en la definición de R⁴, cada alquilo está opcionalmente sustituido con 1 o más F o con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en CN, OH, -O-(alquilo C₁₋₃), -O-tetrahidrofuranilo, NH₂, -NH-(C=O)-(alquilo C₁₋₃), -NH-(C=O)-NH-(alquilo C₁₋₃) o -NH-SO₂-(alquilo C₁₋₃); y

en el que, en la definición de R⁴, cada cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 o más F o un CN, OH, CF₃, -O-(alquilo C₁₋₃) u =O; y

R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente los unos de los otros entre el grupo que consiste en: H y alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1-3 F o un OH o NH₂;

R¹ se selecciona entre el grupo R¹-G1 que consiste en:



en el que R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en:

a) alquilo C₁₋₅, que está opcionalmente sustituido con -O-(alquilo C₁₋₃), -O-cicloalquilo C₃₋₇, -O-heterociclilo, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo o fenilo, en el que cada grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más F; y

b) alqueno C₂₋₃, alquinilo C₂₋₃, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo, heteroarilo y arilo; y

R⁶ es alquilo C₁₋₃ que está opcionalmente sustituido con uno o más F,

o en el que R⁵ y R⁶, junto con el átomo de azufre al que están unidos, forman un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros, que además del átomo de azufre, puede contener un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en O, S y NR^N,

en el que R^N es H, alquilo C₁₋₃, -C(=O)-(alquilo C₁₋₃), -C(=O)-O-(alquilo C₁₋₄), -C(=O)-(alquil C₁₋₃)-O-(alquilo C₁₋₄), -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(alquilo C₁₋₃), -C(=O)-N(alquilo C₁₋₃)₂ o -SO₂(alquilo C₁₋₄);

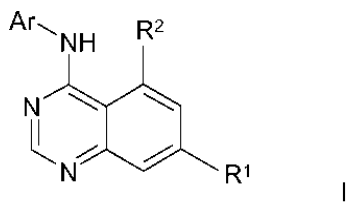
y en el que R⁵, R⁶ y los heterociclos formados por R⁵ y R⁶, junto con el átomo de azufre al que están unidos, puede estar cada uno independientemente sustituido con halógeno, CN, OH, NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -NH-C(=O)-(alquilo C₁₋₄), -NH-C(=O)-O-(alquilo C₁₋₄), -NH-C(=O)-NH₂, -NH-C(=O)-NH-(alquilo C₁₋₄), -NH-C(=O)-N(alquilo C₁₋₄)₂, -N(alquil C₁₋₄)-C(=O)-(alquilo C₁₋₄), -N(alquil C₁₋₄)-C(=O)-O-(alquilo C₁₋₄), -N(alquil C₁₋₄)-C(=O)-NH₂, -N(alquil C₁₋₄)-C(=O)-NH-(alquilo C₁₋₄), -N(alquil C₁₋₄)-C(=O)-N(alquilo C₁₋₄)₂, -O-(alquilo C₁₋₄), alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo, heteroarilo, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(alquilo C₁₋₄), -C(=O)-N(alquilo C₁₋₄)₂, -COOH, -C(=O)-O-(alquilo C₁₋₄), -(alquil C₁₋₄)-NH-C(=O)-(alquilo C₁₋₄); -SO-(alquilo C₁₋₄) o -SO₂-(alquilo C₁₋₄); y

R² se selecciona entre el grupo R²-G1 que consiste en halógeno, CN, OH, NH₂, alquilo C₁₋₃, alqueno C₂₋₃, alquinilo C₂₋₃, cicloalquilo C₃₋₅, -O-(alquilo C₁₋₃), -O-ciclopropilo y -S-alquilo C₁₋₃, en el que cada grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más F; y

en el que, si no se especifica lo contrario, cada grupo alquilo en las definiciones anteriores es lineal o ramificado y puede estar sustituido con uno a tres F;

incluyendo cualquiera de los tautómeros y estereoisómeros de los mismos,
o a una sal de los mismos
o un solvato o hidrato de los mismos.

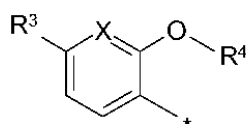
De acuerdo con una realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula



5

en la que

Ar se selecciona entre un grupo que consiste en:

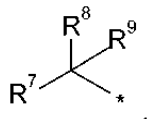


en el que X es CH o N;

10

R³ es H, halógeno, CN o -C(=O)-NH₂; y

R⁴ se selecciona entre un grupo que consiste en:



15

en la que R⁷ se selecciona entre un grupo que consiste en H, CN, alquilo C₁₋₆, -O-(alquilo C₁₋₃), alquinilo C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo, -(alquil C₁₋₃)-heterociclilo, -(alquil C₁₋₃)-O-heterociclilo, arilo, -(alquil C₁₋₃)-arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, -(alquil C₁₋₃)-heteroarilo, -COOH, -(C=O)-O-(alquilo C₁₋₆), -(C=O)-N=S(=O)(alquil C₁₋₃)₂ y -(C=O)-NR^{N1}R^{N2},

en el que R^{N1} es H o alquilo C₁₋₃; y

20

R^{N2} se selecciona entre un grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₅, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo, -(alquil C₁₋₃)-heterociclilo, -(alquil C₁₋₃)-arilo y -SO₂-(alquilo C₁₋₃);

o R^{N1} y R^{N2} junto con el átomo de N al que están unidos forman un azetidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo, 4-oxo-piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-tiomorfolinilo o un anillo de 1-óxido de 1-imino-1,4-tiazinano, que puede estar sustituido con un OH, alquilo C₁₋₃ o -O-alquilo C₁₋₃; y

25

en el que, en R⁴, cada heterociclilo se selecciona entre un grupo que consiste en sistemas de anillos monocíclicos saturados de 4, 5 o 6 miembros que contienen 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente unos de los otros entre el grupo que consiste en O, S, N y NH, en el que un grupo -CH₂- puede estar reemplazado por un grupo -C(=O)- y en el que cada grupo heterociclilo está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₃;

en el que, en R⁴, cada arilo es fenilo o naftilo;

30

en el que, en R⁴, cada heteroarilo se selecciona entre un grupo que consiste en sistemas de anillos heteroaromáticos monocíclicos de 5 o 6 miembros que contienen 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente los unos de los otros entre el grupo que consiste en O, S, N y NH, y está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₃;

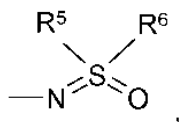
35

en el que, en R⁴, cada alquilo está opcionalmente sustituido con 1 o más F o con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en CN, OH, -O-(alquilo C₁₋₃), -O-tetrahidrofuranoílo, NH₂, -NH-(C=O)-(alquilo C₁₋₃), -NH-(C=O)-NH-(alquilo C₁₋₃) o -NH-SO₂-(alquilo C₁₋₃); y

en el que, en R⁴, cada cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 o más F o un CN, OH, CF₃, -O-(alquilo C₁₋₃) u =O; y

R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente los unos de los otros entre el grupo que consiste en: H y alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1-3 F o un OH o NH₂;

5 R¹ se selecciona entre un grupo que consiste en:



en el que R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en:

10 a) alquilo C₁₋₃, que está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en -O-(alquilo C₁₋₃), -O-cicloalquilo C₃₋₇, -O-heterociclilo, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo y fenilo, en el que cada grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más F; y

b) alqueno C₂₋₃, alquino C₂₋₃, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo, heteroarilo y arilo; y

R⁶ es alquilo C₁₋₃ que está opcionalmente sustituido con uno o más F,

15 o en el que R⁵ y R⁶, junto con el átomo de azufre al que están unidos, forman un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 4 a 7 miembros que, además del átomo de azufre, pueden contener un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en O, S y NR^N, en el que R^N es H, alquilo C₁₋₃, -C(=O)-(alquilo C₁₋₃), -C(=O)-O-(alquilo C₁₋₄), -C(=O)-(alquil C₁₋₃)-O-(alquilo C₁₋₄), -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(alquilo C₁₋₃), -C(=O)-N(alquilo C₁₋₃)₂ o -SO₂(alquilo C₁₋₄);

20 y en el que R⁵, R⁶ y los heterociclos formados por R⁵ y R⁶, junto con el átomo de azufre al que están unidos, puede estar cada uno independientemente sustituido con halógeno, CN, OH, NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -NH-C(=O)-(alquilo C₁₋₄), -NH-C(=O)-O-(alquilo C₁₋₄), -NH-C(=O)-NH₂, -NH-C(=O)-NH-(alquilo C₁₋₄), -NH-C(=O)-N(alquilo C₁₋₄)₂, -N(alquil C₁₋₄)-C(=O)-(alquilo C₁₋₄), -N(alquil C₁₋₄)-C(=O)-O-(alquilo C₁₋₄), -N(alquil C₁₋₄)-C(=O)-NH₂, -N(alquil C₁₋₄)-C(=O)-NH-(alquilo C₁₋₄), -N(alquil C₁₋₄)-C(=O)-N(alquilo C₁₋₄)₂, -O-(alquilo C₁₋₄), alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo, heteroarilo, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(alquilo C₁₋₄), -C(=O)-N(alquilo C₁₋₄)₂, -COOH, -C(=O)-O-(alquilo C₁₋₄), -(alquil C₁₋₄)-NH-C(=O)-(alquilo C₁₋₄); -SO-(alquilo C₁₋₄) o -SO₂-(alquilo C₁₋₄); y

R² se selecciona entre un grupo que consiste en halógeno, CN, OH, NH₂, alquilo C₁₋₃, alqueno C₂₋₃, alquino C₂₋₃, cicloalquilo C₃₋₅, -O-(alquilo C₁₋₃), -O-ciclopropilo y -S-alquilo C₁₋₃, en el que cada grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más F; y

30 en el que, si no se especifica lo contrario, cada grupo alquilo en las definiciones anteriores es lineal o ramificado y puede estar sustituido con uno a tres F;

o un estereoisómero o sal de los mismos.

Si no se especifica de otro modo, cualquier resto alquilo mencionado en la presente solicitud puede ser de cadena lineal o ramificado y puede estar sustituido con uno a tres F.

35 En un aspecto más, la presente invención se refiere a procedimientos para preparar un compuesto de fórmula general I y a nuevos compuestos intermedios en estos procedimientos.

Un aspecto adicional de la invención se refiere a una sal de los compuestos de fórmula general I de acuerdo con la presente invención, en particular, a una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

40 En un aspecto más, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica, que comprende uno o más compuestos de fórmula general I o una o más sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de acuerdo con la invención, opcionalmente junto con uno o más vehículos y/o diluyentes inertes.

45 En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un procedimiento de tratamiento de enfermedades o afecciones que están influenciados por la inhibición de la actividad quinasa de MNK1 (MNK1a o MNK1b) y/o MNK2 (MNK2a o MNK2b) y/o variantes de las mismas en un paciente que lo necesita, caracterizado porque se administra al paciente un compuesto de fórmula general I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en un procedimiento de tratamiento de una enfermedad o un trastorno metabólico en un paciente que lo necesita,

caracterizado porque se administra al paciente un compuesto de fórmula general I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula general I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para un procedimiento terapéutico como se ha descrito anteriormente y en lo sucesivo en este documento.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula general I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un procedimiento terapéutico como se ha descrito anteriormente y en lo sucesivo en este documento.

10 En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un procedimiento de tratamiento de una enfermedad o una afección influenciadas por la inhibición de la actividad quinasa de MNK1 (MNK1a o MNK1b) y/o MNK2 (MNK2a o MNK2b) y/o variantes de las mismas en un paciente que incluye la etapa de administrar al paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula general I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales.

15 En un aspecto adicional, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales para el tratamiento de enfermedades o afecciones que están influenciadas por la inhibición de la actividad quinasa de MNK1 (MNK1a o MNK1b) y/o MNK2 (MNK2a o MNK2b) y/o variantes de las mismas.

20 En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula general I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más agentes terapéuticos adicionales, opcionalmente junto con uno o más vehículos y/o diluyentes inertes.

Otros aspectos de la invención resultarán evidentes para un experto en la técnica a partir de la memoria descriptiva y la parte experimental como se ha descrito anteriormente y en lo sucesivo en este documento.

Descripción detallada de la invención

25 Salvo que se indique de otra forma, los grupos, residuos y sustituyentes, particularmente Ar, X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R^{N1} y R^{N2} se definen de la materia anterior y más adelante en el presente documento. Si los residuos, sustituyentes o grupos aparecen varias veces en un compuesto, estos pueden tener el mismo significado o significados diferentes. Algunos significados preferidos de grupos individuales y sustituyentes de los compuestos de acuerdo con la invención se darán en lo sucesivo en el presente documento. Cualquiera y cada una de estas
30 definiciones pueden combinarse con otras.

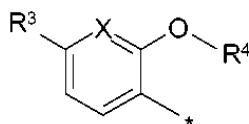
Ar:

Ar-G1:

De acuerdo con una realización, el grupo Ar se selecciona entre el grupo Ar-G1 como se define anteriormente y más adelante en el presente documento.

35 **Ar-G2:**

De acuerdo con otra realización, el grupo Ar se selecciona entre el grupo Ar-G2 que consiste en:



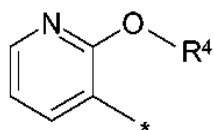
en el que X es CH o N;

R³ es H, F, Cl, Br, CN o -C(=O)-NH₂; y

40 R⁴ es como se define anteriormente o más adelante en el presente documento.

Ar-G3:

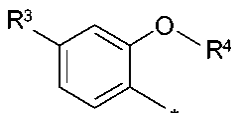
De acuerdo con otra realización, el grupo Ar se selecciona entre el grupo Ar-G3 que consiste en:



en el que R^4 es como se define anteriormente o más adelante en el presente documento.

Ar-G4:

De acuerdo con otra realización, el grupo Ar se selecciona entre el grupo Ar-G4 que consiste en:



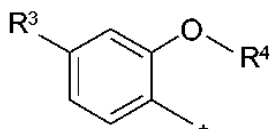
5

en el que R^3 es F, Cl, Br, CN o $-C(=O)-NH_2$; y

R^4 es como se define anteriormente o más adelante en el presente documento.

Ar-G5:

De acuerdo con otra realización, el grupo Ar se selecciona entre el grupo Ar-G5 que consiste en:



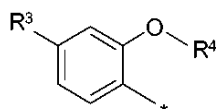
10

en el que R^3 es F, Cl, CN o $-C(=O)-NH_2$; y

R^4 es como se define anteriormente o más adelante en el presente documento.

Ar-G5a:

De acuerdo con otra realización, el grupo Ar se selecciona entre el grupo Ar-G5a que consiste en:



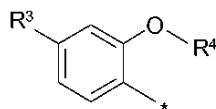
15

en el que R^3 es F, CN o $-C(=O)-NH_2$; y

R^4 es como se define anteriormente o más adelante en el presente documento.

Ar-G6:

De acuerdo con otra realización, el grupo Ar se selecciona entre el grupo Ar-G6 que consiste en:



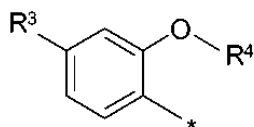
20

en el que R^3 es F o Cl; y

R^4 es como se define anteriormente o más adelante en el presente documento.

Ar-G6a:

De acuerdo con otra realización, el grupo Ar se selecciona entre el grupo Ar-G6a que consiste en:

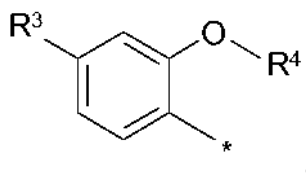


en el que R³ es F; y

R⁴ es como se define anteriormente o más adelante en el presente documento.

Ar-G6b:

- 5 De acuerdo con otra realización, el grupo Ar se selecciona entre el grupo Ar-G6b que consiste en:



en el que R³ es Cl; y

R⁴ es como se define anteriormente o más adelante en el presente documento.

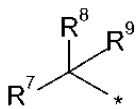
R⁴:

- 10 **R⁴-G1:**

De acuerdo con una realización, el grupo R⁴ se selecciona entre el grupo R⁴-G1 como se define anteriormente y más adelante en el presente documento.

R⁴-G1a:

De acuerdo con otra realización, el grupo R⁴ se selecciona entre el grupo R⁴-G1a que consiste en:



- 15 en la que R⁷ se selecciona entre un grupo que consiste en H, CN, alquilo C₁₋₆, -O-(alquilo C₁₋₃), alquinilo C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo, -(alquil C₁₋₃)-heterociclilo, -(alquil C₁₋₃)-O-heterociclilo, arilo, -(alquil C₁₋₃)-arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, -(alquil C₁₋₃)-heteroarilo, -COOH, -(C=O)-O-(alquilo C₁₋₆), -(C=O)-N=S(=O)(alquil C₁₋₃)₂ y -(C=O)-NR^{N1}R^{N2};

- 20 en el que R^{N1} es H o alquilo C₁₋₃; y

R^{N2} se selecciona entre un grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₅, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo, -(alquil C₁₋₃)-heterociclilo, -(alquil C₁₋₃)-arilo y -SO₂-(alquilo C₁₋₃);

- 25 o R^{N1} y R^{N2} junto con el átomo de N al que están unidos forman un azetidino, pirrolidino, piperidino, 4-oxo-piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino, 1-oxo-tiomorfolino, 1,1-dioxo-tiomorfolino o un anillo 1-óxido de 1-imino-1,4-tiazinano, que puede estar sustituido con un OH, alquilo C₁₋₃ o -O-alquilo C₁₋₃; y

en el que, en la definición de R⁴, cada heterociclilo se selecciona entre un grupo que consiste en 2-oxo-pirrolidino, 2-oxo-piperidino, 2-oxo-oxazolidino, oxetano, tetrahydrofurano, tetrahidropirano, [1,4]-dioxano y está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₃;

en el que, en la definición de R⁴, cada arilo es fenilo o naftilo;

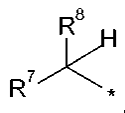
- 30 en el que, en la definición de R⁴, cada heteroarilo se selecciona entre un grupo que consiste en pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo, y está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₃;

- 35 en el que, en la definición de R⁴, cada alquilo está opcionalmente sustituido con 1 o más F o con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en CN, OH, -O-(alquilo C₁₋₃), -O-tetrahydrofurano, NH₂, -NH-(C=O)-(alquilo C₁₋₃), -NH-(C=O)-NH-(alquilo C₁₋₃) o -NH-SO₂-(alquilo C₁₋₃); y

en el que, en la definición de R⁴, cada cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 o más F o un CN, OH, CF₃ -O-(alquilo C₁₋₃) u =O.

R⁴-G2:

De acuerdo con otra realización, el grupo R⁴ se selecciona entre el grupo R⁴-G2 que consiste en:



5 en el que R⁷ se selecciona entre un grupo que consiste en CN; alquilo C₁₋₆; -O-(alquilo C₁₋₃); alquinilo C₂₋₄; cicloalquilo C₃₋₇; heterociclilo; -(alquil C₁₋₃)-heterociclilo; -(alquil C₁₋₃)-O-heterociclilo; arilo; -(alquil C₁₋₃)-arilo; heteroarilo de 5 o 6 miembros; -(alquil C₁₋₃)-heteroarilo; -COOH; -(C=O)-O-(alquilo C₁₋₆); -(C=O)-N=S(=O)(alquil C₁₋₃)₂ y -(C=O)-NR^{N1}R^{N2};

10 en el que R^{N1} es H o alquilo C₁₋₃; y

R^{N2} se selecciona entre un grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₅, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo, -(alquil C₁₋₃)-heterociclilo y -(alquil C₁₋₃)-arilo

15 o R^{N1} y R^{N2} junto con el átomo de N al que están unidos forman un azetidino, pirrolidino, piperidino, 4-oxo-piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino o un anillo 1-oxo-tiomorfolino, que puede estar sustituido con un OH, alquilo C₁₋₃ o -O-alquilo C₁₋₃; y

en el que, en la definición de R⁴, cada heterociclilo se selecciona entre un grupo que consiste en 2-oxo-pirrolidino, 2-oxo-piperidino, 2-oxo-oxazolidino, oxetano, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirano y [1,4]-dioxano y está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₃;

en el que, en la definición de R⁴, cada arilo es fenilo;

20 en el que, en la definición de R⁴, cada heteroarilo se selecciona entre un grupo que consiste en pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, pirimidino, pirazinilo y piridazinilo, y está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₃;

25 en el que, en la definición de R⁴, cada alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 F o con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en CN, OH, -O-(alquilo C₁₋₃), -O-tetrahidrofuranilo, NH₂, -NH-(C=O)-(alquilo C₁₋₃), -NH-(C=O)-NH-(alquilo C₁₋₃) o -NH-SO₂-(alquilo C₁₋₃); y

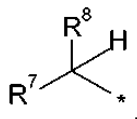
en el que, en la definición de R⁴, cada cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 F o un CN, OH, CF₃ u =O; y

R⁸ se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1-3 F o un OH o NH₂.

30 Preferentemente, R⁸ es H, CH₃, CH₂F, CF₃ o CH₂CH₃.

R⁴-G2a:

De acuerdo con otra realización, el grupo R⁴ se selecciona entre el grupo R⁴-G2a que consiste en:



35 en el que R⁷ se selecciona entre un grupo que consiste en CN, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, -(C=O)-N=S(=O)(alquil C₁₋₃)₂ y -(C=O)-NR^{N1}R^{N2};

en el que R^{N1} es H o alquilo C₁₋₃; y

R^{N2} se selecciona entre un grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₅, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo, -(alquil C₁₋₃)-heterociclilo y -(alquil C₁₋₃)-fenilo;

40 o R^{N1} y R^{N2} junto con el átomo de N al que están unidos forman un azetidino, pirrolidino, piperidino, 4-oxo-piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino o un anillo 1-oxo-tiomorfolino, que puede estar sustituido con un OH, alquilo C₁₋₃ o -O-alquilo C₁₋₃; y

en el que, en la definición de R⁴, cada heterociclilo se selecciona entre un grupo que consiste en 2-oxo-pirrolidinilo, 2-oxo-piperidinilo, 2-oxo-oxazolidinilo,

oxetanilo, tetrahidrofuranoilo, tetrahidropiranoilo y [1,4]-dioxanilo y está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₃;

5 en el que, en la definición de R⁴, cada heteroarilo se selecciona entre un grupo que consiste en pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo, y está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₃;

10 en el que, en la definición de R⁴, cada alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 F o con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en CN, OH, -O-(alquilo C₁₋₃), -O-tetrahidrofuranoilo, NH₂, -NH-(C=O)-(alquilo C₁₋₃), -NH-(C=O)-NH-(alquilo C₁₋₃) o -NH-SO₂-(alquilo C₁₋₃); y

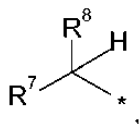
en el que, en la definición de R⁴, cada cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 F o un CN, OH, CF₃ u =O; y

R⁸ se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1-3 F o un OH o NH₂.

15 Preferentemente, R⁸ es H, CH₃, CH₂F, CF₃ o CH₂CH₃.

R⁴-G3:

De acuerdo con otra realización, el grupo R⁴ se selecciona entre el grupo R⁴-G3 que consiste en:



20 en el que R⁷ se selecciona entre un grupo que consiste en CN; alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1-3 F o con un NH₂ o -NH-(C=O)-NH-CH₃; alquinilo C₂₋₃; ciclopropilo opcionalmente sustituido con un CF₃; 2-oxo-pirrolidinilo; 2-oxo-piperidinilo; 2-oxo-oxazolidinilo; tetrahidrofuranoilo; tetrahidropiranoilo; isoxazolilo opcionalmente sustituido con CH₃; piridinilo; -CH₂-imidazolilo opcionalmente sustituido con CH₃; -(C=O)-O-(alquilo C₁₋₃), -(C=O)-N=S(=O)(alquil C₁₋₃)₂ y -(C=O)-NR^{N1}R^{N2};

en el que, R^{N1} es H o CH₃ o CH₂CH₃ y

25 R^{N2} se selecciona entre un grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1-3 F o un CN, OH, -O-CH₃; alquinilo C₂₋₄; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con OH; oxetanilo; tetrahidrofuranoilo; y tetrahidropiranoilo;

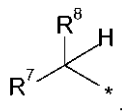
o R^{N1} y R^{N2}, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo de piperidinilo; y en el que, en la definición de R⁴, cada alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 F; y

30 R⁸ se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1-3 F.

Preferentemente, R⁸ es H, CH₃ y CH₂F.

R⁴-G4:

De acuerdo con otra realización, el grupo R⁴ se selecciona entre el grupo R⁴-G4 que consiste en:



35 en el que R⁷ se selecciona entre un grupo que consiste en:

a) heterociclilo seleccionado entre un grupo que consiste en 2-oxo-pirrolidinilo, 2-oxo-piperidinilo, 2-oxo-oxazolidinilo, oxetanilo, tetrahidrofuranoilo, tetrahidropiranoilo y [1,4]-dioxanilo, en el que cada grupo heterociclilo está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₃;

40 b) heteroarilo seleccionado entre un grupo que consiste en pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo, y está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₃;

c) $-(C=O)-N=S(=O)(\text{alquilo } C_{1-3})_2$ y

d) $-(C=O)-NR^{N1}R^{N2}$;

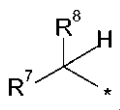
en el que R^{N1} es H o CH_3 o CH_2CH_3 y

- 5 R^{N2} se selecciona entre un grupo que consiste en alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1-3 F o un CN, OH, -O-
 CH_3 ; alquinilo C_{2-4} ;
 cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con OH; oxetaniolo; tetrahydrofuranoilo; y tetrahydropiranilo;
 o R^{N1} y R^{N2} , junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo de piperidinilo; y
 en el que, en la definición de R^4 , cada alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 F; y
 R^8 se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F.

- 10 Preferentemente, R^8 es CH_3 .

R⁴-G4a:

De acuerdo con otra realización, el grupo R^4 se selecciona entre el grupo R^4 -G4a que consiste en:



- 15 en el que R^7 se selecciona entre un grupo que consiste en 2-oxo-pirrolidinilo; 2-oxo-piperidinilo; 2-oxo-oxazolidinilo; tetrahydrofuranoilo; tetrahydropiranilo; isoxazolilo opcionalmente sustituido con CH_3 ; piridinilo; $-CH_2$ -imidazolilo opcionalmente sustituido con CH_3 ; $-(C=O)-N=S(=O)(\text{alquilo } C_{1-3})_2$; y $-(C=O)-NR^{N1}R^{N2}$;

en el que, R^{N1} es H o CH_3 o CH_2CH_3 y

- 20 R^{N2} se selecciona entre un grupo que consiste en alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1-3 F o un CN, OH, -O-
 CH_3 ; alquinilo C_{2-4} ; cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con OH; oxetaniolo; tetrahydrofuranoilo; y tetrahydropiranilo;

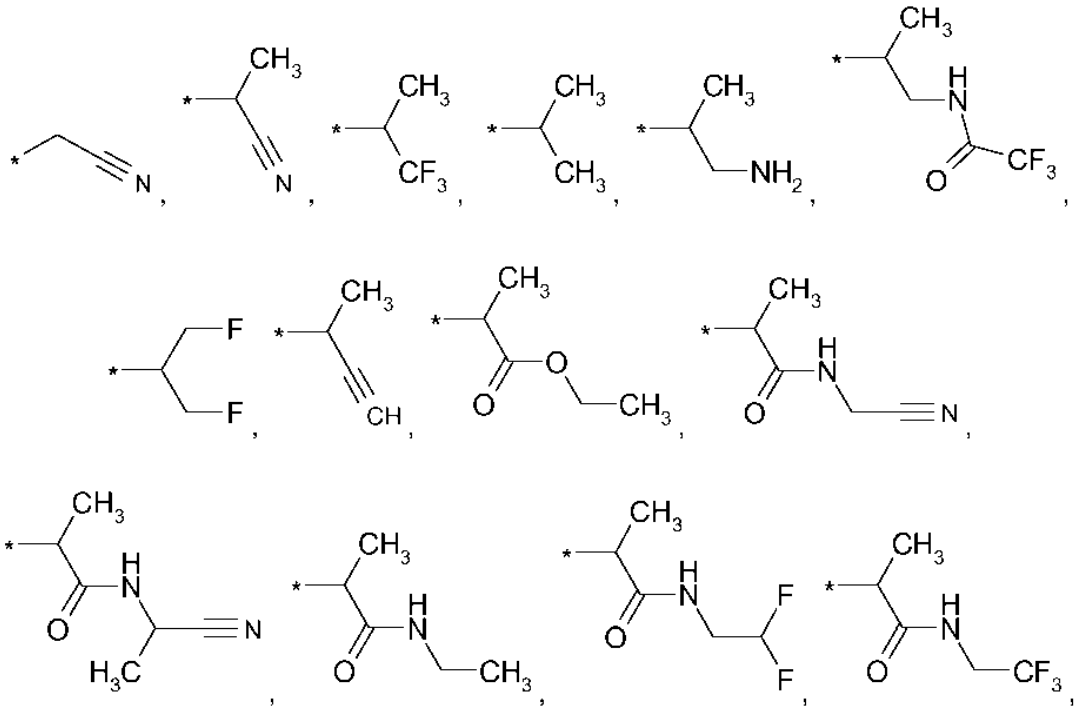
o R^{N1} y R^{N2} , junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo de piperidinilo; y en el que, en la definición de R^4 , cada alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 F; y

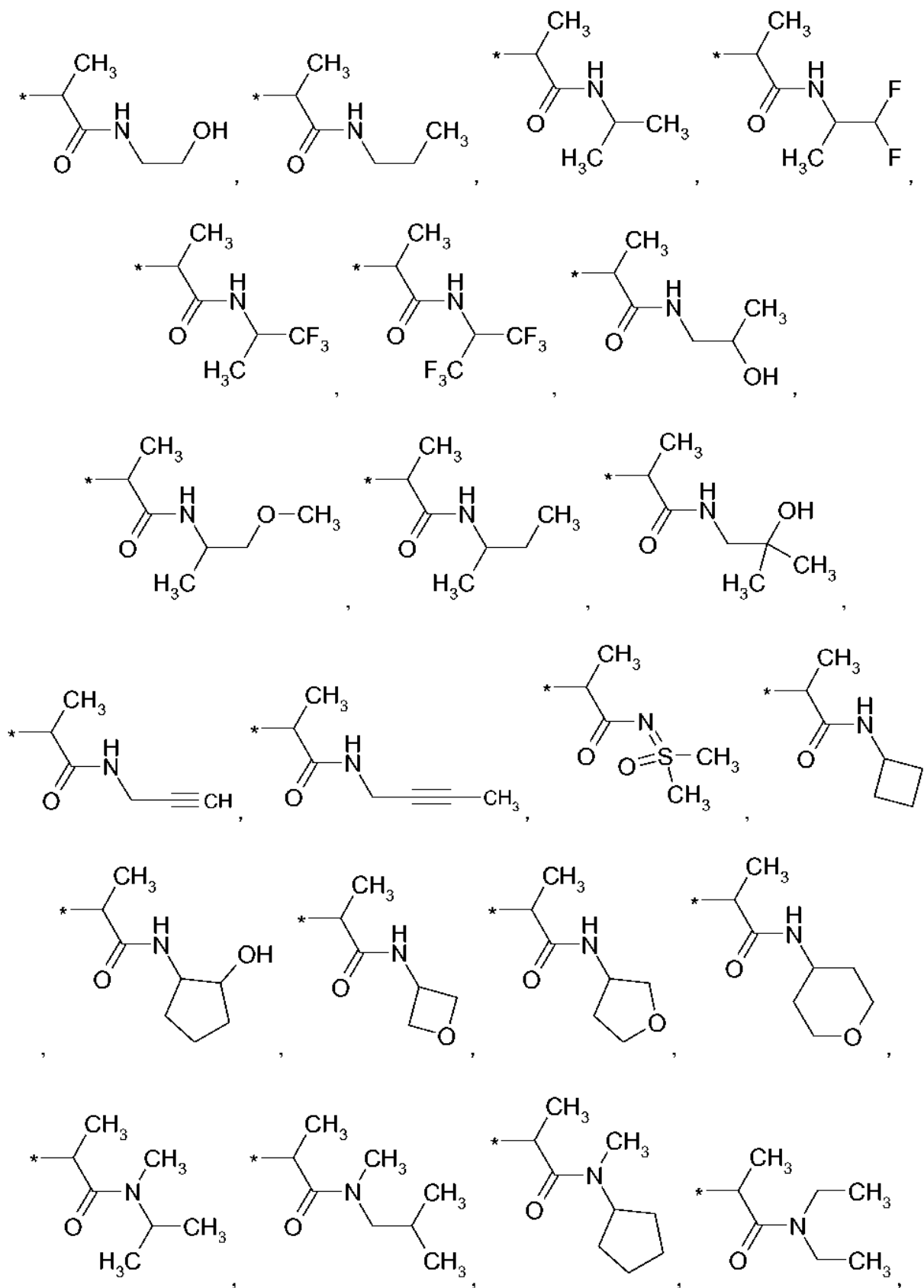
R^8 se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F.

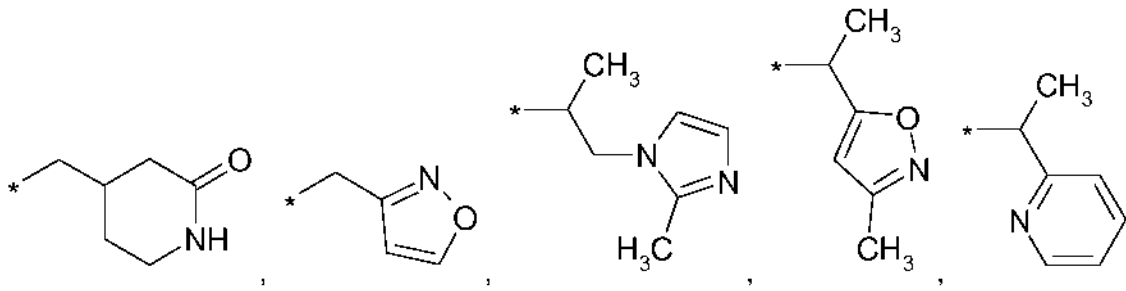
Preferentemente, R^8 es CH_3 .

- 25 **R⁴-G5:**

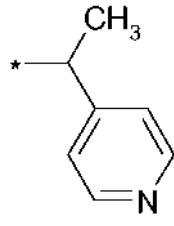
De acuerdo con otra realización, el grupo R^4 se selecciona entre el grupo R^4 -G5 que consiste en:





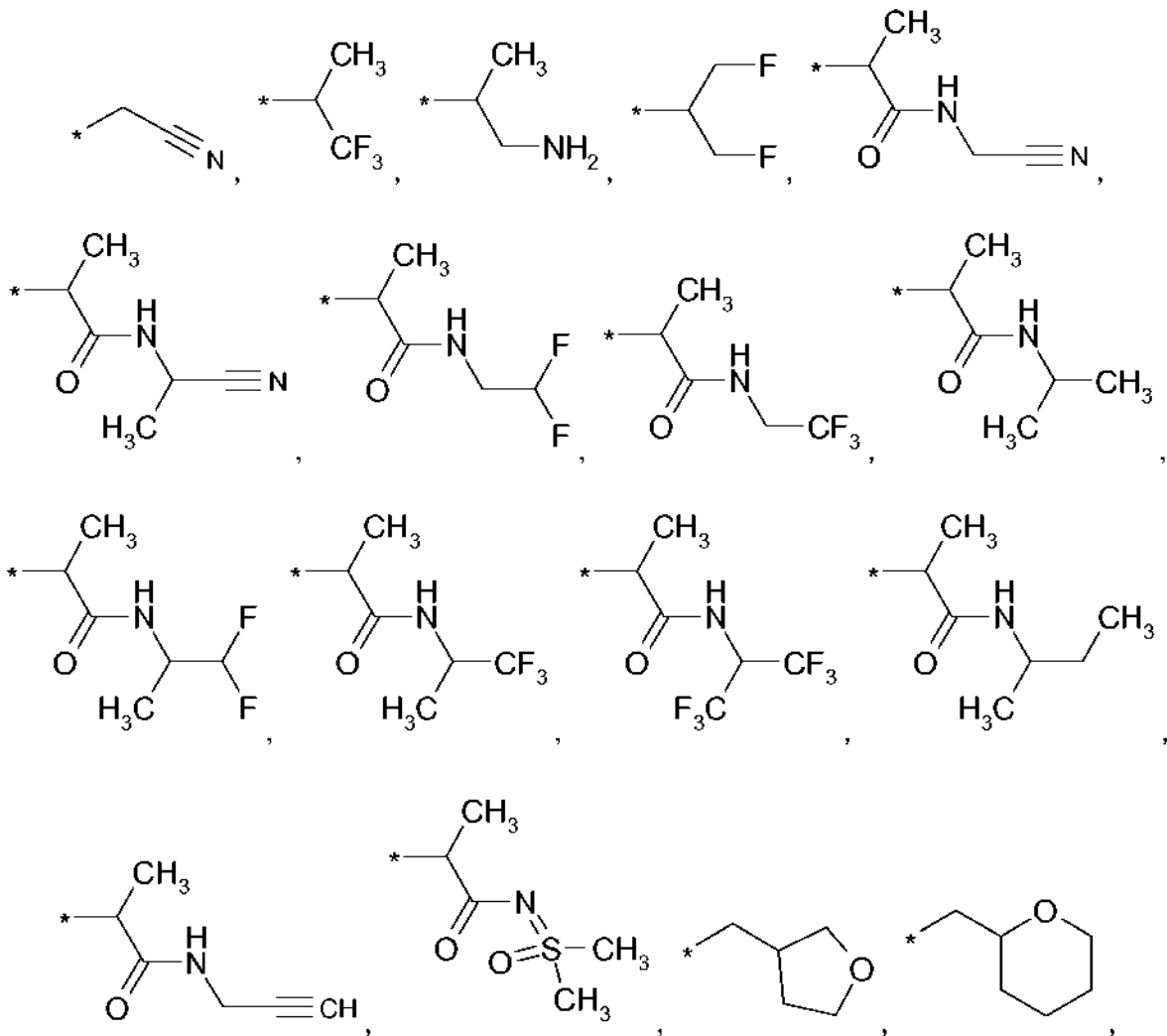


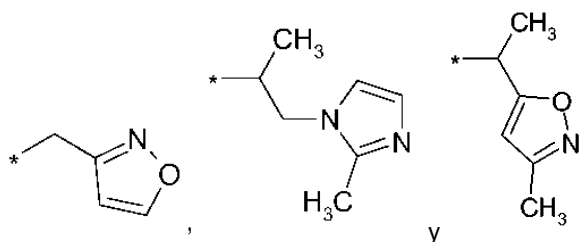
y



R⁴-G6:

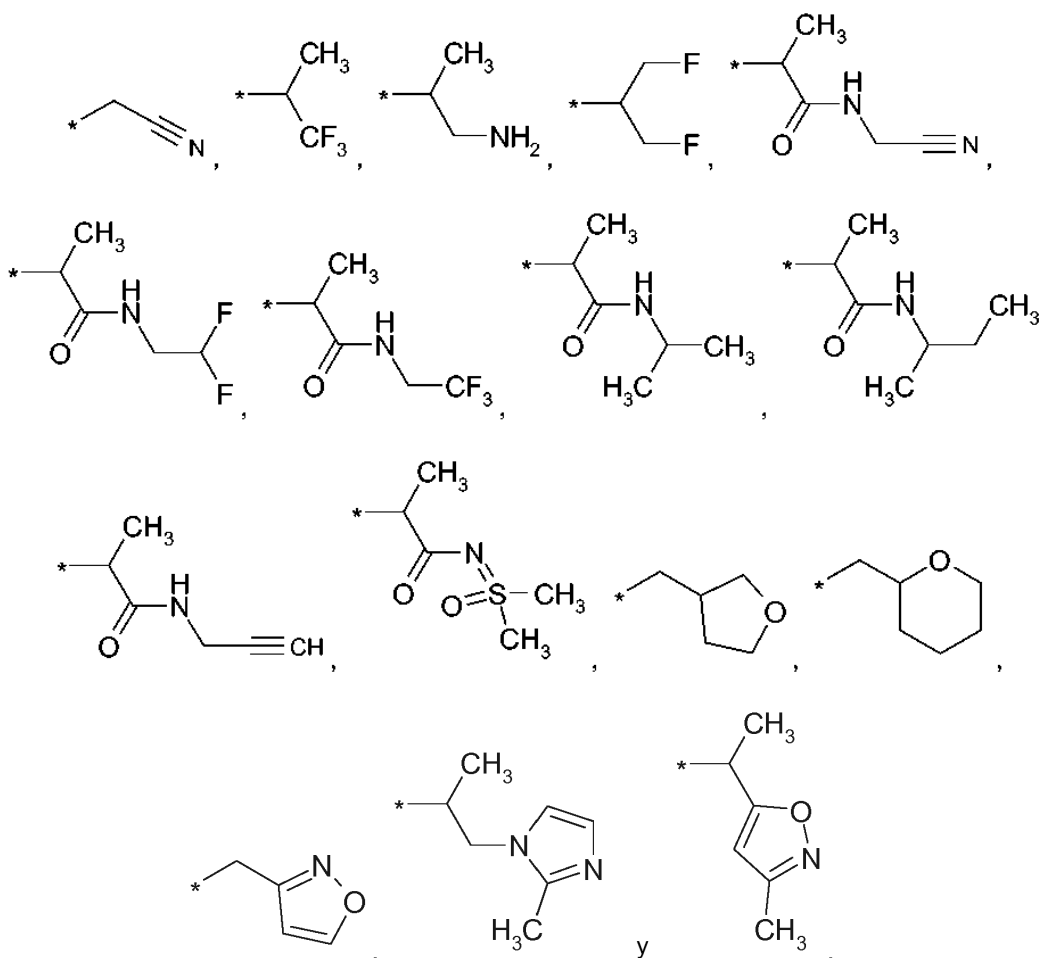
5 De acuerdo con otra realización, el grupo R⁴ se selecciona entre el grupo R⁴-G6 que consiste en:





R⁴-G6a:

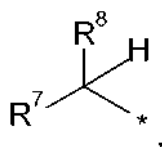
De acuerdo con otra realización, el grupo R⁴ se selecciona entre el grupo R⁴-G6a que consiste en:



5

R⁴-G7-I:

De acuerdo con otra realización, el grupo R⁴ se selecciona entre el grupo R⁴-G7-I que consiste en:



10 en el que R⁷ se selecciona entre un grupo que consiste en alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₇; y heterociclilo; -(alquilo C₁₋₃)-heterociclilo; -(alquilo C₁₋₃)-O-heterociclilo; -(alquilo C₁₋₃)-arilo; -(alquilo C₁₋₃)-heteroarilo;

en el que cada heterociclilo se selecciona entre un grupo que consiste en 2-oxo-pirrolidinilo, 2-oxo-piperidinilo, 2-oxo-oxazolidinilo, oxetanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydropirranilo y [1,4]-dioxanilo y está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₃;

en el que cada arilo es fenilo;

en el que cada heteroarilo se selecciona entre un grupo que consiste en pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo, y está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₃;

- 5 en el que cada alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 F o con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en CN, OH, -O-(alquilo C₁₋₃), -O-tetrahidrofuranoilo, NH₂, -NH-(C=O)-(alquilo C₁₋₃), -NH-(C=O)-NH-(alquilo C₁₋₃) o -NH-SO₂-(alquilo C₁₋₃); y

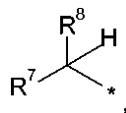
en el que cada cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 F o un CN, OH, CF₃ u =O; y

R⁸ se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1-3 F o un OH o NH₂.

- 10 Preferentemente, R⁸ es H, CH₃, CH₂F, CF₃ o CH₂CH₃.

R⁴-G7-Ia:

De acuerdo con otra realización, el grupo R⁴ se selecciona entre el grupo R⁴-G7-Ia que consiste en:



en el que R⁷ se selecciona entre un grupo que consiste en alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₇; y heterociclilo;

- 15 en el que cada heterociclilo se selecciona entre un grupo que consiste en 2-oxo-pirrolidinilo, 2-oxo-piperidinilo, 2-oxo-oxazolidinilo, oxetanilo, tetrahidrofuranoilo, tetrahidropiranoilo y [1,4]-dioxanilo y está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₃;

- 20 en el que cada alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 F o con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en CN, OH, -O-(alquilo C₁₋₃), -O-tetrahidrofuranoilo, NH₂, -NH-(C=O)-(alquilo C₁₋₃), -NH-(C=O)-NH-(alquilo C₁₋₃) o -NH-SO₂-(alquilo C₁₋₃); y

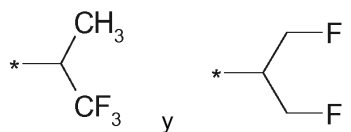
en el que cada cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 F o un CN, OH, CF₃ u =O; y

R⁸ se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1-3 F o un OH o NH₂.

Preferentemente, R⁸ es H, CH₃, CH₂F, CF₃ o CH₂CH₃.

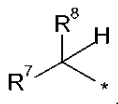
R⁴-G7-Ib:

- 25 De acuerdo con otra realización, el grupo R⁴ se selecciona entre el grupo R⁴-G7-Ib que consiste en:



R⁴-G7-II:

De acuerdo con otra realización, el grupo R⁴ se selecciona entre el grupo R⁴-G7-II que consiste en:



- 30 en el que R⁷ se selecciona entre un grupo que consiste en fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros;

en el que dicho heteroarilo se selecciona entre un grupo que consiste en pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo, y está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₃; y

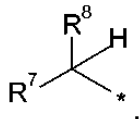
en el que cada alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 F; y

- 35 R⁸ se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1-3 F o un OH o NH₂.

Preferentemente, R⁸ es H, CH₃, CH₂F, CF₃ o CH₂CH₃.

R⁴-G7-IIa:

De acuerdo con otra realización, el grupo R⁴ se selecciona entre el grupo R⁴-G7-IIa que consiste en:



5 en el que R⁷ es heteroarilo de 5 o 6 miembros;

en el que dicho heteroarilo se selecciona entre un grupo que consiste en isoxazolilo y piridinilo, y está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₃; y

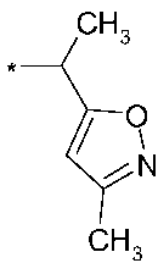
en el que dicho sustituyente de alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 F; y

R⁸ se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1-3 F o un OH o NH₂.

10 Preferentemente, R⁸ es H, CH₃, CH₂F, CF₃ o CH₂CH₃.

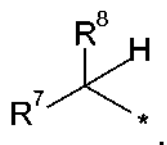
R⁴-G7-IIb:

De acuerdo con otra realización, el grupo R⁴ se selecciona entre el grupo R⁴-G7-IIb que consiste en:



R⁴-G7-III:

15 De acuerdo con otra realización, el grupo R⁴ se selecciona entre el grupo R⁴-G7-III que consiste en:



en el que R⁷ se selecciona entre un grupo que consiste en CN; -(C=O)-N=S(=O)(alquilo C₁₋₃)₂ y -(C=O)-NR^{N1}R^{N2};

en el que R^{N1} es H o alquilo C₁₋₃; y

20 R^{N2} se selecciona entre un grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₅, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo, -(alquil C₁₋₃)-heterociclilo y -(alquil C₁₋₃)-arilo;

o R^{N1} y R^{N2} junto con el átomo de N al que están unidos forman un azetidino, pirrolidino, piperidino, 4-oxo-piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino o un anillo 1-oxo-tiomorfolino, que puede estar sustituido con un OH, alquilo C₁₋₃ o -O-alquilo C₁₋₃; y

25 en el que, en la definición de R⁴, cada heterociclilo se selecciona entre un grupo que consiste en 2-oxo-pirrolidino, 2-oxo-piperidino, 2-oxo-oxazolidino, oxetano, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirano y [1,4]-dioxano y está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₃;

en el que, en la definición de R⁴, cada arilo es fenilo;

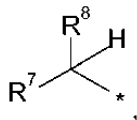
30 en el que, en la definición de R⁴, cada alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 F o con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en CN, OH, -O-(alquilo C₁₋₃), -O-tetrahidrofuranilo, NH₂, -NH-(C=O)-(alquilo C₁₋₃), -NH-(C=O)-NH-(alquilo C₁₋₃) o -NH-SO₂-(alquilo C₁₋₃); y

en el que, en la definición de R⁴, cada cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 F o un CN, OH, CF₃ u =O; y

R⁸ se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1-3 F o un OH o NH₂.
 Preferentemente, R⁸ es H, CH₃, CH₂F, CF₃ o CH₂CH₃.

R⁴-G7-IIIa:

De acuerdo con otra realización, el grupo R⁴ se selecciona entre el grupo R⁴-G7-IIIa que consiste en:



5 en el que R⁷ se selecciona entre un grupo que consiste en CN; -(C=O)-N=S(=O)(alquilo C₁₋₂)₂ y -(C=O)-NR^{N1}R^{N2}; en el que R^{N1} es H o CH₃; y

R^{N2} se selecciona entre un grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₅, cicloalquilo C₃₋₇ y heterociclilo;

10 o R^{N1} y R^{N2} junto con el átomo de N al que están unidos forman un azetidino, pirrolidino, piperidino, 4-oxo-piperidino o un anillo piperazino, que puede estar sustituido con un OH, alquilo C₁₋₃ o -O-alquilo C₁₋₃; y

en el que, en la definición de R⁴, cada heterociclilo se selecciona entre un grupo que consiste en 2-oxo-pirrolidino, 2-oxo-piperidino, 2-oxo-oxazolidino, oxetano, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirano y [1,4]-dioxano y está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₃;

15 en el que, en la definición de R⁴, cada alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 F o con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en CN, OH, -O-(alquilo C₁₋₃); y

en el que, en la definición de R⁴, cada cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 F o un OH; y

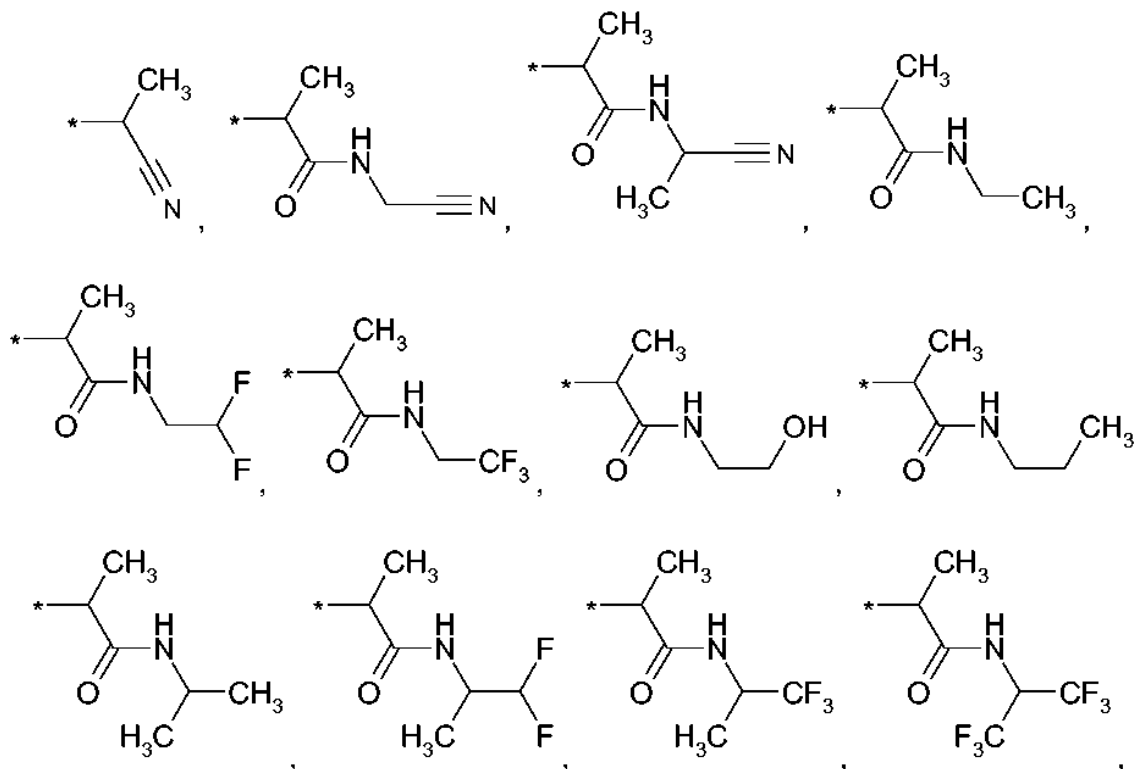
R⁸ se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1-3 F o un OH o NH₂.

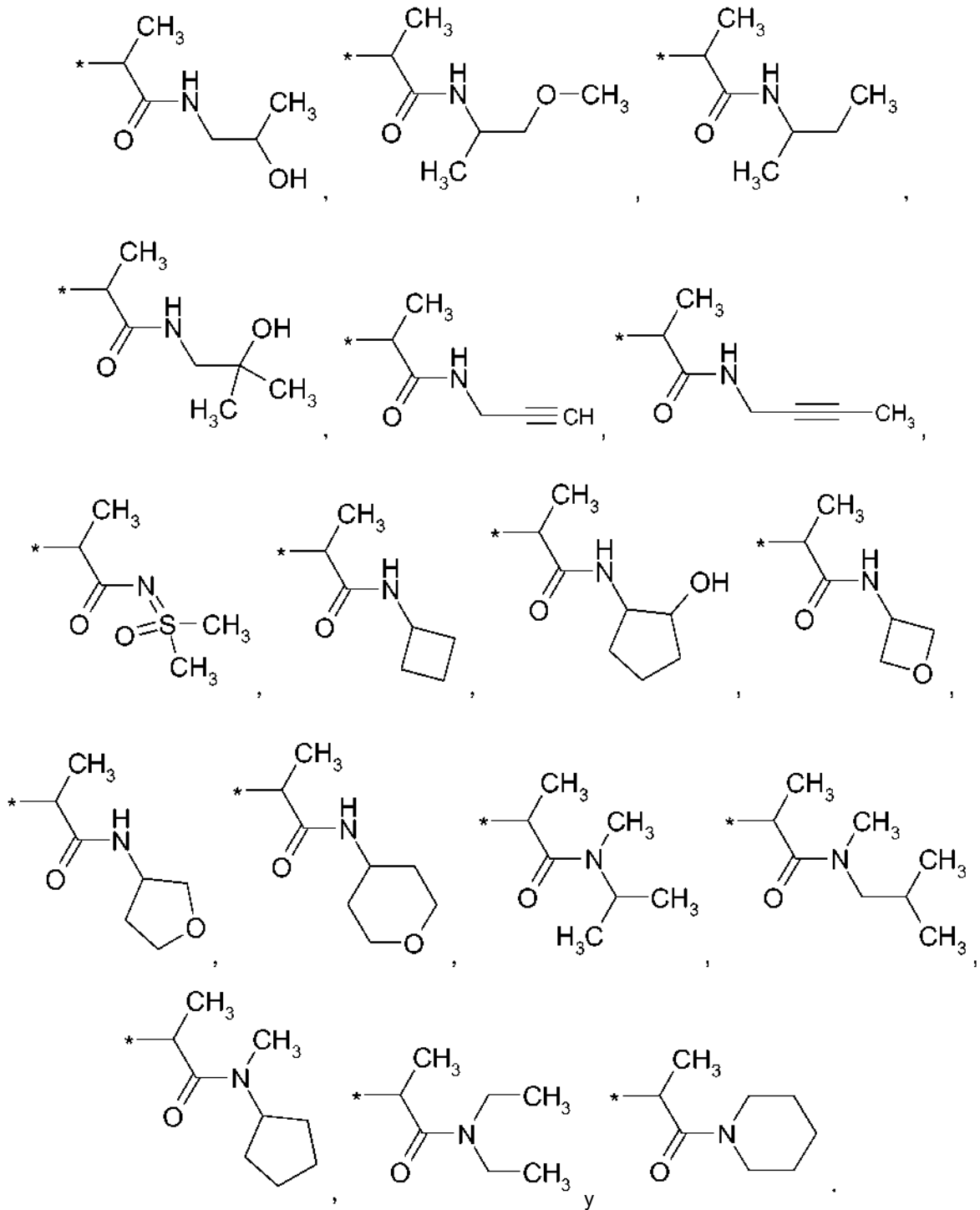
Preferentemente, R⁸ es H, CH₃, CH₂F, CF₃ o CH₂CH₃.

Preferentemente, R^{N1} es H.

20 **R⁴-G7-IIIb:**

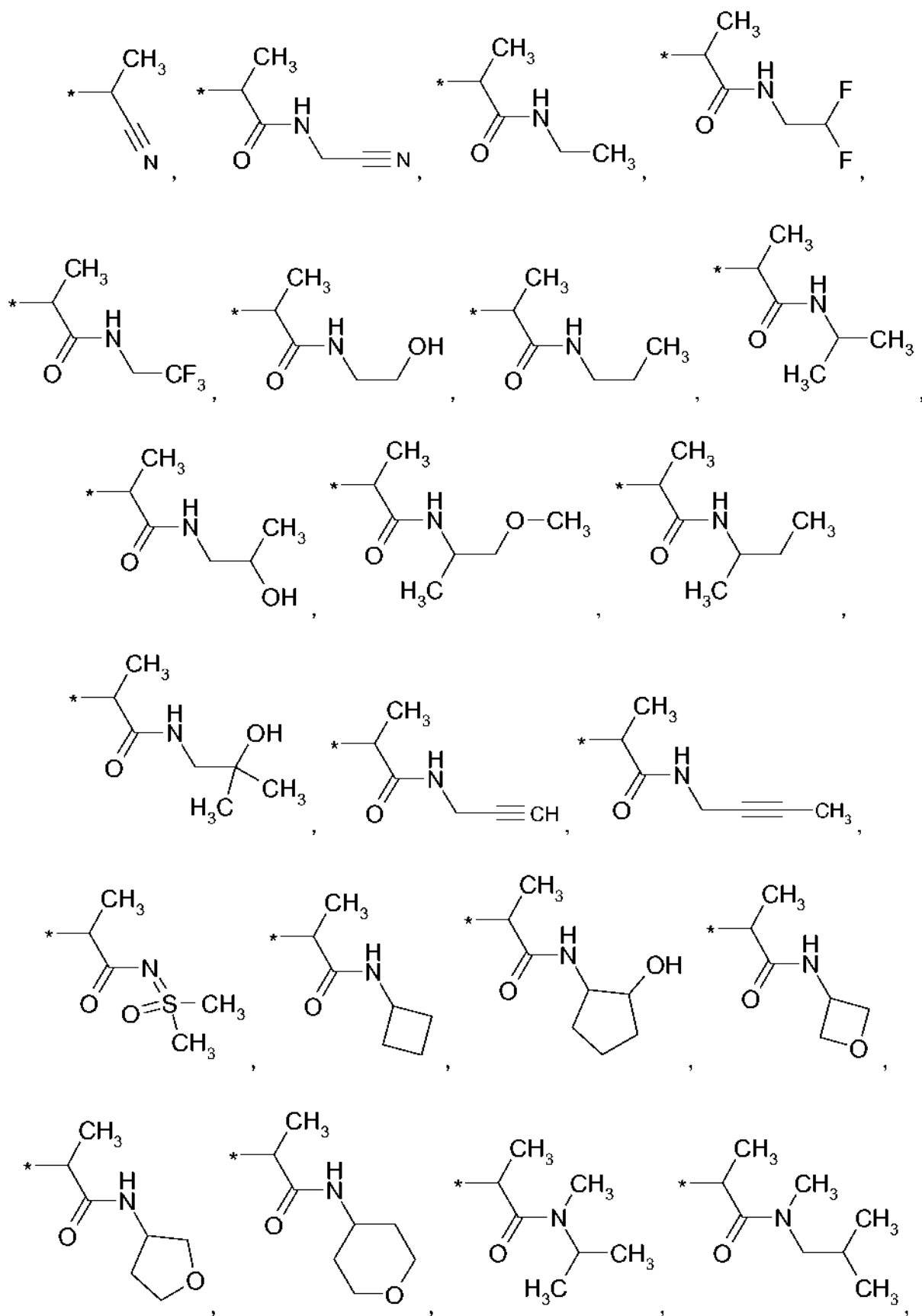
De acuerdo con otra realización, el grupo R⁴ se selecciona entre el grupo R⁴-G7-IIIb que consiste en:

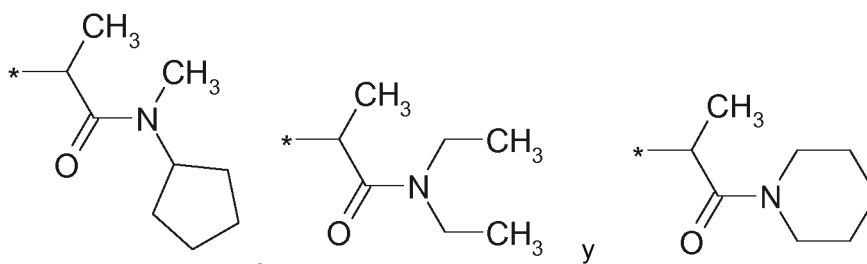




R⁴-G7-IIIc:

De acuerdo con otra realización, el grupo R⁴ se selecciona entre el grupo R⁴-G7-IIIc que consiste en:





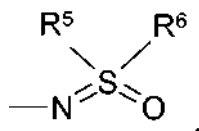
R¹:

R¹-G1:

5 De acuerdo con una realización, el grupo R¹ se selecciona entre el grupo R¹-G1 como se define anteriormente y más adelante en el presente documento.

R¹-G2:

De acuerdo con otra realización, el grupo R¹ se selecciona entre el grupo R¹-G2 que consiste en:



en el que R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en:

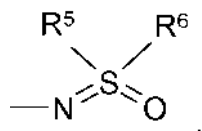
- 10 a) alquilo C₁₋₄, que está opcionalmente sustituido con -O-(alquilo C₁₋₃), -O-cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilo C₃₋₇ o fenilo, en el que cada grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más F; y
b) cicloalquilo C₃₋₇, piridinilo y fenilo; y

R⁶ es alquilo C₁₋₃ que está opcionalmente sustituido con uno o más F;

- 15 o en el que R⁵ y R⁶, junto con el átomo de azufre al que están unidos, forman un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que, además del átomo de azufre, puede contener un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en O, S y NR^N,
en el que R^N es H, alquilo C₁₋₃, -C(=O)-(alquilo C₁₋₃), -C(=O)-O-(alquilo C₁₋₄), -C(=O)-(alquil C₁₋₃)-O-(alquilo C₁₋₄), -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(alquilo C₁₋₃), -C(=O)-N(alquilo C₁₋₃)₂ o -SO₂(alquilo C₁₋₄);

- 20 y en el que R⁵, R⁶ y los heterociclos formados por R⁵ y R⁶, junto con el átomo de azufre al que están unidos, puede estar independientemente sustituido con F, Cl, Br, CN, OH, NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -NH-C(=O)-(alquilo C₁₋₄), -NH-C(=O)-O-(alquilo C₁₋₄), -NH-C(=O)-NH₂, -NH-C(=O)-NH-(alquilo C₁₋₄), -NH-C(=O)-N(alquilo C₁₋₄)₂, -N(alquil C₁₋₄)-C(=O)-(alquilo C₁₋₄), -N(alquil C₁₋₄)-C(=O)-O-(alquilo C₁₋₄), -N(alquil C₁₋₄)-C(=O)-NH₂, -N(alquil C₁₋₄)-C(=O)-NH-(alquilo C₁₋₄), -N(alquil C₁₋₄)-C(=O)-N(alquilo C₁₋₄)₂, -O-(alquilo C₁₋₄), alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo,
25 piridazinilo, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(alquilo C₁₋₄), -C(=O)-N(alquilo C₁₋₄)₂, -COOH, -C(=O)-O-(alquilo C₁₋₄), -(alquil C₁₋₄)-NH-C(=O)-(alquilo C₁₋₄); -SO-(alquilo C₁₋₄) o -SO₂-(alquilo C₁₋₄).

Preferentemente, R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en:



en el que R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 30 a) alquilo C₁₋₃, que está opcionalmente sustituido con -O-(alquilo C₁₋₃), -O-cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilo C₃₋₇ o fenilo, en el que cada grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más F; y
b) cicloalquilo C₃₋₇, tetrahidropirranilo, piridinilo y fenilo; y

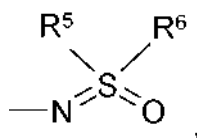
R⁶ es alquilo C₁₋₃ que está opcionalmente sustituido con uno o más F;

o en el que R⁵ y R⁶, junto con el átomo de azufre al que están unidos, forman un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 4 a 7 miembros que, además del átomo de azufre, puede contener un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en O, S y NR^N,

5 en el que R^N es H, alquilo C₁₋₃, -C(=O)-(alquilo C₁₋₃), -C(=O)-O-(alquilo C₁₋₄), -C(=O)-(alquilo C₁₋₃)-O-(alquilo C₁₋₄), -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(alquilo C₁₋₃), -C(=O)-N(alquilo C₁₋₃)₂ o -SO₂(alquilo C₁₋₄).

R¹-G3:

De acuerdo con otra realización, el grupo R¹ se selecciona entre el grupo R¹-G3 que consiste en:



10 en el que R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, tetrahidropiraniilo, piridinilo y fenilo, en el que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con -O-CH₃ o fenilo; y

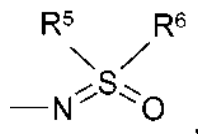
R⁶ es alquilo C₁₋₃;

o en el que R⁵ y R⁶, junto con el átomo de azufre al que están unidos, forman un heterociclo saturado de 5 o 6 miembros que, además del átomo de azufre, puede contener un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en O, S y NR^N,

15 en el que R^N es H, CH₃, -C(=O)-CH₃, -C(=O)-OCH₃, -C(=O)-CH₂-OCH₃ o -C(=O)-NH-CH₂CH₃.

R¹-G3a:

De acuerdo con otra realización, el grupo R¹ se selecciona entre el grupo R¹-G3a que consiste en:

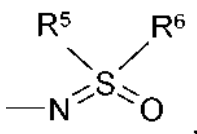


en el que R⁵ es metilo o etilo; y

20 R⁶ es metilo o etilo.

R¹-G3b:

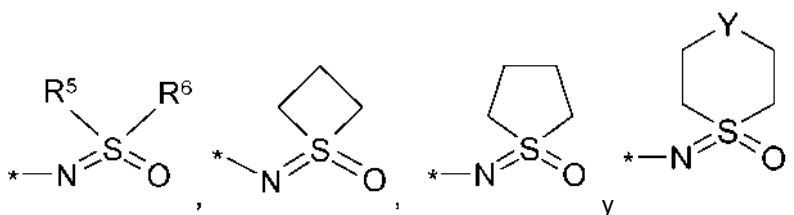
De acuerdo con otra realización, el grupo R¹ se selecciona entre el grupo R¹-G3b que consiste en:



25 en el que R⁵ y R⁶, junto con el átomo de azufre al que están unidos, forman un heterociclo saturado de 5 o 6 miembros que, además del átomo de azufre, puede contener un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en O y NR^N, en el que R^N es H, CH₃, -C(=O)-CH₃, -C(=O)-OCH₃, -C(=O)-CH₂-OCH₃ o -C(=O)-NH-CH₂CH₃.

R¹-G4:

De acuerdo con otra realización, el grupo R¹ se selecciona entre el grupo R¹-G4 que consiste en:



30

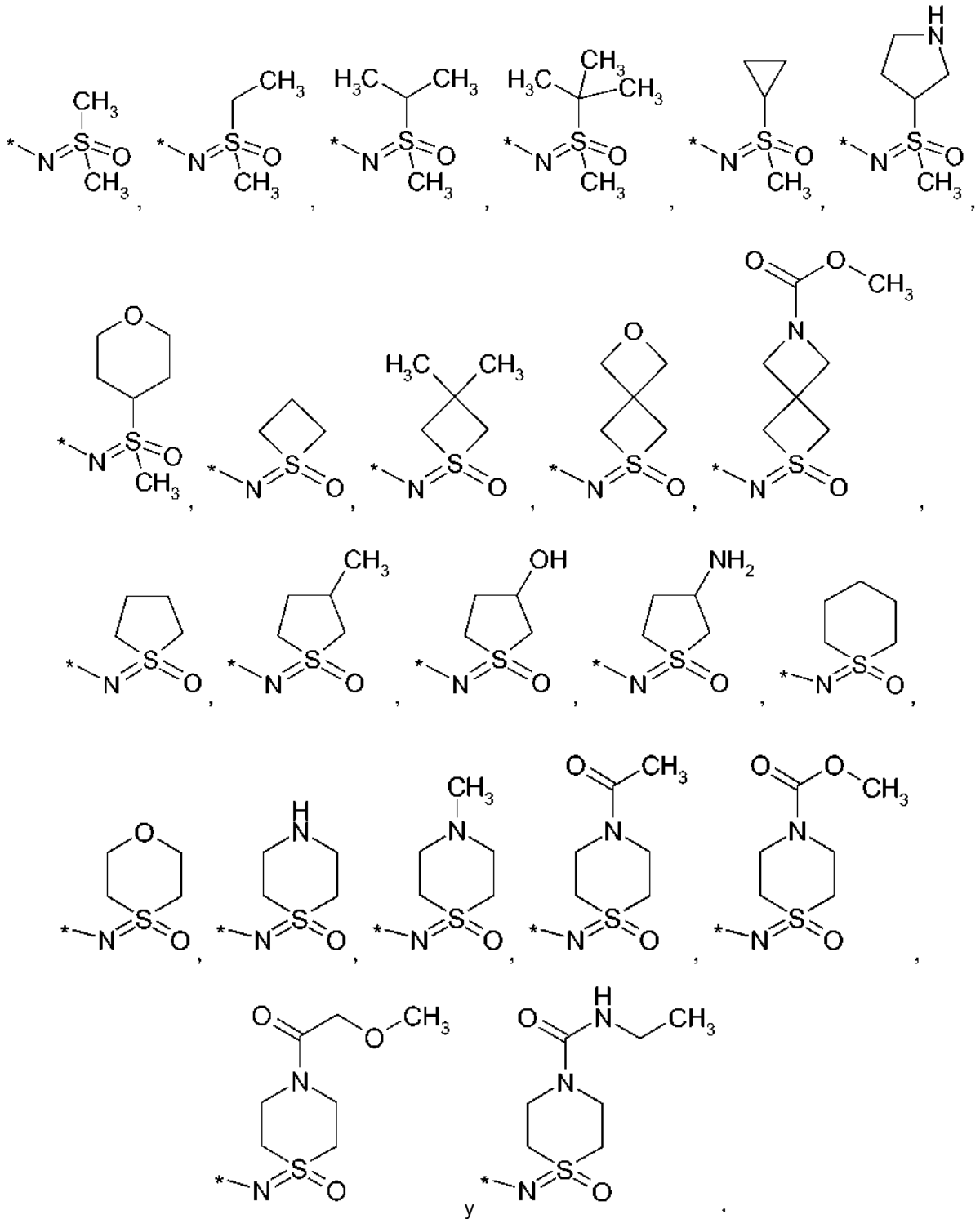
en el que R⁵ es alquilo C₁₋₄, que está opcionalmente sustituido con uno o más F;

R⁶ es CH₃ que está opcionalmente sustituido con uno a tres F; y

Y es CH₂, O, NH o N(alquilo C₁₋₃).

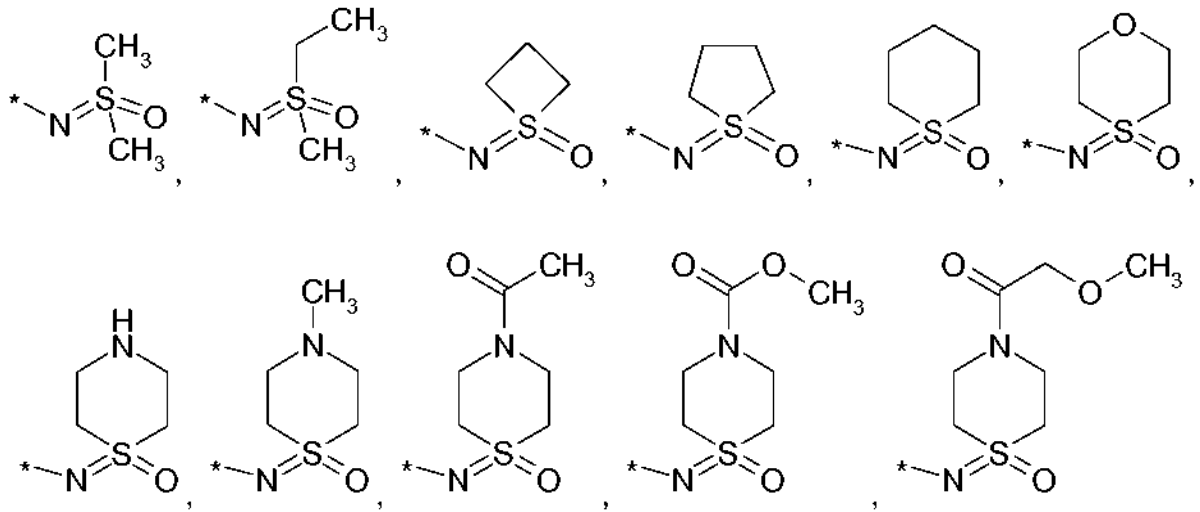
R¹-G5:

5 De acuerdo con otra realización, el grupo R¹ se selecciona entre el grupo R¹-G5 que consiste en:

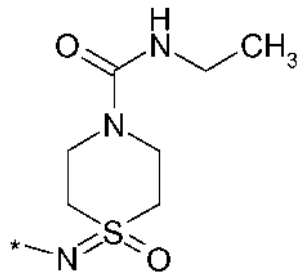


R¹-G5a:

De acuerdo con otra realización, el grupo R¹ se selecciona entre el grupo R¹-G5a que consiste en:



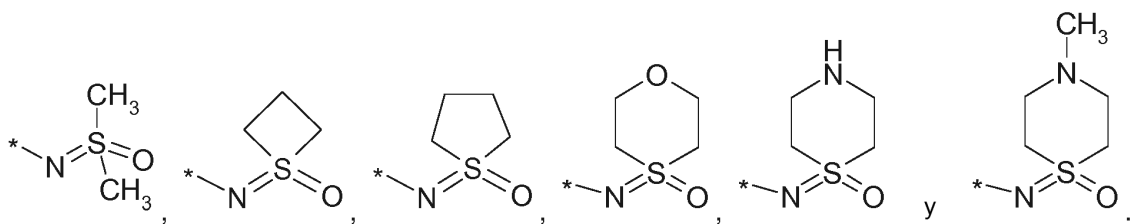
y



5

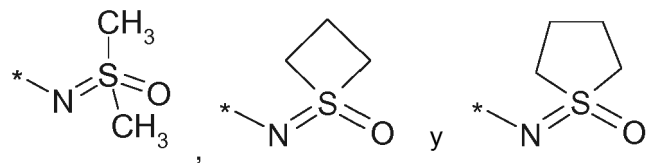
R¹-G6:

De acuerdo con otra realización, el grupo R¹ se selecciona entre el grupo R¹-G6 que consiste en:



R¹-G7:

10 De acuerdo con otra realización, el grupo R¹ se selecciona entre el grupo R¹-G7 que consiste en:



R²:

R²-G1:

De acuerdo con una realización, el grupo R² se selecciona entre el grupo R²-G1 como se define anteriormente y más

adelante en el presente documento.

R²-G2:

5 De acuerdo con otra realización, el grupo R² se selecciona entre el grupo R²-G2 que consiste en F, Cl, Br, CN, alquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₅ y -O-alquilo C₁₋₃, en el que cada grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres F.

R²-G3:

De acuerdo con otra realización, el grupo R² se selecciona entre el grupo R²-G3 que consiste en F, Cl, Br, CH₃, CF₃, ciclopropilo y -O-CH₃.

R²-G4:

10 De acuerdo con otra realización, el grupo R² se selecciona entre el grupo R²-G4 que consiste en F, Cl, CH₃, CF₃ y -O-CH₃.

R²-G5:

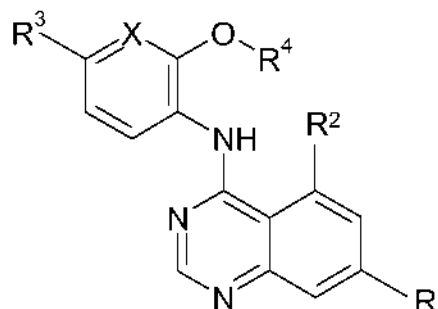
De acuerdo con otra realización, el grupo R² se selecciona entre el grupo R²-G5 que consiste en F, Cl, CH₃ y CF₃.

R²-G6:

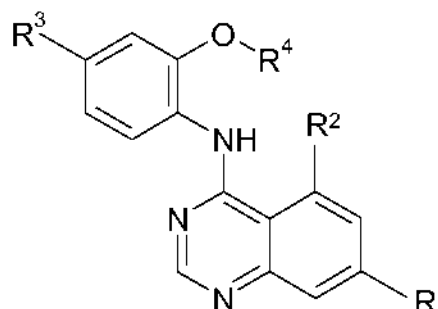
15 De acuerdo con otra realización, el grupo R² se selecciona entre el grupo R²-G6 que consiste en CH₃.

Las siguientes realizaciones preferidas de compuestos de fórmula I se describen usando las fórmulas genéricas I.1 a I.5, en las que están incluidos cualquiera de los tautómeros y estereoisómeros, solvatos, hidratos y sales de los mismos, en particular las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

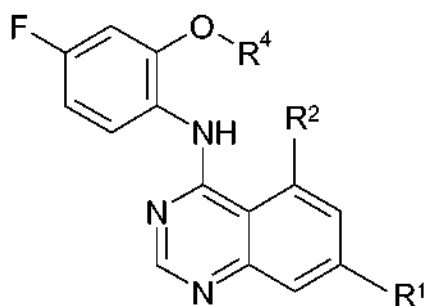
I.1



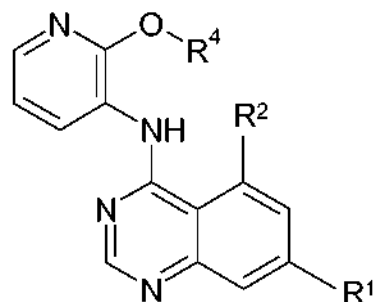
I.2



I.2a



I.3



en el que las variables R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y X se definen de la manera anterior y más adelante en el presente documento.

En la siguiente tabla se exponen ejemplos de realizaciones subgenéricas preferidas de acuerdo con la presente invención, en la que cada grupo sustituyente de cada realización se define de acuerdo con las definiciones expuestas anteriormente en el presente documento y en la que todos los otros sustituyentes de fórmula I se definen de acuerdo con las definiciones expuestas anteriormente en el presente documento:

5

Realización	Ar	R^4	R^1	R^2
E-1	Ar-G1	R^4 -G1	R^1 -G1	R^2 -G1
E-2	Ar-G1	R^4 -G2	R^1 -G2	R^2 -G2
E-3	Ar-G1	R^4 -G2a	R^1 -G2	R^2 -G2
E-4	Ar-G2	R^4 -G3	R^1 -G3	R^2 -G3
E-5	Ar-G2	R^4 -G3	R^1 -G3	R^2 -G4
E-6	Ar-G2	R^4 -G3	R^1 -G3	R^2 -G6
E-7	Ar-G2	R^4 -G4	R^1 -G3	R^2 -G3
E-8	Ar-G2	R^4 -G4	R^1 -G4	R^2 -G4
E-9	Ar-G2	R^4 -G4	R^1 -G5	R^2 -G6
E-10	Ar-G2	R^4 -G4	R^1 -G6	R^2 -G6
E-11	Ar-G2	R^4 -G5	R^1 -G3	R^2 -G3
E-12	Ar-G2	R^4 -G5	R^1 -G4	R^2 -G4
E-13	Ar-G2	R^4 -G5	R^1 -G5	R^2 -G6
E-14	Ar-G2	R^4 -G5	R^1 -G6	R^2 -G6
E-15	Ar-G2	R^4 -G6	R^1 -G3	R^2 -G3
E-16	Ar-G2	R^4 -G6	R^1 -G4	R^2 -G4
E-17	Ar-G2	R^4 -G6	R^1 -G5	R^2 -G6
E-18	Ar-G2	R^4 -G6	R^1 -G6	R^2 -G6

(continuación)

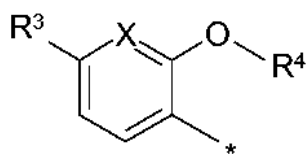
Realización	Ar	R ⁴	R ¹	R ²
E-19	Ar-G3	R ⁴ -G3	R ¹ -G3	R ² -G3
E-20	Ar-G3	R ⁴ -G3	R ¹ -G3	R ² -G4
E-21	Ar-G3	R ⁴ -G3	R ¹ -G3	R ² -G6
E-22	Ar-G3	R ⁴ -G4	R ¹ -G3	R ² -G3
E-23	Ar-G3	R ⁴ -G4	R ¹ -G4	R ² -G4
E-24	Ar-G3	R ⁴ -G4	R ¹ -G5	R ² -G6
E-25	Ar-G3	R ⁴ -G4	R ¹ -G6	R ² -G6
E-26	Ar-G3	R ⁴ -G5	R ¹ -G3	R ² -G3
E-27	Ar-G3	R ⁴ -G5	R ¹ -G4	R ² -G4
E-28	Ar-G3	R ⁴ -G5	R ¹ -G5	R ² -G6
E-29	Ar-G3	R ⁴ -G5	R ¹ -G6	R ² -G6
E-30	Ar-G3	R ⁴ -G6	R ¹ -G3	R ² -G3
E-31	Ar-G3	R ⁴ -G6	R ¹ -G4	R ² -G4
E-32	Ar-G3	R ⁴ -G6	R ¹ -G5	R ² -G6
E-33	Ar-G3	R ⁴ -G6	R ¹ -G6	R ² -G6
E-34	Ar-G4	R ⁴ -G3	R ¹ -G3	R ² -G3
E-35	Ar-G4	R ⁴ -G3	R ¹ -G3	R ² -G4
E-36	Ar-G4	R ⁴ -G3	R ¹ -G3	R ² -G6
E-37	Ar-G4	R ⁴ -G4	R ¹ -G3	R ² -G3
E-38	Ar-G4	R ⁴ -G4	R ¹ -G4	R ² -G4
E-39	Ar-G5	R ⁴ -G4	R ¹ -G5	R ² -G6
E-40	Ar-G5	R ⁴ -G4	R ¹ -G6	R ² -G6
E-41	Ar-G4	R ⁴ -G5	R ¹ -G3	R ² -G3
E-42	Ar-G4	R ⁴ -G5	R ¹ -G4	R ² -G4
E-43	Ar-G5	R ⁴ -G5	R ¹ -G5	R ² -G6
E-44	Ar-G5	R ⁴ -G5	R ¹ -G6	R ² -G6
E-45	Ar-G4	R ⁴ -G6	R ¹ -G3	R ² -G3
E-46	Ar-G4	R ⁴ -G6	R ¹ -G4	R ² -G4
E-47	Ar-G5	R ⁴ -G6	R ¹ -G5	R ² -G6
E-48	Ar-G6	R ⁴ -G3	R ¹ -G3	R ² -G3
E-49	Ar-G6	R ⁴ -G3	R ¹ -G3	R ² -G4
E-50	Ar-G6	R ⁴ -G3	R ¹ -G3	R ² -G6
E-51	Ar-G6	R ⁴ -G4	R ¹ -G3	R ² -G3

(continuación)

Realización	Ar	R ⁴	R ¹	R ²
E-52	Ar-G6	R ⁴ -G4	R ¹ -G4	R ² -G4
E-53	Ar-G6	R ⁴ -G4	R ¹ -G5	R ² -G6
E-54	Ar-G6	R ⁴ -G4	R ¹ -G6	R ² -G6
E-55	Ar-G6	R ⁴ -G5	R ¹ -G3	R ² -G3
E-56	Ar-G6	R ⁴ -G5	R ¹ -G4	R ² -G4
E-57	Ar-G6	R ⁴ -G5	R ¹ -G5	R ² -G6
E-58	Ar-G6	R ⁴ -G5	R ¹ -G6	R ² -G6
E-59	Ar-G6	R ⁴ -G6	R ¹ -G3	R ² -G3
E-60	Ar-G6	R ⁴ -G6	R ¹ -G4	R ² -G4
E-61	Ar-G6	R ⁴ -G6	R ¹ -G5	R ² -G6
E-62	Ar-G6	R ⁴ -G6	R ¹ -G6	R ² -G6
E-63	Ar-G6	R ⁴ -G6	R ¹ -G6	R ² -G6

Una realización de la invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula I, en la que

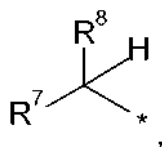
Ar se selecciona entre el grupo Ar-G2 que consiste en:



en el que X es CH o N;

5 R³ es H, F, Cl, Br, CN o -C(=O)-NH₂; y

R⁴ se selecciona entre el grupo R⁴-G2a que consiste en:



en el que R⁷ se selecciona entre un grupo que consiste en CN, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, -(C=O)-N=S(O)(alquil C₁₋₃)₂ y -(C=O)-NR^{N1}R^{N2};

10 en el que R^{N1} es H o alquilo C₁₋₃; y

R^{N2} se selecciona entre un grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₅, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo, -(alquil C₁₋₃)-heterociclilo y -(alquil C₁₋₃)-fenilo;

15 o R^{N1} y R^{N2} junto con el átomo de N al que están unidos forman un azetidino, pirrolidino, piperidino, 4-oxo-piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino o un anillo 1-oxo-tiomorfolino, que puede estar sustituido con un OH, alquilo C₁₋₃ o -O-alquilo C₁₋₃; y

en el que, en la definición de R⁴, cada heterociclilo se selecciona entre un grupo que consiste en 2-oxo-pirrolidino, 2-oxo-piperidino, 2-oxo-oxazolidino, oxetano, tetrahydrofuranoilo, tetrahidropiranoilo y [1,4]-dioxanoilo y está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₃;

20 en el que, en la definición de R⁴, cada heteroarilo se selecciona entre un grupo que consiste en pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y

piridazinilo, y está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₃;

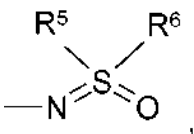
en el que, en la definición de R⁴, cada alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 F o con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en CN, OH, -O-(alquilo C₁₋₃), -O-tetrahidrofuranoilo, NH₂, -NH-(C=O)-(alquilo C₁₋₃), -NH-(C=O)-NH-(alquilo C₁₋₃) o -NH-SO₂-(alquilo C₁₋₃); y

5

en el que, en la definición de R⁴, cada cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 F o un CN, OH, CF₃ u =O; y

R⁸ se selecciona entre el grupo que consiste en H, CH₃, CH₂F, CF₃ o CH₂CH₃;

R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en:



10

en el que R⁵ es metilo o etilo; y

R⁶ es metilo o etilo;

o en el que R⁵ y R⁶, junto con el átomo de azufre al que están unidos, forman un heterociclo saturado de 5 o 6 miembros que, además del átomo de azufre, puede contener un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en O y NR^N,

15

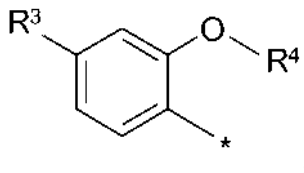
en el que R^N es H, CH₃, -C(=O)-CH₃, -C(=O)-OCH₃, -C(=O)-CH₂-OCH₃ o -C(=O)-NH-CH₂CH₃; y

R² se selecciona entre el grupo R²-G3 que consiste en F, Cl, Br, CH₃, CF₃, ciclopropilo y -O-CH₃;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

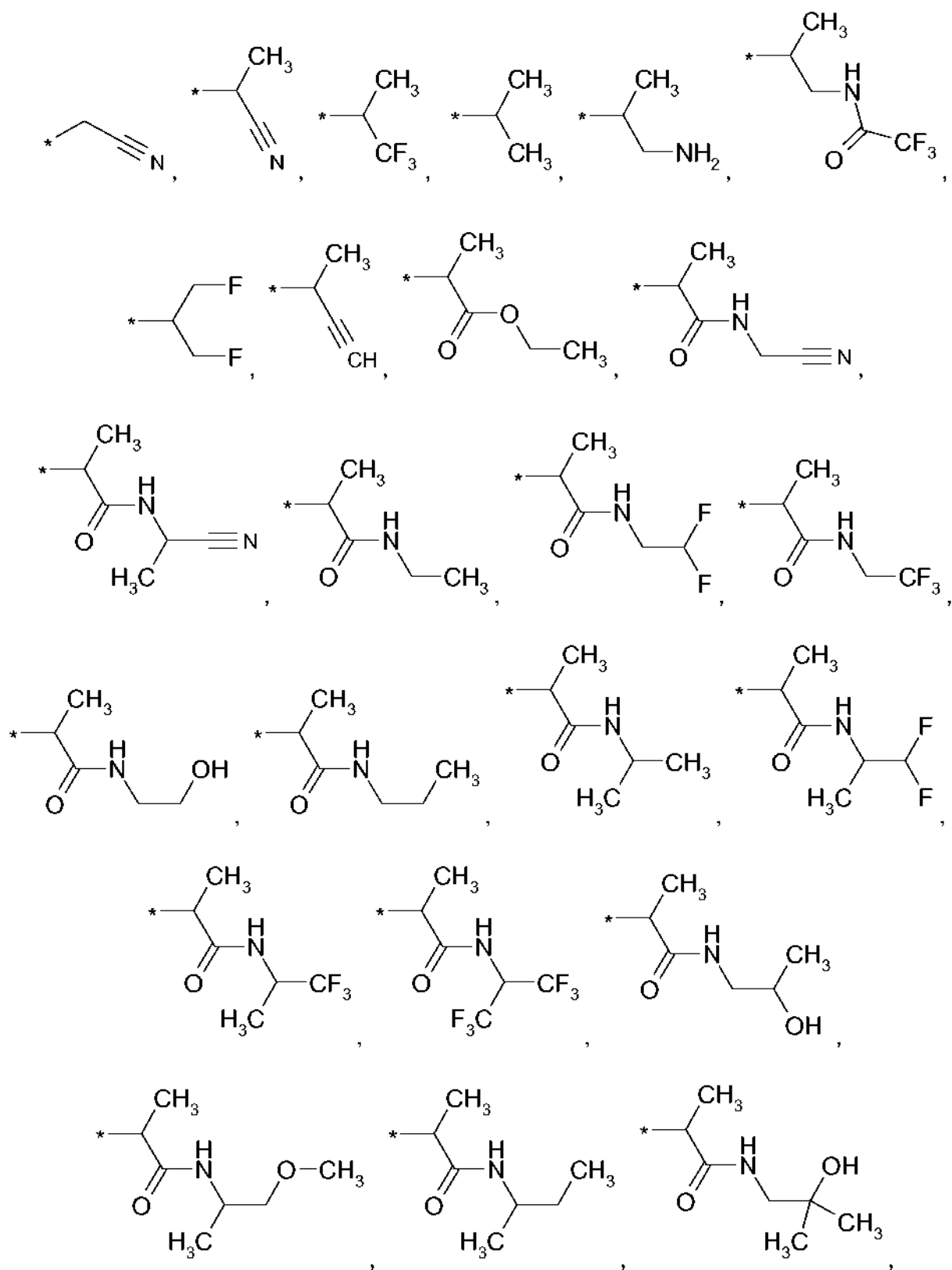
Otra realización de la invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula I, en la que

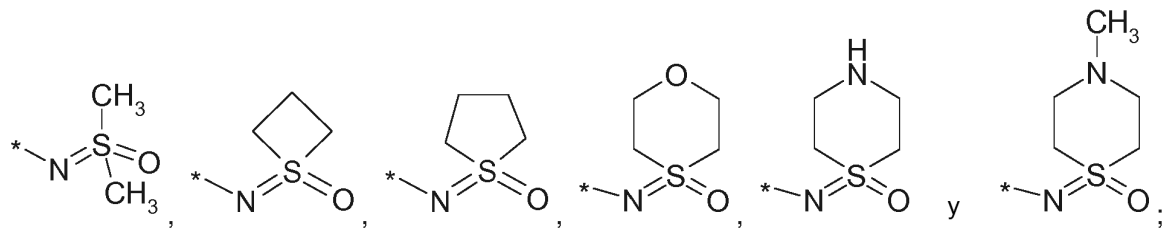
20 Ar se selecciona entre el grupo Ar-G5 que consiste en:



en la que R³ es F, y

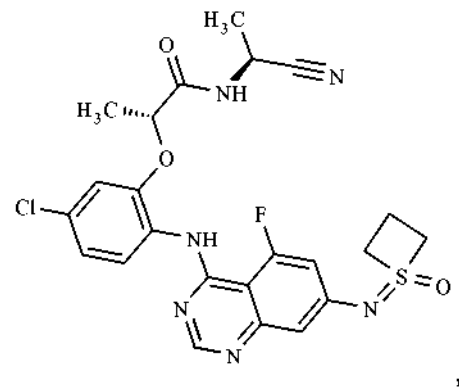
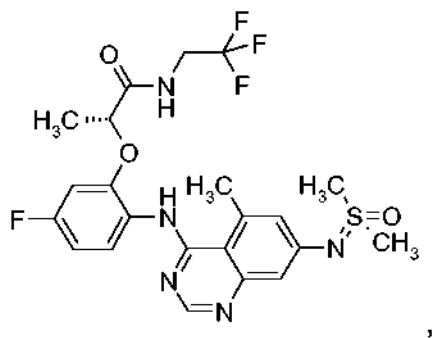
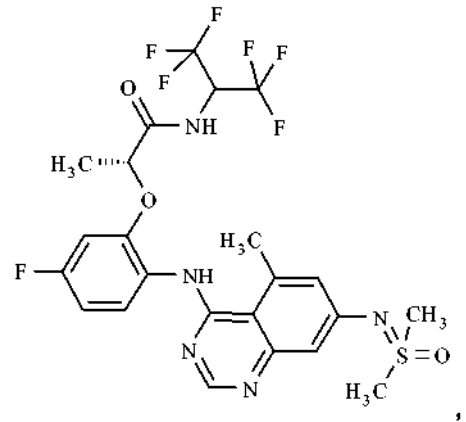
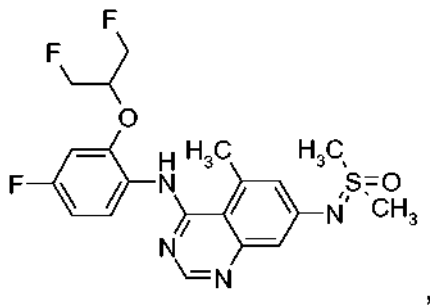
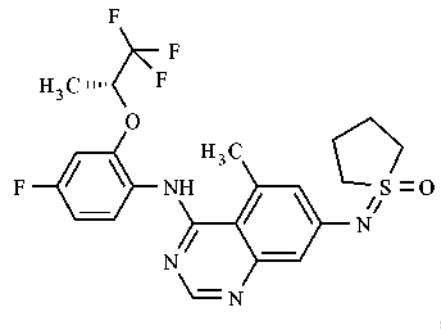
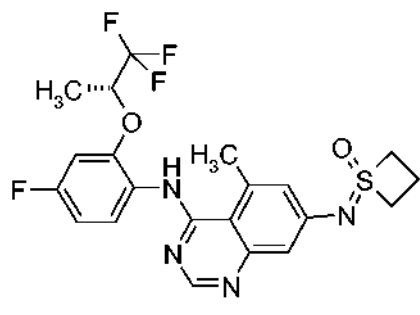
R⁴ se selecciona entre el grupo R⁴-G5 que consiste en:

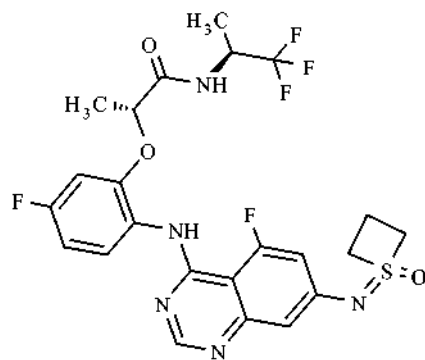
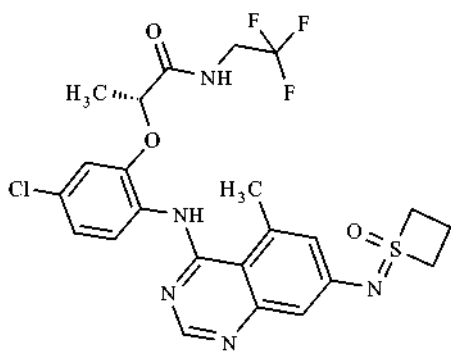
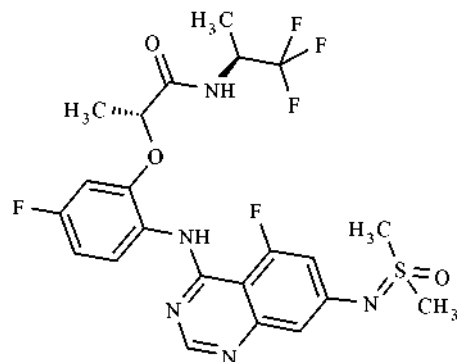
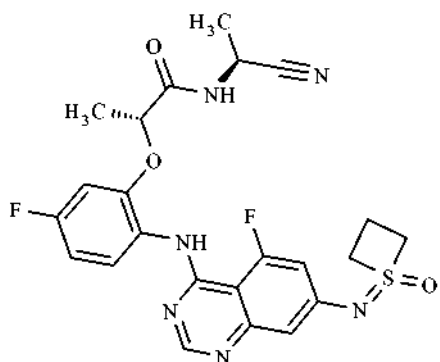
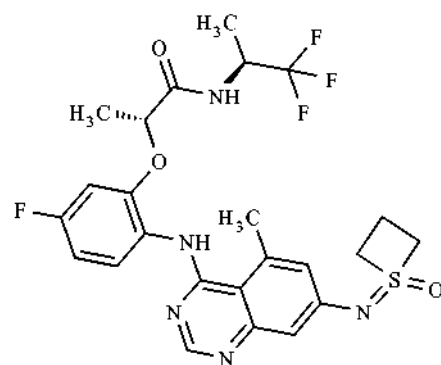
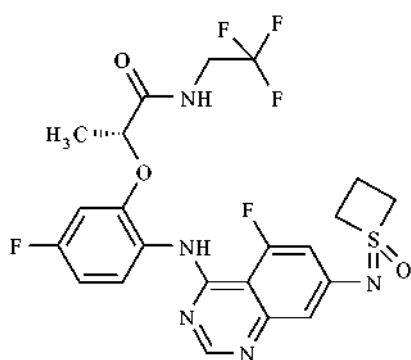
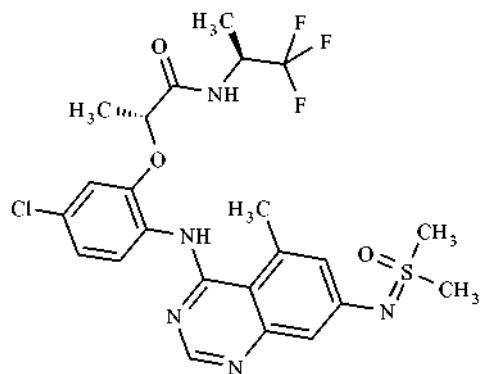
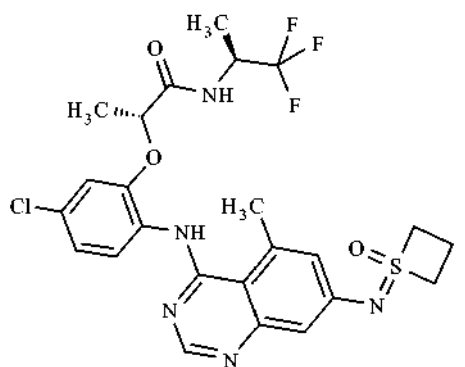


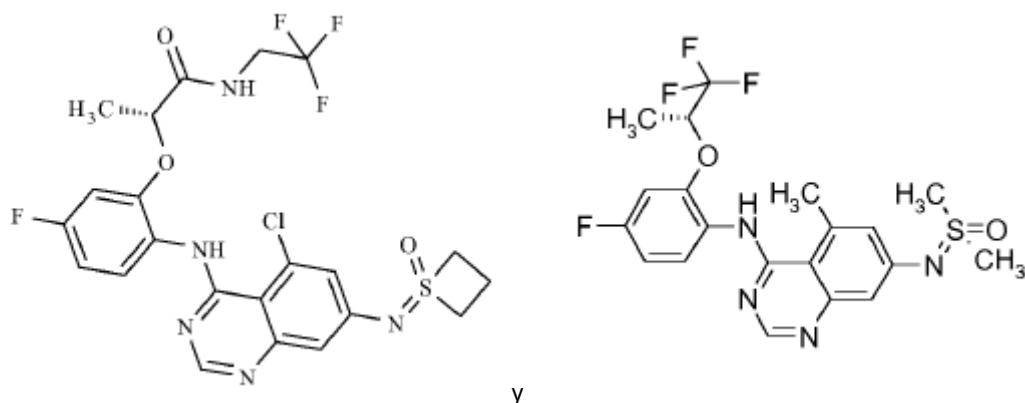


y
 R^2 se selecciona entre el grupo R^2 -G6 que consiste en CH_3 ; y
 las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 Son ejemplos preferidos para compuestos de fórmula I:







y

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Más adelante en el presente documento, en la sección experimental, se describen compuestos particularmente preferidos, incluyendo sus tautómeros y estereoisómeros, las sales de los mismos, o cualquiera de los solvatos o hidratos de los mismos.

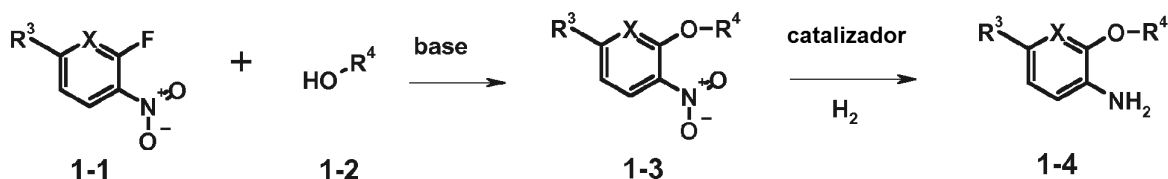
Los compuestos de acuerdo con la invención y sus intermedios pueden obtenerse usando procedimientos de síntesis que son conocidos para el experto en la materia y se describen en las referencias de síntesis orgánicas. Preferentemente, los compuestos se obtienen análogamente a los procedimientos de preparación explicados más completamente más adelante en el presente documento, en particular, como se describe en la sección experimental. En algunos casos, la secuencia adoptada en la realización de los esquemas de reacción puede variarse. También pueden usarse variantes de estas reacciones que son conocidas para un experto en la materia, pero no se describen aquí en detalle. Los procedimientos generales para preparar los compuestos de acuerdo con la invención se harán evidentes para un experto en la materia al estudiar los esquemas que siguen. Los compuestos de partida están disponibles en el mercado o pueden prepararse por procedimientos que se describen en las referencias o en el presente documento, o pueden prepararse de una manera análoga o similar. Antes de realizarse la reacción, cualquiera de los grupos funcionales correspondientes en los compuestos puede protegerse usando grupos protectores convencionales. Estos grupos protectores pueden escindirse de nuevo en una etapa adecuada dentro de la secuencia de reacción usando procedimientos familiares para un experto en la materia.

En la sección experimental se describen procedimientos típicos de preparación de los compuestos de la invención.

El potente efecto inhibitor de los compuestos de la invención puede determinarse mediante ensayos enzimáticos *in vitro* como se describe en la sección experimental.

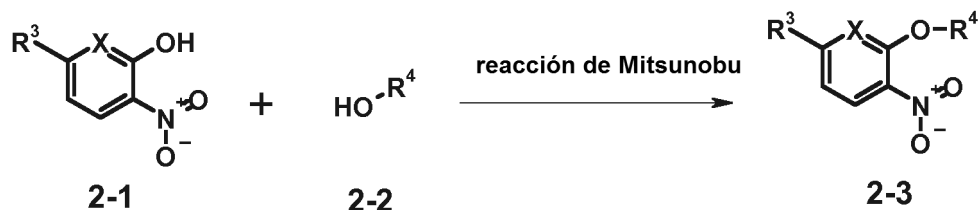
Los compuestos de la presente invención también pueden prepararse por procedimientos conocidos en la técnica, incluyendo aquellos descritos más adelante e incluyendo variaciones dentro de la habilidad en la técnica.

Esquema 1:



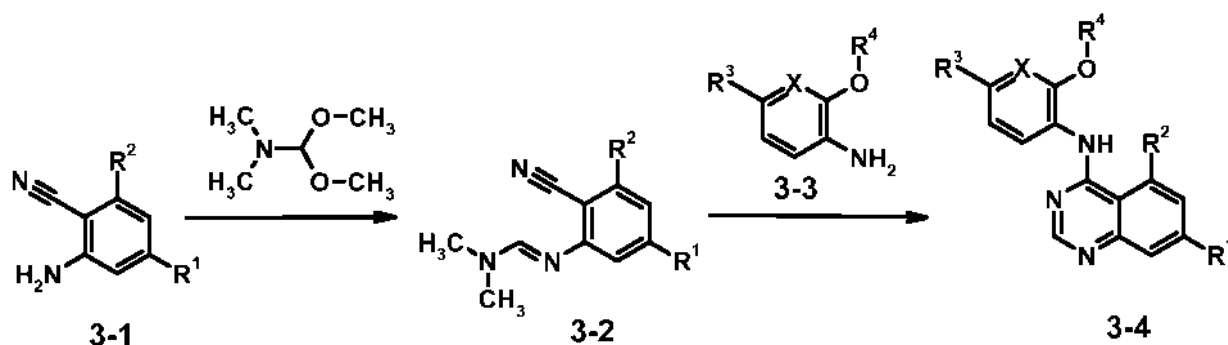
Los compuestos de fórmula general 1-3, en la que X, R³ y R⁴ son como se han definido anteriormente, pueden prepararse mediante los procedimientos indicados en el Esquema 1 usando un compuesto de fórmula general 1-1, en la que X y R³ son como se han definido anteriormente, con un alcohol de fórmula general 1-2, en la que R⁴ es como se ha definido anteriormente, en presencia de una base en disolventes adecuados, tales como THF o DMF, a una temperatura entre 0 °C y 150 °C. Como base puede usarse hidruro sódico o hexametildisilazano de litio. La hidrogenación de un compuesto de la fórmula general 1-3, en la que X, R³ y R⁴ son como se han definido anteriormente, para obtener un compuesto de la fórmula general 1-4, en la que X, R³ y R⁴ son como se han definido anteriormente, puede conseguirse en presencia de hidrógeno y un catalizador, tal como paladio o níquel Raney en un disolvente apropiado. Puede introducirse hidrógeno como gas o vapor a partir de una fuente de hidrógeno, tal como formiato amónico.

Esquema 2:



En el Esquema 2, los compuestos de fórmula general 2-3, en la que X, R³ y R⁴ son como se han definido anteriormente, pueden obtenerse mediante una reacción de Mitsunobu de un compuesto con la fórmula general 2-1, en la que X, R³ son como se han definido anteriormente, con un alcohol de fórmula general 2-2, en la que R⁴ es como se ha definido anteriormente, en presencia de trifenilfosfina y un dialquilazodicarboxilato, tal como dietilazodicarboxilato, diisopropilazodicarboxilato o di-*tert*-butilazodicarboxilato, en un disolvente, tal como THF, a temperaturas entre -10 °C y 80 °C, preferentemente entre 0 °C y 30 °C.

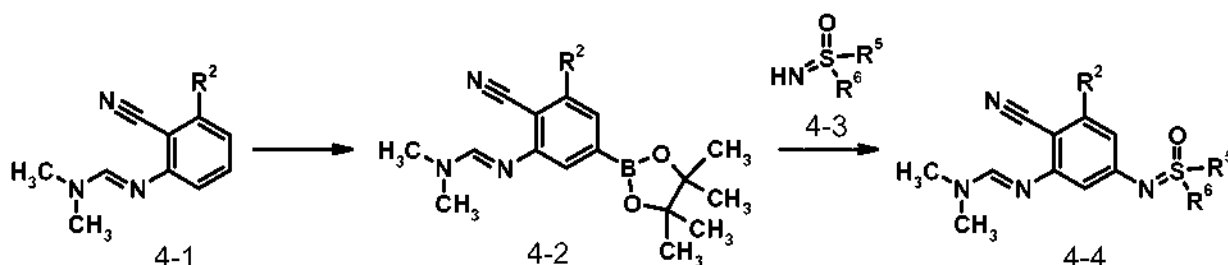
Esquema 3:



Las quinazolinas 4,5,7-sustituidas de fórmula general 3-4, en la que X, R¹, R², R³ y R⁴ son como se han definido anteriormente, pueden prepararse como se muestra en el esquema 3. Los antranilonitrilos sustituidos de fórmula general 3-1, en la que R¹ y R² son como se han definido anteriormente, pueden reaccionar con N,N-dimetilformamida dimetil acetal a reflujo. Las formamidinas resultantes de fórmula general 3-2, en la que R¹ y R² son como se han definido anteriormente, pueden condensarse con aminas aromáticas primarias de fórmula general 3-3, en la que X, R³ y R⁴ son como se han definido anteriormente, en ácido acético (J. Med. Chem., 2010, 53 (7), 2892-2901). Puede usarse dioxano como codisolvente en esta reacción.

El sustituyente de sulfoximina de fórmula general 4-3, en la que R⁵ y R⁶ son como se han definido anteriormente, puede introducirse como se muestra en el Esquema 4 mediante reacciones catalizadas por Pd o Cu a partir de los derivados de ácido borónico correspondientes de fórmula general 4-2, en la que R² es como se ha definido anteriormente.

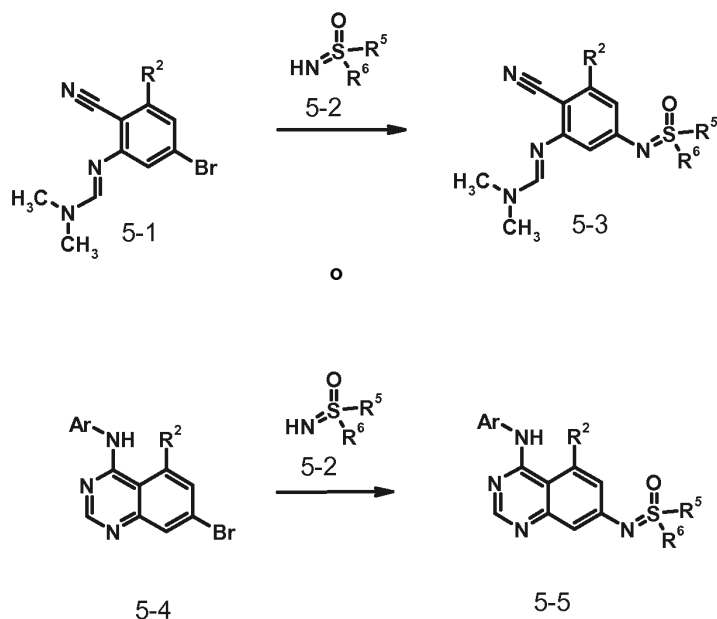
Esquema 4:



Los ésteres borónicos de fórmula general 4-2, en la que R² es como se ha definido anteriormente, pueden prepararse usando una reacción de boronilación catalizada por Ir (Chem. Rev., 2010, 110 (2), 890-931) y acoplarse con la sulfoximina de fórmula general 4-3, en la que R⁵ y R⁶ son como se han definido anteriormente, en catálisis de Cu, en un disolvente adecuado como MeOH (Org. Lett., 2005, 7 (13), 2667-2669).

El sustituyente de sulfoximina de fórmula general 5-2, en la que R⁵ y R⁶ son como se han definido anteriormente, puede introducirse como se muestra en el Esquema 5 mediante reacciones de acoplamiento catalizadas por Pd o Cu a partir de los derivados de bromo correspondientes de fórmula general 5-1 o 5-4, en la que Ar y R² son como se han definido anteriormente.

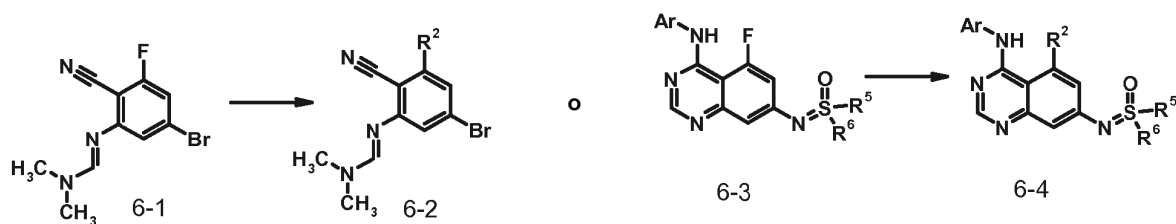
Esquema 5:



5 Para el acoplamiento catalizado por paladio puede usarse una de las siguientes condiciones de reacción Pd(OAc)₂, BINAP, Cs₂CO₃ en tolueno como disolvente (J. Org. Chem., 2000, 65 (1), 169-175), o Pd₂dba₃, 2-(di-*t*-butilfosfina) bifenilo, NaO^tBu en dioxano o DMF como disolvente (consúltese documento WO 2008/141843 A1).

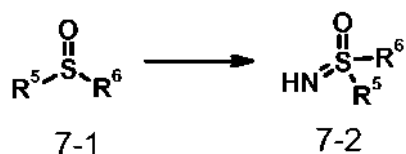
10 En caso de que el sustituyente de R² de compuestos de fórmula general 6-2 o 6-4 en el Esquema 6, en el que Ar, R², R⁵ y R⁶ son como se han definido anteriormente, está unido mediante un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre al sistema de anillo, el sustituyente correspondiente R² puede introducirse mediante sustitución aromática nucleófila a partir del fluoruro de arilo de fórmula general 6-1 o 6-3, en la que Ar, R⁵ y R⁶ son como se han definido anteriormente, usando una base adecuada en un disolvente inerte como Cs₂CO₃ en dioxano o NaH, LiHMDS o DIPEA en NMP.

Esquema 6:



15 Como se muestra en el Esquema 7, las sulfoximinas de fórmula general 7-2, en la que R⁵ y R⁶ son como se han definido anteriormente, pueden prepararse a partir de los sulfóxidos correspondientes de fórmula general 7-1, en la que R⁵ y R⁶ son como se han definido anteriormente, por reacción con azida sódica y ácido sulfúrico (H₂SO₄). Puede usarse un disolvente adecuado como diclorometano.

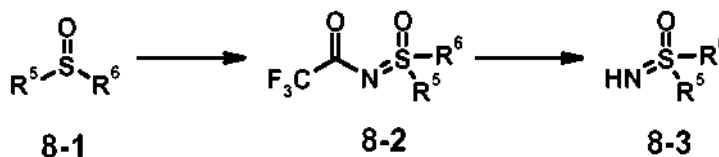
Esquema 7:



20 Como alternativa, las sulfoximinas de fórmula general 7-2, en la que R⁵ y R⁶ son como se han definido anteriormente, pueden prepararse a partir de los sulfóxidos correspondientes de fórmula general 7-1, en la que R⁵ y R⁶ son como se han definido anteriormente, por reacción con *o*-mesitilensulfonilhidroxilamina (MSH) en presencia de un disolvente adecuado como diclorometano.

Como se muestra en el esquema 8, los sulfoxidos de fórmula general 8-1, en la que R^5 y R^6 son como se han definido anteriormente, pueden reaccionar con trifluoroacetamida en presencia de $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ y MgO en un disolvente adecuado como diclorometano para formar compuestos de fórmula general 8-2, en la que R^5 y R^6 son como se han definido anteriormente.

5 **Esquema 8:**

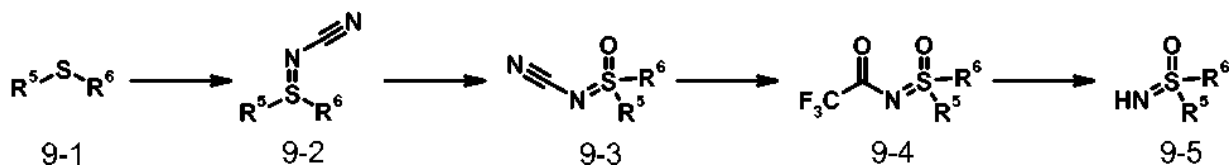


Las sulfoximinas de fórmula general 8-3, en la que R^5 y R^6 son como se han definido anteriormente, pueden prepararse mediante saponificación de compuestos de fórmula general 8-2, en la que R^5 y R^6 son como se han definido anteriormente (Org. Lett., 2004, 6 (8), 1305-1307). Como alternativa, pueden utilizarse otros grupos protectores adecuados y hierro como catalizador (Org. Lett., 2006, 8 (11), 2349-2352).

10

En el esquema 9, se describe una síntesis general de sulfoximinas de fórmula general 9-5, en la que R^5 y R^6 son como se han definido anteriormente.

Esquema 9:



15 Partiendo de los tioéteres de fórmula general 9-1, en la que R^5 y R^6 son como se han definido anteriormente, las N-ciano sulfoximinas correspondientes de fórmula general 9-2, en la que R^5 y R^6 son como se han definido anteriormente, pueden prepararse por reacción con cianamida en presencia de una base como NaO^iBu o KO^iBu y NBS o I_2 en un disolvente adecuado como metanol. Las sulfoximinas de fórmula general 9-2, en la que R^5 y R^6 son como se han definido anteriormente, se oxidan para dar las N-cianosulfoximinas de fórmula general 9-3, en la que R^5 y R^6 son como se han definido anteriormente. Después de la retirada del grupo N-ciano, pueden obtenerse las N-trifluoroacetilsulfoximinas de fórmula general 9-4, en la que R^5 y R^6 son como se han definido anteriormente. Después de la retirada del resto trifluoroacetilo, pueden obtenerse las sulfoximinas libres de NH de fórmula general 9-5, en la que R^5 y R^6 son como se han definido anteriormente (Org. Lett., 2007, 9 (19), 3809-3811).

20

Términos y definiciones

25 A los términos y expresiones no definidos específicamente en el presente documento se les debe dar los significados que les daría un experto en la técnica a la luz de la divulgación y el contexto. Sin embargo, tal como se usa en la memoria descriptiva, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos y expresiones tienen el significado indicado y se siguen las siguientes convenciones.

30 Las expresiones "compuesto(s) de acuerdo con la presente invención", "compuesto(s) de fórmula I", "compuesto(s) de la invención" y similares indican los compuestos de fórmula I de acuerdo con la presente invención incluyendo sus tautómeros, estereoisómeros y mezclas de los mismos y sus sales, en particular las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y los solvatos e hidratos de dichos compuestos, incluyendo los solvatos e hidratos de dichos tautómeros, estereoisómeros y sales de los mismos.

35 Los términos "tratamiento" y "tratar" abarcan tanto el tratamiento preventivo, es decir, profiláctico o terapéutico, es decir, curativo y/o paliativo. Por tanto, los términos "tratamiento" y "tratar" comprenden el tratamiento terapéutico de pacientes que ya han desarrollado dicha afección, en particular en forma manifiesta. El tratamiento terapéutico puede ser un tratamiento sintomático con el fin de aliviar los síntomas de la indicación específica o un tratamiento causal con el fin de revertir o revertir parcialmente las afecciones de la indicación o detener o ralentizar la progresión de la enfermedad. Por tanto, las composiciones y los procedimientos de la presente invención se pueden usar, por ejemplo, como tratamiento terapéutico durante un período de tiempo así como para terapia crónica. Además, los términos "tratamiento" y "tratar" comprenden el tratamiento profiláctico, es decir, el tratamiento de pacientes en riesgo de desarrollar una afección mencionada anteriormente en este documento, reduciendo así dicho riesgo.

40

Cuando la presente invención se refiere a pacientes que requieren tratamiento, se refiere principalmente al tratamiento en mamíferos, en particular a seres humanos.

45 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata o evita la enfermedad o afección particular, (ii) atenúa, mejora, o elimina uno o más síntomas de la

enfermedad o afección particular, o (iii) evita o retrasa el inicio de uno o más síntomas de la enfermedad o afección particular descrita en el presente documento.

5 Los términos "mediado" o "de mediación" o "mediar", tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, se refiere al (i) tratamiento, incluida la prevención de la enfermedad o afección particular, (ii) la atenuación, mejora, o eliminación de uno o más síntomas de la enfermedad o afección particular, o (iii) la prevención o el retraso del inicio de uno o más síntomas de la enfermedad o afección particular descrita en el presente documento.

10 El término "sustituido", como se usa en el presente documento, significa que uno cualquiera o más hidrógenos en el átomo designado, radical o resto está reemplazado por una selección del grupo indicado, con la condición de que no se exceda la valencia normal del átomo y de que la sustitución de como resultado un compuesto aceptablemente estable.

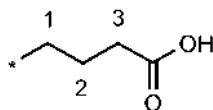
15 En los grupos, radicales o restos definidos más adelante, el número de átomos de carbono se especifica habitualmente tras el grupo, por ejemplo, alquilo C₁₋₆ significa un grupo o radical alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. En general, para grupos que comprenden dos o más subgrupos, el último subgrupo nombrado es el punto de unión del radical, por ejemplo, el sustituyente "aril-alquil C₁₋₃-" significa un grupo arilo que está enlazado a un grupo alquil C₁₋₃-, el último de los cuales está enlazado al núcleo o al grupo al que está unido el sustituyente.

En caso de que un compuesto de la presente invención se represente en forma de un nombre químico y como una fórmula, en caso de cualquier discrepancia, prevalecerá la fórmula.

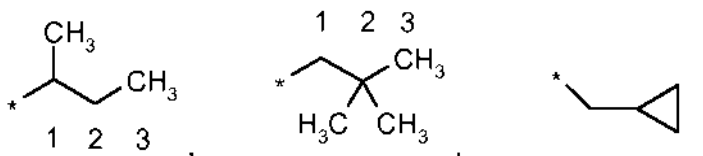
20 Un asterisco puede usarse en las subfórmulas para indicar el enlace que está conectado a la molécula central como se define.

La numeración de los átomos de un sustituyente parte del átomo que está más cercano al núcleo o grupo al que está unido el sustituyente.

Por ejemplo, la expresión "3-carboxipropil-grupo" representa el siguiente sustituyente:



25 en el que el grupo carboxi está unido al tercer átomo de carbono del grupo propilo. Los términos grupo "1-metilpropil-", "2,2-dimetilpropil-" o "ciclopropilmetil-" representan los siguientes grupos:



El asterisco puede usarse en las subfórmulas para indicar el enlace que está conectado a la molécula central como se define.

30 En una definición de un grupo, la expresión "en el que cada grupo X, Y y Z está opcionalmente sustituido con" y similares, representa que cada grupo X, cada grupo Y y cada grupo Z, tanto cada uno como un grupo separado como cada uno como parte de un grupo compuesto, puede estar sustituido como se define. Por ejemplo una definición "R^{ex} representa H, alquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₃ o alquil C₁₋₃-O-", en el que cada grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más L^{ex} o similar, significa que en cada uno de los grupos mencionados anteriormente que comprenden el término alquilo, es decir en cada uno de los grupos alquilo C₁₋₃, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₃ y alquil C₁₋₃-O-, el resto alquilo puede estar sustituido con L^{ex} como se define.

40 A menos que se indique específicamente, a lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, un nombre o fórmula química dado abarcará tautómeros y todos los isómeros estereo, ópticos y geométricos (por ejemplo, enantiómeros, diastereómeros, isómeros E/Z, etc...) y racematos de los mismos, así como mezclas en diferentes proporciones de los enantiómeros separados, mezclas de diastereómeros o mezclas de cualquiera de las formas anteriores en las que existan tales isómeros y enantiómeros, así como sales, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y solvatos de los mismos, tales como, por ejemplo hidratos, incluyendo solvatos de los compuestos libres o solvatos de una sal del compuesto.

45 La expresión "farmacéuticamente aceptable" se utiliza en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del ámbito del buen criterio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de los seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, y acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

Como se usa en el presente documento, las "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los compuestos desvelados en los que el compuesto precursor se modifica creando sales de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 Las sales de ácidos que son útiles, por ejemplo, para purificar o aislar los compuestos de la presente invención también son parte de la invención.

El término halógeno representa generalmente flúor, cloro, bromo y yodo.

10 La expresión "alquilo C_{1-n}", en la que n es un número entero de 2 a n, tanto sola como junto con otro radical, representa un radical de hidrocarburo acíclico, saturado, ramificado o lineal con 1 a n átomos de C. Por ejemplo, la expresión alquilo C₁₋₅ abarca los radicales H₃C-, H₃C-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH(CH₃)-CH₂-, H₃C-C(CH₃)₂-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-C(CH₃)₂-, H₃C-C(CH₃)₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-CH(CH₃)- y H₃C-CH₂-CH(CH₂CH₃)-.

15 La expresión "alquilenilo C_{1-n}" en la que n es un número entero de 2 a n, tanto sola como combinada con otro radical, representa un radical alquilo divalente acíclico, de cadena lineal o ramificado que contiene de 1 a n átomos de carbono. Por ejemplo, la expresión alquilenilo C₁₋₄ incluye -(CH₂)-, -(CH₂-CH₂)-, -(CH(CH₃))-, -(CH₂-CH₂-CH₂)-, -(C(CH₃)₂)-, -(CH(CH₂CH₃))-, -(CH(CH₃)-CH₂)-, -(CH₂-CH(CH₃))-, -(CH₂-CH₂-CH₂-CH₂)-, -(CH₂-CH₂-CH(CH₃))-, -(CH(CH₃)-CH₂-CH₂)-, -(CH₂-CH(CH₃)-CH₂)-, -(CH₂-C(CH₃)₂)-, -(C(CH₃)₂-CH₂)-, -(CH(CH₃)-CH(CH₃))-, -(CH₂-CH(CH₂CH₃))-, -(CH(CH₂CH₃)-CH₂)-, -(CH(CH₂CH₂CH₃))-, -(CHCH(CH₃)₂)- y -C(CH₃)(CH₂CH₃)-.

20 La expresión "alquenilo C_{2-n}", se usa para un grupo como se define en la definición para "alquilo C_{1-n}" con al menos dos átomos de carbono, si al menos dos de esos átomos de carbono de dicho grupo están enlazados entre sí mediante un doble enlace. Por ejemplo, la expresión alquenilo C₂₋₃ incluye -CH=CH₂-, -CH=CH-CH₃-, -CH₂-CH=CH₂-.

25 La expresión "alquenileno C_{2-n}" se usa para un grupo como se define en la definición para "alquilenilo C_{1-n}" con al menos dos átomos de carbono, si al menos dos de esos átomos de carbono de dicho grupo están enlazados entre sí mediante un doble enlace. Por ejemplo, la expresión alquenileno C₂₋₃ incluye -CH=CH-, -CH=CH-CH₂-, -CH₂-CH=CH-.

La expresión "alquinilo C_{2-n}", se usa para un grupo como se define en la definición para "alquilo C_{1-n}" con al menos dos átomos de carbono, si al menos dos de esos átomos de carbono de dicho grupo están enlazados entre sí mediante un triple enlace. Por ejemplo, la expresión alquinilo C₂₋₃ incluye -C≡CH-, -C≡C-CH₃-, -CH₂-C≡CH-.

30 La expresión "alquinileno C_{2-n}" se usa para un grupo como se define en la definición para "alquilenilo C_{1-n}" con al menos dos átomos de carbono, si al menos dos de esos átomos de carbono de dicho grupo están enlazados entre sí mediante un triple enlace. Por ejemplo, la expresión alquinileno C₂₋₃ incluye -C≡C-, -C≡C-CH₂-, -CH₂-C≡C-.

35 La expresión "carbociclilo C_{3-n}" como se usa tanto sola como junto con otro radical, representa un radical de hidrocarburo monocíclico, bicíclico o tricíclico, saturado o insaturado, con 3 a n átomos de C. El radical de hidrocarburo es preferentemente no aromático. Preferentemente, los 3 a n átomos de C forman uno o dos anillos. En caso de un sistema de anillos bicíclico o tricíclico, los anillos pueden estar unidos entre sí mediante un enlace sencillo o pueden estar condensados o pueden formar un sistema de anillos espirocíclico o puentado. Por ejemplo, la expresión carbociclilo C₃₋₁₀ incluye cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquenilo C₃₋₁₀, octahidropentaleno, octahidroindenilo, decahidronaftilo, indanilo, tetrahidronaftilo. Más preferentemente, la expresión carbociclilo C_{3-n} representa cicloalquilo C_{3-n}, en particular cicloalquilo C₃₋₇.

40 La expresión "cicloalquilo C_{3-n}", en la que n es un número entero de 4 a n, tanto solo como junto con otro radical indica un radical de hidrocarburo cíclico, saturado, no ramificado de 3 a n átomos de C. El grupo cíclico puede ser mono, bi, tri o espirocíclico, lo más preferentemente monocíclico. Los ejemplos de tales grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo, biciclo[3.2.1]octilo, espiro[4.5]decilo, norpinilo, norbonilo, norcarilo, adamantilo, etc.

45 El término bicíclico incluye espirocíclico.

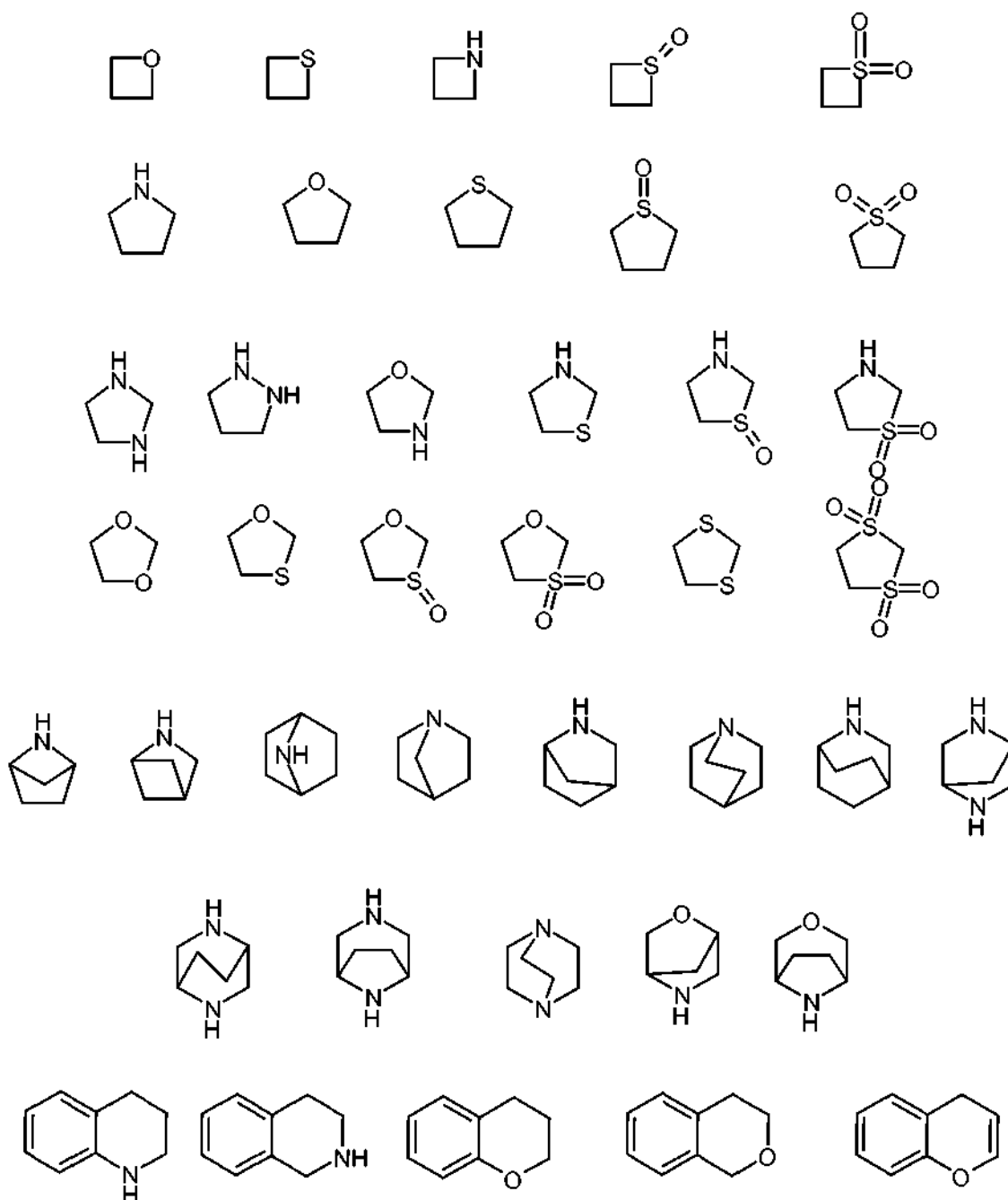
50 La expresión "cicloalquenilo C_{3-n}", en la que n es un número entero de 3 a n, tanto sola como combinada con otro radical, representa un radical de hidrocarburo cíclico, insaturado pero no aromático, no ramificado con 3 a n átomos de C, al menos dos de los cuales están enlazados entre sí mediante un doble enlace. Por ejemplo, la expresión cicloalquenilo C₃₋₇ incluye ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo y cicloheptatrienilo.

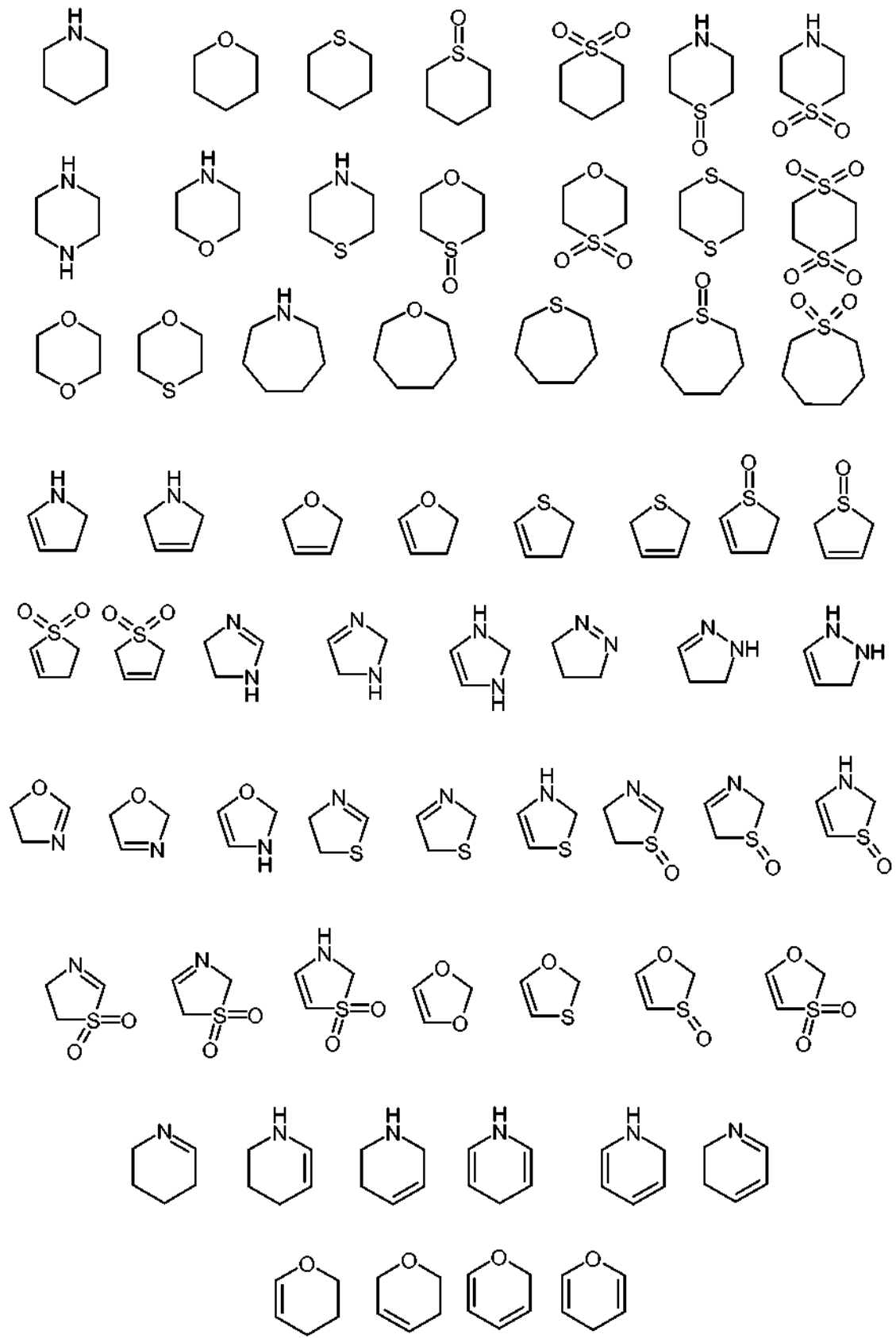
55 El término "arilo", como se usa en el presente documento, tanto sola como combinada con otro radical, representa un grupo monocíclico aromático carbocíclico que contiene 6 átomos de carbono que puede estar condensado adicionalmente a un segundo grupo carbocíclico de 5 o 6 miembros que puede ser aromático, saturado o insaturado. Arilo incluye, pero sin limitación, fenilo, indanilo, indenilo, naftilo, antraceno, fenantrenilo, tetrahidronaftilo y dihidronaftilo. Más preferentemente el término "arilo", como se usa en el presente documento, tanto sola como

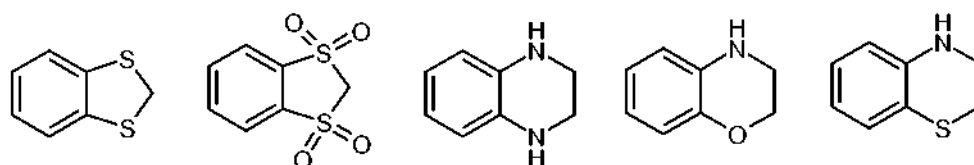
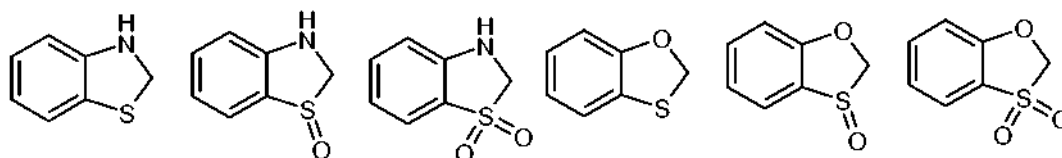
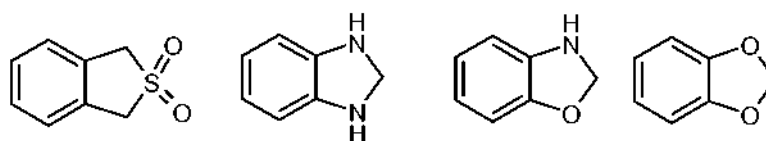
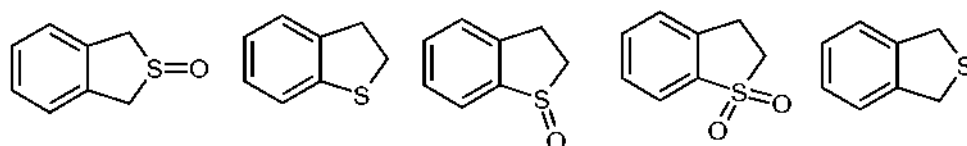
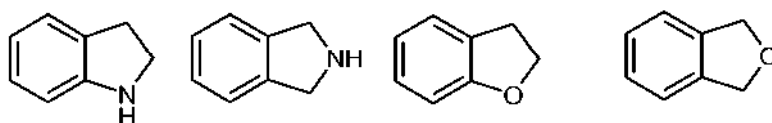
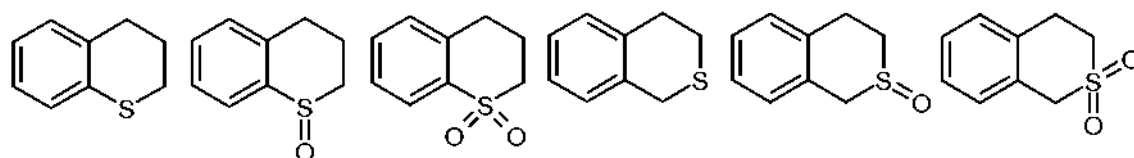
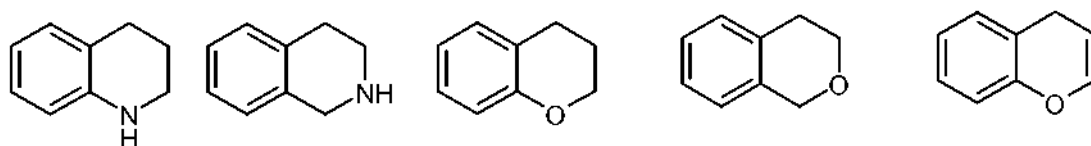
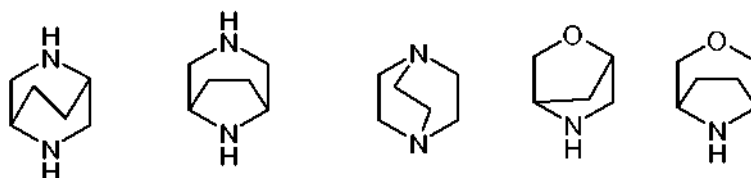
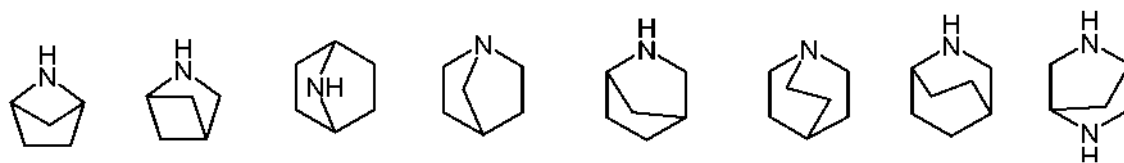
combinada con otro radical, representa fenilo o naftilo, lo más preferentemente fenilo.

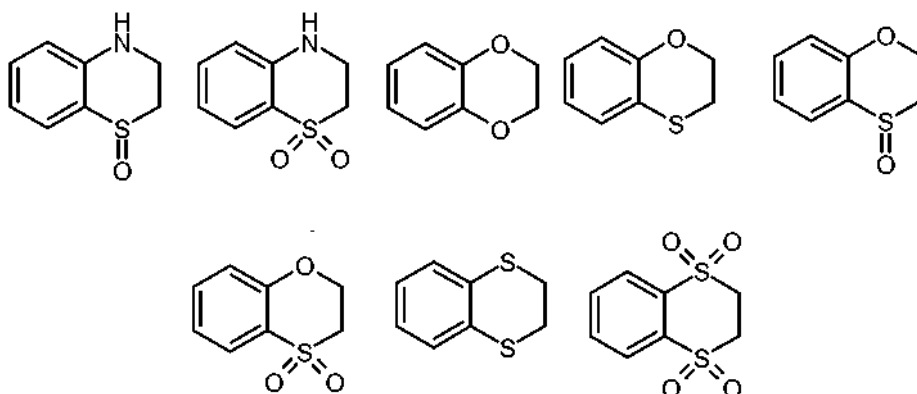
- 5 El término "heterociclilo" significa un sistema de anillo saturado o insaturado mono, bi, tri o espirocárbico, preferentemente mono, bi o espirocárbico que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O o S(O)_r, con r = 0, 1 o 2, que además puede tener un grupo carbonilo. Más preferentemente, el término "heterociclilo", como se usa en el presente documento, tanto solo como combinado con otro radical, significa un sistema de anillo saturado o insaturado, incluso más preferentemente saturado, mono, bi o espirocárbico que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre N, O o S(O)_r, con r = 0, 1 o 2, que además puede tener un grupo carbonilo. El término "heterociclilo" pretende incluir todas las formas isoméricas posibles. Los ejemplos de tales grupos incluyen
- 10 aziridinilo, oxiranilo, azetidino, oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropirano, azepanilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidrofuranonilo, tetrahidropiranonilo, pirrolidinonilo, piperidinonilo, piperazinonilo y morfolinonilo.

Por tanto, el término "heterociclilo" incluye las siguientes estructuras ejemplares que no se representan como radicales puesto que cada forma puede estar unida a través de un enlace covalente a cualquier átomo, siempre y cuando se mantengan las valencias adecuadas:





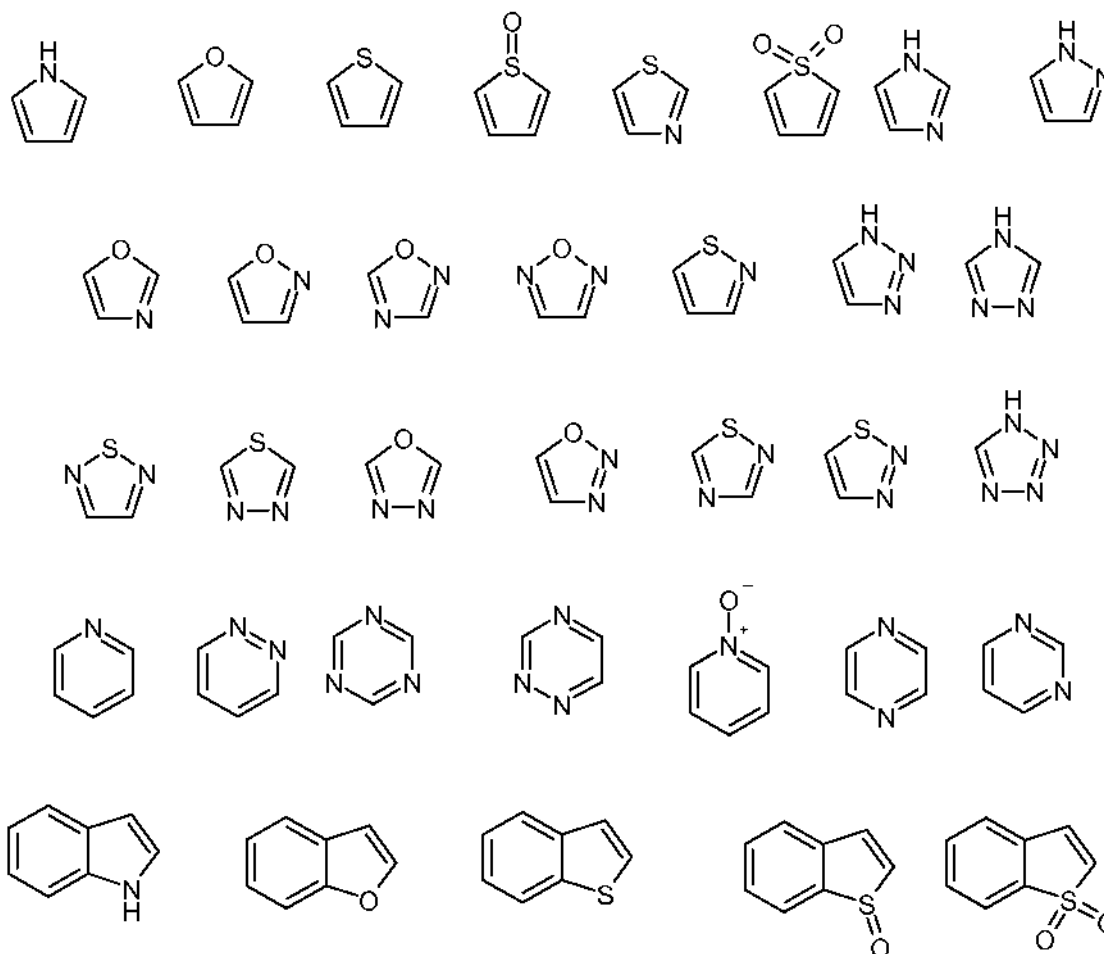


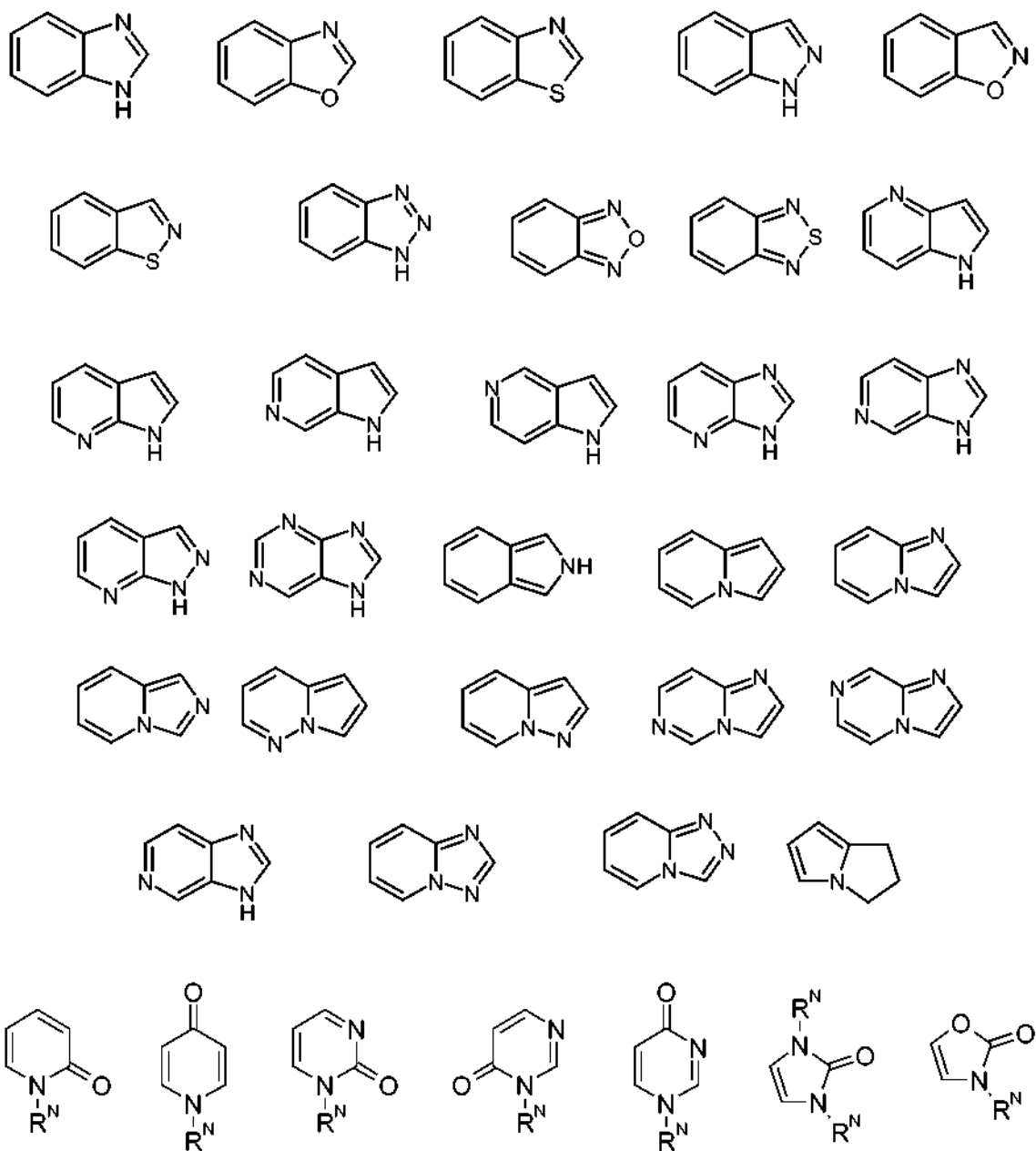


El término "heteroarilo" significa un sistema de anillo mono o policíclico, preferentemente mono o bicíclico, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O o S(O)_r, con r = 0, 1 o 2, en el que al menos uno de los heteroátomos es parte de un anillo aromático, y en el que dicho sistema de anillo puede tener un grupo carbonilo.

5. Más preferentemente, el término "heteroarilo", como se usa en el presente documento, tanto solo como combinado con otro radical, significa un sistema de anillo mono o bicíclico que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre N, O o S(O)_r, con r = 0, 1 o 2, en el que al menos uno de los heteroátomos es parte de un anillo aromático, y en el que dicho sistema de anillo puede tener un grupo carbonilo. El término "heteroarilo" pretende incluir todas las formas isoméricas posibles.

10. Por tanto, el término "heteroarilo" incluye las siguientes estructuras ejemplares que no se representan como radicales puesto que cada forma puede estar unida a través de un enlace covalente a cualquier átomo, siempre y cuando se mantengan las valencias adecuadas:





R^N = H o residuo unido mediante un átomo de C

Muchos de los términos dados anteriormente pueden usarse repetidamente en la definición de una fórmula o grupo y en cada caso tienen uno de los significados dados anteriormente, independientemente de los otros.

5 **Actividad farmacológica**

La actividad biológica de los compuestos se determinó mediante los siguientes procedimientos:

A. Ensayo de la MNK2a *in vitro* quinasa (ensayo 1)

El ensayo de la MNK2a *in vitro* quinasa se describe en detalle en el documento WO 2011/104340. CONFIGURACIÓN DEL ENSAYO: La inhibición de la actividad quinasa de MNK2a se evaluó usando GST-MNK2a preactivado. La reacción de quinasa contiene péptido de sustrato 24 μM (NH₂-TATKSGSTTKNR-CONH₂, que difiere de la Seq. ID N.º 5 del documento WO 2011/104340 por el grupo C-terminal-CONH₂, ATP 20 μM, ligando 14 nM y MNK2a 2 nM preactivada. Las condiciones tampón de la reacción son HEPES/KOH 16 Mm pH 7,4, MgCl₂ 8 mM, DTT 0,4 mM, albúmina de suero bovino al 0,08 % (p/v) (ASB, Sigma, Alemania, cat n.º A3059), Pluronic F127 al 0,008 % (p/v) (Sigma, Alemania, cat n.º P2443), DMSO al 3 % (v/v) (Applichem, Alemania, cat n.º A3006). La reacción de quinasa está a temperatura ambiente durante 60 min. La reacción de quinasa se termina mediante la adición de 0,67 volúmenes de reacción de un anticuerpo 1 μM en HEPES/KOH 20 mM pH 7,4, ácido

etilendiaminotetraacético 50 mM, sal disódica (EDTA, Sigma, Alemania, cat n.º E5134), DTT 0,5 mM, monolaurato de polioxietilensorbitano 0,05 % (p/v) (Tween 20, Sigma, Alemania, cat n.º P7949). Después de 1 h de tiempo de estabilización a temperatura ambiente, las muestras se sometieron a medición de la polarización de fluorescencia. La lectura de la polarización de fluorescencia se generó en un lector multimodal Envision (PerkinElmer) equipado con un filtro de emisión FP dual y un conjunto de espejos (PerkinElmer 2100-4260). un filtro de excitación de 620 nm y filtros de emisión S y P polarizados de 688 nm.

B. Ensayo de la MNK2a *in vitro* quinasa (ensayo 2)

Configuración del ensayo: La inhibición de la actividad quinasa de MNK2a se evaluó usando GST-MNK2a preactivado. Las placas OptiPlate F blancas de 384 pocillos se adquirieron en PerkinElmer. El ensayo de ADP-Glo quinasa (que incluye ATP ultra puro) se adquirió en Promega (V9103). Se obtuvo MNK2a activada como se describe en el documento WO2011/104340. El péptido eIF4E no marcado (NH₂-TATKSGSTTKNR-CONH₂), que difiere de la Seq. ID. N.º 5 del documento WO 2011/104340 por el grupo C-terminal-CONH₂, se adquirió en Thermo Fisher Scientific. Todos los demás materiales fueron de la calidad más alta disponible en el mercado. Los compuestos se sometieron a ensayo en diluciones en serie o en concentraciones de dosis únicas. Las soluciones madre compuestas son de 10 mM en DMSO al 100%. Las diluciones del compuesto en serie se preparan en DMSO al 100% seguido de dilución intermedia 1: 27,3 en tampón de ensayo. La concentración final de DMSO en el ensayo será <3 %.

En las placas de 384 pocillos se mezclan 3 µl del compuesto de ensayo de la dilución intermedia con 4 µl de la enzima MNK2 activada (concentración final de 10 nM) y 4 µl del péptido (concentración final de 25 µM)/ATP ultrapuro (concentración final de 20 µM), todo disuelto en tampón de ensayo. Esta etapa es seguida de un tiempo de incubación de 90 minutos, luego se añaden 10 µl de reactivo ADP Glo, seguido de 40 minutos de incubación. A continuación se mezclan 20 µl del reactivo de detección de quinasa. Las placas se sellan y después de un período de incubación de 30 minutos, la señal de luminiscencia se mide en un lector Envision para determinar la cantidad de ADP producido. Todas las etapas de incubación se realizan a temperatura ambiente. El tampón de ensayo consiste en HEPES 20 mM, DTT 2 mM, BSA al 0,01 %, MgCl₂ 20 mM y Pluronic F-127 al 0,1 %.

Cada placa de microtitulación de ensayo contiene pocillos con controles de vehículo en lugar de compuesto (DMSO al 1% en agua) como referencia para la señal alta (100 % CTL, señal alta) y pocillos que contienen un potente inhibidor de MNK2 (20 µM final, DMSO al 1 %) como referencia para señal baja (0 % CTL, señal baja).

La señal luminiscente generada es proporcional a la concentración de ADP producida y se correlaciona con la actividad de la MNK2 activada. El análisis de los datos se realiza mediante el cálculo del porcentaje de consumo de ATP de la MNK2 activada en presencia del compuesto de ensayo en comparación con el consumo de ATP en presencia de la MNK2 activada sin compuesto.

$$\text{RLU (muestra) - RLU (control bajo)} * 100 / (\text{RLU (valor alto) - RLU (control bajo)}) \text{ [RLU = unidades de luminiscencia relativa]}$$

Un inhibidor de la enzima MNK2 proporcionará valores de entre 100 % de CTL (sin inhibición) y 0 % de CTL (inhibición completa). Los valores de más del 100 % de CTL normalmente están relacionados con las propiedades físico-químicas específicas del compuesto/muestra (p. ej., solubilidad, absorbancia de luz, fluorescencia).

Los valores IC₅₀ basados en las curvas de respuesta a la dosis se calculan con el software AssayExplorer.

C. Ensayo de la MNK1 *in vitro* quinasa (ensayo 3)

Los datos de MNK1 pueden obtenerse del ensayo MNK1 Z'-LYTE®. El protocolo de tamizado y las condiciones de ensayo de MNK1 Z'-LYTE® también se describen en www.invitrogen.com.

El ensayo se describe de la siguiente manera:

El ensayo bioquímico Z'-LYTE® emplea un formato de enzima acoplada basado en fluorescencia y se basa en la sensibilidad diferencial de los péptidos fosforilados y no fosforilados a la escisión proteolítica. El sustrato peptídico está marcado con dos fluoróforos, uno en cada extremo, que constituyen un par de FRET.

En la reacción primaria, la quinasa transfiere el gamma-fosfato de ATP a un único resto de tirosina, serina o treonina en un FRET-péptido sintético. En la reacción secundaria, una proteasa específica de sitio reconoce y escinde péptidos FRET no fosforilados. La fosforilación de péptidos FRET suprime la escisión por el Reactivo de Desarrollo. La escisión interrumpe FRET entre los fluoróforos donadores (es decir, cumarina) y aceptores (es decir, fluoresceína) en el péptido FRET, mientras que los péptidos FRET fosforilados no escindidos mantienen FRET. Un procedimiento de ratiometría, que calcula la relación (la relación de emisión) de la emisión del donador a la emisión del aceptor después de la excitación del fluoróforo donador a 400 nm, se usa para cuantificar el progreso de la reacción, como se muestra en la siguiente ecuación a continuación.

$$\text{Relación de emisión} = \text{Emisión de cumarina (445 nm)} / \text{Emisión de fluoresceína (520 nm)}$$

CONFIGURACIÓN DEL ENSAYO: La inhibición de la actividad quinasa de MNK1a se evaluó usando GST-MNK1a preactivado. La mezcla 2X MKNK1 (MNK1) se prepara en HEPES 50 mM pH 7,5, BRIJ-35 al 0,01 %, MgCl₂ 10 mM, MnCl₂ 4 mM, EGTA 1 mM, DTT 2 mM. La reacción final de quinasa 10 µl consiste en MKNK1 (MNK1) 13,5-54 ng y Ser/Thr 07 2 µM en HEPES 50 mM pH 7,5, BRIJ-35 0,01 %, MgCl₂ 10 mM, MnCl₂ 2 mM, EGTA 1 mM, DTT 1 mM.

5 Después de la incubación de la reacción de quinasa de 1 hora, se añaden 5 µl de una dilución 1:32768 de reactivo de desarrollo A.

Condiciones de ensayo

Compuestos de ensayo:

Los compuestos de ensayo se tamizan en DMSO al 1% (final) en el pocillo.

10 Mezclas peptídicas/quinasas:

Todas las mezclas de péptidos/quinasas se diluyen hasta una concentración de trabajo 2x en el tampón MNK1 quinasa.

Solución ATP:

15 Todas las soluciones de ATP se diluyeron a una concentración de trabajo 4x en tampón quinasa (HEPES 50 mM pH 7,5, BRIJ-35 0,01 %, MgCl₂ 10 mM, EGTA 1 mM).

Solución del reactivo de desarrollo:

El reactivo de desarrollo se diluye en el tampón de desarrollo

Protocolo de ensayo:

Corning con código de barras, NBS de bajo volumen, placa de 384 pocillos (Corning Cat. n.º 3676)

- 20
1. Compuesto de ensayo 4x 2,5 µl
 2. Mezclas peptídicas/quinasas 2x 5 µl
 3. Solución de ATP 4x 2,5 µl
 4. Agitación de la placa de 30 segundos
 5. Incubación de la reacción quinasa de 60 minutos a temperatura ambiente
- 25
6. Solución del reactivo de desarrollo de 5 µl
 7. Agitación de la placa de 30 segundos
 8. Incubación de la reacción de desarrollo de 60 minutos a temperatura ambiente
 9. Leer en el lector de placas de fluorescencia y analizar los datos

Análisis de datos

30 Las siguientes ecuaciones se usan para cada conjunto de puntos de datos:

Corrección de la fluorescencia de fondo:

$$\text{Corrección de la fluorescencia de fondo: } IF_{\text{muestra}} - IF_{\text{ifTC Ctl}}$$

Relación de emisión (usando valores corregidos para la fluorescencia de fondo): cumarina

Emisión (445 nm)/Emisión de fluoresceína (520 nm)

35 % Fosforilación (% fosf):

$$1 - ((\text{Relación de emisión} \times F_{100\%}) - C_{100\%}) / ((C_{0\%} - C_{100\%}) + [\text{Relación de emisión} \times (F_{100\%} - F_{0\%})]) * 100$$

% de inhibición:

$$1 - (\% \text{ Fos muestra} / \% \text{ Fos } 0\% \text{ Inhibición Ctl}) * 100$$

- 40
- IF = Intensidad de la fluorescencia
 - C_{100%} = Señal de emisión de cumarina media del 100 % de Fos control
 - C_{0%} = Señal de emisión de cumarina media del 0 % de Fos control
 - F_{100%} = Señal de emisión de fluoresceína media del 100 % de Fos control
 - F_{0%} = Señal de emisión de fluoresceína media del 0 % de Fos control

Software de gráficos

45 SelectScreen® Kinase Profiling Service usa XLFit de IDBS. La curva de respuesta a la dosis se ajusta a la curva del modelo número 205 (modelo de dosis-respuesta sigmoideal). Si la parte inferior de la curva no se ajusta entre -20 % y 20 % de inhibición, se establece en un 0 % de inhibición. Si la parte superior de la curva no se ajusta entre el 70 % y

el 130 % de inhibición, se establece en un 100 % de inhibición.

La actividad de las proteínas MNK también puede analizarse mediante otros formatos de ensayo de quinasas *in vitro*. Por ejemplo, se han descrito ensayos de quinasas adecuados en la literatura en Knauf y col., Mol Cell Biol. agosto de 2001; 21 (16): 5500-11 o en Scheper y col., Mol Cell Biol. febrero de 2001; 21 (3): 743-54. En general, los ensayos de MNK quinasa se pueden realizar de manera que un sustrato MNK tal como una proteína o un péptido, que puede o no incluir modificaciones como se describe adicionalmente a continuación, u otros son fosforilados por proteínas MNK que tienen actividad enzimática *in vitro*. La actividad de un agente candidato puede determinarse entonces mediante su capacidad para disminuir la actividad enzimática de la proteína MNK. La actividad de quinasa puede detectarse mediante el cambio de las propiedades químicas, físicas o inmunológicas del sustrato debido a la fosforilación.

En un ejemplo, el sustrato de quinasa puede tener características, diseñadas o endógenas, para facilitar su unión o detección con el fin de generar una señal que sea adecuada para el análisis del estado de fosforilación de los sustratos. Estas características pueden ser, pero sin limitación, una molécula de biotina o un derivado de la misma, un resto glutatión-S-transferasa, un resto de seis o más residuos de histidina consecutivos, una secuencia de aminoácidos o un hapteno que funcionan como una etiqueta de epítipo, un fluorocromo, una enzima o un fragmento de enzima. El sustrato de quinasa puede estar ligado a estas u otras características con un brazo espaciador molecular para evitar el impedimento estérico.

En otro ejemplo, el sustrato de quinasa puede marcarse con un fluoróforo. La unión del reactivo al sustrato marcado en solución puede seguirse de la técnica de polarización de fluorescencia tal como se describe en la literatura. En una variación de este ejemplo, una molécula indicadora fluorescente puede competir con el sustrato para que el analito detecte la actividad de quinasa mediante una técnica que los expertos en la técnica conocen como polarización de fluorescencia indirecta.

En otro ejemplo más, se usa gamma-ATP radiactivo en la reacción de quinasa, y el efecto del agente de ensayo sobre la incorporación de fosfato radiactivo en el sustrato de ensayo se determina con relación a las condiciones de control.

Se ha demostrado que los compuestos de la invención muestran valores bajos de IC₅₀ en ensayos de tamizado biológico *in vitro* para la inhibición de la actividad de MNK1 y/o MNK2 quinasa. La siguiente tabla contienen los resultados del ensayo para compuestos ejemplares.

E. Datos biológicos

Tabla 1: Datos biológicos de los compuestos de la presente invención tal como se obtuvieron en el ensayo 2.

Ejemplo	IC ₅₀ MNK2 [nM]	Ejemplo	IC ₅₀ MNK2 [nM]	Ejemplo	IC ₅₀ MNK2 [nM]	Ejemplo	IC ₅₀ MNK2 [nM]	Ejemplo	IC ₅₀ MNK2 [nM]
1,001	17 nM	2,039	3 nM	3,052	3 nM	4,058	3 nM	4,119	2 nM
1,002	6 nM	2,040	18 nM	3,053	2 nM	4,059	4 nM	4,120	2 nM
1,003	1 nM	2,041	1 nM	3,054	1 nM	4,060	2 nM	4,121	5 nM
1,004	3 nM	2,042	5 nM	3,055	3 nM	4,061	13 nM	4,122	1 nM
1,005	2 nM	2,043	2 nM	4,001	5nM	4,062	13 nM	4,123	3 nM
1,006	5 nM	2,044	1 nM	4,002	5nM	4,063	10 nM	4,124	1 nM
1,007	8 nM	2,045	1 nM	4,003	2nM	4,064	8 nM	4,125	1 nM
1,008	8 nM	2,046	3 nM	4,004	6 nM	4,065	9 nM	4,126	2 nM
1,009	26 nM	2,047	3 nM	4,005	28 nM	4,066	9 nM	4,127	2 nM
1,010	17 nM	2,048	2 nM	4,006	5 nM	4,067	3 nM	4,128	2 nM
1,011	2 nM	3,001	2 nM	4,007	2 nM	4,068	4 nM	4,129	2 nM
1,012	6 nM	3,002	8 nM	4,008	2 nM	4,069	6 nM	4,130	3 nM
1,013	2 nM	3,003	2 nM	4,009	2 nM	4,070	7 nM	4,131	1 nM
1,014	5 nM	3,004	17 nM	4,010	4 nM	4,071	1 nM	4,132	1 nM

(continuación)

Ejemplo	IC ₅₀ MNK2 [nM]	Ejemplo	IC ₅₀ MNK2 [nM]	Ejemplo	IC ₅₀ MNK2 [nM]	Ejemplo	IC ₅₀ MNK2 [nM]	Ejemplo	IC ₅₀ MNK2 [nM]
1,015	54 nM	3,005	1 nM	4,011	24 nM	4,072	3 nM	4,133	4 nM
1,016	1 nM	3,006	1 nM	4,012	34 nM	4,073	13 nM	4,134	3 nM
1,017	12 nM	3,007	9 nM	4,013	5 nM	4,074	1 nM	4,135	2 nM
1,018	6 nM	3,008	5 nM	4,014	3 nM	4,075	9 nM	4,136	1 nM
1,019	1 nM	3,009	7 nM	4,015	2 nM	4,076	4 nM	4,137	1 nM
1,020	7 nM	3,010	23 nM	4,016	20 nM	4,077	2 nM	4,138	1 nM
1,021	1 nM	3,011	2 nM	4,017	9 nM	4,078	2 nM	4,139	1 nM
1,022	3 nM	3,012	23 nM	4,018	4 nM	4,079	1 nM	4,140	1 nM
1,023	8 nM	3,013	8 nM	4,019	6 nM	4,080	2 nM	4,141	1 nM
2,001	5 nM	3,014	8 nM	4,020	4 nM	4,081	2 nM	4,142	2 nM
2,002	6 nM	3,015	3 nM	4,021	12 nM	4,082	2 nM	4,143	2 nM
2,003	13 nM	3,016	2 nM	4,022	10 nM	4,083	8 nM	4,144	2 nM
2,004	6 nM	3,017	138	4,023	5 nM	4,084	2 nM	4,145	2 nM
2,005	1 nM	3,018	1 nM	4,024	3 nM	4,085	2 nM	4,146	4 nM
2,006	2 nM	3,019	24 nM	4,025	3 nM	4,086	2 nM	4,147	3 nM
2,007	3 nM	3,020	ND	4,026	3 nM	4,087	2 nM	5,001	1 nM
2,008	1 nM	3,021	2 nM	4,027	1 nM	4,088	2 nM	5,002	7 nM
2,009	1 nM	3,022	2 nM	4,028	4 nM	4,089	1 nM	5,003	83 nM
2,010	11 nM	3,023	42 nM	4,029	3 nM	4,090	1 nM	5,004	2 nM
2,011	2 nM	3,024	16 nM	4,030	11 nM	4,091	1 nM	5,005	2 nM
2,012	28 nM	3,025	ND	4,031	8 nM	4,092	2 nM	5,006	29 nM
2,013	2 nM	3,026	4 nM	4,032	56 nM	4,093	1 nM	5,007	4 nM
2,014	2 nM	3,027	2 nM	4,033	2 nM	4,094	1 nM	5,008	2 nM
2,015	190 nM	3,028	6 nM	4,034	3 nM	4,095	2 nM	5,009	35 nM
2,016	1 nM	3,029	17 nM	4,035	66 nM	4,096	1 nM	5,010	28 nM
2,017	2 nM	3,030	8 nM	4,036	1 nM	4,097	1 nM	5,011	99 nM
2,018	1 nM	3,031	5 nM	4,037	28 nM	4,098	4 nM	5,012	56 nM
2,019	1 nM	3,032	16 nM	4,038	27 nM	4,099	2 nM	5,013	2 nM
2,020	3 nM	3,033	2 nM	4,039	1 nM	4,100	2 nM	6,001	5 nM
2,021	2 nM	3,034	58 nM	4,040	2 nM	4,101	3 nM	6,002	2 nM
2,022	2 nM	3,035	37 nM	4,041	7 nM	4,102	2 nM	6,003	4 nM
2,023	2 nM	3,036	9 nM	4,042	1 nM	4,103	1 nM	6,004	3 nM
2,024	3 nM	3,037	3 nM	4,043	2 nM	4,104	1 nM	7,001	1 nM

(continuación)

Ejemplo	IC ₅₀ MNK2 [nM]	Ejemplo	IC ₅₀ MNK2 [nM]	Ejemplo	IC ₅₀ MNK2 [nM]	Ejemplo	IC ₅₀ MNK2 [nM]	Ejemplo	IC ₅₀ MNK2 [nM]
2,025	7 nM	3,038	2 nM	4,044	3 nM	4,105	2 nM	7,002	6 nM
2,026	1 nM	3,039	1 nM	4,045	3 nM	4,106	2 nM	7,003	2 nM
		3,040	6 nM	4,046	15 nM	4,107	2 nM	7,004	67 nM
2,028	3 nM	3,041	33 nM	4,047	5 nM	4,108	2 nM	7,005	3 nM
2,029	4 nM	3,042	15 nM	4,048	2 nM	4,109	2 nM	7,006	3 nM
2,030	4 nM	3,043	5 nM	4,049	19 nM	4,110	2 nM	7,007	10 nM
2,031	10 nM	3,044	63 nM	4,050	1 nM	4,111	1 nM	7,008	3 nM
2,032	1 nM	3,045	10 nM	4,051	5 nM	4,112	2 nM	7,009	3 nM
2,033	4 nM	3,046	2 nM	4,052	3 nM	4,113	1 nM	7,010	2 nM
2,034	1 nM	3,047	1 nM	4,053	16 nM	4,114	5 nM	7,011	3 nM
2,035	2 nM	3,048	11 nM	4,054	9 nM	4,115	2 nM	7,012	46 nM
2,036	4 nM	3,049	2 nM	4,055	14 nM	4,116	2 nM	7,013	4 nM
2,037	2 nM	3,050	32 nM	4,056	25 nM	4,117	3 nM		
2,038	3 nM	3,051	3 nM	4,057	2 nM	4,118	3 nM		

Tabla 2: Datos biológicos de los compuestos seleccionados de la presente invención tal como se obtuvieron en el ensayo 3.

n.º	IC ₅₀ MNK1 [nM]	n.º	IC ₅₀ MNK1 [nM]	n.º	IC ₅₀ MNK1 [nM]	n.º	IC ₅₀ MNK1 [nM]	n.º	IC ₅₀ MNK1 [nM]
1,011	34 nM	2,009	49 nM	3,049	68 nM	4,088	36 nM	5,008	39 nM
1,016	53 nM	2,018	34 nM	3,054	51 nM	4,100	14 nM	7,006	164 nM
1,019	54 nM	2,048	40 nM	4,034	51 nM	4,118	21 nM	7,009	50 nM
2,001	228 nM	3,001	60 nM	4,058	75 nM	4,136	29 nM	7,010	40 nM
2,006	71 nM	3,031	75 nM	4,071	55 nM	4,138	27 nM		
2,008	25 nM	3,039	77 nM	4,074	38 nM	5,004	66 nM		

Tabla 3: % de inhibición de MNK1 a una concentración compuesta de 1 µM tal como se obtuvo en el ensayo 3

n.º	% INH MNK1	n.º	% INH MNK1	n.º	% INH MNK1	n.º	% INH MNK1	n.º	% INH MNK1
1,002	59	3,008	89	3,054	58	4,038	78	4,075	90
1,003	95	3,009	95	4,001	97	4,040	97	4,088	99
1,004	79	3,012	100	4,002	54	4,041	82	4,100	97
1,005	98	3,013	88	4,003	96	4,042	97	4,104	100
1,006	96	3,014	78	4,005	74	4,044	96	4,118	99
1,008	63	3,015	45	4,008	97	4,045	99	4,136	93

(continuación)

n.º	% INH MNK1	n.º	% INH MNK1	n.º	% INH MNK1	n.º	% INH MNK1	n.º	% INH MNK1
1,009	64	3,016	90	4,009	99	4,047	86	4,138	64
1,012	96	3,018	92	4,010	89	4,048	98	5,001	97
1,014	97	3,019	48	4,011	86	4,050	100	5,002	88
1,015	100	3,021	86	4,012	56	4,051	82	5,003	38
1,018	93	3,022	98	4,013	88	4,052	94	5,005	95
1,020	80	3,026	53	4,014	96	4,053	80	5,006	78
1,021	52	3,027	98	4,015	102	4,054	95	5,007	97
1,022	79	3,028	92	4,017	73	4,055	62	5,009	74
1,023	65	3,029	72	4,018	99	4,056	74	5,010	62
2,002	94	3,030	91	4,019	92	4,057	102	5,011	27
2,003	76	3,032	26	4,020	98	4,059	90	5,012	61
2,004	75	3,033	56	4,021	92	4,060	99	7,001	98
2,005	96	3,035	89	4,022	85	4,061	70	7,002	73
2,010	76	3,038	86	4,023	99	4,062	88	7,003	102
2,011	94	3,042	78	4,024	98	4,063	56	7,004	51
2,012	102	3,043	82	4,027	99	4,064	82	7,005	93
2,014	99	3,044	49	4,028	86	4,065	93	7,006	84
2,017	90	3,045	78	4,029	99	4,067	97	7,007	67
3,002	80	3,046	97	4,031	78	4,068	86	7,008	99
3,003	73	3,047	96	4,032	94	4,069	93		
3,006	70	3,048	88	4,035	87	4,072	98		
3,007	96	3,050	87	4,037	45	4,073	70		

COMPUESTOS PARA SU USO EN PROCEDIMIENTOS DE TRATAMIENTO

5 En vista de su capacidad para inhibir la actividad de la MNK1 (MNK1a o MNK1b) y/o la MNK2 (MNK2a o MNK2b) quinasa, los compuestos de fórmula general I de acuerdo con la invención, que incluyen las sales correspondientes de los mismos, son teóricamente adecuados para el tratamiento de todas aquellas enfermedades o afecciones que pueden verse afectadas o que están mediadas por la inhibición de la MNK1 (MNK1a o MNK1b) y/o la MNK2 (MNK2a o MNK2b) quinasa.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general I como medicamento.

10 Además, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general I o a una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades o afecciones que están mediadas por la inhibición de la MNK1 (MNK1a o MNK1b) y/o la MNK2 (MNK2a o MNK2b) quinasa en un paciente, preferentemente en un ser humano.

15 En otro aspecto más, la presente invención se refiere a compuestos para su uso en un procedimiento de tratamiento de una enfermedad o una afección mediada por la inhibición de la MNK1 (MNK1a o MNK1b) y/o la MNK2 (MNK2a o MNK2b) quinasa en un mamífero que incluye la etapa de administrar a un paciente, preferentemente un ser humano, que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una composición farmacéutica de la presente invención.

Las enfermedades y afecciones mediadas por los inhibidores de la inhibición de la MNK1 (MNK1a o MNK1b) y/o la MNK2 (MNK2a o MNK2b) quinasa abarcan enfermedades o afecciones metabólicas.

5 La presente invención se refiere a compuestos que son útiles en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad, un trastorno y/o una afección en los que la inhibición de la actividad de la MNK1 (MNK1a o MNK1b) y/o la MNK2 (MNK2a o MNK2b) quinasa es de beneficio terapéutico, que incluye pero sin limitación, el tratamiento de enfermedades metabólicas, tales como la obesidad, los trastornos de la alimentación, la caquexia, la diabetes mellitus, el síndrome metabólico, la hipertensión, las enfermedades coronarias, la hipercolesterolemia, la dislipidemia, la osteoartritis, los cálculos biliares y/o la apnea del sueño y las enfermedades relacionadas con compuestos de oxígeno reactivos (defensa ROS) tales como la diabetes mellitus, las enfermedades neurodegenerativas y el cáncer.

Las composiciones farmacéuticas de la invención son particularmente útiles para la profilaxis y el tratamiento de la obesidad, la diabetes mellitus y otras enfermedades metabólicas del metabolismo de carbohidratos y lípidos tal como se indicó anteriormente, en particular la diabetes mellitus y la obesidad.

15 Así, en una realización más preferente de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto de la invención en la producción de una composición farmacéutica para la profilaxis o la terapia de enfermedades metabólicas.

En otro aspecto más de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de la invención en la producción de una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de un trastorno mediado por citoquinas, tal como una enfermedad inflamatoria.

20 Por tanto, las composiciones farmacéuticas de la invención son útiles para la profilaxis o la terapia de enfermedades inflamatorias, en particular la inflamación crónica o aguda, la artritis inflamatoria crónica, la artritis reumatoide, la artritis psoriásica, la osteoartritis, la artritis reumatoide juvenil, la artritis gotosa; la psoriasis, la psoriasis eritrodérmica, la psoriasis pustulosa, la enfermedad inflamatoria del intestino, la enfermedad de Crohn y afecciones relacionadas, la colitis ulcerosa, la colitis, la diverticulitis, la nefritis, la uretritis, la salpingitis, la ooforitis, la endomiometritis, la espondilitis, el lupus eritematoso sistémico y trastornos relacionados, la esclerosis múltiple, el asma, la meningitis, la mielitis, la encefalomiелitis, la encefalitis, la flebitis, la tromboflebitis, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la enfermedad inflamatoria pulmonar, la rinitis alérgica, la endocarditis, la osteomielitis, la fiebre reumática, la pericarditis reumática, la endocarditis reumática, la miocarditis reumática, la valvulopatía mitral reumática, la valvulopatía aórtica reumática, la prostatitis, la prostatocistitis, la espondiloartropatías, espondilitis anquilosante, la sinovitis, la tenosinovitis, la miositis, la faringitis, la polimialgia reumática, la tendinitis del hombro o bursitis, la gota, la pseudo gota, la vasculitis, las enfermedades inflamatorias de la tiroides seleccionadas de la tiroiditis granulomatosa, la tiroiditis linfocítica, la tiroiditis fibrosa invasiva, la tiroiditis aguda; la tiroiditis de Hashimoto, la enfermedad de Kawasaki, el fenómeno de Raynaud, el síndrome de Sjogren, la enfermedad neuroinflamatoria, la septicemia, la sepsis, la queratitis, la iridociclitis, la neuritis óptica, la otitis, la linfadenitis, la nasofaringitis, la sinusitis, la faringitis, la amigdalitis, la laringitis, la epiglotitis, la bronquitis, la neumonitis, la estomatitis, la gingivitis, la esofagitis, la gastritis, la peritonitis, la hepatitis, la colelitiasis, la colecistitis, la glomerulonefritis, la enfermedad de Goodpasture, la glomerulonefritis con semilunas, la pancreatitis, la dermatitis, la endomiometritis, la miometritis, la metritis, la cervicitis, la endocervicitis, la exocervicitis, la parametritis, la tuberculosis, la vaginitis, la vulvitis, la silicosis, la sarcoidosis, la neumoconiosis, las poliartropatías inflamatorias, las artropatías psoriática, la fibrosis intestinal, la bronquiectasia y las atropatías enteropáticas.

Como ya se ha indicado anteriormente, las composiciones de la presente invención son particularmente útiles para el tratamiento o la prevención de una enfermedad seleccionada de entre la inflamación crónica o aguda, la artritis inflamatoria crónica, la artritis reumatoide, la psoriasis, EPOC, la enfermedad inflamatoria del intestino, el choque séptico, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, la esclerosis múltiple y el asma.

45 Así, en una realización más preferente de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la invención en la producción de una composición farmacéutica para la profilaxis o la terapia de enfermedades inflamatorias seleccionadas de entre la inflamación crónica o aguda, la artritis inflamatoria crónica, la artritis reumatoide, la psoriasis, EPOC, la enfermedad inflamatoria del intestino, el choque séptico, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, la esclerosis múltiple y el asma.

50 En otro aspecto más de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de la invención en la producción de una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención del cáncer, las enfermedades virales o las enfermedades neurodegenerativas.

55 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de la presente invención en la producción de una composición farmacéutica para la inhibición de la actividad de la quinasa de MNK1 (MNK1a o MNK1b) y/o MNK2 (MNK2a, MNK2b) o variantes adicionales de las mismas, en particular para la profilaxis o la terapia de las enfermedades metabólicas, los trastornos hematopoyéticos, el cáncer y sus complicaciones y trastornos consecutivos. Por lo que se prefiere la profilaxis y la terapia de las enfermedades metabólicas del metabolismo de carbohidratos y/o lípidos.

Para el fin de la presente invención, una dosificación terapéuticamente eficaz generalmente será de entre aproximadamente 1 a 2000 mg/día, preferentemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 1000 mg/día, y lo más preferentemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 500 mg/día, lo que puede ser administrado en una o múltiples dosis.

5 Se apreciará, sin embargo, que el nivel de dosis específico de los compuestos de la invención para cualquier paciente particular dependerá de una diversidad de factores tales como la edad, el sexo, el peso corporal, el estado de salud general, la dieta, la respuesta individual del paciente a tratar, el tiempo de administración, la gravedad de la enfermedad a tratar, la actividad del compuesto particular aplicado, la forma de dosificación, el modo de aplicación y la medicación conjunta. La cantidad terapéuticamente eficaz para una situación dada se determinará fácilmente mediante experimentación habitual y está dentro de las habilidades y el juicio del clínico o el médico habitual. En cualquier caso, el compuesto o la composición se administrará en dosis y de una manera que permita que se entregue una cantidad terapéuticamente eficaz basándose en la afección particular del paciente.

10 El experto en la técnica apreciará que los compuestos de la invención y el agente terapéutico adicional pueden formularse en una forma de dosificación individual, o pueden estar presentes en formas de dosificación separadas y pueden administrarse de forma conjunta (es decir, al mismo tiempo) o secuencialmente.

15 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden estar en cualquier forma adecuada para el procedimiento de administración deseado.

20 Los compuestos y composiciones, incluyendo cualquier combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, de acuerdo con la invención pueden administrarse por vía oral, transdérmica, inhalatoria, parenteral o sublingual. De los posibles procedimientos de administración, se prefiere la administración oral o intravenosa.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

25 Las preparaciones adecuadas para la administración de los compuestos de fórmula I, opcionalmente en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, serán evidentes para los expertos habituales en la técnica e incluyen, por ejemplo, comprimidos, píldoras, cápsulas, supositorios, pastillas para chupar, trociscos, soluciones, jarabes, elixires, bolsitas, inyectables, inhalantes y polvos, etc. Se prefieren formulaciones orales, particularmente formas sólidas tales como, p. ej., comprimidos o cápsulas. El contenido del (de los) compuesto (s) farmacéuticamente activo (s) está ventajosamente en el intervalo del 0,1 al 90 % en peso, por ejemplo del 1 al 70 % en peso de la composición como un todo.

30 Se pueden obtener comprimidos adecuados, por ejemplo, mezclando uno o más compuestos de acuerdo con la fórmula I con excipientes conocidos, por ejemplo, diluyentes, vehículos, disgregantes, adyuvantes, tensioactivos, aglutinantes y/o lubricantes inertes. Los comprimidos también pueden consistir en varias capas. Los excipientes, vehículos y/o diluyentes particulares que son adecuados para las preparaciones deseadas serán familiares para el experto en la técnica sobre la base de su conocimiento especializado. Los preferentes son aquellos que son adecuados para la formulación particular y el procedimiento de administración que se desea. Las preparaciones o formulaciones de acuerdo con la invención pueden prepararse usando procedimientos conocidos en sí que son familiares para un experto en la técnica, tales como, por ejemplo, mezclando o combinando al menos un compuesto de fórmula I de acuerdo con la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto y uno o más excipientes, vehículos y/o diluyentes.

TERAPIA DE COMBINACIÓN

40 Los compuestos de la invención se pueden combinar además con uno o más, preferentemente un agente terapéutico adicional. De acuerdo con una realización, el agente terapéutico adicional se selecciona de entre el grupo de agentes terapéuticos útiles en el tratamiento de enfermedades o afecciones descritas anteriormente en este documento, en particular asociadas con enfermedades o afecciones metabólicas tales como la diabetes mellitus, la obesidad, las complicaciones diabéticas, la hipertensión y la hiperlipidemia. Los agentes terapéuticos adicionales que son adecuados para dichas combinaciones incluyen en particular aquellos que, por ejemplo, potencian el efecto terapéutico de una o más sustancias activas con respecto a una de las indicaciones mencionadas y/o que permiten reducir la dosificación de una o más sustancias activas.

45 Otras sustancias activas que son adecuadas para dichas combinaciones incluyen, por ejemplo, antidiabéticos similares a la insulina, insulina de actuación a corto y largo plazo, sulfonilureas, biguanidas, inhibidores de DPP-IV, inhibidores de SGLT2, inhibidores de 11 β -HSD, activadores de la glucocinasa, activadores de AMPK, agonistas del receptor Glp-1, agonistas del receptor GIP, inhibidores de DGAT, agonistas de PPAR-gamma, agonistas de PPAR delta, y otros antidiabéticos procedentes de tiazolidinedionas, agentes reductores de lípidos tales como estatinas, fibratos, resinas de intercambio iónico, derivados del ácido nicotínico, o inhibidores de la HMG-CoA reductasa, terapéutica cardiovascular tales como nitratos, antihipertensivos tales como β -bloqueadores, inhibidores de ACE, bloqueadores de los canales de Ca, antagonistas del receptor de la angiotensina II, diuréticos, inhibidores de la agregación de plaquetas, o agentes antineoplásicos tales como alcaloides, agentes alquilantes, antibióticos, o antimetabolitos, o agentes antiobesidad. Otras composiciones preferentes son las composiciones en las que el agente terapéutico adicional se selecciona de entre un antagonista de histamina, un antagonista de bradikina, un

antagonista de serotonina, un leucotrieno, un antiasmático, un AINE, un antipirético, un corticosteroide, un antibiótico, un analgésico, un agente uricosúrico, agente quimioterapéutico, un agente antigota, un broncodilatador, un inhibidor de la ciclooxigenasa-2, un esteroide, un inhibidor de la 5-lipoxigenasa, un agente inmunosupresor, un antagonista de leucotrienos, un agente citostático, un agente antineoplásico, un inhibidor de mTor, un inhibidor de la tirosina quinasa, anticuerpos o fragmentos de los mismos contra citoquinas y partes solubles (fragmentos) de receptores de citoquinas.

Más particularmente preferente son los compuestos tales como insulina NPH humana, insulina humana lenta o ultralenta, insulina Lispro, insulina Aspart, insulina Glulisina, insulina detemir o insulina Glargina, metformina, fenformina, acarbosa, miglitol, voglibosa, pioglitazona, rosiglitazona, rivoglitazona, aleglitazar, alogliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina, exenatida, liraglutida, albiglutida, pramlintida, carbutamida, clorpropamida, glibenclamida (gliburida), gliclazida, glimepirida, glipizida, gliquidona, tolazamida, tolbutamida, atenolol, bisoprolol, metoprolol, esmolol, celiprolol, talinolol, oxprenolol, pindolol, propanolol, bupropanolol, penbutolol, mepindolol, sotalol, cerateolol, nadolol, carvedilol, nifedipina, nitrendipina, amlodipina, nifedipina, nifedipina, nisoldipina, diltiazem, enalapril, verapamil, gallopamil, quinapril, captopril, lisinopril, benazepril, ramipril, peridopril, fosinopril, trandolapril, irbesatan, losartán, valsartán, telmisartán, eprosartán, olmesartán, hidroclorotiazida, piretanida, clorotalidona, mefrusida, furosemida, bendroflumetiazida, triamtereno, deshidralazina, ácido acetilsalicílico, tirofiban-HCl, dipiramidol, triclopídina, iloprost -trometanol, eptifibatida, clopidogrel, piratecam, abciximab, trapidil, simvastatina, bezafibrato, fenofibrato, gemfibrozil, etofilina, clofibrato, etofibrato, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, colestiramina, colestipol-HCl, xantanol nicotinat, inositol nicotinat, acipimox, nebulolol, glicerolnitrito, mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida, tetranitrato de pentaeritritilo, indapamida, cilazepil, urapidil, eprosartán, nilvadipina, metoprolol, doxazosina, molsidormina, moxaverina, acebutolol, prazosina, trapidil, clonidina, alcaloides de la vinca y análogos tales como vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, derivados de podofilotoxina, etopósido, tenipósido, agentes alquilantes, nitroso ureas, análogos de la pérdida de N, cicloplonfamida, estamustina, melfalán, ifosfamida, mitoxantrón, idarrubicina, doxorubicina, bleomicina, mitomicina, dactinomicina, daptomicina, docetaxel, paclitaxel, carboplatino, cisplatino, oxaliplatino, BBR3464, satraplatino, busulfán, treosulfán, procarbazona, dacarbazina, temozolomida, clorambucilo, clormetina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, bendamustina, uramustina, tioTEPA, camptotecina, topotecano, irinotecano, rubitecán, etopósido, tenipósido, cetuximab, panitumumab, trastuzumab, rituximab, tositumomab, alemtuzumab, bevacizumab, gemtuzumab, ácido aminolevulínico, aminolevulinato de metilo, porfímero de sodio, verteporfina, axitinib, bosutinib, cediranib, dasatinib, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, lestaurtinib, nilotinib, semaxanib, sorafenib, sunitinib, vandetanib, etinoides (alitretinoína, tretinoína), altretamina, amsacrina, anagrelida, trióxido de arsénico, asparaginasa (pegaspargasa), bexaroteno, bortezomib, denileucina diftotox, estramustina, ixabepilona, masoprocol, mitotano, testolactona, tipifarnib, abetimus, deforolimus, everolimus, gusperimus, pimecrolimus, sirolimus, tacrolimus, temsirolimus, antimetabolitos tales como citarabina, fluorouracilo, fluorarabina, gemcitabina, tioguanina, capecitabina, combinaciones tales como adriamicina/daunorrubicina, arabinósido de citosina/citarabina, 4-HC u otras fosfamidas.

Otros compuestos particularmente preferentes son compuestos tales como clemastina, difenhidramina, dimenhidrinato, prometazina, cetirizina, astemizol, levocabastina, loratidina, terfenadina, ácido acetilsalicílico, salicilato de sodio, salsalato, diflunisal, ácido salicilsalicílico, mesalazina, sulfasalazina, osalazina, acetaminofeno, indometacina, sulindaco, etodolaco, tolmetina, ketorolaco, betametasona, budesonida, ácido cromoglicólico, dimeticona, simeticona, domperidona, metoclopramida, acemetacina, oxaceprol, ibuprofeno, naproxeno, cetoprofeno, flubriprofeno, fenoprofeno, oxaprozina, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, fenilbutazona, oxifenbutazona, azapropazona, nimesulida, metamizol, leflunamida, eforicoxib, lonazolac, misoprostol, paracetamol, aceclofenaco, valdecoxib, parecoxib, celecoxib, propifenazona, codeína, oxapozina, dapson, prednisona, prednisolona, triamcinolona, dexibuprofeno, dexametasona, flunisolida, albuterol, salmeterol, terbutalina, teofilina, cafeína, naproxeno, sulfato de glucosamina, etanercept, cetoprofeno, adalimumab, ácido hialurónico, indometacina, dimaleato de proglumetacina, hidroxicloquina, cloroquina, infliximab, etofenamato, auranofina, oro, cloruro de radio [²²⁴Ra], ácido tiaprofénico, dexketoprofen(trometamol), cloprednol, aurotiomalato de sodio, aurotioglucosa, colchicina, alopurinol, probenecida, sulfpirazona, benzbromarona, carbamazepina, lornoxicam, fluorcortolón, diclofenaco, efalizumab, idarrubicina, doxorubicina, bleomicina, mitomicina, dactinomicina, daptomicina, citarabina, fluorouracilo, fluorarabina, gemcitabina, tioguanina, capecitabina, adriamidina/daunorrubicina, arabinósido de citosina/citarabina, 4-HC u otras fosfamidas, penicilamina, una preparación de ácido hialurónico, arteparón, glucosamina, MTX, fragmentos solubles del TNF- receptor (tal como etanercept (Enbrel)) y anticuerpos contra TNF (tales como infliximab (Remicade), natalizumab (Tysabri) y adalimumab (Humira)).

55 **Ejemplos**

Observaciones preliminares:

Los compuestos descritos más adelante en el presente documento se han caracterizado a través de sus masas características después de ionización en un espectrómetro de masas y sus tiempos de retención en una HPLC analítica.

Lista de abreviaturas

ACN	Acetonitrilo
AcOH	ácido acético
ac.	Acuoso
BOC	terc-butoxi-carbonilo
°C	grados celsius
DCM	Diclorometano
DEA	Dietilamina
DIPEA	N,N-Diisopropiletilamina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
IEN-EM	ionización por electronebulización - espectrometría de masas
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	Etanol
h	Hora
HATU	Hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
l	Litro
MeOH	Metanol
min	Minuto
ml	Mililitro
EM	espectro de masas
μW	La reacción se realizó en un microondas
n.d.	no determinado
NH ₄ OH	solución de NH ₃ en agua
Pd ₂ dba ₃	Tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)
MPa (psi)	Megapascales (libras por pulgada cuadrada)
TA	temperatura ambiente (aproximadamente 20 °C)
Tr	tiempo de retención
TBTU	Tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
TEA	Trietilamina
TF / TFA	ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
Xantphos	4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno

Procedimientos de HPLC

HPLC-A: Agilent 1200 con detector de DA y EM, XBridge C18_3,0 x 30 mm, 2,5 µm (Waters), 60 °C

Tiempo [min]	% de Sol [H2O - TFA al 0,1 %]	% de Sol [Acetonitrilo]	Flujo [ml/min]
0,0	97,0	3,0	2,2
0,2	97,0	3,0	2,2
1,2	0,0	100,0	2,2
1,25	0,0	100,0	3,0
1,4	0,0	100,0	3,0

HPLC-B: Agilent 1200 con detector de DA y EM, Sunfire C18_3,0 x 30 mm, 2,5 µm (Waters), 60 °C

Tiempo [min]	% de Sol [H2O - TFA al 0,1 %]	% de Sol [Acetonitrilo]	Flujo [ml/min]
0,0	97,0	3,0	2,2
0,2	97,0	3,0	2,2
1,2	0,0	100,0	2,2
1,25	0,0	100,0	3,0
1,4	0,0	100,0	3,0

HPLC-C: Waters Acquity con detector de DA y EM y automuestreador CTC, BEH C18_2,1 x 30 mm, 1,7 µm (Waters), 60 °C

5

Tiempo [min]	% de Sol [H2O - NH4OH al 0,1 %]	% de Sol [Acetonitrilo]	Flujo [mUmin]
0,0	98,0	2,0	1,5
1,2	0,0	100,0	1,5
1,4	0,0	100,0	1,5
1,45	98,0	2,0	1,5

HPLC-D: Waters 1525 con detector de DA y EM, Sunfire C18_4,6 x 30 mm, 2,5 µm (Waters), 60 °C

Tiempo [min]	% de Sol [H2O - TFA al 0,1 %]	% de Sol [Acetonitrilo]	Flujo [ml/min]
0,0	97,0	3,0	4,0
0,15	97,0	3,0	3,0
2,15	0,0	100,0	3,0
2,2	0,0	100,0	4,5
2,4	0,0	100,0	4,5

ES 2 663 788 T3

HPLC-E: Agilent 1200 con detector de DA y EM, StableBond C18_3,0 x 30 mm, 1,8 µm (Agilent), 60 °C

Tiempo [min]	% de Sol [H2O - TFA al 0,1 %]	% de Sol [Acetonitrilo]	Flujo [ml/min]
0,0	97,0	3,0	2,2
0,2	97,0	3,0	2,2
1,2	0,0	100,0	2,2
1,25	0,0	100,0	3,0
1,4	0,0	100,0	3,0

HPLC-F: Waters 1525 con detector de DA y EM, XBridge C18_4,6 x 30 mm, 2,5 µm (Waters), 60 °C

Tiempo [min]	% de Sol [H2O - TFA al 0,1 %]	% de Sol [Acetonitrilo]	Flujo [ml/min]
0,0	60,0	40,0	4,0
0,15	60,0	40,0	3,0
2,15	0,0	100,0	3,0
2,2	0,0	100,0	4,5
2,4	0,0	100,0	4,5

HPLC-G: Waters Acquity con detector de DA y EM, XBridge BEH C18_2,1 x 30 mm, 1,7 µm (Waters), 60 °C

Tiempo [min]	% de Sol [H2O - TFA al 0,1 %]	% de Sol [Acetonitrilo]	Flujo [ml/min]
0,0	99,0	1,0	1,6
0,02	99,0	1,0	1,6
1,0	0,0	100,0	1,6
1,1	0,0	100,0	1,6

HPLC-H: Agilent 1200 con detector de DA y EM, XBridge C18_3 x 30 mm, 2,5 µm (Waters), 60 °C

Tiempo [min]	% de Sol [H2O - TFA al 0,1 %]	% de Sol [Metanol]	Flujo [ml/min]
0,0	95,0	5,0	2,2
0,3	95,0	5,0	2,2
1,5	0,0	100,0	2,2
1,55	0,0	100,0	2,9
1,65	0,0	100,0	2,9

5 **HPLC-I:** Agilent 1100 con DAD, automuestreador Waters y detector de EM, SunFire C18_4,6 x 30 mm, 3,5 µm (Waters), 60 °C

Tiempo [min]	% de Sol [H2O - TFA al 0,1 %]	% de Sol [Acetonitrilo]	Flujo [ml/min]
0,0	98,0	2,0	2,5
1,5	0,0	100,0	2,5
1,8	0,0	100,0	2,5

ES 2 663 788 T3

HPLC-J: Agilent 1200 con detector de DA y EM, SunFire C18_3,0 x 30 mm, 2,5 µm (Waters), 60 °C

Tiempo [min]	% de Sol [H2O - TFA al 0,1 %]	% de Sol [Metanol]	Flujo [ml/min]
0,0	95,0	5,0	1,8
0,25	95,0	5,0	1,8
1,7	0,0	100,0	1,8
1,75	0,0	100,0	2,5
1,9	0,0	100,0	2,5

HPLC-K: Waters Acquity con 3100 MS, XBridge BEH C18_3,0 x 30 mm, 1,7 µm (Waters), 60 °C

Tiempo [min]	% de Sol [H2O - NH4OH al 0,1 %]	% de Sol [Acetonitrilo]	Flujo [ml/min]
0,0	95,0	5,0	1,5
0,7	0,1	99,9	1,5
0,8	0,1	99,9	1,5
0,81	95,0	5,0	1,5
1,1	95,0	5,0	1,5

HPLC-L: Waters Acquity con detector de DA y EM, BEH C18_2,1 x 30 mm, 1,7 µm (Waters), 60 °C

Tiempo [min]	% de Sol [H2O - NH4OH al 0,1 %]	% de Sol [Acetonitrilo]	Flujo [ml/min]
0,0	95,0	5,0	1,5
0,8	0,1	99,9	1,5
0,9	0,1	99,9	1,5

HPLC-M: Agilent 1200 con detector de DA y EM, XBridge C18_3,0 x 30 mm, 2,5 µm (Waters), 60 °C

Tiempo [min]	% de Sol [H2O - NH4OH al 0,1 %]	% de Sol [Acetonitrilo]	Flujo [ml/min]
0,0	97,0	3,0	2,2
0,2	97,0	3,0	2,2
1,2	0,0	100,0	2,2
1,25	0,0	100,0	3,0
1,4	0,0	100,0	3,0

5 **HPLC-N:** Waters Acquity con detector de DA y EM y automuestreador CTC, XBridge C18_3,0 x 30 mm, 2,5 µm (Waters), 60 °C

Tiempo [min]	% de Sol [H2O - NH4OH al 0,1%]	% de Sol [Acetonitrilo]	Flujo [ml/min]
0,0	98,0	2,0	2,0
1,2	0,0	100,0	2,0
1,4	0,0	100,0	2,0

ES 2 663 788 T3

HPLC-O: Waters 1525 con detector de DA y EM, Sunfire C18_4,6 x 30 mm, 2,5 µm (Waters), 60 °C

Tiempo [min]	% de Sol [H2O - TFA al 0,1 %]	% de Sol [Acetonitrilo]	Flujo [ml/min]
0,0	60,0	40,0	4,0
0,15	60,0	40,0	3,0
2,15	0,0	100,0	3,0
2,2	0,0	100,0	4,5
2,4	0,0	100,0	4,5

HPLC-P: Agilent 1100 con DAD, automuestreador CTC y detector de EM Waters, XBridge C18_4,6 x 30 mm, 3,5 µm (Waters), 60 °C

Tiempo de gradiente/disolvente [min]	% de Sol [H2O - NH4OH al 0,1%]	% de Sol [Acetonitrilo]	Flujo [ml/min]
0,0	98,0	2,0	2,5
1,5	0,0	100,0	2,5
1,8	0,0	100,0	2,5

HPLC-Q: Waters Acquity con 3100 MS, Sunfire C18_2,1 x 50 mm, 2,5 µm (Waters), 60 °C

Tiempo [min]	% de Sol [H2O - TFA al 0,1 %]	% de Sol [Acetonitrilo - TFA al 0,08 %]	Flujo [ml/min]
0,0	95,0	5,0	1,5
0,75	0,0	100,0	1,5
0,85	0,0	100,0	1,5

5

HPLC-R: Waters 1525 con detector de DA y EM, XBridge C18_4,6 x 30 mm, 2,5 µm (Waters), 60 °C

Tiempo [min]	% de Sol [H2O - TFA al 0,1 %]	% de Sol [Metanol]	Flujo [ml/min]
0,0	95,0	5,0	4,0
0,05	95,0	5,0	3,0
2,05	0,0	100,0	3,0
2,1	0,0	100,0	4,5
2,4	0,0	100,0	4,5

HPLC-S: Waters 1525 con detector de DA y EM, XBridge C18_4,6 x 30 mm, 2,5 µm (Waters), 60 °C

Tiempo de gradiente/disolvente [min]	% de Sol [H2O - TFA al 0,1 %]	% de Sol [Acetonitrilo]	Flujo [ml/min]
0,0	97,0	3,0	4,0
0,15	97,0	3,0	3,0
2,15	0,0	100,0	3,0
2,2	0,0	100,0	4,5
2,4	0,0	100,0	4,5

ES 2 663 788 T3

HPLC-T: Agilent 1100 con detector de DA, XBridge C18_3,0 x 30 mm, 2,5 µm (Waters), 60 °C

Tiempo [min]	% de Sol [H ₂ O - NH ₄ OH al 0,1 % M]	% de Sol [Acetonitrilo]	Flujo [ml/min]
0,0	98,0	2,0	2,0
1,2	0,0	100,0	2,0
1,4	0,0	100,0	2,0

HPLC-U: Agilent 1100 con detector de DA y EM, XBridge C18_4,6 x 30 mm, 3,5 µm (Waters), 60 °C

Tiempo [min]	% de Sol [H ₂ O - NH ₄ OH al 0,1 %]	% de Sol [Acetonitrilo]	Flujo [ml/min]
0,0	95,0	5,0	4,0
0,15	95,0	5,0	4,0
1,5	0,0	100,0	4,0
1,85	0,0	100,0	4,0

HPLC-V: Sunfire C18_3,0 x 30 mm, 2,5 µm (Waters), 60 °C

Tiempo [min]	% de Sol [H ₂ O - TFA al 0,1 %]	% de Sol [Acetonitrilo]	Flujo [ml/min]
0,0	98,0	2,0	2,0
1,2	0,0	100,0	2,0
1,4	0,0	100,0	2,0

HPLC-W: Sunfire C18_3,0 x 30 mm, 2,5 µm (Waters), 60 °C

Tiempo [min]	% de Sol [H ₂ O - TFA al 0,1 %]	% de Sol [Acetonitrilo]	Flujo [ml/min]
0,0	99,0	1,0	2,0
0,9	0,0	100,0	2,0
1,1	0,0	100,0	2,0

5 **HPLC-X:** Waters Acquity con detector de DA y EM y automuestreador CTC, Sunfire C18_2,1 x 30 mm, 2,5 µm (Waters), 60 °C

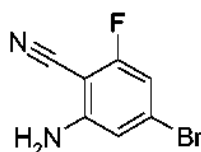
Tiempo [min]	% de Sol [H ₂ O - TFA al 0,1 %]	% de Sol [Acetonitrilo]	Flujo [ml/min]
0,0	99,0	1,0	1,5
0,02	99,0	1,0	1,5
1,0	0,0	100,0	1,5
1,1	0,0	100,0	1,5

HPLC-Y: Waters Acquity con 3100 MS, Sunfire C18, 3,0 x 30 mm, 2,5 µm (Waters), 60 °C

Tiempo [min]	% de Sol [H2O - TFA al 0,1 %]	% de Sol [Acetonitrilo - TFA al 0,08 %]	Flujo [ml/min]
0,0	95,0	5,0	1,5
1,3	0,0	100,0	1,5
1,5	0,0	100,0	1,5
1,6	95,0	5,0	1,5

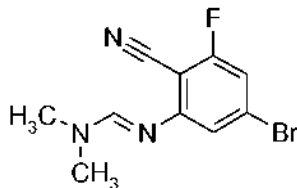
Preparación de Intermedios:

Intermedio 1.1: 2-amino-4-bromo-6-fluoro-benzonitrilo



- 5 Se disolvieron 5,0 g (22,9 mmol) de 4-bromo-2,6-difluorobenzonitrilo en 200 ml de una solución de NH₃ en etanol y se calentaron en un recipiente a presión a 90 °C durante 20 h. Después de enfriar a TA, el disolvente se evaporó y el material residual se recogió en agua/DCM. La fase orgánica se separó, se secó y se evaporó.
Rendimiento: 4,9 g (99 %), IEN-EM: m/z = 213/215 (M-H)⁺; T_r (HPLC): 1,72 min (HPLC-R)

Intermedio 11.1: N'-(5-bromo-2-ciano-3-fluoro-fenil)-N,N-dimetil-formamidina

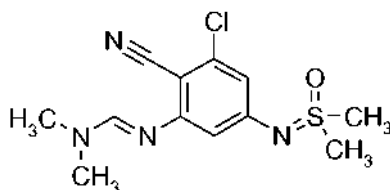


- 10 Una mezcla de 17,0 g (79,1 mmol) de 2-amino-4-bromo-6-fluoro-benzonitrilo y 140 ml de *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal se calentó a 120 °C durante 2 h. Después de enfriar a TA, el disolvente se evaporó y el material residual se recogió en éter dietílico, se filtró y se secó.
Rendimiento: 20,5 g (96 %), IEN-EM: m/z = 270/272 (M+H)⁺; T_r (HPLC): 0,83 min (HPLC-H)
- 15 Los siguientes intermedios se prepararon de una manera similar al intermedio 11.1 a partir de las anilinas correspondientes que están disponibles en el mercado o pueden obtenerse de acuerdo con (a) el documento US3987192 A1 y (b) J. Med. Chem. 1981, 24 (6), 742.

Int. N.º	Estructura	Material de partida	IEN-EM m/z M+H ⁺	T _r (HPLC)
II.2		2-amino-4-bromo-6-metil-benzonitrilo ^(a)	266/268	0,57 min (HPLC-A)
II.3		2-amino-6-cloro-benzonitrilo ^(b)	208	0,47 min (HPLC-A)

(continuación)

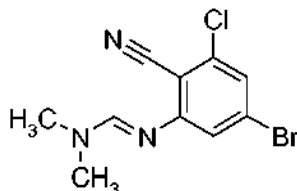
Int. N.º	Estructura	Material de partida	IEN-EM m/z M+H ⁺	T _r (HPLC)
II.4		2-amino-6-bromo-benzonitrilo ^(b)	252/254	0,53 min (HPLC-A)

Intermedio 11.5: N'-[3-cloro-2-ciano-5-[[dimetil(oxo)-λ⁶-sulfanilideno]amino]fenil]-N,N-dimetil-formamidina

5 Una mezcla de 0,2 g (0,96 mmol) del intermedio 11.3, 0,2 g (0,67 mmol) de bis(pinacolato)diborano, 26 mg (0,01 mmol) de 4,4'-di-terc-butil-[2,2']bipiridinilo y 40 mg (0,06 mmol) de dímero de cloro(1,5-ciclooctadieno)iridio (I) se calentó en heptano a reflujo durante 2 días. Después de enfriar a TA, el disolvente se evaporó y el material residual se recogió en agua/EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó y se evaporó, produciendo el derivado de ácido borónico correspondiente que se disolvió en MeOH. Se añadieron 0,1 g (0,75 mmol) de dimetilsulfoximina y 14 mg (0,08 mmol) de acetato de cobre (II) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. Después de la adición de MeOH y una solución concentrada de NH₃, el disolvente se evaporó y el material residual se evaporó por FC.

10 Rendimiento: 0,1 g (58%), IEN-EM: m/z = 299 (M+H)⁺, T_r (HPLC): 0,68 min (HPLC-M)

Intermedio II.6: N'-[3-cloro-2-ciano-5-bromofenil]-N,N-dimetil-formamidina

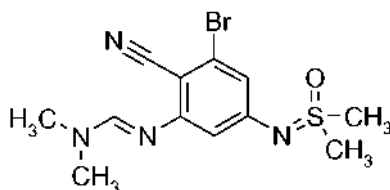


15 Una mezcla de 2,0 g (9,63 mmol) del intermedio II.3, 1,7 g (6,72 mmol) de bis(pinacolato)diborano, 21 mg (0,08 mmol) de 4,4'-di-terc-butil-[2,2']bipiridinilo y 16 mg (0,02 mmol) de dímero de cloro(1,5-ciclooctadieno)iridio (I) y THF se calentó en un recipiente a presión a 80 °C durante 21 h. Se añadieron más 0,2 g (0,79 mmol) de bis(pinacolato)diborano, 4'-di-terc-butil-[2,2']bipiridinilo y dímero de cloro(1,5-ciclooctadieno)iridio (I) y el calentamiento se continuó durante una noche. Después de enfriar a TA, el disolvente se evaporó y el material residual se trató con ciclohexano, se filtró y se lavó con ciclohexano, dando lugar a 2,3 g del derivado de ácido borónico en bruto.

20

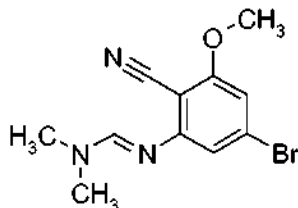
A 2,3 g (4,8 mmol) del derivado de ácido borónico en bruto, se añadieron 3,0 g (13,4 mmol) de CuBr₂ metanol y agua, y la mezcla se calentó en un recipiente a presión a 80 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró y se añadió DCM. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó y se evaporó, y el material residual se purificó por FC, dando lugar a 0,9 g de 2-amino-4-bromo-6-cloro-benzonitrilo, que se convirtió en el derivado de formamidina de una manera similar al intermedio II.1.

25 IEN-EM: m/z = 286 (M+H)⁺, T_r (HPLC): 0,85 min (HPLC-A)

Intermedio II.7: N'-[3-bromo-2-ciano-5-[[dimetil(oxo)-λ⁶-sulfanilideno]amino]fenil]-N,N-dimetil-formamidina

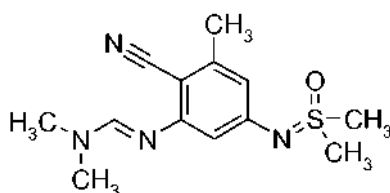
30 Se preparó de una manera similar al intermedio II.5 a partir del intermedio II.4.
IEN-EM: m/z = 343/345 (M+H)⁺, T_r (HPLC): 0,66 min (HPLC-E)

Intermedio II.8: N'-(5-bromo-2-ciano-3-metoxi-fenil)-N,N-dimetil-formamidina



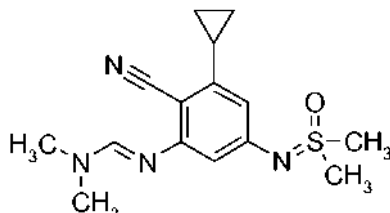
5 Una mezcla de 3,0 g (11,1 mmol) del intermedio 11.1, 17,4 g de MeOH (555,4 mmol), 4,3 g (13,3 mmol) de Cs₂CO₃ y 50 ml de dioxano se calentó en un recipiente a presión durante 5 h a reflujo. Después de enfriar a TA, el disolvente se evaporó y el material residual se purificó por FC (DCM). Rendimiento: 2,4 g (75%), IEN-EM: m/z = 282/284 (M+H)⁺, T_r (HPLC): 0,97 min (HPLC-D)

Intermedio II.9: N'-[2-ciano-5-[[dimetil(oxo)-λ⁶-sulfanilideno]amino]-3-metil-fenil]-N,N-dimetil-formamidina



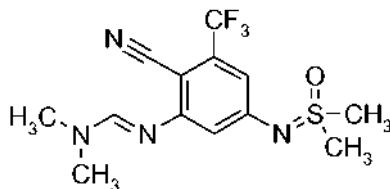
10 A una solución de 0,5 g (1,9 mmol) del intermedio II.2 en 20 ml de dioxano, se añadieron 0,2 g (2,3 mmol) de dimetilsulfoximina, 0,1 g (0,4 mmol) de 2-(di-t-butilfosfina) bifenilo, 0,1 g (0,14 mmol) de Pd₂dba₃ y 0,3 g (2,7 mmol) de terc-butóxido sódico y la mezcla se calentó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se acidificó con ácido cítrico y se extrajo con EtOAc, después se basificó y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron y se evaporaron.
Rendimiento: 0,4 g (83 %), IEN-EM: m/z = 279 (M+H)⁺, T_r (HPLC): 0,59 min (HPLC-F)

15 Intermedio 11.10: N'-[2-ciano-3-ciclopropil-5-[[dimetil(oxo)-λ⁶-sulfanilideno]amino]fenil]-N,N-dimetil-formamidina



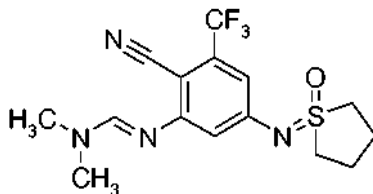
20 A una solución de 100 mg (0,29 mmol) del intermedio II.7 en 20 ml de dioxano, se añadieron 25 mg (0,29 mmol) de ácido ciclopropilborónico, 0,1 g (0,4 mmol) de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno-dicloropaladio (II), 121 mg (2,7 mmol) de carbonato potásico y la mezcla se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se diluyó con MeOH y se evaporó. El material residual se purificó por HPLC.
Rendimiento: 70 mg (79 %), IEN-EM: m/z = 305 (M+H)⁺, T_r (HPLC): 0,68 min (HPLC-A)

Intermedio 11.11: N'-[2-ciano-5-[[dimetil(oxo)-λ⁶-sulfanilideno]amino]-3-(trifluorometil)fenil]-N,N-dimetil-formamidina



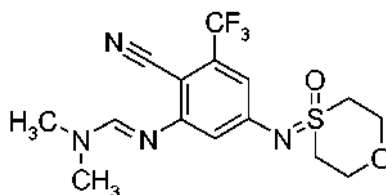
25 Se preparó de una manera similar al intermedio II.5 a través de II.3 a partir de 2-amino-6-(trifluorometil)benzonitrilo.
IEN-EM: m/z = 242 (M+H)⁺, T_r (HPLC): 0,71 min (HPLC-E)

Intermedio 11.12: N'-[2-ciano-5-[(1-oxotiolan-1-ilideno)amino]-3-(trifluorometil)fenil]-N,N-dimetil-formamidina



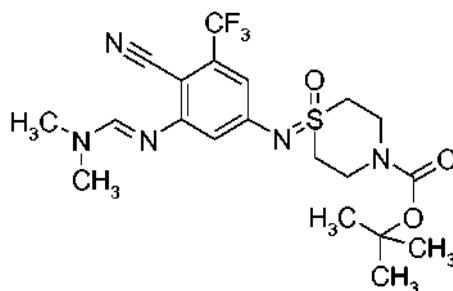
Se preparó de una manera similar al intermedio II.5 a través de II.3 a partir de 2-amino-6-(trifluorometil)benzonitrilo.
IEN-EM: $m/z = 359 (M+H)^+$, T_r (HPLC): 0,77 min (HPLC-E)

5 Intermedio 11.13: N'-[2-ciano-3-trifluorometil-5-[(4-oxo-1,4-oxatian-4-ilideno)amino]fenil]-N,N-dimetil-formamidina



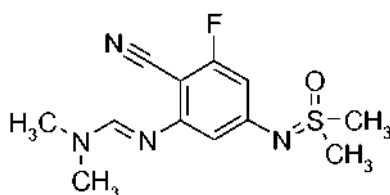
Se preparó de una manera similar al intermedio II.5 a través de II.3 a partir de 2-amino-6-(trifluorometil)benzonitrilo.
IEN-EM: $m/z = 375 (M+H)^+$, T_r (HPLC): 0,75 min (HPLC-E)

10 Intermedio 11.14: 1-[4-ciano-3-[dimetilaminometilenoamino]-5-trifluorometil-fenil]imino-1-oxo-1,4-tiazinano-4-carboxilato de terc-butilo



Se preparó de una manera similar al intermedio II.5 a través de II.3 a partir de 2-amino-6-(trifluorometil)benzonitrilo.
IEN-EM: $m/z = 474 (M+H)^+$, T_r (HPLC): 0,91 min (HPLC-E)

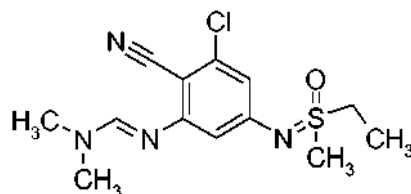
Intermedio 11.15: N'-[3-fluoro-2-ciano-5-[[dimetil(oxo)-λ⁶-sulfanilideno]amino]fenil]-N,N-dimetil-formamidina



15

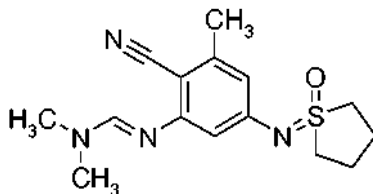
Se preparó de una manera similar al intermedio II.9 a partir del intermedio 11.1.
IEN-EM: $m/z = 283 (M+H)^+$, T_r (HPLC): 0,58 min (HPLC-B)

Intermedio 11.16: N'-[3-cloro-2-ciano-5-[[etil-metil-oxoλ⁶-sulfanilideno]amino]fenil]-N,N-dimetil-formamidina



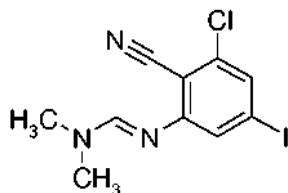
20 Se preparó de una manera similar al intermedio II.5 a partir del intermedio II.3.
IEN-EM: $m/z = 313 (M+H)^+$, T_r (HPLC): 0,35 min (HPLC-G)

Intermedio 11.17: N'-[3-metil-2-ciano-5-[(1-oxotiolan-1-ilideno)amino]fenil]-N,N-dimetil-formamidina



Se preparó de una manera similar al intermedio II.9 a partir del intermedio II.2.
IEN-EM: m/z = 305 (M+H)⁺, T_r (HPLC): 0,63 min (HPLC-B)

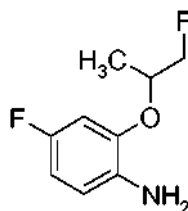
5 Intermedio 11.18: N'-(3-cloro-2-ciano-5-yodo-fenil)-N,N-dimetil-formamidina



Una mezcla de 4,0 g (19,3 mmol) del intermedio II.3, 5,4 g (21,2 mmol) de bis(pinacolato)diborano, 60 mg (0,22 mmol) de 4,4'-di-terc-butil-[2,2']bipiridinilo y 50 mg (0,08 mmol) de dímero de metoxi(1,5-ciclooctadieno)iridio (I) y heptano se calentó en un recipiente a presión a 110 °C durante una noche. Después de enfriar a TA, el precipitado se retiró por filtración y se secó, dando lugar a 5,5 g del derivado de ácido borónico en bruto.

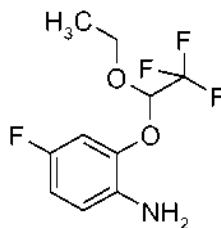
A 1,6 g (4,8 mmol) del derivado de ácido borónico en bruto, 0,1 g (0,6 mmol) de CuI, 1,2 g (7,2 mmol) de KI, se añadieron metanol y agua, y la mezcla se calentó en un recipiente a presión a 90 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se añadió EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó y se evaporó, y el material residual se purificó por FC. IEN-EM: m/z = 334 (M+H)⁺, T_r (HPLC): 0,80 min (HPLC-A)

15 Intermedio 111.1: : 4-Fluoro-2-(2-fluoro-1-metil-etoxi)-fenilamina



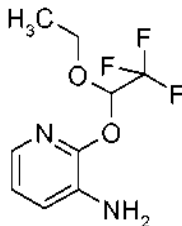
Se enfrió 0,29 g (3,77 mmol) de 1-fluoro-propan-2-ol en 20 ml de THF a 0 °C. Se añadió gota a gota 4,90 ml (1 M en THF; 4,90 mmol) de LiHMDS. Después de 60 minutos de agitación a 0 °C, se añadieron 0,60 g (3,77 mmol) de 2,4-difluoro-1-nitro-benceno. La mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se separó, se secó y se evaporó, dando lugar al 4-fluoro-2-(2-fluoro-1-metil-etoxi)-1-nitro-benceno en bruto. Se añadieron 80,0 mg de paladio sobre carbón (10 %) y MeOH, se hidrogenaron en un aparato Parr (TA; 0,34 MPa (50 psi); 5 h). El catalizador se retiró por filtración y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,60 g (87%), IEN-EM: m/z = 188 (M+H)⁺, T_r (HPLC): 0,60 min (HPLC-E)

Intermedio III.2: 2-(1-etoxi-2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-fluoro-anilina



Se preparó de una manera similar al intermedio 111.1 a partir de 2,4-difluoro-1-nitro-benceno y 1-etoxi-2,2,2-trifluoro-etanol.
IEN-EM: m/z = 254 (M+H)⁺, T_r (HPLC): 0,93 min (HPLC-E)

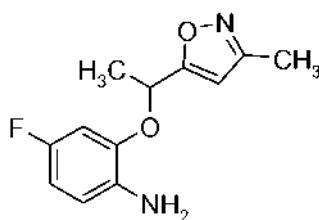
Intermedio III.3: 2-(1-etoxi-2,2,2-trifluoro-etoxi)piridin-3-amina



Se preparó de una manera similar al intermedio 111.1 a partir de 2-cloropiridin-3-amina y 1-etoxi-2,2,2-trifluoro-etanol.

5 IEN-EM: $m/z = 237$ (M+H)⁺, T_r (HPLC): 0,98 min (HPLC-E)

Intermedio III.4: 4-Fluoro-2-[1-(3-metil-isoxazol-5-il)etoxi]-fenilamina

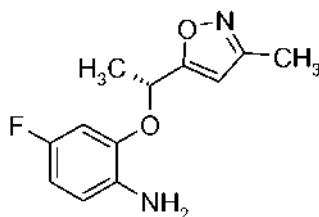


10 A una solución de 4,15 g (32,64 mmol) de 1-(3-metilisoxazol-5-il)etanol en THF, se añadieron gota a gota 32,64 ml (1 M en THF; 32,64 mmol) de LiHMDS. Después de 30 minutos agitación, se añadieron 5,19 g (32,64 mmol) de 2,4-difluoro-1-nitro-benceno. La mezcla se agitó durante una noche. La mezcla se diluyó con agua y EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó y se evaporó. El residuo se purificó por FC, dando lugar a 5-[1-(5-fluoro-2-nitro-fenoxi)etil]-3-metil-isoxazol.

15 Se agitaron 6,61 g (24,84 mmol) de 5-[1-(5-fluoro-2-nitro-fenoxi)etil]-3-metil-isoxazol y 24,66 g (109,30 mmol) de dihidrato de cloruro de estaño (II) en EtOAc durante 1 h a reflujo. La mezcla se diluyó con 180 ml de EtOAc y 180 ml de NaOH ac. (4 M). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se separaron, se secaron y se evaporaron. El residuo se purificó por FC.

Rendimiento: 4,90 g (84%), IEN-EM: $m/z = 237$ (M+H)⁺

Intermedio III.5: 4-fluoro-2-[(1*R*)-1-(3-metilisoxazol-5-il)etoxi]anilina

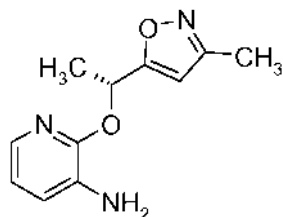


20 A una mezcla de 1,0 g (16,9 mmol) de acetaldehído oxima, 1,19 g (16,9 mmol) de (*R*)-(+)-3-butil-2-ol, 0,18 g (1,72 mmol) de trietilamina y DCM se añadieron gota a gota 21,4 ml (28,78 mmol) de hipoclorito sódico al 10 % en agua. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y después se evaporó y se purificó por FC (DCM/MeOH 9:1), dando lugar a (1*R*)-1-(3-metilisoxazol-5-il)etanol.

25 Rendimiento: 0,7 g (33%), IEN-EM: $m/z = 128$ (M+H)⁺, T_r (HPLC): 0,28 min (HPLC-G). III.5 se preparó de una manera similar como el racemato intermedio III.4 a partir de 2,4-difluoro-1-nitro-benceno y (1*R*)-1-(3-metilisoxazol-5-il)etanol.

IEN-EM: $m/z = 237$ (M+H)⁺

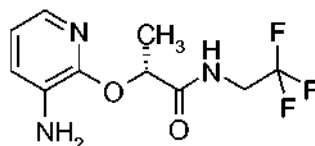
Intermedio III.6: 2-[(1R)-1-(3-metilisoxazol-5-il)etoxi]piridin-3-amina



5 A una solución de 0,3 g (2,44 mmol) de 1(1R)-1-(3-metilisoxazol-5-il)etanol en THF se añadieron 2,45 ml (1 M en THF; 2,45 mmol) de LiHMDS. Después de 30 minutos de agitación, se añadieron 0,3 g (2,04 mmol) de 2-fluoro-3-nitro-piridina. La mezcla se agitó durante una noche. La mezcla se diluyó con HCl 1 N y agua, y se neutralizó con NH₃. Se añadió EtOAc y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó y se evaporó para formar 3-metil-5-[(1R)-1-[(3-nitro-2-piridil)oxi]etil]isoxazol.

10 Una mezcla de 0,5 g (2,09 mmol) de 3-metil-5-[(1R)-1-[(3-nitro-2-piridil)oxi]etil]isoxazol y acetona se enfriaron a 5 °C y se añadieron 87 ml (17,4 mmol) de cloruro de titanio (III) al 20 % en agua y 24 ml (96 mmol) de una solución 4 M de NH₄Cl en agua. La mezcla se calentó a TA y se agitó durante una noche, se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se evaporaron. El residuo se purificó por FC (DCM/MeOH 95:5). Rendimiento: 0,3 g (72%), IEN-EM: m/z = 220 (M+H)⁺, T_r (HPLC): 0,41 min (HPLC-G)

Intermedio III.7: (2R)-2-[(3-amino-2-piridil)oxi]-N-(2,2,2-trifluoroetil)propanamida



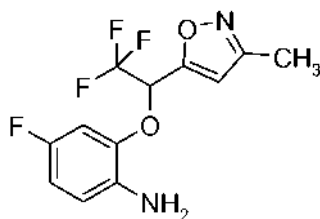
15 A una solución de 5,3 g (50,5 mmol) de éster metílico del ácido (R)-2-hidroxi-propiónico en THF se añadieron 50,5 ml (1 M en THF; 50,5 mmol) de LiHMDS. Después de 10 minutos de agitación, se añadieron 4,0 g (25,2 mmol) de 2-cloro-3-nitro-piridina. La mezcla se agitó a 60 °C durante una noche. El disolvente se evaporó y el residuo se recogió en EtOAc, se lavó con agua, se secó y se evaporó para dar lugar a (2R)-2-[(3-nitro-2-piridil)oxi]propanoato de metilo

20 Una mezcla de 3,0 g (13,3 mmol) de (2R)-2-[(3-nitro-2-piridil)oxi]propanoato de metilo y 5,0 ml de una solución ac. 4 mol/l de NaOH en metanol se agitaron a TA durante 30 min. Se añadieron 5,0 ml de HCl ac. 4 mol/l y la mezcla de reacción se concentró. El precipitado se retiró por filtración, se disolvió en DCM, se secó y se evaporó, produciendo ácido (2R)-2-[(3-nitro-2-piridil)oxi]propanoico.

25 Una mezcla de 500 mg (2,4 mmol) de ácido (2R)-2-[(3-nitro-2-piridil)oxi]propanoico, 320 mg (2,4 mmol) de clorhidrato de 2,2,2-trifluoroetilamina, 896 mg (2,4 mmol) de HATU y 1210 µl (7,0 mmol) de N,N-diisopropiletilamina en DMF se agitó a TA durante una noche. El disolvente se evaporó. El material residual se disolvió en DCM, se secó, se evaporó y se purificó por FC, produciendo (2R)-2-[(3-nitro-2-piridil)oxi]-N-(2,2,2-trifluoroetil)propanamida.

30 A 500 mg (1,7 mmol) de (2R)-2-[(3-nitro-2-piridil)oxi]-N-(2,2,2-trifluoroetil)propanamida, se añadieron 100 mg de níquel Raney y MeOH, y la mezcla se hidrogenó en un aparato Parr (TA; 3 bar; durante una noche). El catalizador se retiró por filtración y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 440 mg (98 %), IEN-EM: m/z = 264 (M+H)⁺

Intermedio III.8: 4-fluoro-2-[2,2,2-trifluoro-1-(3-metilisoxazol-5-il)etoxi]anilina

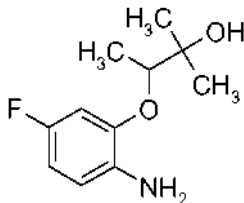


35 Una mezcla de 0,1 g (0,9 mmol) de 3-metil-isoxazol-5-carbaldehído y 14 mg (0,09 mmol) de CsF y THF se enfrió a -5 °C. Se añadieron gota a gota 540 µl (1,1 mmol) de trimetil(trifluorometil)-silano 2 M en THF y después de 30 min se dejó que la mezcla alcanzara RT. Después de enfriar con hielo y de la adición de 5 ml de HCl ac. 1 N, la mezcla se agitó a TA durante una noche, se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron, dando lugar a 2,2,2-trifluoro-1-(3-metilisoxazol-5-il)etanol.

El Intermedio III.8 se preparó de una manera similar al intermedio III.4 a partir de 2,4-difluoro-1-nitro-benceno y 2,2,2-trifluoro-1-(3-metilisoxazol-5-il)etanol.

IEN-EM: $m/z = 291 (M+H)^+$, T_r (HPLC): 0,90 min (HPLC-E)

Intermedio III.9: 3-(2-amino-5-fluoro-fenoxi)-2-metil-butan-2-ol

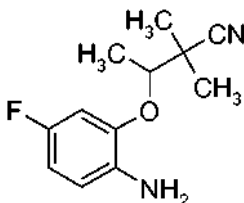


5

Se preparó de una manera similar al intermedio 111.1 a partir de 2,4-difluoro-1-nitro-benceno y 2-metilbutano-2,3-diol.

IEN-EM: $m/z = 254 (M+H)^+$

Intermedio 111.10: 3-(2-amino-5-fluoro-fenoxi)-2,2-dimetil-butanonitrilo

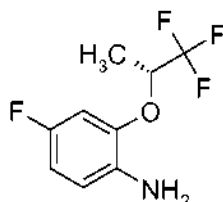


10

Se preparó de una manera similar al intermedio 111.1 a partir de 2,4-difluoro-1-nitro-benceno y 3-hidroxi-2,2-dimetilbutanonitrilo.

IEN-EM: $m/z = 223 (M+H)^+$

Intermedio III.11: 4-fluoro-2-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]anilina

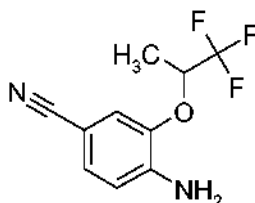


15

Se preparó de una manera similar al intermedio 111.1 a partir de 2,4-difluoro-1-nitro-benceno y (2*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol.

IEN-EM: $m/z = 224 (M+H)^+$, T_r (HPLC): 0,77 min (HPLC-B)

Intermedio III.12: 4-amino-3-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)benzonitrilo

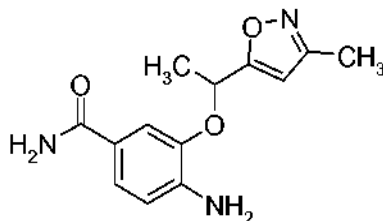


20

Se preparó de una manera similar al intermedio III.4 a partir de 3-fluoro-4-nitro-benzonitrilo y 1,1,1-trifluoro-propan-2-ol.

IEN-EM: $m/z = 231 (M+H)^+$, T_r (HPLC): 0,95 min (HPLC-E)

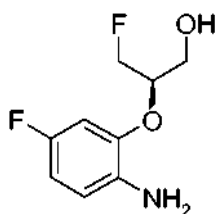
Intermedio 111.13: 4-amino-3-[1-(3-metilisoxazol-5-il)etoxi]benzamida



Se preparó de una manera similar al intermedio III.4 a partir de 3-fluoro-4-nitro-benzamida y 1-(3-metilisoxazol-5-il)etanol.

5 IEN-EM: $m/z = 262 (M+H)^+$, T_r (HPLC): 0,35 min (HPLC-G)

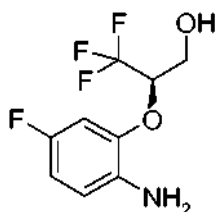
Intermedio III.14: (2R)-2-(2-amino-5-fluoro-fenoxi)-3-fluoro-propan-1-ol



Se preparó de una manera similar al intermedio 111.1 a partir de 2,4-difluoro-1-nitro-benceno y (2R)-1-benciloxi-3-fluoro-propan-2-ol.

10 IEN-EM: $m/z = 204 (M+H)^+$

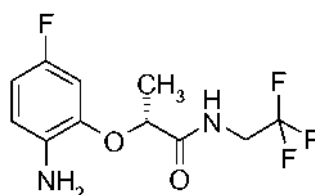
Intermedio 111.15: (2R)-2-(2-amino-5-fluoro-fenoxi)-3,3,3-trifluoro-propan-1-ol



Se preparó de una manera similar al intermedio 111.1 a partir de 2,4-difluoro-1-nitro-benceno y (2R)-3-benciloxi-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol.

15 IEN-EM: $m/z = 240 (M+H)^+$

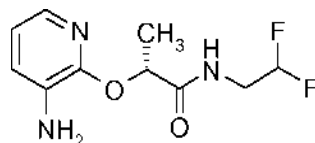
Intermedio 111.16: (2R)-2-(2-amino-5-fluoro-fenoxi)-N-(2,2,2-trifluoroetil)propanamida



Se preparó de una manera similar al intermedio III.7 a partir de 2,4-difluoro-1-nitro-benceno.

IEN-EM: $m/z = 281 (M+H)^+$, T_r (HPLC): 0,67 min (HPLC-A)

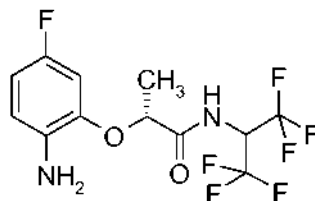
20 Intermedio 111.17: (2R)-2-[(3-amino-2-piridil)oxi]-N-(2,2-difluoroetil)propanamida



Se preparó de una manera similar al intermedio III.7 a partir de 2-cloro-3-nitro-piridina y 2,2-difluoroetanamina.

IEN-EM: $m/z = 246 (M+H)^+$

Intermedio 111.18: (2R)-2-(2-amino-5-fluorofenoxi)-N-[2,2,2-trifluoro-1-(trifluorometil)etil]propanamida



Se preparó de una manera similar al intermedio III.7 a partir de 2,4-difluoro-1-nitro-benceno y 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-amina.

5 IEN-EM: $m/z = 349 (M+H)^+$, T_r (HPLC): 0,97 min (HPLC-B)

Los siguientes intermedios se prepararon de acuerdo con las referencias dadas, si no se da referencia, el intermedio está disponible en el mercado:

Nombre	Estructura	Referencia
III.50		WO2011/104338
III.51		
III.52		WO2011/212103
III.53		WO2010/23181
III.54		US5750471
III.55		

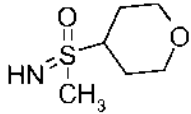
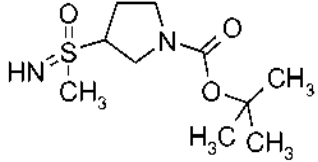
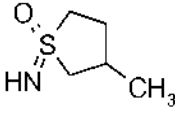
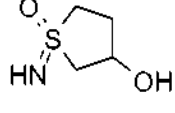
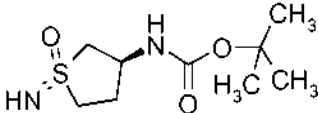
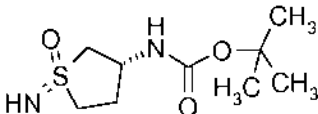
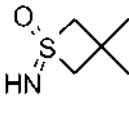
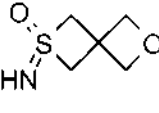
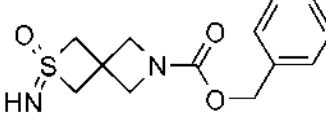
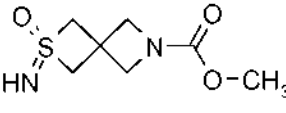
(continuación)

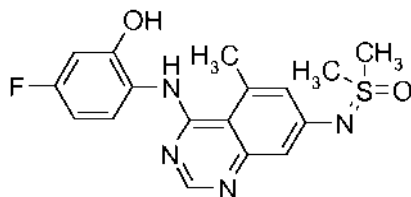
Nombre	Estructura	Referencia
III.56		

Los siguientes intermedios se prepararon de acuerdo con las referencias dadas:

Nombre	Estructura	Referencia
IV.1		WO 2008/141843
IV.2		WO 2008/141843
IV.3		WO2008/141843
IV.4		Adaptación del documento WO2011/29537
IV.5		WO 2008/141843
IV.6		Adaptación del documento WO 2008/141843
V.7		Adaptación de Org. Lett., 2004, 6(8), 1305 - 1307
V.8		Org. Lett., 2004, 6(8), 1305 - 1307
V.9		Adaptación de Org. Lett., 2004, 6(8), 1305 - 1307

(continuación)

Nombre	Estructura	Referencia
V.10		Adaptación de Org. Lett., 2004, 6(8), 1305 - 1307
V.11		Adaptación de Org. Lett., 2004, 6(8), 1305 - 1307
V.12		Adaptación de Org. Lett., 2004, 6(8), 1305 - 1307
V.13		Adaptación de Org. Lett., 2004, 6(8), 1305 - 1307
V.14		Adaptación de Org. Lett., 2004, 6(8), 1305 - 1307. Isómero 1: T _r : 0,64 min (HPLC-B)
V.15		Adaptación de Org. Lett., 2004, 6(8), 1305 - 1307. Isómero 2: T _r : 0,58 min (HPLC-Y)
V.16		Adaptación de Org. Lett., 2004, 6(8), 1305 - 1307. EI-EM: m/z = 134 (M+H) ⁺ , pf: 48-50 °C
V.17		Adaptación de Org. Lett., 2004, 6(8), 1305 - 1307. EI-EM: m/z = 148 (M+H) ⁺ , pf: 135-139 °C
V.18		Adaptación de Org. Lett., 2004, 6(8), 1305 - 1307. EI-EM: m/z = 281 (M+H) ⁺ , T _r : 0,74 min (HPLC-A)
V.19		Producto secundario en la última etapa de la síntesis de V.18. EI-EM: m/z = 205 (M+H) ⁺

Intermedio V.1: 2-[[7-[[dimetil(oxo)-λ⁶-sulfanilideno]amino]-5-metil-quinazolin-4-il]amino]-5-fluoro-fenol

5 Se disolvieron 6,7 g (25 mmol) de II.2 y 5,7 g (26 mmol) de IV.60 en ácido acético y se calentaron a 100 °C durante 1 h. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se diluyó con agua y el precipitado se retiró por filtración y se lavó con agua. El producto en bruto se trató con 80 ml de etanol, se filtró y se secó, produciendo N-(2-benciloxi-4-fluoro-fenil)-7-bromo-5-metil-quinazolin-4-amina.

Rendimiento: 7,1 g (65%), IEN-EM: m/z = 438 (M+H)⁺, T_r (HPLC): 1,12 min (HPLC-M)

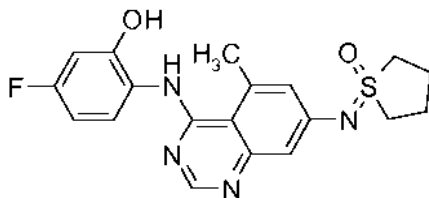
10 Se calentaron 3,1 g (7 mmol) de N-(2-benciloxi-4-fluoro-fenil)-7-bromo-5-metil-quinazolin-4-amina, 0,8 g (8,8 mmol) de dimetilsulfoximina (IV.1), 0,4 g (1,4 mmol) de 2-(di-t-butilfosfina) bifenilo, 0,5 g (0,5 mmol) de Pd₂dba₃ y 1,0 g (10,2 mmol) de terc-butóxido sódico en dioxano a 80 °C durante 4,5 h. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se filtró, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron y se evaporaron. El residuo se purificó por FC, dando lugar a N-(2-benciloxi-4-fluoro-fenil)-7-[[dimetil(oxo)-λ⁶-sulfanilideno]amino]-5-metil-quinazolin-4-amina.

Rendimiento: 2,8 g (88%), IEN-EM: m/z = 451 (M+H)⁺

15 A 0,5 g (1,1 mmol) de N-(2-benciloxi-4-fluoro-fenil)-7-[[dimetil(oxo)-λ⁶-sulfanilideno]amino]-5-metilquinazolin-4-amina se añadieron 50 mg de paladio sobre carbón (10 %) y MeOH y THF y la mezcla se hidrogenó en un aparato Parr (TA; 3 bar; 3 h). Se añadieron DMF y Etanol y la mezcla se calentó a 70 °C, el catalizador se retiró por filtración y el disolvente se evaporó.

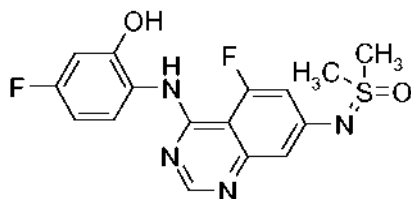
Rendimiento: 0,33 g (83%), IEN-EM: m/z = 361 (M+H)⁺, T_r (HPLC): 0,75 min (HPLC-E)

20 **Intermedio V.2:** 5-fluoro-2-[[5-metil-7-[(1-oxotiolan-1-ilideno)amino]quinazolin-4-il]amino]fenol



Se preparó de una manera similar al intermedio V.1 usando II.2, III.54 y IV.5.

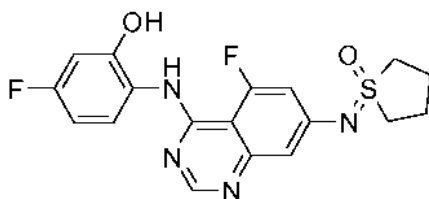
IEN-EM: m/z = 387 (M+H)⁺, T_r (HPLC): 0,56 min (HPLC-M)

Intermedio V.3: 2-[[7-[[dimetil(oxo)-λ⁶-sulfanilideno]amino]-5-fluoro-quinazolin-4-il]amino]-5-fluoro-fenol

25

Se preparó de una manera similar al intermedio V.1 usando 11.1, III.54 y IV.1.

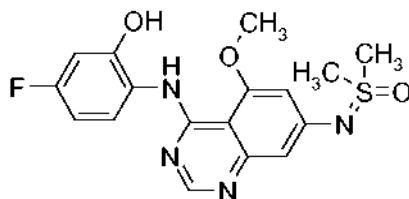
IEN-EM: m/z = 365 (M+H)⁺, T_r (HPLC): 1,13 min (HPLC-F)

Intermedio V.4: 5-fluoro-2-[[5-fluoro-7-[(1-oxotiolan-1-ilideno)amino]quinazolin-4-il]amino]fenol

30 Se preparó de una manera similar al intermedio V.1 usando 11.1, III.54 y IV.5.

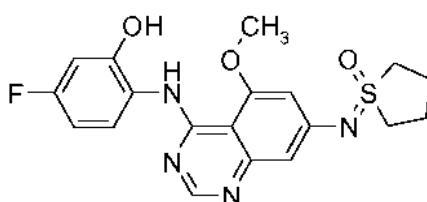
IEN-EM: $m/z = 391 (M+H)^+$, T_r (HPLC): 1,11 min (HPLC-F)

Intermedio V.5: 2-[[7-[[dimetil(oxo)- λ^6 -sulfanilideno]amino]-5-metoxi-quinazolin-4-il]amino]-5-fluoro-fenol



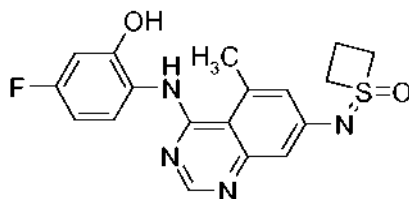
5 Se preparó de una manera similar al intermedio V.1 usando II.8, III.54 y IV. 1.
IEN-EM: $m/z = 377 (M+H)^+$, T_r (HPLC): 1,13 min (HPLC-F)

Intermedio V.6: 5-fluoro-2-[[5-metoxi-7-[(1-oxotiolan-1-ilideno)amino]quinazolin-4-il]amino]fenol



Se preparó de una manera similar al intermedio V.1 usando II.8, III.54 y IV.5.
IEN-EM: $m/z = 403 (M+H)^+$, T_r (HPLC): 1,12 min (HPLC-F)

10 **Intermedio V.9:** 5-fluoro-2-[[5-metil-7-[(1-oxotietan-1-ilideno)amino]quinazolin-4-il]amino]fenol

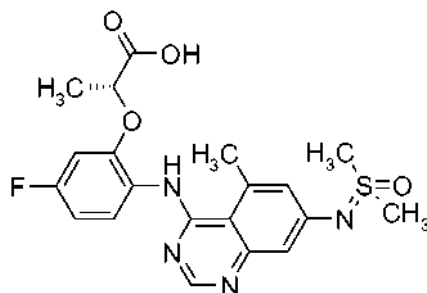


15 Una mezcla de 10 g (22,8 mmol) de N-(2-benciloxi-4-fluoro-fenil)-7-bromo-5-metil-quinazolin-4-amina (Intermedio V.1, etapa 1) y DCM se enfrió a 0 °C y se añadieron gota a gota 34,2 ml (34,2 mmol) de BBr₃ 1 M en DCM. Después de 6 h, se añadió cuidadosamente agua y el precipitado se retiró por filtración, se suspendió en agua y se neutralizó con una solución ac. al 32 % de amoniaco. Después de 2 h, el precipitado se retiró por filtración y se secó, proporcionando 2-[(7-bromo-5-metil-quinazolin-4-il)amino]-5-fluorofenol.

20 Se calentaron 1,5 g (4,3 mmol) de 2-[(7-bromo-5-metil-quinazolin-4-il)amino]-5-fluoro-fenol, 0,45 g (4,3 mmol) de 1-óxido de 1-iminotietano (IV.6), 0,26 g (0,86 mmol) de 2-(di-t-butilfosfino) bifenilo, 0,3 g (0,33 mmol) de Pd₂dba₃ y 0,61 g (6,4 mmol) de terc-butóxido sódico en dioxano a 80 °C durante 3 h. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por FC.

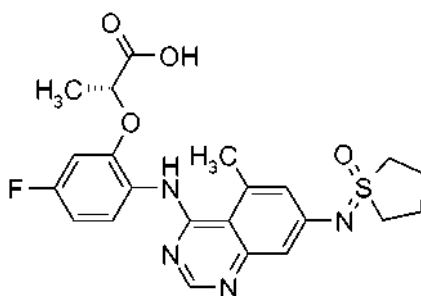
IEN-EM: $m/z = 373 (M+H)^+$, T_r (HPLC): 0,79 min (HPLC-A)

Intermedio VI.1: ácido (2R)-2-[2-[[7-[[dimetil(oxo)- λ^6 -sulfanilideno]amino]-5-metil-quinazolin-4-il]amino]-5-fluoro-fenoxi]propanoico



25 Una mezcla de 0,4 g (0,9 mmol) del ejemplo 3,022 y 2,6 ml de solución ac. 1 mol/l de NaOH en 1:1 de etanol:THF se agitaron durante una noche. Se añadieron 2,6 ml de HCl ac. 1 mol/l y el precipitado se retiró por filtración, se lavó con MeOH y se secó. Rendimiento: 0,3 g (80%), IEN-EM: $m/z = 433 (M+H)^+$, T_r (HPLC): 0,64 min (HPLC-B)

Intermedio VI.2: ácido (2R)-2-[5-fluoro-2-[[5-metil-7-[(1-oxotiolan-1-ilideno)amino]quinazolin-4-il]amino]fenoxi]propanoico

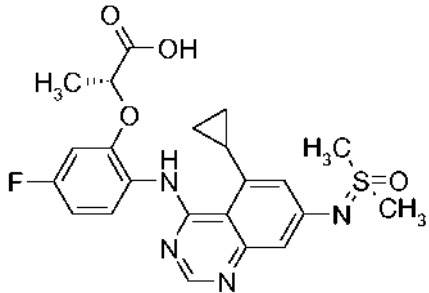
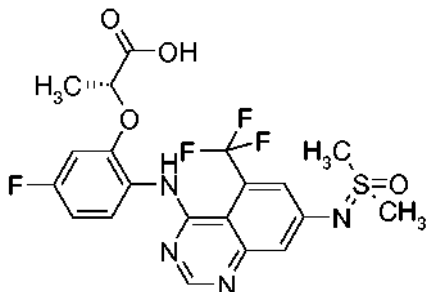
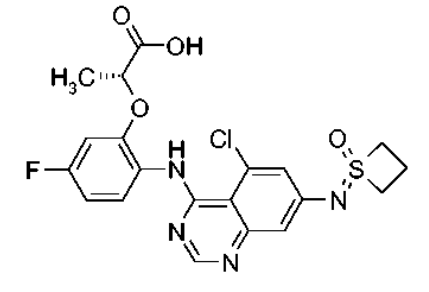
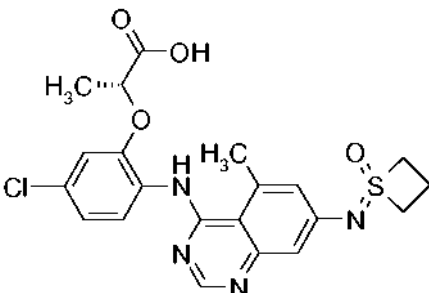
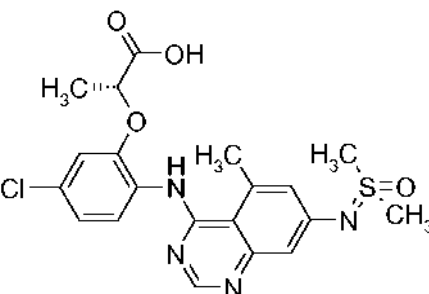


5 Se preparó de una manera similar al Intermedio del ejemplo 3.012
IEN-EM: m/z = 459 (M+H)⁺, T_r (HPLC): 0,65 min (HPLC-B)

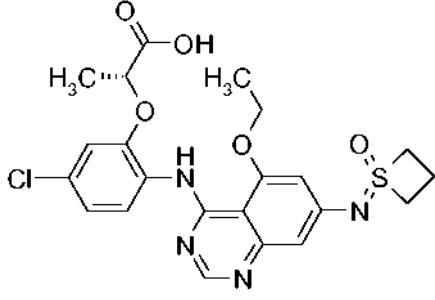
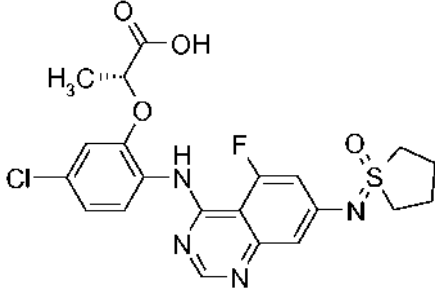
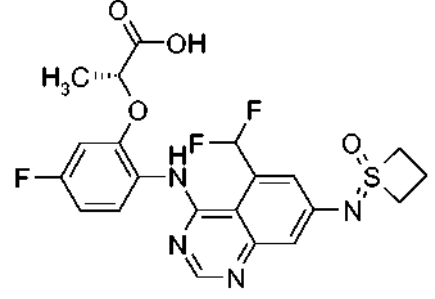
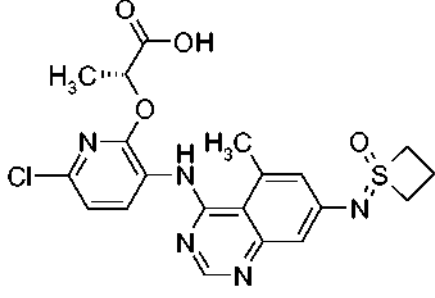
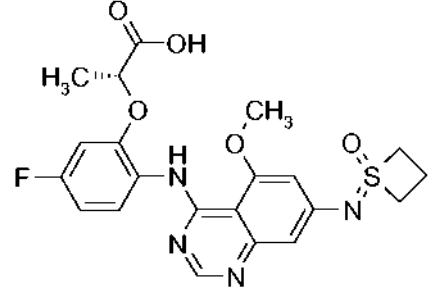
Los siguientes intermedios se prepararon de una manera similar al intermedio VI.1 a partir de los materiales de partida correspondientes

Nombre	Estructura	IEN-EM m/z M+H ⁺	Procedimiento de Tr de HPLC
VI.3		449	0,63 HPLC-M
VI.4		445	0,64 HPLC-M
VI.5		453	0,66 HPLC-B

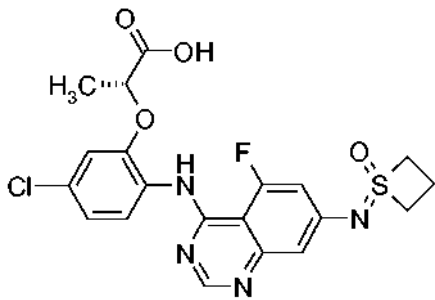
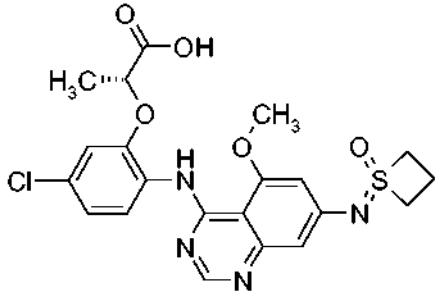
(continuación)

Nombre	Estructura	IEN-EM m/z M+H ⁺	Procedimiento de Tr de HPLC
VI.6		459	0,82 HPLC-E
VI.7		487	0,85 HPLC-E
VI.8		465	0,67 HPLC-M
VI.9		461	0,66 HPLC-M
VI.10		449	0,69 HPLC-M

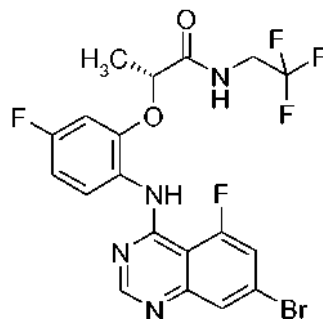
(continuación)

Nombre	Estructura	IEN-EM m/z M+H ⁺	Procedimiento de Tr de HPLC
VI.11		491	0,68 HPLC-M
VI.12		491	0,67 HPLC-M
VI.13		481	0,69 HPLC-M
VI.14		460	0,82 HPLC-E
VI.15		461	

(continuación)

Nombre	Estructura	IEN-EM m/z M+H ⁺	Procedimiento de Tr de HPLC
VI.16		465	0,66 HPLC-M
VI.17		477	0,67 HPLC-M

Intermedio VII.1: (2R)-2-[2-[(7-bromo-5-fluoro-quinazolin-4-il)amino]-5-fluoro-fenoxi]-N-(2,2,2-trifluoroetil)propanamida



5 Se disolvieron 30 g (111 mmol) de 11.1 y 24,1 g (111 mmol) de IV.60 en ácido acético y se calentaron a 80 °C durante 1 h. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se diluyó con agua y el precipitado se retiró por filtración y se lavó con agua y se secó, produciendo N-(2-benciloxi-4-fluoro-fenil)-7-bromo-5-fluoro-quinazolin-4-amina.
Rendimiento: 47 g (96 %), IEN-EM: m/z = 442 (M+H)⁺, T_r (HPLC): 1,15 min (HPLC-E)

10 Una mezcla de 47 g (106 mmol) de N-(2-benciloxi-4-fluoro-fenil)-7-bromo-5-fluoro-quinazolin-4-amina y DCM se enfrió a 0 °C y se añadieron gota a gota 159,4 ml (159,4 mmol) de BBr₃ 1 M en DCM. Después de 3 h, se añadió cuidadosamente una solución ac. de NaHCO₃ y el precipitado se retiró por filtración, se suspendió en agua y se neutralizó con una solución ac. al 32 % de amoníaco. El precipitado se retiró por filtración y se secó, produciendo 2-[(7-bromo-5-fluoro-quinazolin-4-il)amino]-5-fluoro-fenol.
Rendimiento: 38 g, IEN-EM: m/z = 352 (M+H)⁺, T_r (HPLC): 0,85 min (HPLC-E)

15 A una mezcla de 28 g (79,5 mmol) de 2-[(7-bromo-5-fluoro-quinazolin-4-il)amino]-5-fluorofenol, 9,4 g (79,5 mmol) de éster etílico del ácido (S)-2-hidroxi-propiónico, 25,1 g (95,6 mmol) de PPh₃ y THF se añadieron 22 g (95,4 mmol) de azodicarboxilato de di-terc-butilo y la mezcla se agitó durante una noche. El disolvente se evaporó y se añadió isopropanol, el precipitado se retiró por filtración y se secó, produciendo (2R)-2-[2-[(7-bromo-5-fluoro-quinazolin-4-il)amino]-5-fluoro-fenoxi]propanoato de etilo.
Rendimiento: 34 g (95%), IEN-EM: m/z = 452 (M+H)⁺, T_r (HPLC): 1,09 min (HPLC-E)

20 Una mezcla de 34 g (75 mmol) de (2R)-2-[2-[(7-bromo-5-fluoro-quinazolin-4-il)amino]-5-fluoro-fenoxi]propanoato de etilo y 225,5 ml de una solución ac. 1 mol/l de NaOH en THF se agitaron durante 2 h a TA. El disolvente se evaporó y se añadió agua. La mezcla se neutralizó con HCl ac. 1 mol/l y el precipitado se retiró por filtración y se secó, produciendo ácido (2R)-2-[2-[(7-bromo-5-fluoro-quinazolin-4-il)amino]-5-fluoro-fenoxi]propanoico.

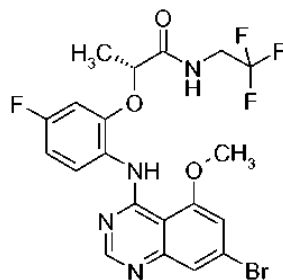
Rendimiento: 28,3 g (89%), IEN-EM: m/z = 424 (M+H)⁺, T_r (HPLC): 0,90 min (HPLC-E)

A una mezcla de 300 mg (0,78 mmol) de ácido (2R)-2-[2-[(7-bromo-5-fluoro-quinazolin-4-il)amino]-5-fluoro-fenoxi]propanoico y DMF, se añadieron 0,3 ml (1,8 mmol) de DIPEA, 105 mg (0,89 mmol) de 2,2,2-trifluoro-etilamina y 344 mg (0,9 mmol) de HATU. La mezcla se agitó a TA durante 3 h, se añadió agua y el precipitado se filtró y se secó.

5

Rendimiento: 350 mg (98 %), IEN-EM: m/z = 505 (M+H)⁺, T_r (HPLC): 0,97 min (HPLC-E)

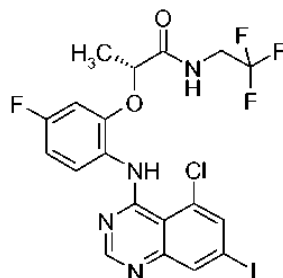
Intermedio VII.3: (2R)-2-[2-[(7-bromo-5-metoxi-quinazolin-4-il)amino]-5-fluoro-fenoxi]-N-(2,2,2-trifluoroetil)propanamida



10 Una mezcla de 1,2 g (2,4 mmol) del intermedio VII.1, 1,2 g (3,7 mmol) de Cs₂CO₃ y 1:1 de THF:MeOH se calentó a 70 °C durante 4 h y durante una noche a 50 °C. La mezcla de reacción se evaporó y el material residual se lavó con metanol y agua, y se secó.

Rendimiento: 1,3 g, IEN-EM: m/z = 519 (M+H)⁺, T_r (HPLC): 0,76 min (HPLC-B)

Intermedio VII.7: (2R)-2-[2-[(5-cloro-7-yodo-quinazolin-4-il)amino]-5-fluoro-fenoxi]-N-(2,2,2-trifluoroetil)propanamida



15

Una mezcla de 0,5 g (1,5 mmol) del intermedio 11.18 y ácido fórmico se calentó a 130 °C en un tubo cerrado herméticamente, se añadió 1 ml de HCl ac. al 37 % y la mezcla se calentó a 130 °C durante 24 h. Después de enfriar a TA, se añadió agua y el precipitado se retiró por filtración, se lavó con una solución ac. al 5 % de NaHCO₃ y se secó, dando lugar a 5-cloro-7-yodo-3H-quinazolin-4-ona.

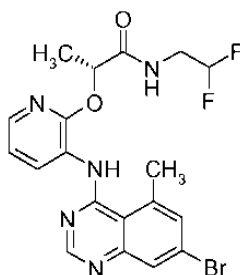
20 Rendimiento: 0,4 g, IEN-EM: m/z = 307 (M+H)⁺, T_r (HPLC): 0,71 min (HPLC-M)

A una mezcla de 0,4 g (1,27 mmol) de 5-cloro-7-yodo-3H-quinazolin-4-ona, 0,5 ml (3,18 mmol) de DIPEA y tolueno, se añadieron gota a gota 0,3 ml (2,8 mmol) de POCl₃ y se agitó a TA durante 1 h, después se calentó a 90 °C durante 1,5 h. Después de enfriar a TA, el disolvente se evaporó, dando lugar a 4,5-dicloro-7-yodo-quinazolina en bruto.

25 A una mezcla de la 4,5-dicloro-7-yodo-quinazolina en bruto y dioxano, se añadieron 0,4 g (1,27 mmol) del intermedio 111.16 y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se neutralizó con una solución ac. saturada de NaHCO₃. El precipitado se retiró por filtración y se secó.

Rendimiento: 0,5 g, IEN-EM: m/z = 569 (M+H)⁺, T_r (HPLC): 0,98 min (HPLC-A)

Intermedio VII.9: (2R)-2-[[3-[(7-bromo-5-metil-quinazolin-4-il)amino]-2-piridil]oxi]-N-(2,2-difluoroetil)propanamida



30

Se disolvieron 673 mg (2,5 mmol) de II.2 y 620 mg (2,5 mmol) de 111.17 en ácido acético y se calentaron a 80 °C durante 1 h. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se agitó durante una noche y se evaporó. El producto en bruto se purificó por HPLC.

Rendimiento: 400 mg (34%), IEN-EM: m/z = 466 (M+H)⁺

- 5 Los siguientes Intermedios se prepararon de una manera similar al intermedio **VII.1**, **VII.7** o **VII.9** a partir de los materiales de partida correspondientes

Nombre	Estructura	IEN-EM m/z M+H ⁺	Procedimiento de Tr de HPLC
VII.2		501	
VII.4		462	0,77 HPLC-B
VII.5		484	0,77 HPLC-X
VII.6		569	1,17 HPLC-M

(continuación)

Nombre	Estructura	IEN-EM m/z M+H ⁺	Procedimiento de Tr de HPLC
VII.8		533	0,94 HPLC-B

Procedimientos de preparación de los Compuestos Finales

Procedimiento general 1 (P1) para los ejemplos mostrados en la tabla 1 y la tabla 2:

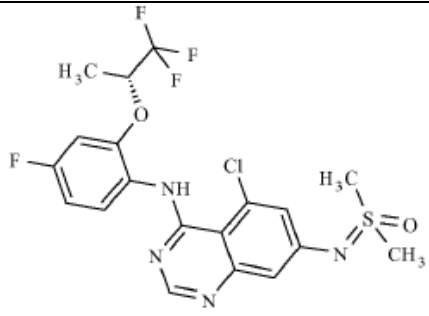
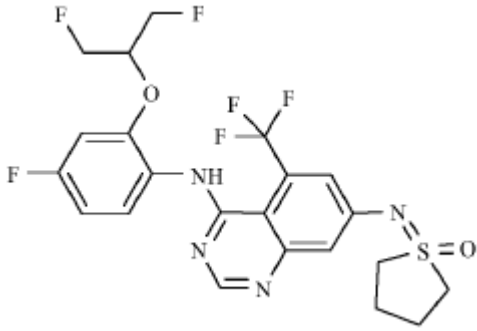
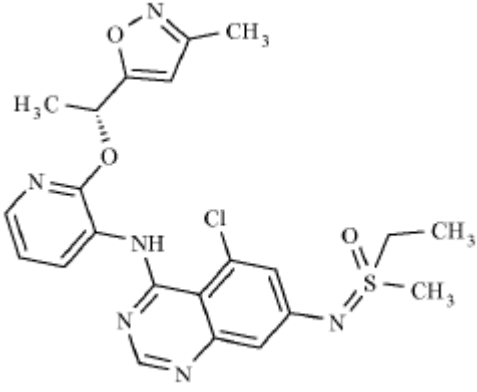
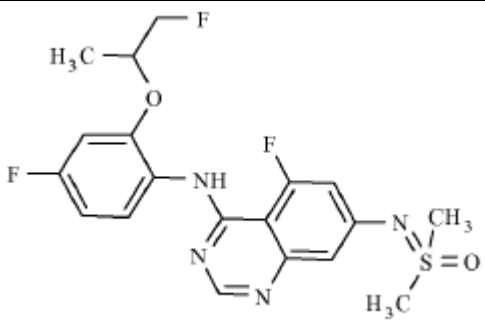
- 5 Se disolvieron cantidades equimolares de los intermedios respectivos II y III en AcOH y se calentaron a la temperatura dada durante el tiempo dado. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se purificó por HPLC.

Los siguientes ejemplos en la tabla 1 (número de ejemplo dado en la columna N.º) se prepararon de acuerdo con P1, los detalles se dan en la columna comentario de síntesis, el tiempo de retención y la masa (IEN-EM m/z M+H⁺) determinados por HPLC-EM se dan en las columnas EM y TR.

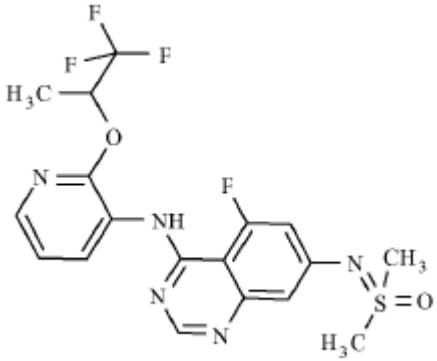
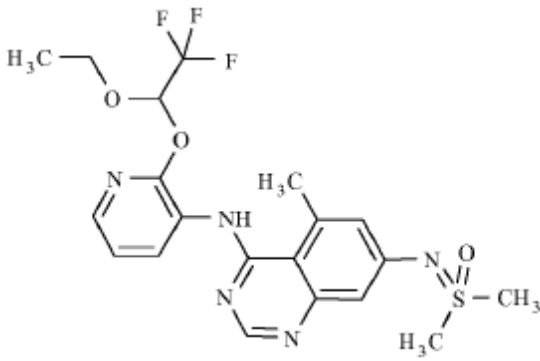
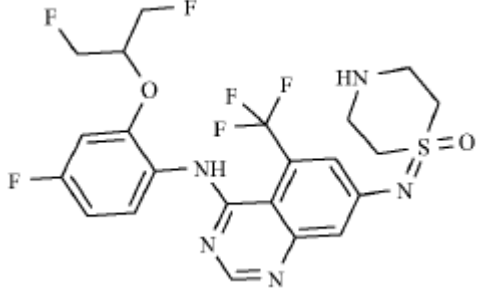
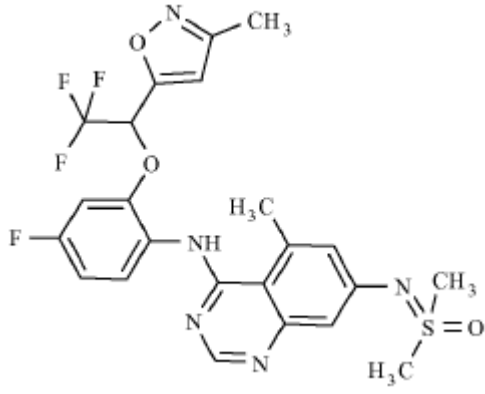
Tabla 1:

N.º	Estructura	MP	EM	TR	Comentario de Síntesis
1.001		II.9	464	0,7 min (HPLC-N)	75 °C 48 h
1.002		II. 11	493	0,83 min (HPLC-I)	65 °C 4 h

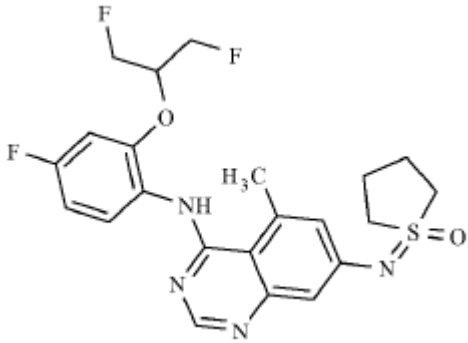
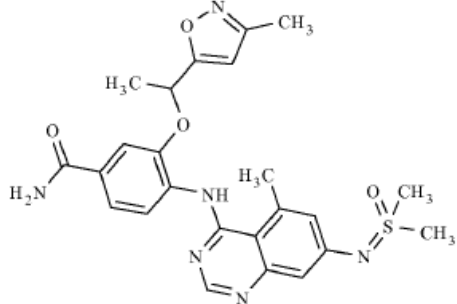
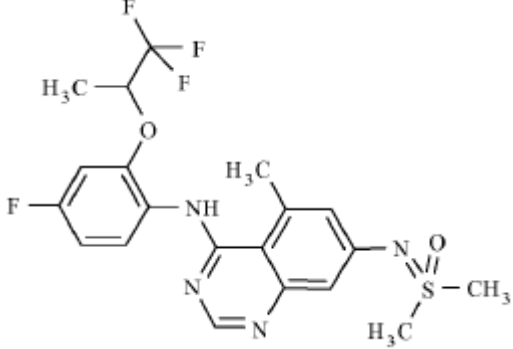
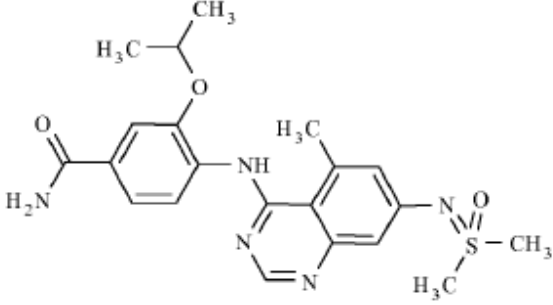
(continuación)

N.º	Estructura	MP	EM	TR	Comentario de Síntesis
1.003		II. 5		477 0,93 min (HPLC-M)	65 °C 2 h
1.004		II. 12	III. 50	519 1,13 min (HPLC-P)	75 °C durante una noche
1.005		II. 16	III. 6	487 0,78 min (HPLC-N)	95 °C 5 h
1.006		II. 15	III. 1	425 0,72 min (HPLC-B)	75 °C 4 h

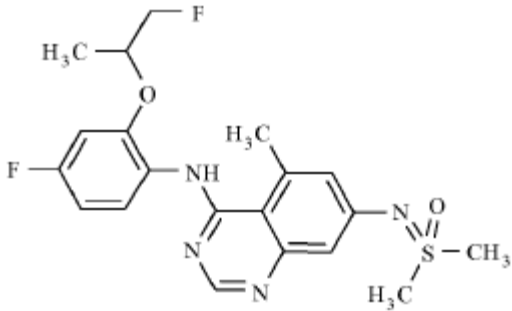
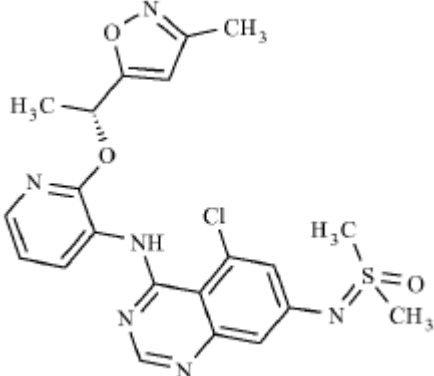
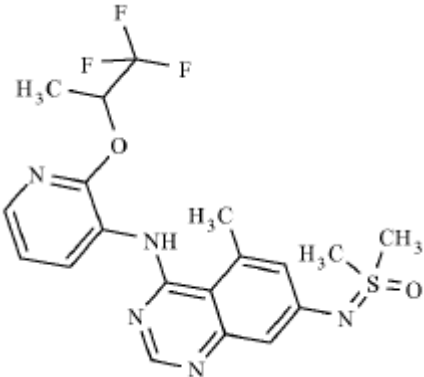
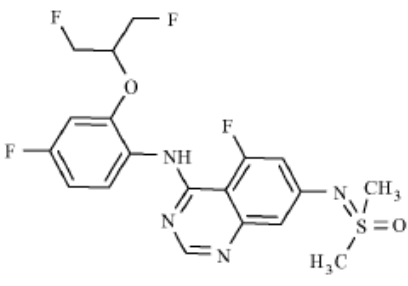
(continuación)

N.º	Estructura	MP	EM	TR	Comentario de Síntesis
1.007		II. 15	444	0,9 min (HPLC-E)	75 °C durante una noche
1.008		II.9	470	0,92 min (HPLC-E)	80 °C 4h
1.009		II. 14	534	0,7 min (HPLC-I)	65 °C 4 h
1.010		II. 9	524	0,81 min (HPLC-I)	65 °C durante una noche

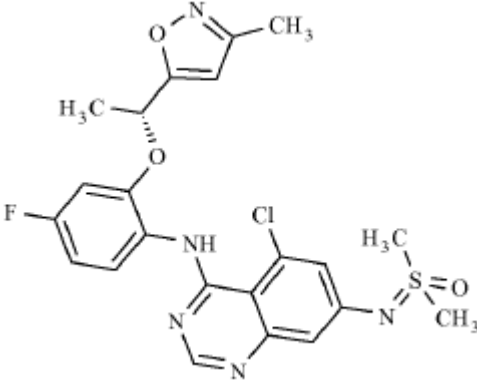
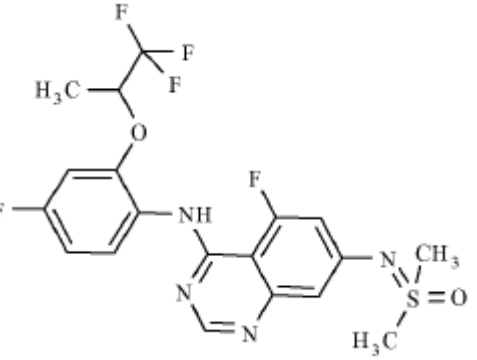
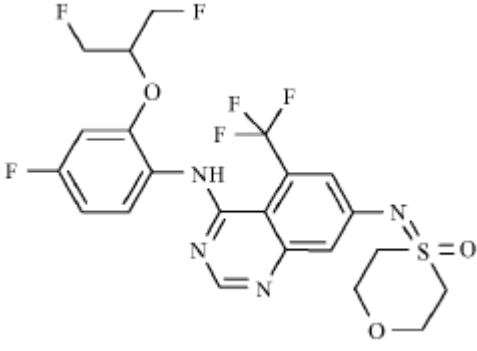
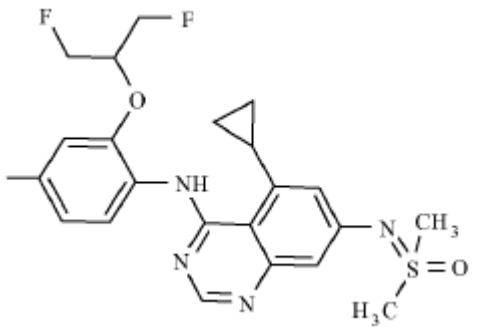
(continuación)

N.º	Estructura	MP	EM	TR	Comentario de Síntesis
1.011		II. 17	465	0,82 min (HPLC-B)	65 °C durante una noche
1.012		II.9	495	0,4 min (HPLC-G)	80 °C 24 h
1.013		II.9	457	1,06 min (HPLC-P)	80 °C 2 h; racemato
1.014		II.9	428	0,4 min (HPLC-G)	80 °C 24 h

(continuación)

N.º	Estructura	MP	EM	TR	Comentario de Síntesis
1.015		II. 9 III. 1	421	0,72 min (HPLC-I)	80 °C 2h
1.016		II. 5 III. 6	473	0,88 min (HPLC-M)	65 °C 3 h
1.017		II. 9 III. 52	440	0,89 min (HPLC-E)	80 °C durante una noche
1.018		II. 15 III. 50	443	0,79 min (HPLC-B)	75 °C 4 h

(continuación)

N.º	Estructura	MP	EM	TR	Comentario de Síntesis
1.019		II.5 III.5	490	0,42 min (HPLC-Q)	80 °C 3h
1.020		II. 15 III. 51	461	0,85 min (HPLC-B)	75 °C 4 h
1.021		II. 13 III. 50	535	1,11 min (HPLC-P)	65 °C 4 h
1.022		II. 10 III. 50	465	0,68 min (HPLC-N)	65 °C durante una noche

(continuación)

N.º	Estructura	MP	EM	TR	Comentario de Síntesis
1.023		II.9 III.2	487	0,91 min (HPLC-E)	80 °C 4h

Procedimiento general 2 (P2) para los ejemplos mostrados en la tabla 2:

se mezclaron 1 equiv. de bromuro de arilo (si no se describe, se preparó de acuerdo con P1) o yoduro de arilo, 1,2 eq de sulfoximina, 2-(di-terc-butilfosfina)bifenilo al 20 %mol, Pd₂dba₃ al 10 %mol y 1,4 eq de terc-butóxido sódico con dioxano y se calentaron en una atmósfera de argón a la temperatura dada por el tiempo dado. La mezcla de reacción se concentró y el producto en bruto se purificó por HPLC o FC.

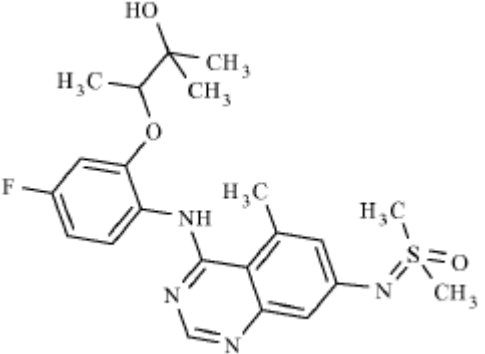
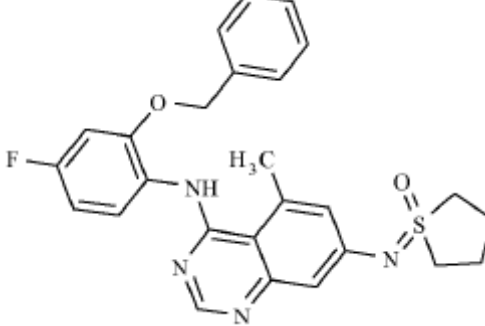
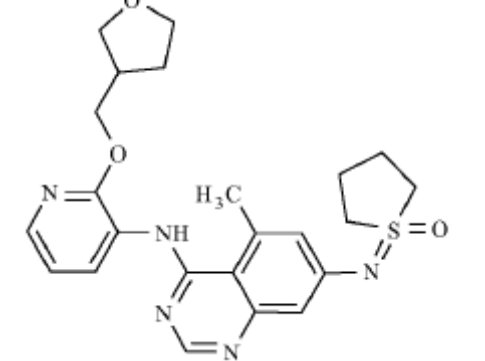
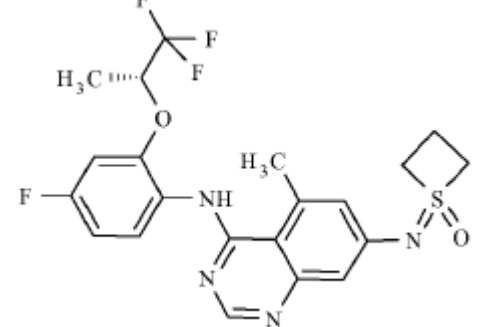
5

Los siguientes ejemplos en la tabla 2 (número de ejemplo dado en la columna N.º) se prepararon de acuerdo con P2, los detalles se dan en la columna comentario de síntesis, el tiempo de retención y la masa (IEN-EM m/z M+H⁺) determinados por HPLC-EM se dan en las columnas EM y TR.

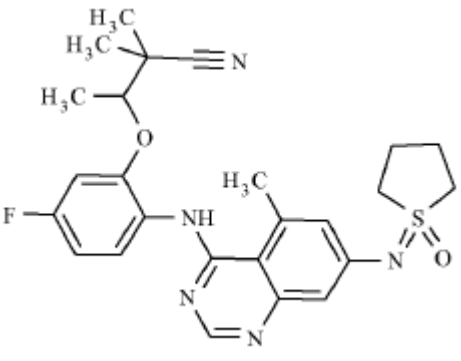
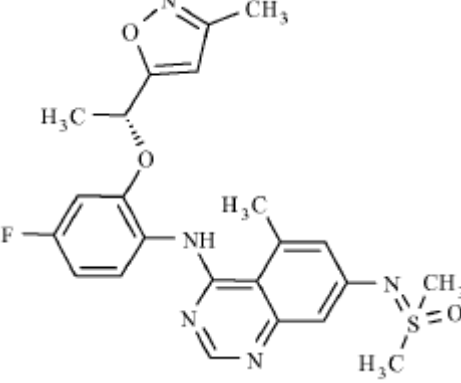
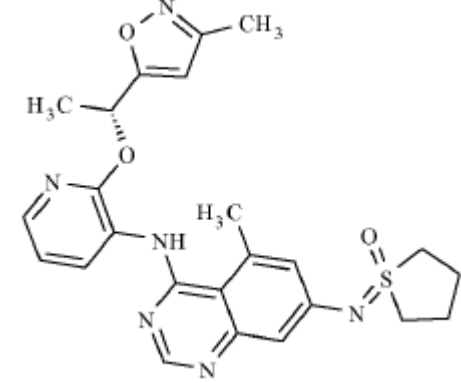
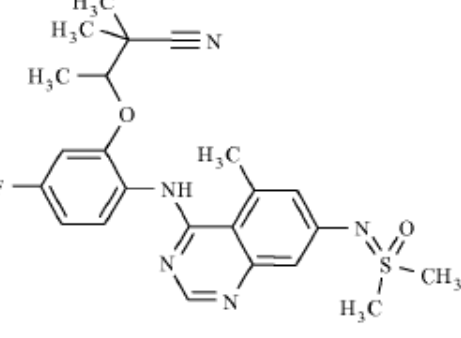
Tabla 2:

N.º	Estructura	MP	EM	TR	Comentario de Síntesis
2.001		II. 2 III. 9	473	1,3 min (HPLC-S)	90 °C 2 h
2.002		II. 1 III. 4	474	1,12 min (HPLC-J)	80 °C 2h

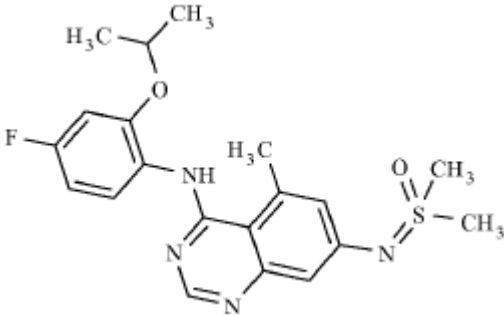
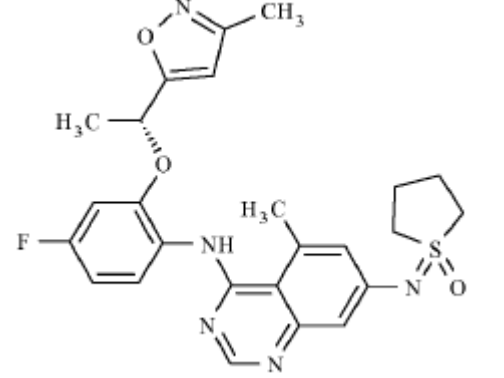
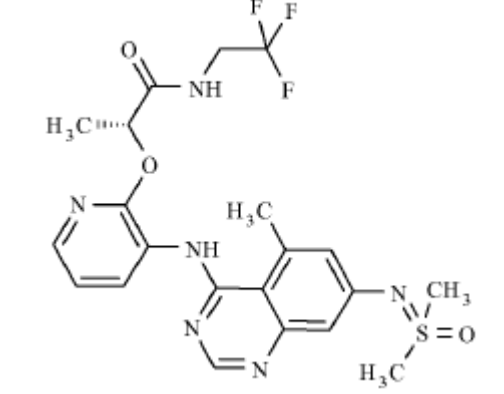
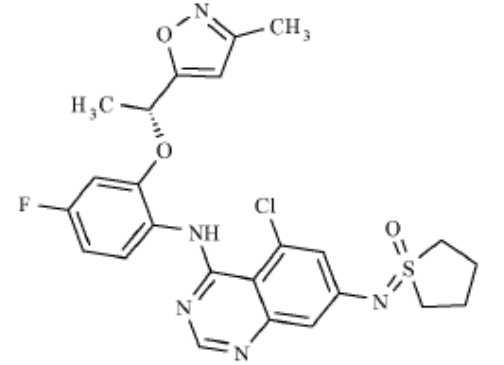
(continuación)

N.º	Estructura	MP	EM	TR	Comentario de Síntesis	
2.003		II. 2	III. 9	447	1,25 min (HPLC-S)	90 °C 2 h
2.004		II. 2	III. 53	477	0,81 min (HPLC-A)	80 °C 4,5 h
2.005		II. 2	III. 54	454	0,81 min (HPLC-E)	80 °C 2 h;
2.006		II. 2	III. 11	469	0,55 min (HPLC-G)	80 °C 1 h

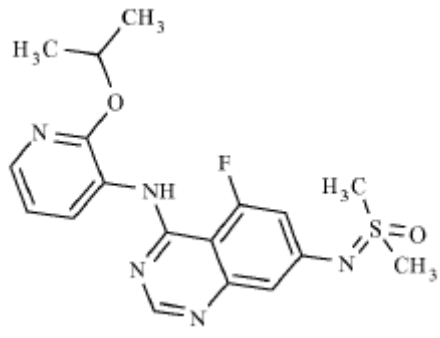
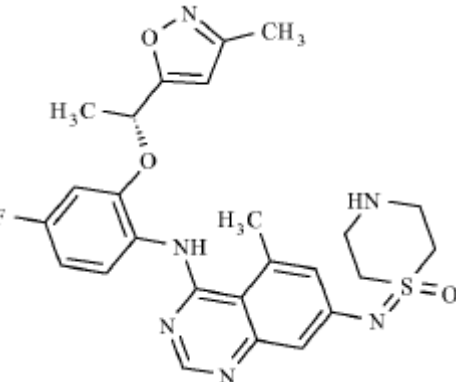
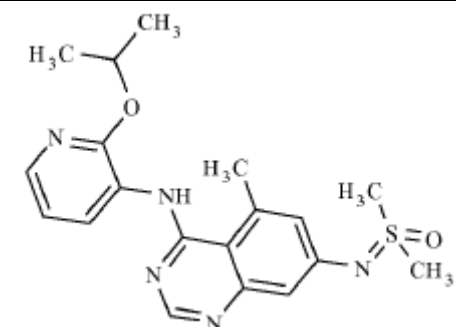
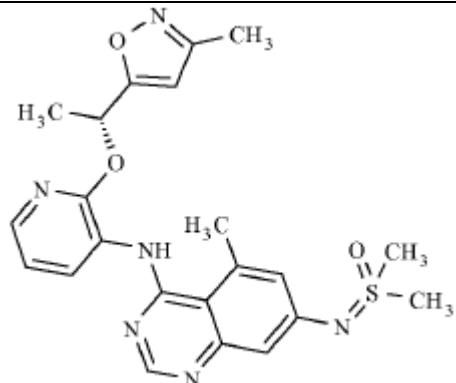
(continuación)

N.º	Estructura	MP	EM	TR	Comentario de Síntesis	
2.007		II. 2	III. 10	482	0,51 min (HPLC-G)	80 °C 2 h;
2.008		II. 2	III. 5	470	1,35 min (HPLC-O)	100 °C durante una noche
2.009		II. 2	III. 6	479	0,55 min (HPLC-K)	80 °C 3h
2.010		II. 2	III. 10	456	0,49 min (HPLC-G)	80 °C 2 h;

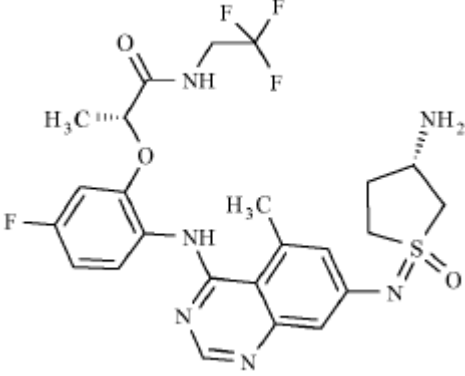
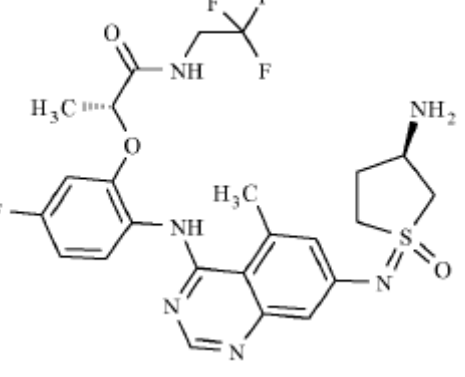
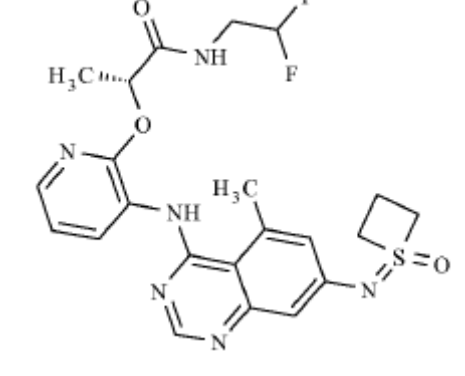
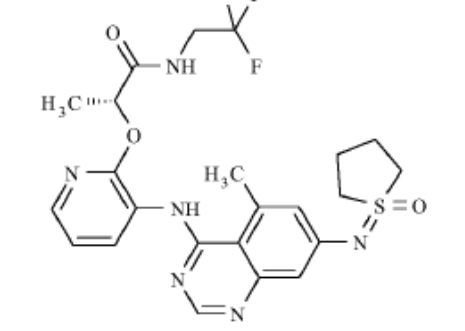
(continuación)

N.º	Estructura	MP	EM	TR	Comentario de Síntesis
2.011		II. 2 III. 55	403	0,75 min (HPLC-A)	80 °C 2,5 h
2.012		II. 2 III. 5	496	1,37 min (HPLC-F)	100 °C durante una noche
2.013		II. 2 III. 7	497	0,66 min (HPLC-B)	80 °C 4,5 h
2.014		II. 6 III. 5	516	0,55 min (HPLC-G)	80 °C 2,5 h

(continuación)

N.º	Estructura	MP	EM	TR	Comentario de Síntesis
2.015		II. 1 III. 53	390	0,69 min (HPLC-C)	80 °C 2h
2.016		II. 2 III. 5	511	0,44 min (HPLC-G)	2 h 80 °C; seguido de desprotección en DCM con 11 eq de TFA; durante una noche
2.017		II. 2 III. 53	386	0,73 min (HPLC-A)	80 °C 2h
2.018		II. 2 III. 6	453	0,51 min (HPLC-K)	80 °C 3h

(continuación)

N.º	Estructura	MP	EM	TR	Comentario de Síntesis
2.019		VII.2555		0,35 min (HPLC-Q)	80 °C 3 h, seguido de desprotección con 10 eq de TFA, configuración absoluta de V.14 usado n.D.
2.020		VII.2555		0,67 min (HPLC-T)	80 °C 3 h, seguido de desprotección con 10 eq de TFA, configuración absoluta de V.15 usado n.D.
2.021		VII.9491		0,88 min (HPLC-M)	80 °C 4 h
2.022		VII.5523		0,65 min (HPLC-N)	80 °C 6,5 h

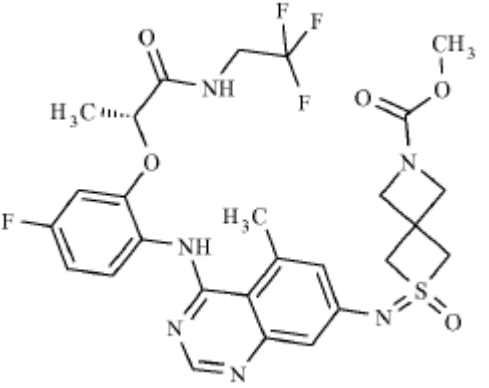
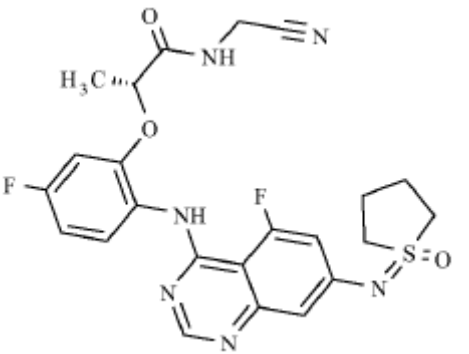
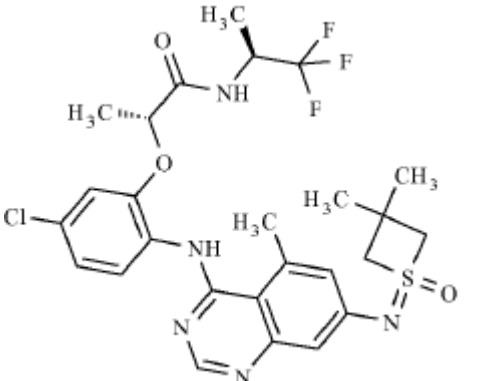
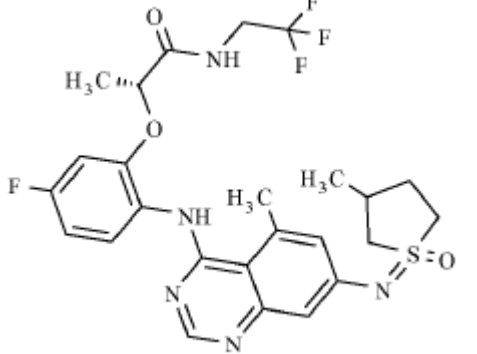
(continuación)

N.º	Estructura	MP	EM	TR	Comentario de Síntesis
2.023		VII.5	556	0,7 min (HPLC-T)	90 °C 4 h
2.024		VII.7	588	0,84 min (HPLC-A)	80 °C 1,5 h con Xantphos y Pd (OAc) ₂
2.025		VII.1	588	0,77 min (HPLC-T)	90 °C 3 h
2.026		VII.4	515	0,8 min (HPLC-A)	80 °C 1,5 h con Xantphos y Pd (OAc) ₂

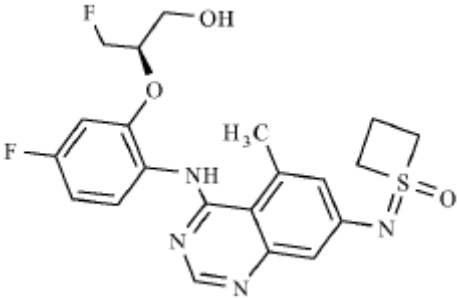
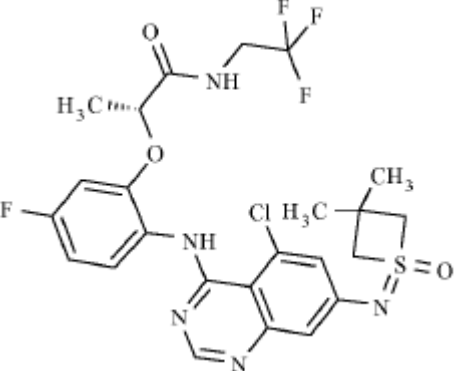
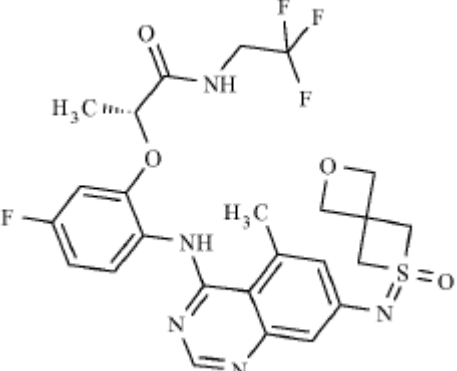
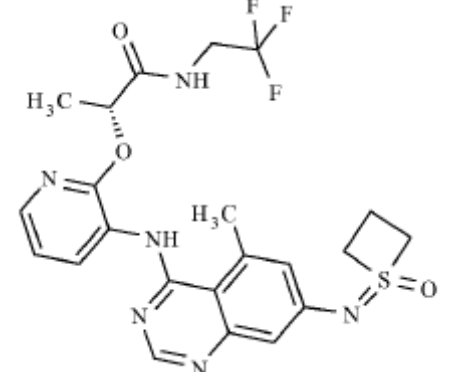
(continuación)

N.º	Estructura	MP	EM	TR	Comentario de Síntesis
2.028		VII.2	569	0,79 min (HPLC-E)	80 °C 3 h, seguido de desprotección con 10 eq de TFA
2.029		VII.2	584	0,75 min (HPLC-T)	90 °C 3 h
2.030		VII.3	556	0,77 min (HPLC-T)	90 °C 3 h
2.031		VII.5	501	0,65 min (HPLC-B)	80 °C 4,5 h

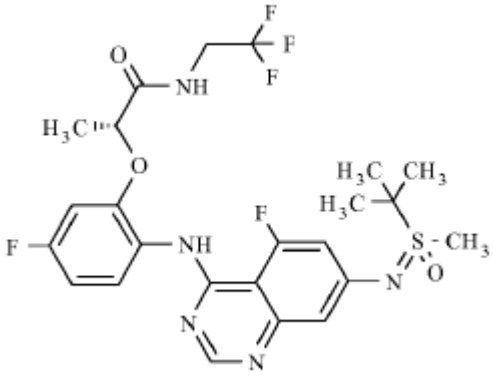
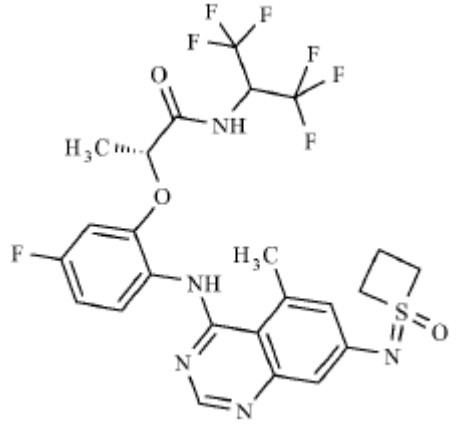
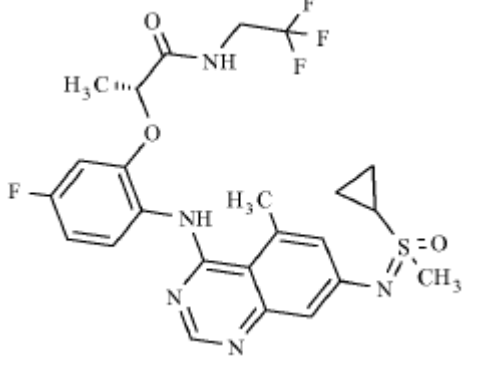
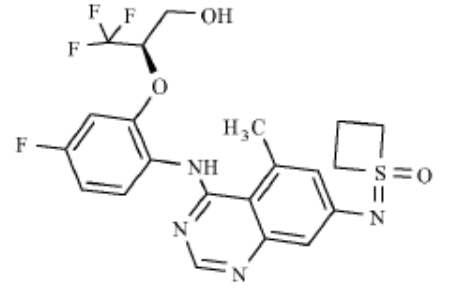
(continuación)

N.º	Estructura	MP	EM	TR	Comentario de Síntesis
2.032		VII.2625		0,85 min (HPLC-A)	80 °C 1,5 h con Xantphos y Pd (OAc) ₂
2.033		VII.4501		0,68 min (HPLC-T)	90 °C 3 h
2.034		VII.8584		0,9 min (HPLC-T)	90 °C 2 h
2.035		VII.2554		0,8 min (HPLC-T)	90 °C 3 h

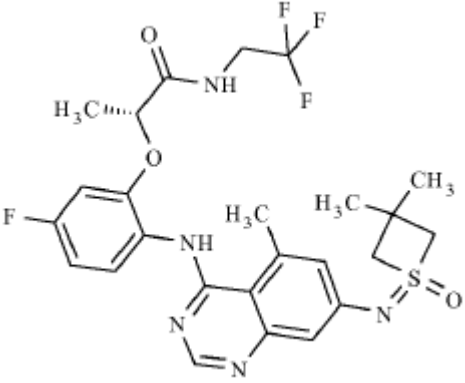
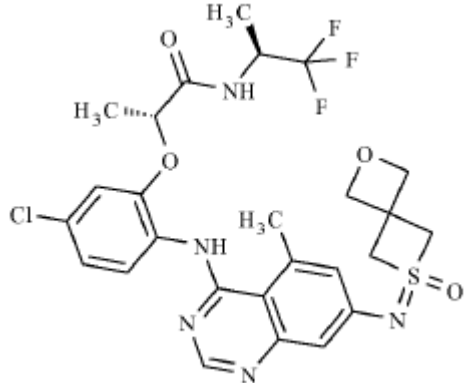
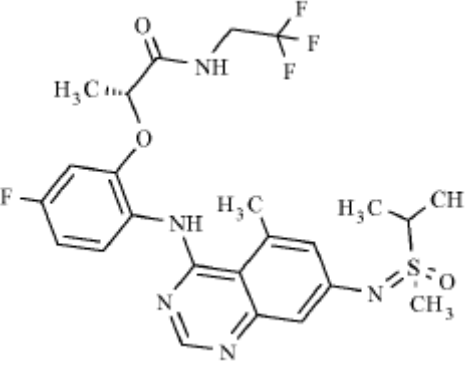
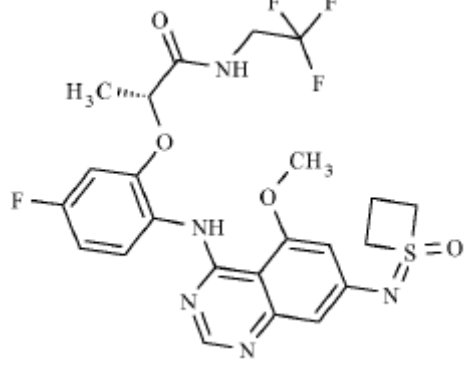
(continuación)

N.º	Estructura	MP	EM	TR	Comentario de Síntesis
2.036		II. 2 III. 14	449	0,5 min (HPLC-V)	80 °C 2 h
2.037		VII.7	574	0,88 min (HPLC-T)	80 °C 1,5 h con Xantphos y Pd (OAc) ₂
2.038		VII.2	568	0,82 min (HPLC-A)	80 °C 1,5 h con Xantphos y Pd (OAc) ₂
2.039		VII.5	509	0,64 min (HPLC-N)	80 °C 6,5 h

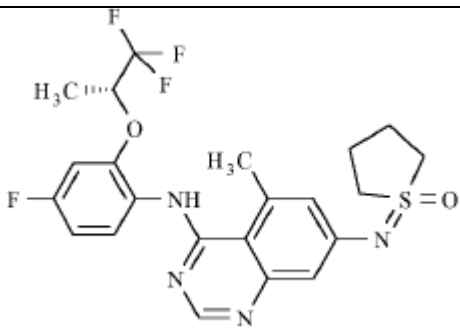
(continuación)

N.º	Estructura	MP	EM	TR	Comentario de Síntesis
2.040		VII.1	560	0,85 min (HPLC-T)	90 °C 3 h
2.041		VII.6	594	0,9 min (HPLC-B)	80 °C 3h
2.042		VII.2	540	0,76 min (HPLC-T)	90 °C 3 h
2.043		II. 2 III. 15	485	0,5 min (HPLC-G)	80 °C 2 h

(continuación)

N.º	Estructura	MP	EM	TR	Comentario de Síntesis
2.044		VII.2	554	0,88 min (HPLC-A)	80 °C 1,5 h con Xantphos y Pd (OAc) ₂
2.045		VII.8	598	0,81 min (HPLC-T)	90 °C 2 h
2.046		VII.2	542	0,78 min (HPLC-T)	90 °C 3 h
2.047		VII.2	542	0,73 min (HPLC-B)	80 °C durante una noche

(continuación)

N.º	Estructura	MP	EM	TR	Comentario de Síntesis
2.048		II. 2 III. 11	483	0,90 min (HPLC-E)	90 °C durante una noche

Procedimiento general 3 (P3) para los ejemplos mostrados en la tabla 3:

A 1 equiv. del intermedio de fenol correspondiente **V**, se añadieron 2 equiv. del alcohol y 3 equiv. de trifenilfosfina en THF, 3 eq de azodicarboxilato de di-terc-butilo y la mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC o FC.

5 Procedimiento general 4 (P4) para los ejemplos mostrados en la tabla 3:

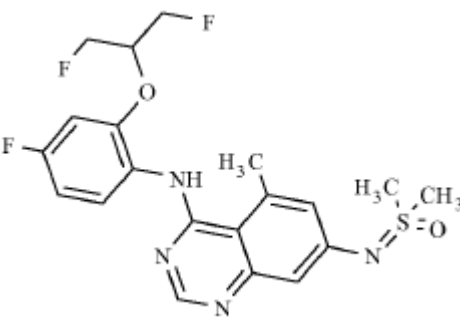
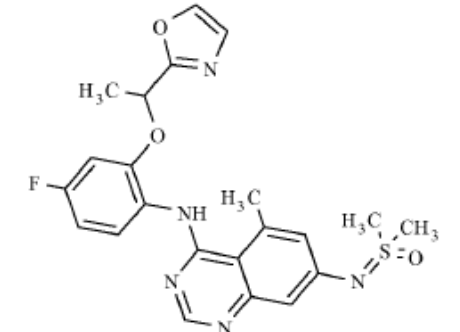
A 1 equiv. del intermedio de fenol correspondiente **V**, se añadieron 2,5 equiv. del alcohol en DMSO y 3 eq de trifenilfosfina y 3 eq de azodicarboxilato de di-terc-butilo. Después de agitar durante una noche a TA, se añadieron los mismos equivalentes de trifenilfosfina y dicarboxilato de di-terc-butilo en dioxano. Después de agitar otra noche a TA, se añadieron de nuevo los mismos equivalentes de trifenilfosfina y dicarboxilato de di-terc-butilo en dioxano. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC o FC.

10

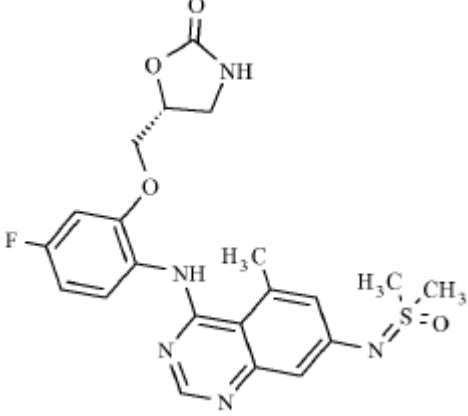
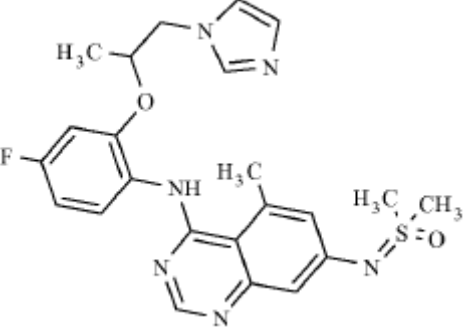
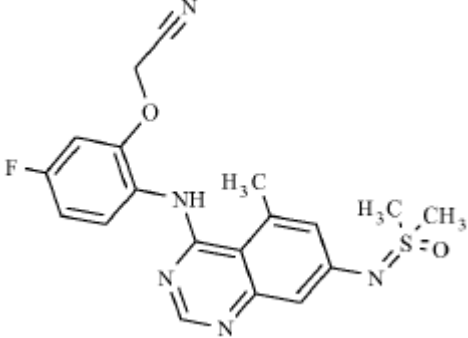
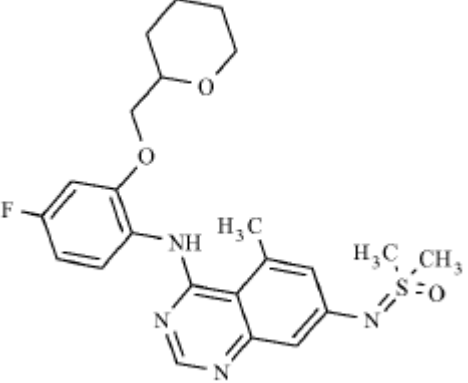
Para obtener los siguientes ejemplos (número de ejemplo dado en la columna N.º) mostrados en la tabla 3, los compuestos correspondientes se prepararon a partir del intermedio **V** y el alcohol respectivo de acuerdo con P3 o P4. Los detalles se dan en la columna comentario de síntesis, el tiempo de retención y la masa (IEN-EM m/z M+H⁺) determinados por HPLC-EM se dan en las columnas EM y TR.

15

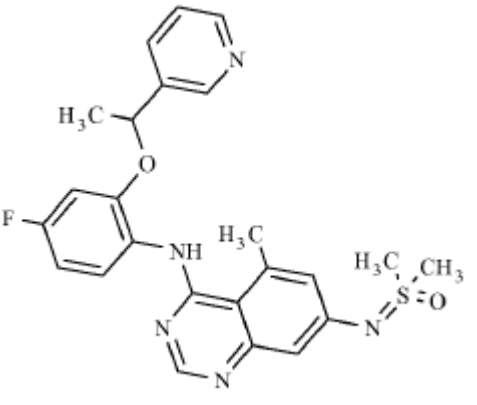
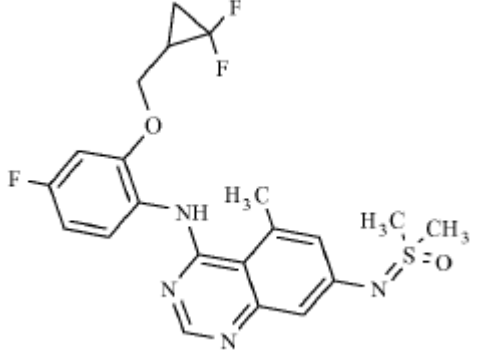
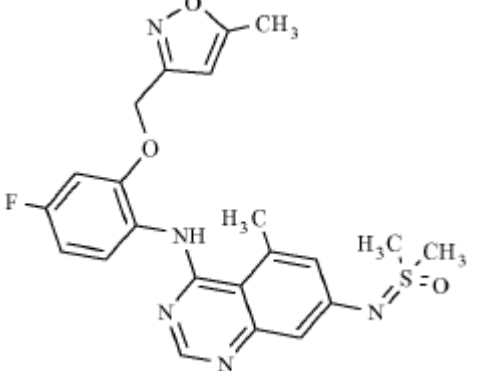
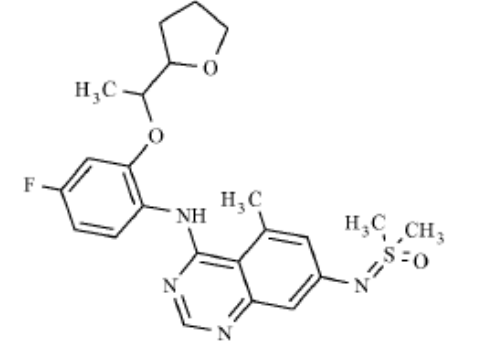
Tabla 3:

N.º	Estructura	MP	EM	TR	Comentario de Síntesis
3.001		V.1	439	0,68 min (HPLC-B)	P3 con 1,3-difluoropropan-2-ol
3.002		V.1	456	0,76 min (HPLC-K)	P3 con 1-oxazol-2-iletanol

(continuación)

N.º	Estructura	MPEM	TR	Comentario de Síntesis
3.003		V.1460	0,71 min (HPLC-P)	P4 con 5-(hidroximetil)oxa zolidin-2-ona
3.004		V.1469	0,58 min (HPLC-K)	P3 con 1-imidazol-1-ilpropan-2-ol
3.005		V.1400	0,78 min (HPLC-P)	P4 con 2-hidroxiacetonitrilo
3.006		V.1459	0,92 min (HPLC-P)	P4 con tetrahidropiran-2-ilmetanol

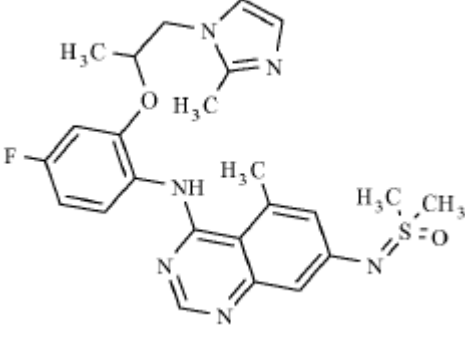
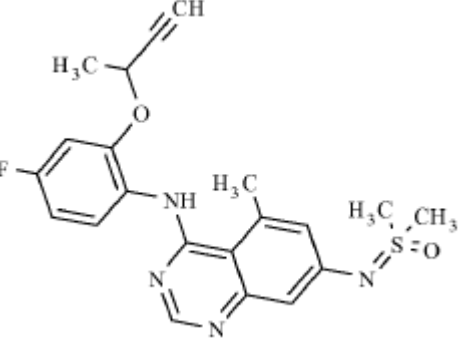
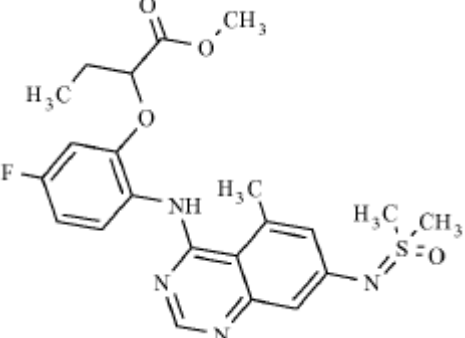
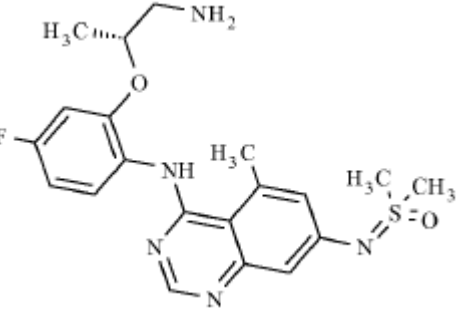
(continuación)

N.º	Estructura	MPEM	TR	Comentario de Síntesis
3.007		V.1466	0,6 min (HPLC-K)	P3 con 1-(3-piridil)etanol
3.008		V.1451	0,84 min (HPLC-K)	P3 con (2,2-difluorociclopropil) metanol
3.009		V.1456	0,86 min (HPLC-P)	P4 con (5-metilisoxazol-3-il) metanol
3.010		V.1459	0,83 min (HPLC-K)	P3 con 1-tetrahidrofurano-2-iletanol

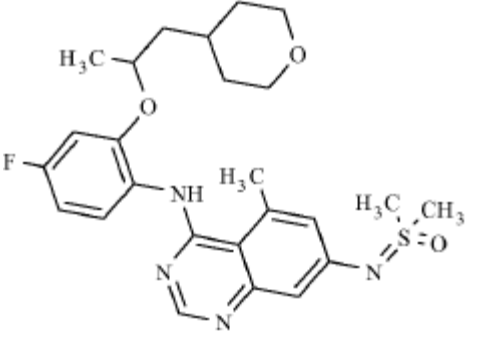
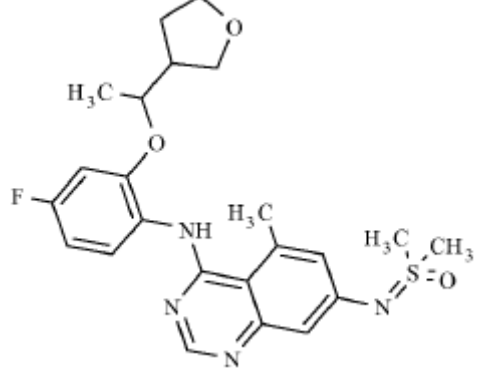
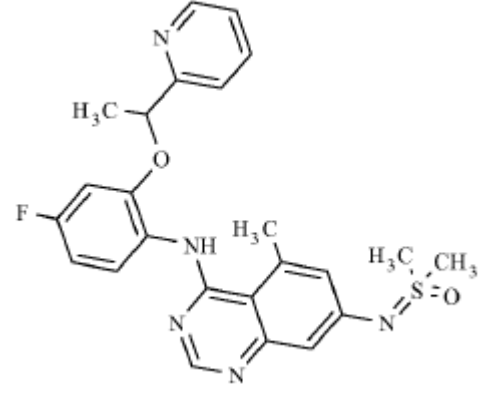
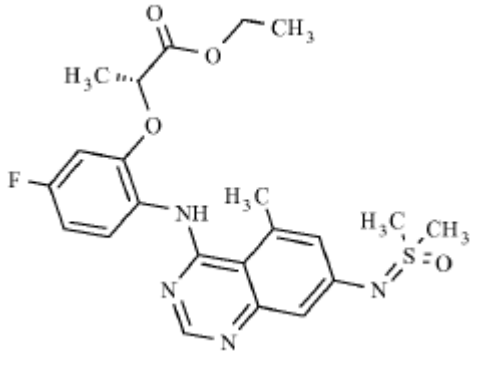
(continuación)

N.º	Estructura	MPEM	TR	Comentario de Síntesis
3.011		V.6556	1,26 min (HPLC-S)	P3 con 1 equiv. de (2R)-2-hidroxi-N-(2,2,2-trifluoroetil)propanamida, DEAD y DCM como disolvente
3.012		V.2487	0,74 min (HPLC-B)	P3 con éster etílico del ácido (S)-2-hidroxi propiónico
3.013		V.1431	0,79 min (HPLC-P)	P4 con 1-(oxetan-2-il)propan-2-ol
3.014		V.1454	0,86 min (HPLC-P)	P4 con 1-(hidroximetil)ciclobutanocarbonitrilo

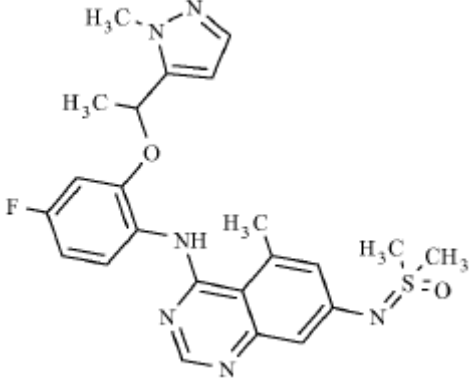
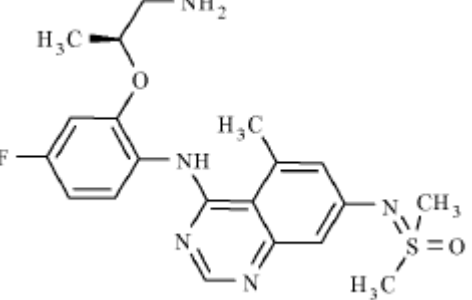
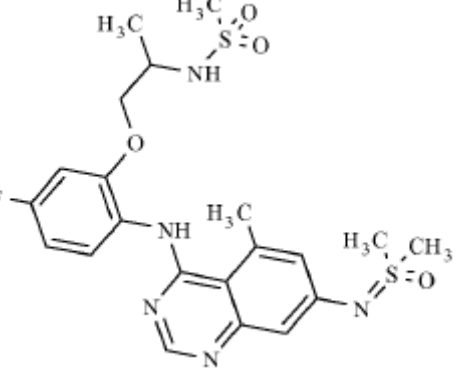
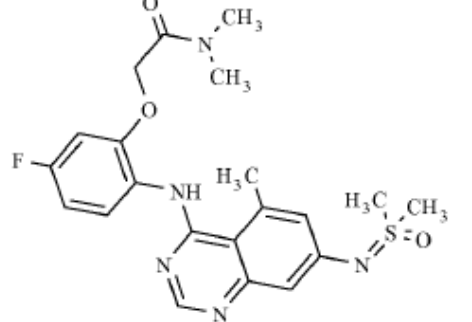
(continuación)

N.º	Estructura	MPEM	TR	Comentario de Síntesis
3.015		V.1483	0,65 min (HPLC-P)	P4 con 1-(2-metilimidazol-1-il)propan-2-ol
3.016		V.1413	0,89 min (HPLC-P)	P4 con but-3-in-2-ol
3.017		V.1461	0,9 min (HPLC-P)	P4 con 2-hidroxibutanoato de metilo
3.018		V.1418	0,55 min (HPLC-B)	P3 seguido de desprotección con TFA al 20 % en DCM con éster terc-butílico del ácido ((S)-2-hidroxipropil)-carbámico

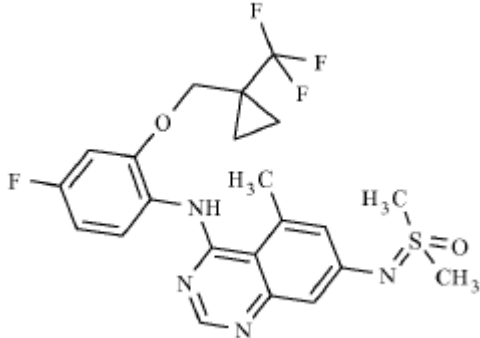
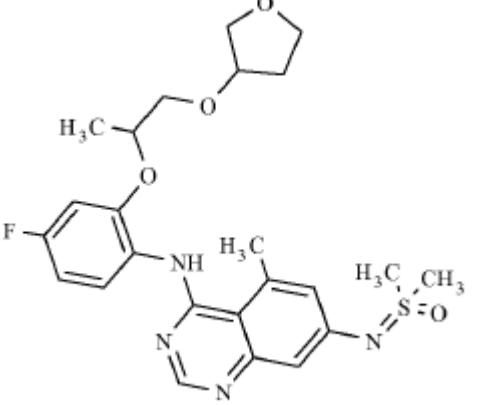
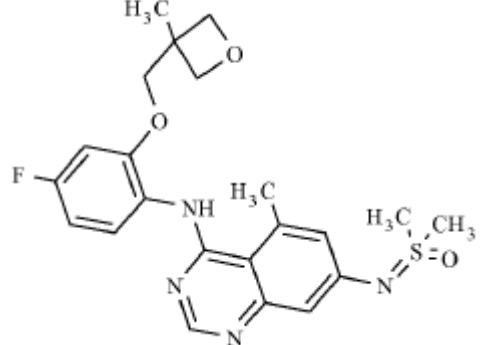
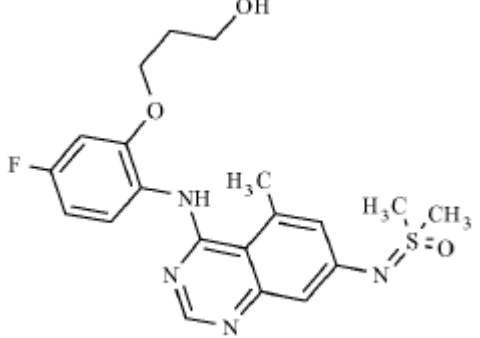
(continuación)

N.º	Estructura	MPEM	TR	Comentario de Síntesis
3.019		V.1487	0,85 min (HPLC-K)	P3 con 1-tetrahidropiran-4-ilpropan-2-ol
3.020		V.1459	0,79 min (HPLC-K)	P3 con 1-tetrahidrofurano-3-iletanol
3.021		V.1466	0,77 min (HPLC-P)	P4 con 1-(2-piridil)etanol
3.022		V.1461	0,72 min (HPLC-B)	P3 con éster etílico del ácido (S)-2-hidroxiopropiónico

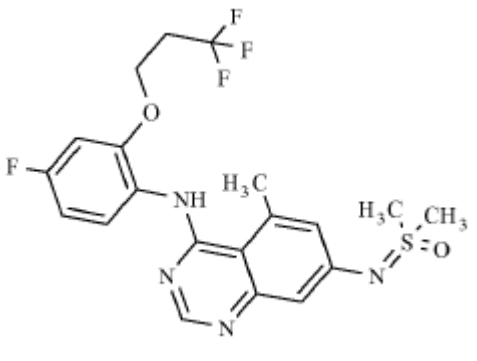
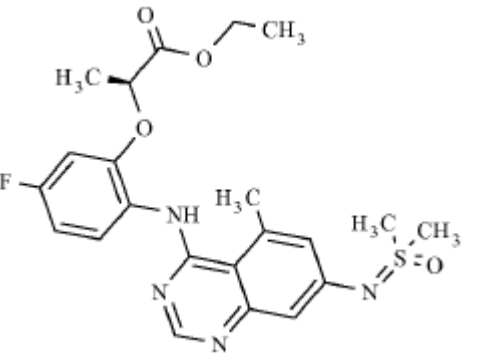
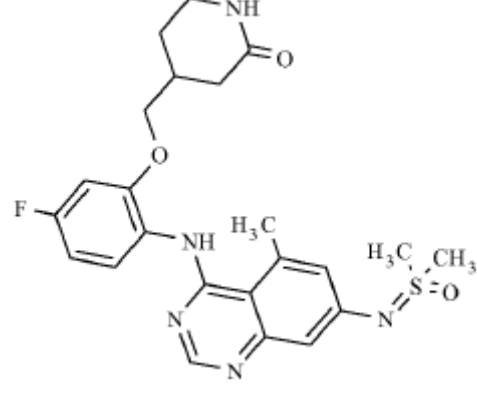
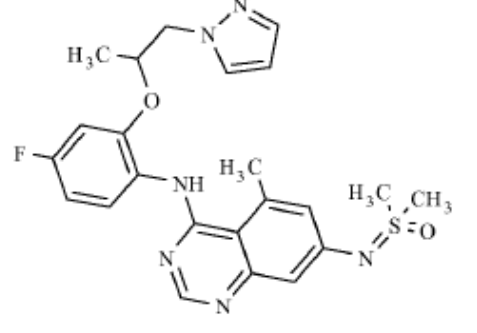
(continuación)

N.º	Estructura	MPEM	TR	Comentario de Síntesis
3.023		V.1469	0,76 min (HPLC-K)	P3 con 1-(2-metil pirazol-3-il)etanol
3.024		V.2418	0,55 min (HPLC-B)	P3 seguido de desprotección con TFA al 20 % en DCM con éster terc-butílico del ácido ((R)-2-hidroxipropil)-carbámico
3.025		V.1496	0,48 min (HPLC-N)	P3 con N-(2-hidroxi-1-metiletil)metanosulfonamida
3.026		V.1446	0,77 min (HPLC-P)	P4 con 2-hidroxi-N,N-dimetilacetamida

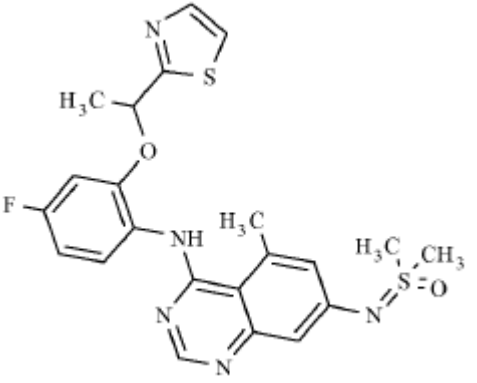
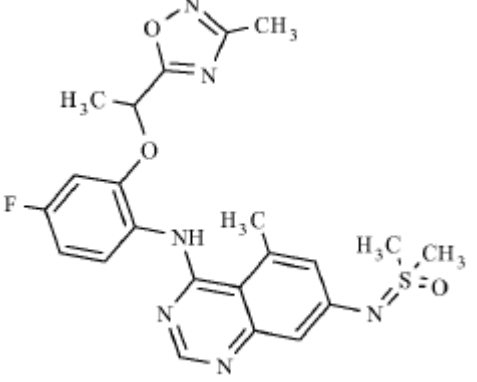
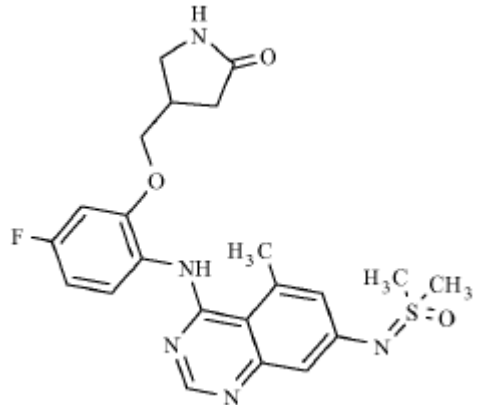
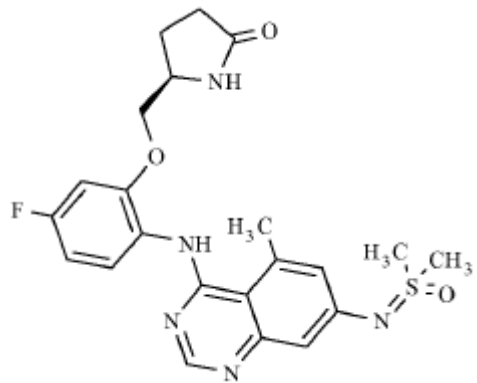
(continuación)

N.º	Estructura	MPEM	TR	Comentario de Síntesis
3.027		V.1483	0,45 min (HPLC-Q)	P3 con [1-(trifluorometil)ciclopropil]metanol
3.028		V.1489	0,86 min (HPLC-P)	P4 con 1-tetrahidrofurano-3-ioxipropan-2-ol
3.029		V.1445	0,81 min (HPLC-P)	P4 con (3-metiloxetan-3-il) metanol
3.030		V.1445	0,76 min (HPLC-P)	P4 con propano-1,3-diol

(continuación)

N.º	Estructura	MPEM	TR	Comentario de Síntesis
3.031		V.1457	0,9 min (HPLC-P)	P4 con 3,3,3-trifluoropropan-1-ol
3.032		V.1461	0,84 min (HPLC-K)	P3 con (2R)-2-hidroxiopropanoato de etilo
3.033		V.1472	0,74 min (HPLC-P)	P4 con 4-(hidroximetil)piperidin-2-ona
3.034		V.1469	0,76 min (HPLC-K)	P3 con 1-pirazol-1-ilpropan-2-ol

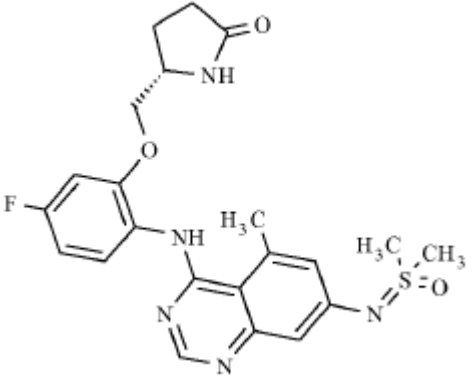
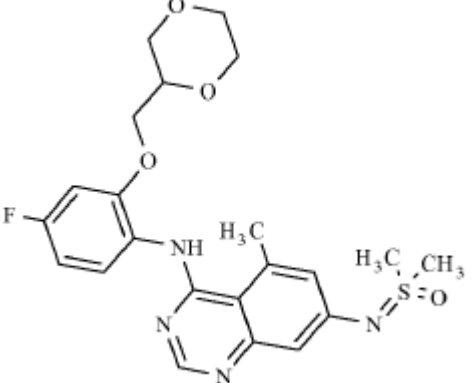
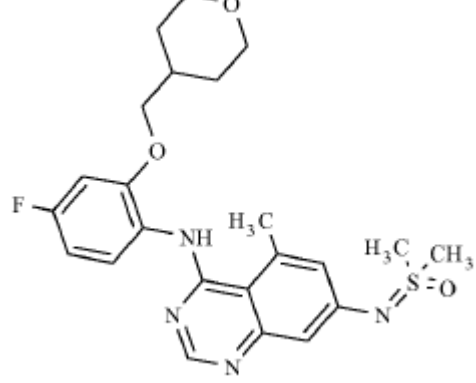
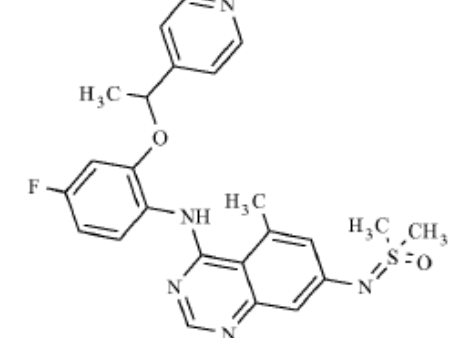
(continuación)

N.º	Estructura	MPEM	TR	Comentario de Síntesis
3.035		V.1472	0,78 min (HPLC-K)	P3 con 1-tiazol-2-iletanol
3.036		V.1471	0,84 min (HPLC-P)	P4 con 1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etanol
3.037		V.1458	0,72 min (HPLC-P)	P4 con 4-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona
3.038		V.1458	0,72 min (HPLC-P)	P4 con (5R)-5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona

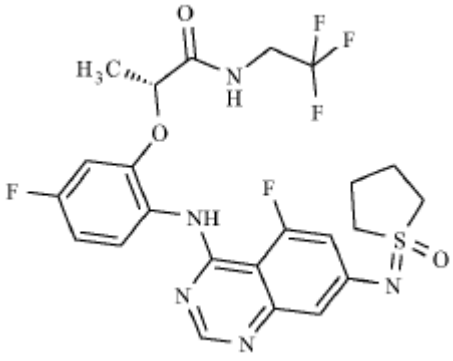
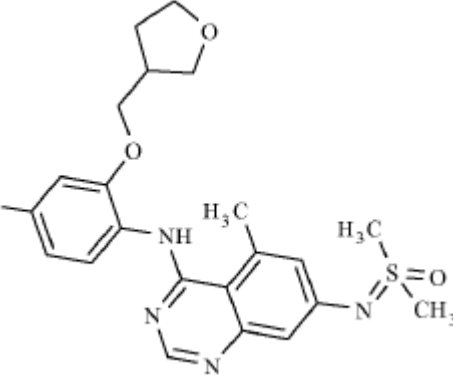
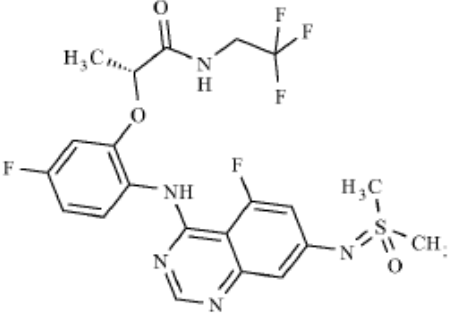
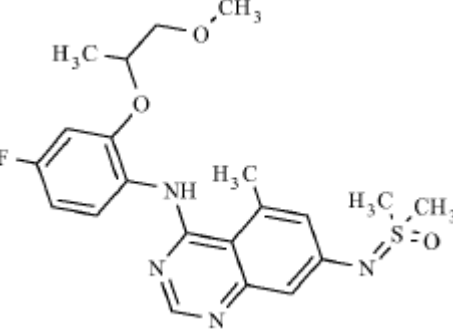
(continuación)

N.º	Estructura	MPEM	TR	Comentario de Síntesis
3.039		V.1442	0,83 min (HPLC-P)	P4 con isoxazol-3-ilmetanol
3.040		V.5530	1,23 min (HPLC-S)	P3 con 1 equiv. de (2R)-2-hidroxi-N-(2,2,2-trifluoroetil)propanamida, DEAD y DCM como disolvente
3.041		V.1471	0,78 min (HPLC-P)	P4 con 1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etanol
3.042		V.1417	0,88 min (HPLC-K)	P3 con butan-2-ol

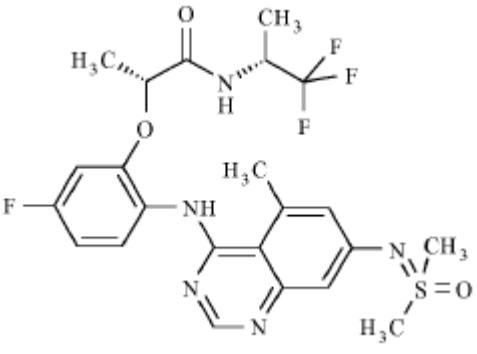
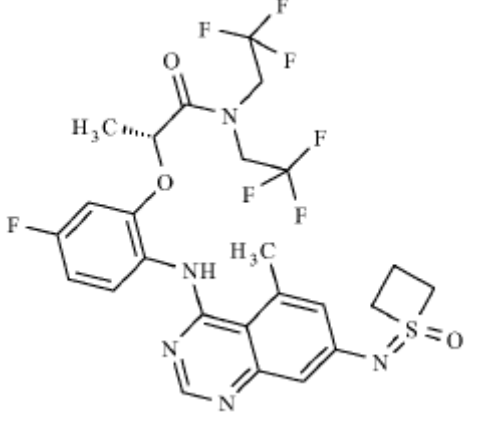
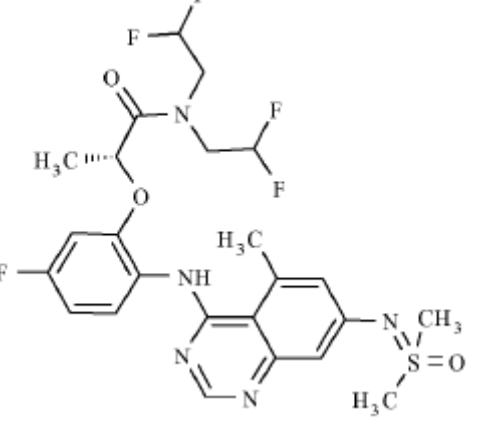
(continuación)

N.º	Estructura	MPEM	TR	Comentario de Síntesis
3.043		V.1458	0,72 min (HPLC-P)	P4 con (5S)-5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona
3.044		V.1461	0,74 min (HPLC-K)	P3 con 1,4-dioxan-2-ilmetanol
3.045		V.1459	0,86 min (HPLC-P)	P4 con tetrahidropiran-4-ilmetanol
3.046		V.1466	0,65 min (HPLC-P)	P4 con 1-(4-piridil)etanol

(continuación)

N.º	Estructura	MPEM	TR	Comentario de Síntesis
3.047		V.4544	1,82 min (HPLC-F)	P3 con 1 equiv. de (2R)-2-hidroxi-N-(2,2,2-trifluoroetil)propanamida, DEAD y DCM como disolvente
3.048		V.1445	0,39 min (HPLC-Q)	P3 con tetrahidrofurano-3-ilmetanol y DMSO como disolvente
3.049		V.3518	1,23 min (HPLC-F)	P3 con 1 equiv. de (2R)-2-hidroxi-N-(2,2,2-trifluoroetil)propanamida, DEAD y DCM como disolvente
3.050		V.1433	0,8 min (HPLC-K)	P3 con 1-metoxipropan-2-ol

(continuación)

N.º	Estructura	MPEM	TR	Comentario de Síntesis
3.051		V.1528	0,75 min (HPLC-M)	P4 con (2S)-2-hidroxi-N-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]propanamida
3.052		V.9608	1,04 min (HPLC-M)	P3 con (2S)-2-hidroxi-N,N-bis(2,2,2-trifluoroetil)propanamida en dioxano
3.053		V.1560	0,95 min (HPLC-M)	P3 con (2S)-N,N-bis(2,2-difluoroetil)-2-hidroxiopropanamida

(continuación)

N.º	Estructura	MPEM	TR	Comentario de Síntesis
3.054		V.1582	0,98 min (HPLC-M)	P4 con (2S)-2-hidroxi-N-[2,2,2-trifluoro-1-(trifluorometil)etil]propanamida
3.055		V.1596	0,8 min (HPLC-B)	P4 con (2S)-2-hidroxi-N,N-bis(2,2,2-trifluoroetil)propanamida

Procedimiento general 5 (P5) para los ejemplos mostrados en la tabla 4:

A 1 equiv. del ácido correspondiente, se añadieron 1,4 eq de HATU y 2 eq de TEA en DMF. Se añadió la amina correspondiente y la mezcla se agitó a TA durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC o FC.

5 Procedimiento general 6 (P6) para los ejemplos mostrados en la tabla 4:

A 1 equiv. del ácido correspondiente, se añadieron 1,1 eq de TBTU y 2 eq de TEA en DMF. Se añadió 1,0 equiv. de la amina correspondiente y la mezcla se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC o FC.

Procedimiento general 7 (P7) para los ejemplos mostrados en la tabla 4:

10 A 1 equiv. del ácido correspondiente, se añadieron 1,1 eq de TBTU y 2 eq de TEA en DMF. Se añadió 1,0 equiv. de la amina correspondiente y la mezcla se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se concentró. Algunos productos se recogieron en DMF/MeOH (9/1) y se pasaron a través de Alox, seguido de elución con más disolvente. El filtrado se evaporó y se purificó por HPLC o FC.

Procedimiento general 8 (P8) para los ejemplos mostrados en la tabla 4:

15 A 1 equiv. del ácido correspondiente, 7,5 eq de DIPEA, 5 equiv. de la amina correspondiente en DMF se añadieron 1,5 eq de HATU y la mezcla se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC o FC.

Procedimiento general 9 (P9) para los ejemplos mostrados en la tabla 4:

20 Una mezcla de 1 equiv. del ácido correspondiente, 2 eq de DIPEA y 5 equiv. de amina correspondiente en DMF se enfriaron a -65 °C y se añadieron 2 eq de anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico aprox. al 50 % en

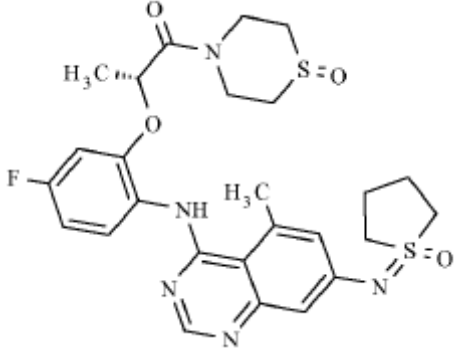
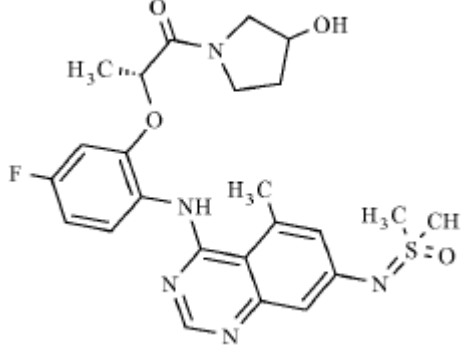
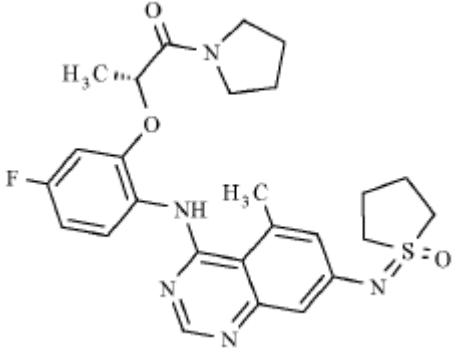
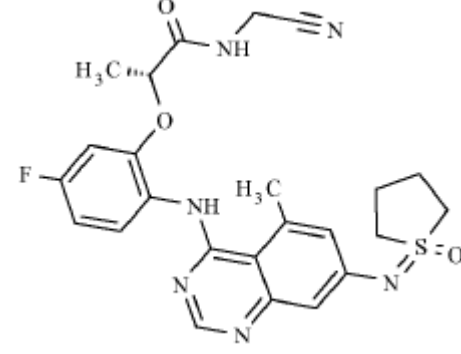
DMF y la mezcla se calentó lentamente a TA. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC o FC.

Para obtener los siguientes ejemplos (número de ejemplo dado en la columna N.º) mostrados en la tabla 4, los compuestos correspondientes se prepararon a partir de los ácidos y la amina respectiva de acuerdo con P5, P6, P7, P8 o P9. Los detalles se dan en la columna comentario de síntesis, el tiempo de retención y la masa (IEN-EM m/z M+H⁺) determinados por HPLC-EM se dan en las columnas EM y TR.

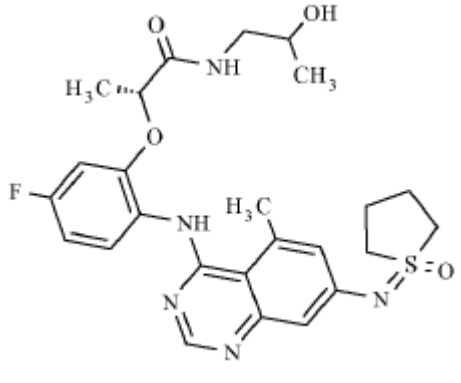
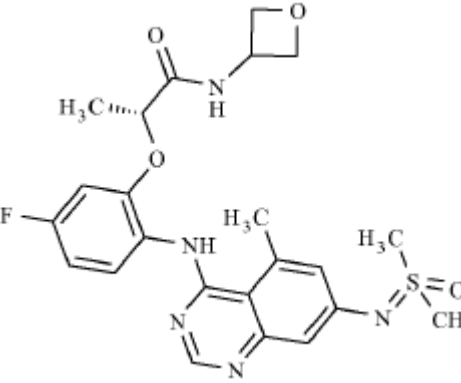
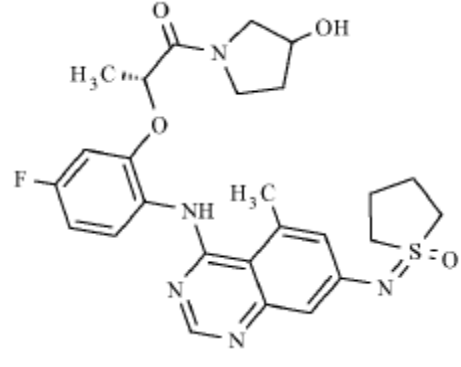
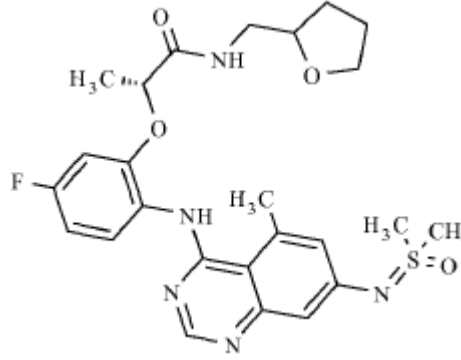
Tabla 4:

N.º	Estructura	MP	EM	TR	Comentario de Síntesis
4.001		VI.1	542	0,82 min (HPLC-P)	P6 con tetrahydrofurano-2-ilmetanamina
4.002		VI.2	460	0,66 min (HPLC-B)	P5 con 24 equiv. de dimetilamina
4.003		VI.1	514	0,92 min (HPLC-P)	P6 con N-metilpropan-2-amina

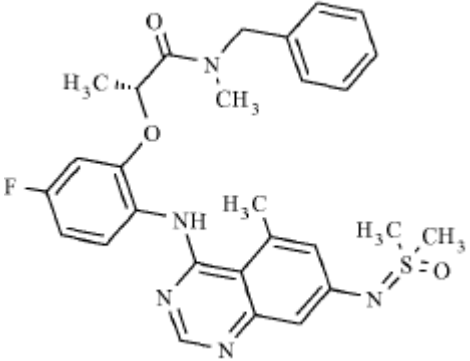
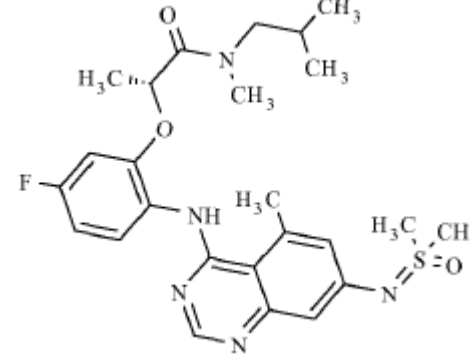
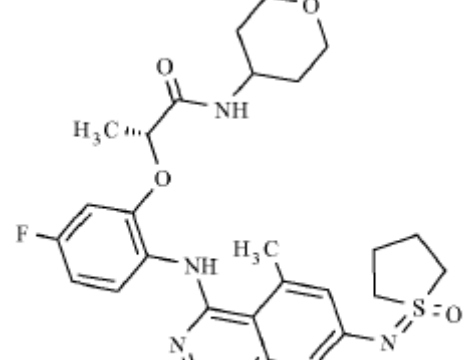
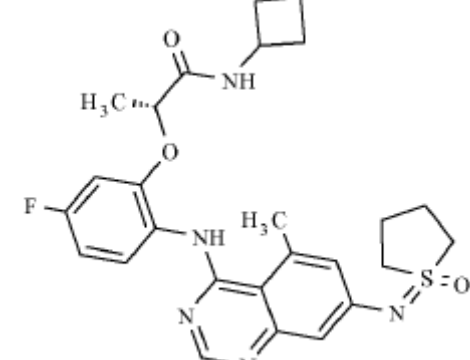
(continuación)

N.º	Estructura	MP	EM	TR	Comentario de Síntesis
4.004		VI.1	560	0,75 min (HPLC-P)	P6 con 1-óxido de 1,4-tiazinano
4.005		VI.2	502	0,62 min (HPLC-C)	P7 con pirrolidin-3-ol
4.006		VI.1	512	0,87 min (HPLC-P)	P6 con pirrolidina
4.007		VI.1	497	0,8 min (HPLC-P)	P6 con 2-aminoacetnitrilo

(continuación)

N.º	Estructura	MP	EM	TR	Comentario de Síntesis
4.008		VI.1	516	0,75 min (HPLC-P)	P6 con 1-aminopropan-2-ol
4.009		VI.2	488	0,33 min (HPLC-L)	P5 con 1,8 equiv. de oxetano-3-amina
4.010		VI.1	528	0,76 min (HPLC-P)	P6 con pirrolidin-3-ol
4.011		VI.2	516	0,79 min (HPLC-P)	P6 con tetrahidrofurano-2-ilmetanamina

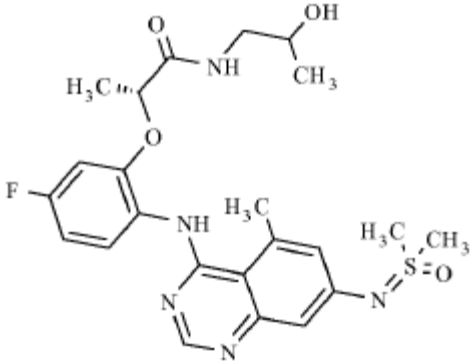
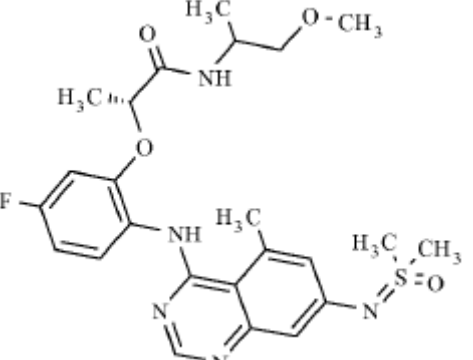
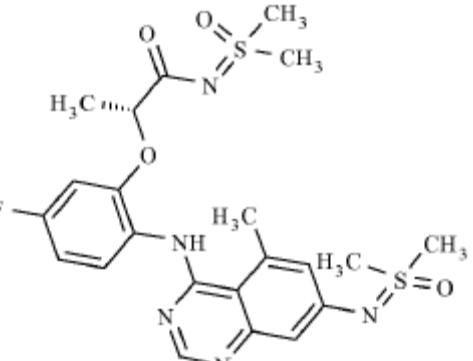
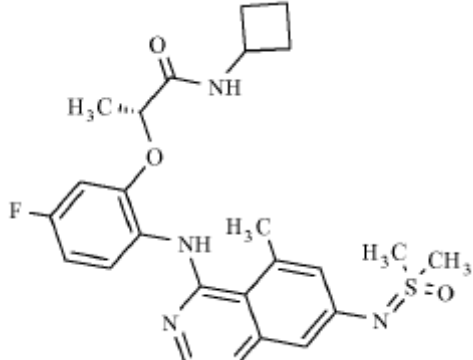
(continuación)

N.º	Estructura	MP	EM	TR	Comentario de Síntesis
4.012		VI.2	536	0,96 min (HPLC-P)	P6 con N-metil-1-fenilmetanamina
4.013		VI.2	502	0,94 min (HPLC-P)	P6 con N,2-dimetilpropan-1-amina
4.014		VI.1	542	0,8 min (HPLC-P)	P6 con tetrahidropiran-4-amina
4.015		VI.1	512	0,88 min (HPLC-P)	P6 con ciclobutanamina

(continuación)

N.º	Estructura	MP	EM	TR	Comentario de Síntesis
4.016		VI.2	486	0,84 min (HPLC-P)	P6 con pirrolidina
4.017		VI.1	562	1,1 min (HPLC-I)	P6 con N-metil-1-fenilmetanamina
4.018		VI.2	470	0,79 min (HPLC-P)	P6 con prop-2-in-1-amina
4.019		VI.2	516	0,77 min (HPLC-P)	P6 con tetrahidropiran-4-amina

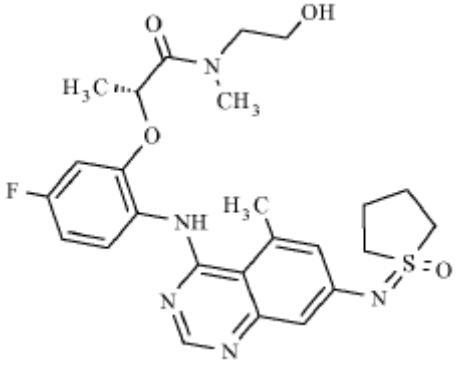
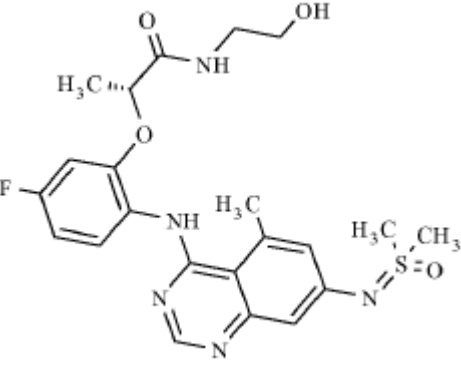
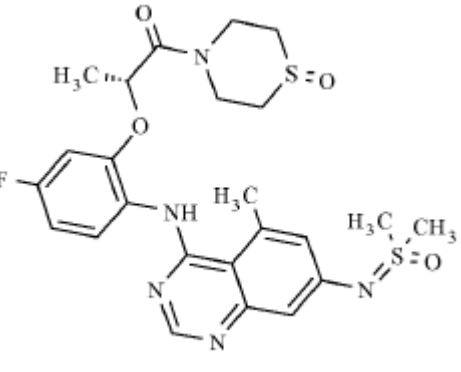
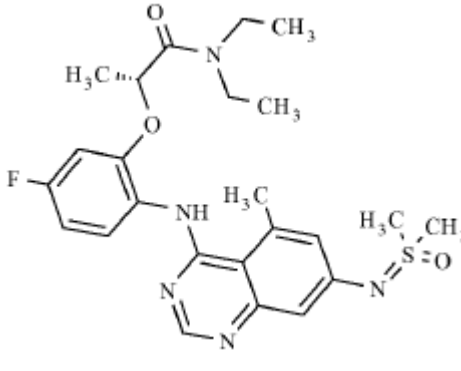
(continuación)

N.º	Estructura	MP	EM	TR	Comentario de Síntesis
4.020		VI.2	490	0,62 min (HPLC-C)	P7 con 1-aminopropan-2-ol
4.021		VI.2	504	0,8 min (HPLC-P)	P6 con 2-aminopropan-1-ol
4.022		VI.2	508	0,65 min (HPLC-B)	P5 con 3 equiv. de dimetilsulfoximina; usados 1,1 eq de TBTU en lugar de HATU
4.023		VI.2	486	0,84 min (HPLC-P)	P6 con ciclobutanamina

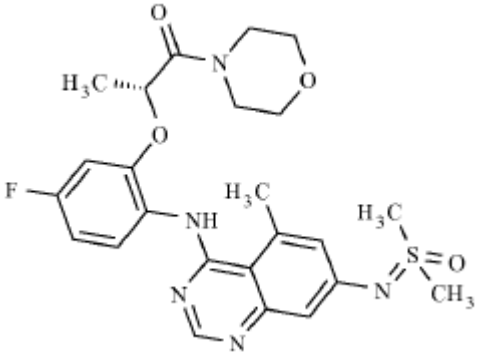
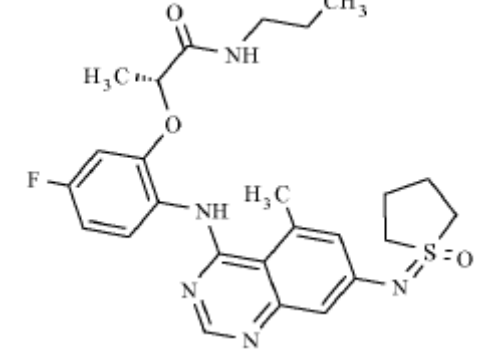
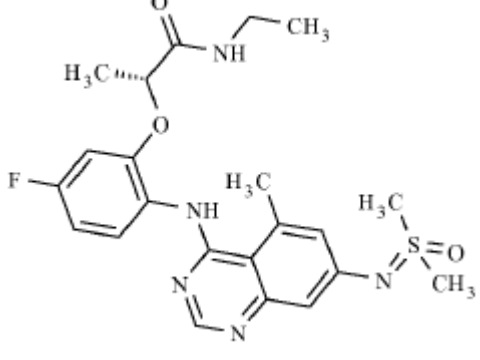
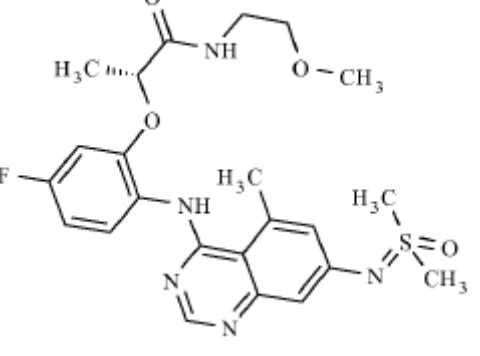
(continuación)

N.º	Estructura	MP	EM	TR	Comentario de Síntesis
4.024		VI.1	543	0,8 min (HPLC-P)	P6 con (1 R,2S)-2-aminociclopentanol
4.025		VI.1	514	0,92 min (HPLC-P)	P6 con N-etiletanamina
4.026		VI.1	540	0,99 min (HPLC-P)	P6 con N-metilciclopentanamina
4.027		VI.1	496	0,82 min (HPLC-P)	P6 con prop-2-in-1-amina

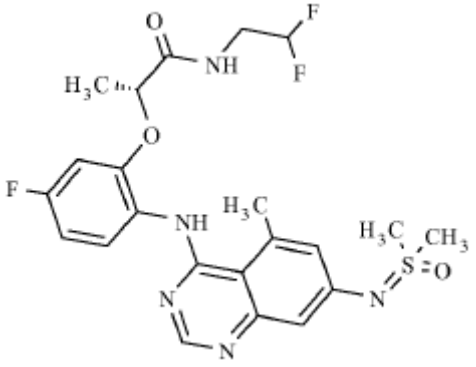
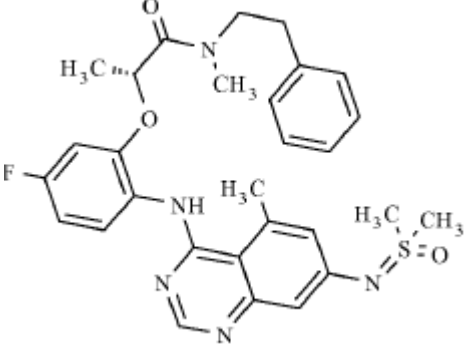
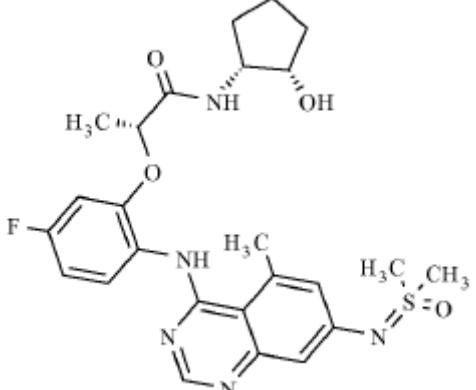
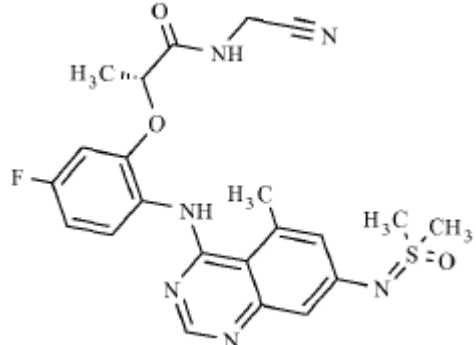
(continuación)

N.º	Estructura	MP	EM	TR	Comentario de Síntesis
4.028		VI.1	516	0,77 min (HPLC-P)	P6 con 2-(metilamino) etanol
4.029		VI.2	476	0,6 min (HPLC-C)	P7 con 2-aminoetanol
4.030		VI.2	534	0,6 min (HPLC-C)	P7 con 1-óxido de 1,4-tiazinano
4.031		VI.2	488	0,89 min (HPLC-P)	P6 con N-etiletanamina

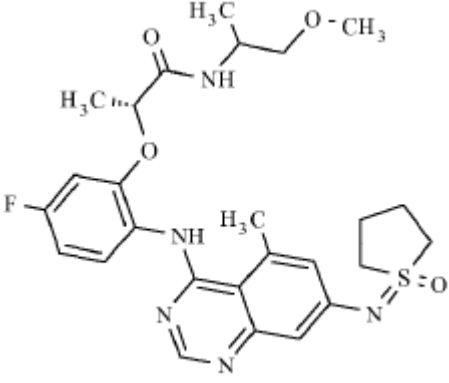
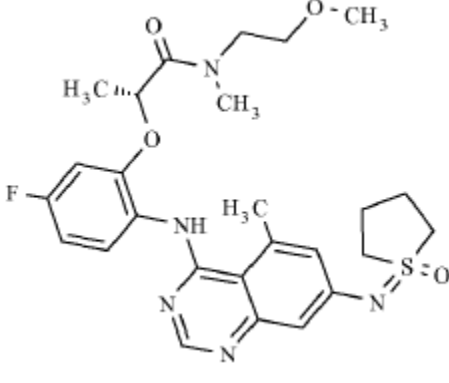
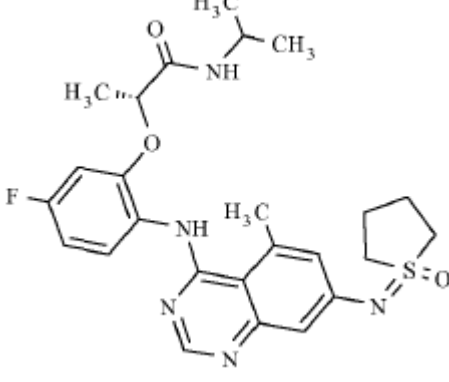
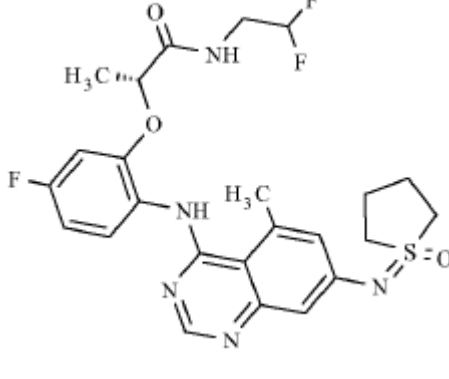
(continuación)

N.º	Estructura	MP	EM	TR	Comentario de Síntesis
4.032		VI.2	502	0,72 min (HPLC-I)	P5 con 1,5 equiv. de morfolina
4.033		VI.1	500	0,86 min (HPLC-P)	P6 con propan-1-amina
4.034		VI.2	460	0,36 min (HPLC-L)	P5 con 1,7 equiv. de etilamina
4.035		VI.2	490	0,7 min (HPLC-I)	P5 con 1,5 equiv. 2-metoxietilamina

(continuación)

N.º	Estructura	MP	EM	TR	Comentario de Síntesis
4.036		VI.2	496	0,81 min (HPLC-P)	P6 con 2,2-difluoroetanamina
4.037		VI.2	551	0,98 min (HPLC-P)	P6 con N-metil-2-feniletanamina
4.038		VI.2	516	0,76 min (HPLC-P)	P6 con (1S,2S)-2-aminociclopentanol
4.039		VI.2	471	0,77 min (HPLC-P)	P6 con 2-aminoacetoniitrilo

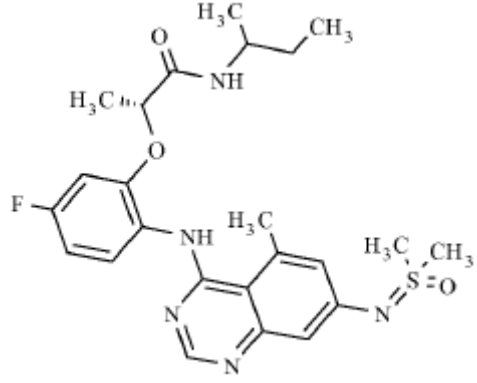
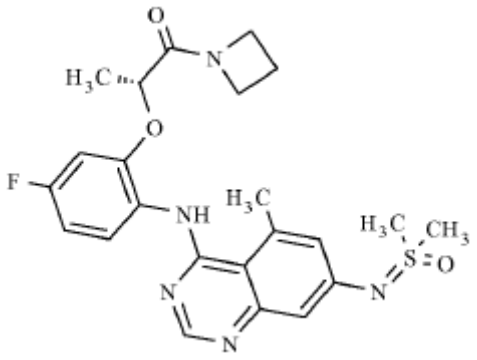
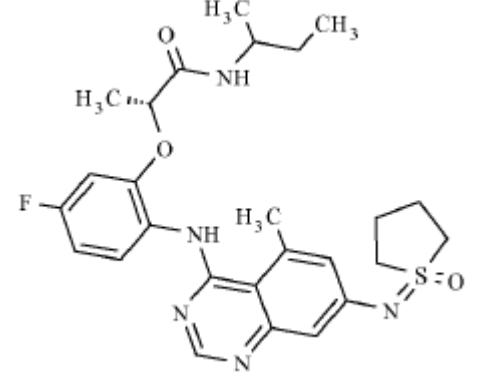
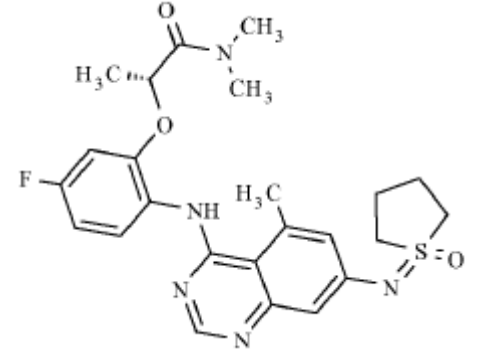
(continuación)

N.º	Estructura	MP	EM	TR	Comentario de Síntesis
4.040		VI.1	530	0,83 min (HPLC-P)	P6 con 1-metoxipropan-2-amina
4.041		VI.1	530	0,87 min (HPLC-P)	P6 con 2-(metilamino) etanol
4.042		VI.1	500	0,85 min (HPLC-P)	P6 con propan-2-amina
4.043		VI.1	522	0,84 min (HPLC-P)	P6 con 2,2-difluoroetanamina

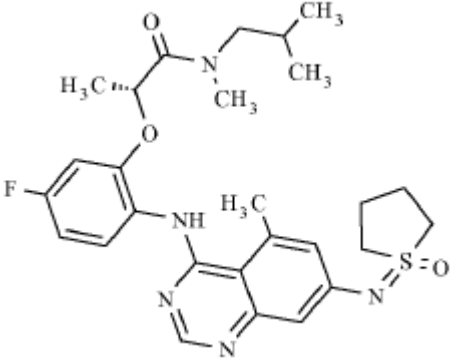
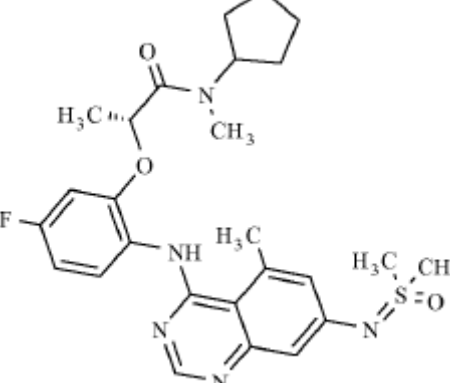
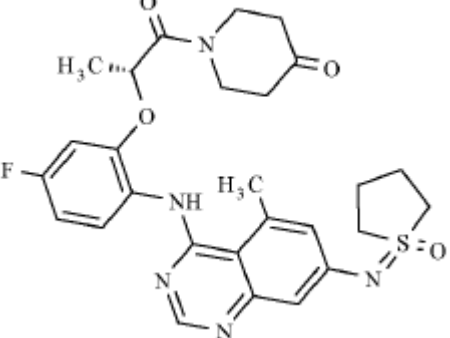
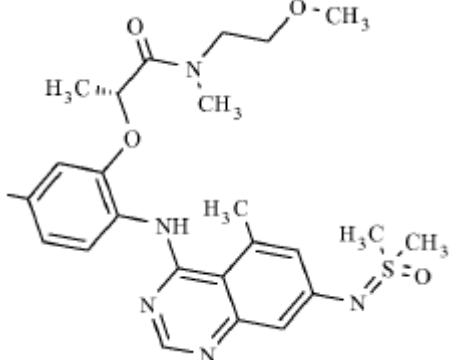
(continuación)

N.º	Estructura	MP	EM	TR	Comentario de Síntesis
4.044		VI.1	510	0,86 min (HPLC-P)	P6 con prop-2-in-1-amina
4.045		VI.2	502	0,76 min (HPLC-P)	P6 con (3S)-tetrahidrofurano-3- amina
4.046		VI.2	514	0,78 min (HPLC-P)	P6 con piperidin-4-ona
4.047		VI.1	458	0,74 min (HPLC-P)	P6 con amoniaco

(continuación)

N.º	Estructura	MP	EM	TR	Comentario de Síntesis
4.048		VI.2	488	0,86 min (HPLC-P)	P6 con butan-2-amina
4.049		VI.2	472	0,78 min (HPLC-P)	P6 con azetidina
4.050		VI.1	514	0,89 min (HPLC-P)	P6 con butan-2-amina
4.051		VI.1	486	0,83 min (HPLC-P)	P6 con dimetilamina

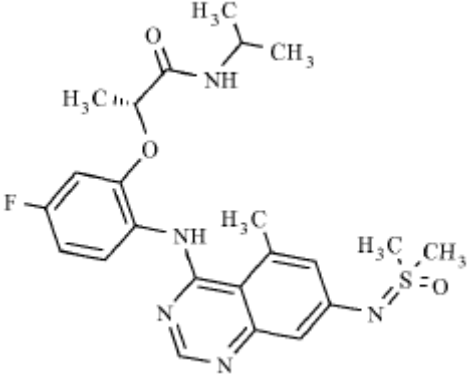
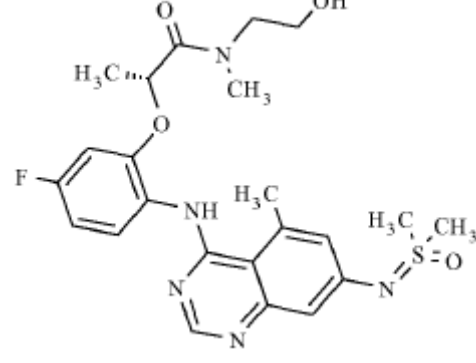
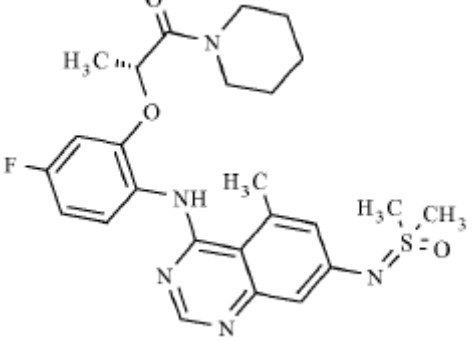
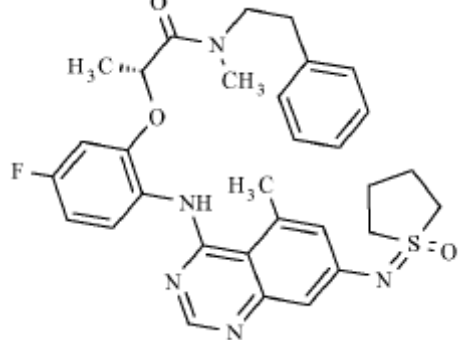
(continuación)

N.º	Estructura	MP	EM	TR	Comentario de Síntesis
4.052		VI.1	528	0,97 min (HPLC-P)	P6 con N,2-dimetilpropan-1-amina
4.053		VI.2	514	0,96 min (HPLC-P)	P6 con N-metilciclopentanamina
4.054		VI.1	540	0,81 min (HPLC-P)	P6 con piperidin-4-ona
4.055		VI.2	504	0,84 min (HPLC-P)	P6 con 2-metoxi-N-metiletanamina

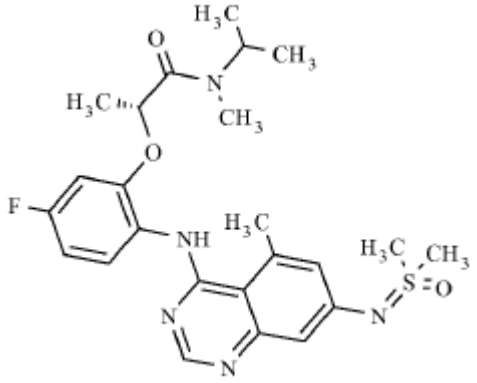
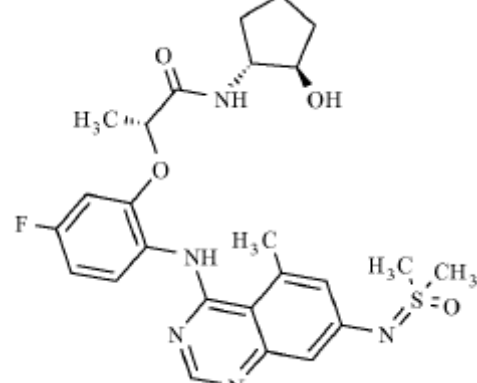
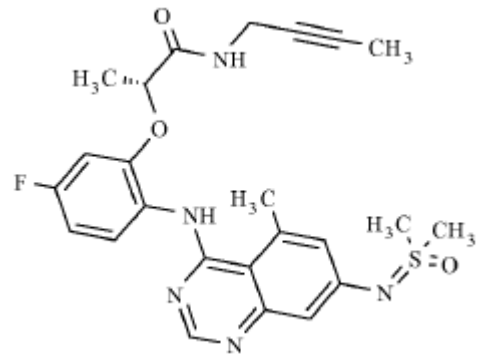
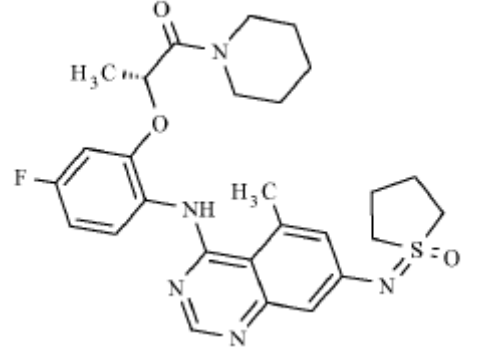
(continuación)

N.º	Estructura	MP	EM	TR	Comentario de Síntesis
4.056		VI.2	515	0,56 min (HPLC-B)	P5 con 1,5 eq de 1-metilpiperazina
4.057		VI.1	528	0,79 min (HPLC-P)	P6 con (3S)-tetrahidrofurano-3-amina
4.058		VI.1	530	0,78 min (HPLC-P)	P6 con 1-amino-2-metilpropan-2-ol
4.059		VI.1	556	0,87 min (HPLC-P)	P6 con 4-metoxipiperidina

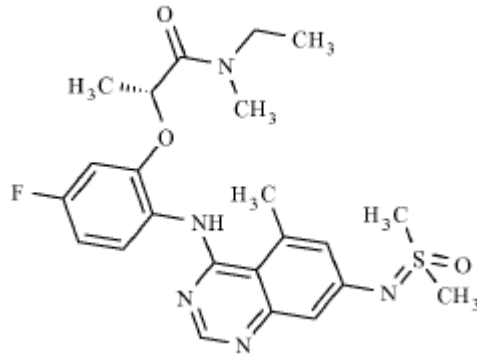
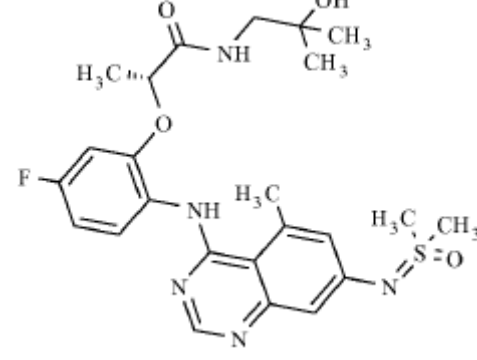
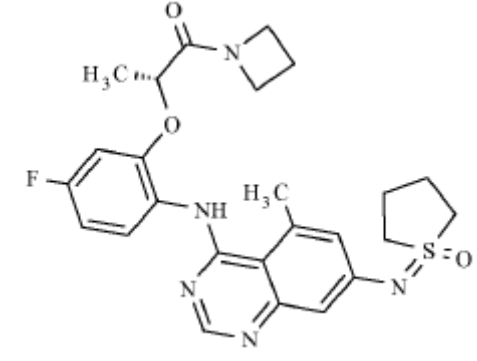
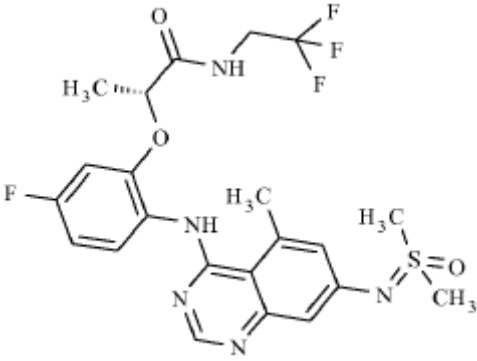
(continuación)

N.º	Estructura	MP	EM	TR	Comentario de Síntesis
4.060		VI.2	474	0,82 min (HPLC-P)	P6 con propan-2-amina
4.061		VI.2	490	0,62 min (HPLC-C)	P7 con 2-(metilamino) etanol
4.062		VI.2	500	0,9 min (HPLC-P)	P6 con piperidina
4.063		VI.1	577	1,01 min (HPLC-P)	P6 con N-metil-2-feniletanamina

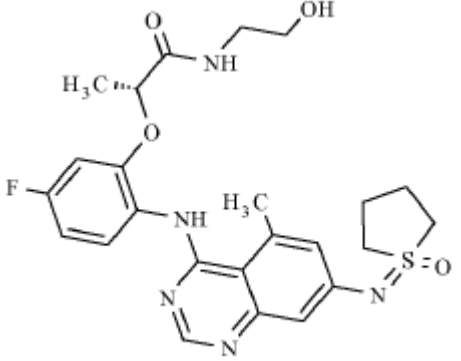
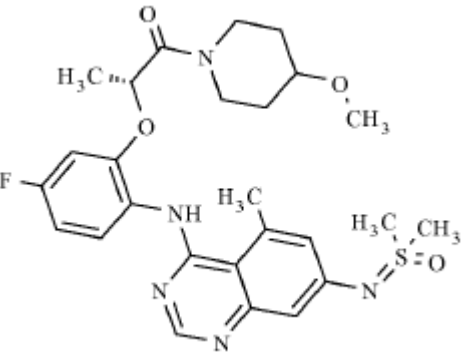
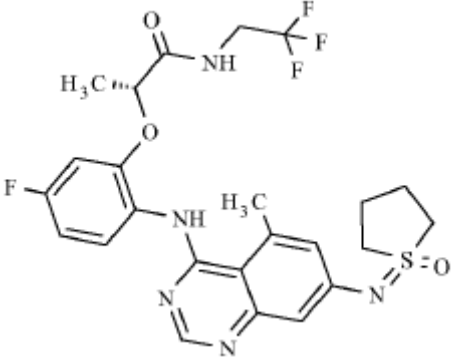
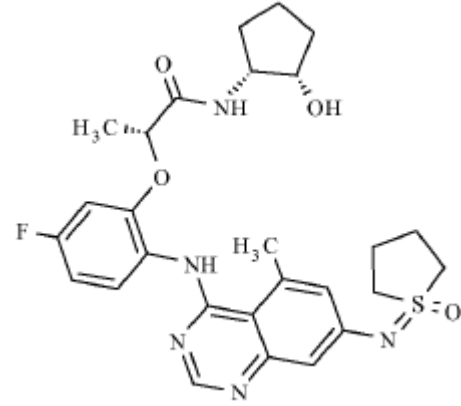
(continuación)

N.º	Estructura	MP	EM	TR	Comentario de Síntesis
4.064		VI.2	488	0,88 min (HPLC-P)	P6 con N-metilpropan-2-amina
4.065		VI.2	516	0,78 min (HPLC-P)	P6 con (1 R,2S)-2-aminociclopentanol
4.066		VI.2	484	0,83 min (HPLC-P)	P6 con prop-2-in-1-amina
4.067		VI.1	526	0,93 min (HPLC-P)	P6 con piperidina

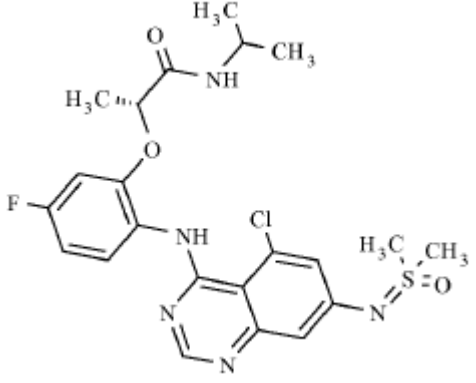
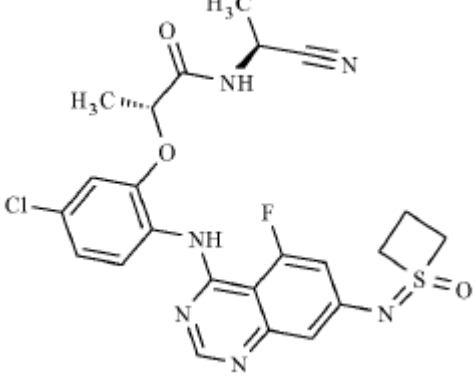
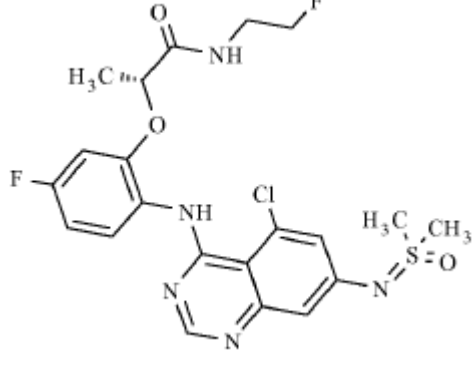
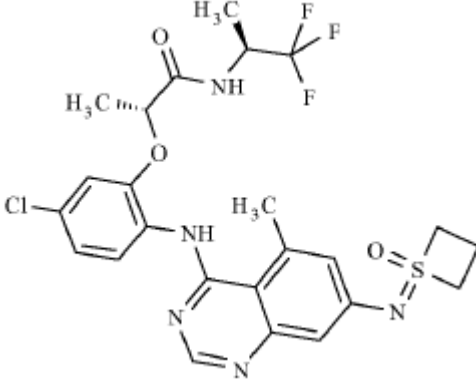
(continuación)

N.º	Estructura	MP	EM	TR	Comentario de Síntesis
4.068		VI.2	474	0,77 min (HPLC-I)	P5 con 1,5 equiv. de etilmetilamina
4.069		VI.2	504	0,75 min (HPLC-P)	P6 con 1-amino-2-metilpropan-2-ol
4.070		VI.1	498	0,82 min (HPLC-P)	P6 con azetidina
4.071		VI.2	514	0,69 min (HPLC-B)	P5 con 2,9 equiv. 2,2,2-trifluoroetanamina

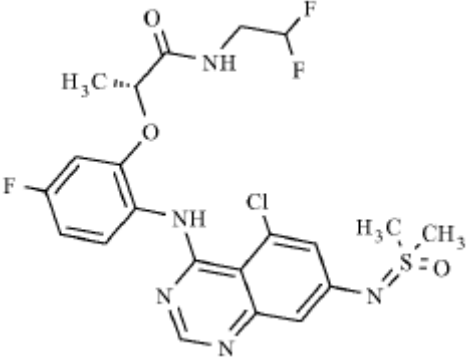
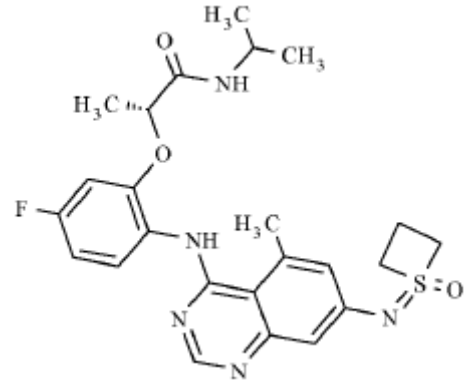
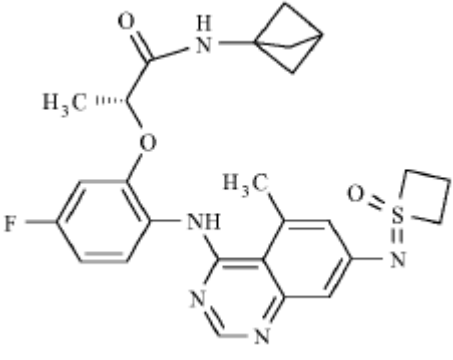
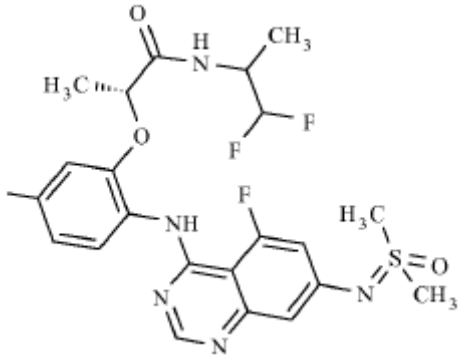
(continuación)

N.º	Estructura	MP	EM	TR	Comentario de Síntesis
4.072		VI.1	502	0,73 min (HPLC-P)	P6 con 2-aminoetanol
4.073		VI.2	531	0,84 min (HPLC-P)	P6 con 4-metoxipiperidina
4.074		VI.1	540	0,89 min (HPLC-P)	P6 con 2,2,2-trifluoroetanamina
4.075		VI.1	542	0,79 min (HPLC-P)	P6 con (1S,2S)-2-aminociclopentanol

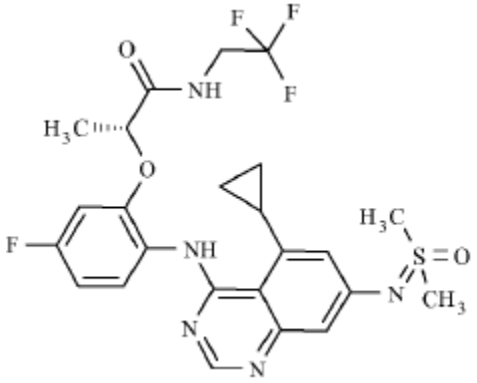
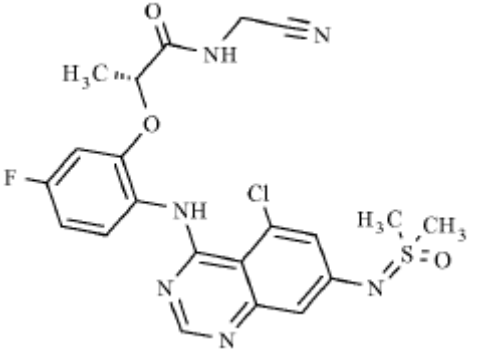
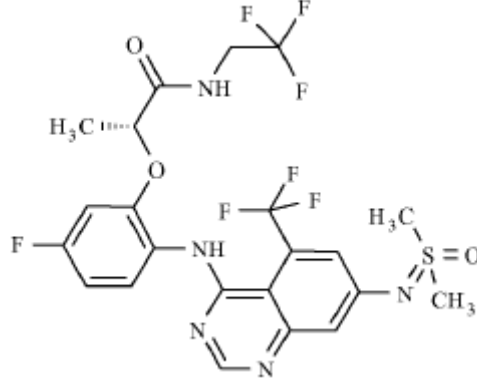
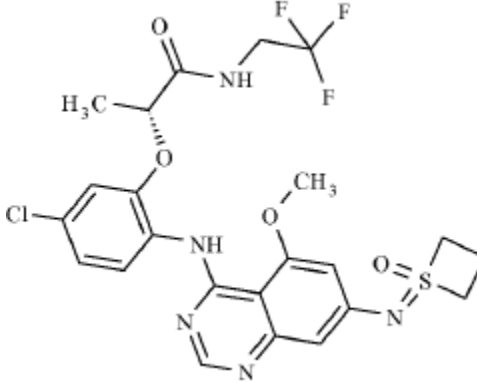
(continuación)

N.º	Estructura	MP	EM	TR	Comentario de Síntesis
4.076		VI.5	494	0,4 min (HPLC-Q)	P8 con propan-2-amina
4.077		VI.16	517	0,96 min (HPLC-M)	P9 con (2S)-2-aminopropanonitrilo
4.078		VI.5	498	0,37 min (HPLC-Q)	P8 con 2-fluoroetanamina
4.079		VI.9	556	1,01 min (HPLC-M)	P5 con 2 eq de DIPEA y (2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina

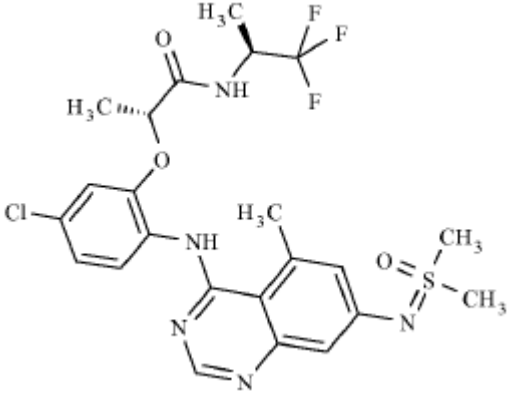
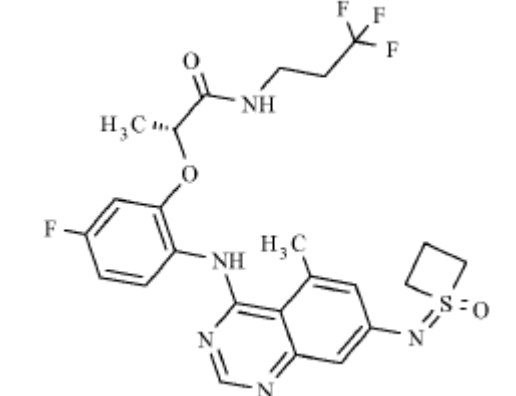
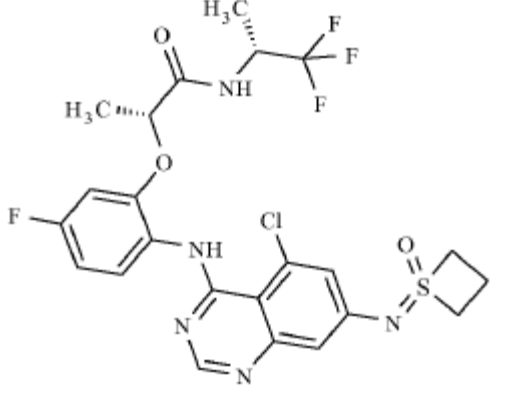
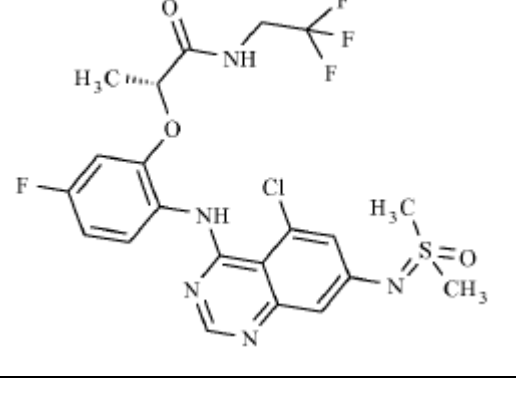
(continuación)

N.º	Estructura	MP	EM	TR	Comentario de Síntesis
4.080		VI.5	516	0,38 min (HPLC-Q)	P8 con 2,2-difluoroetanamina
4.081		VI.4	486	0,39 min (HPLC-Q)	P8 con propan-2-amina
4.082		VI.4	510	0,77 min (HPLC-T)	P5 con 2,5 eq de HATU, 7 eq de DIPEA y biciclo[1.1.1]pentan-3-amina
4.083		VI.2	514	0,49 min (HPLC-K)	P5 con 7 eq de DIPEA y 2,2,2-trifluoroetanamina

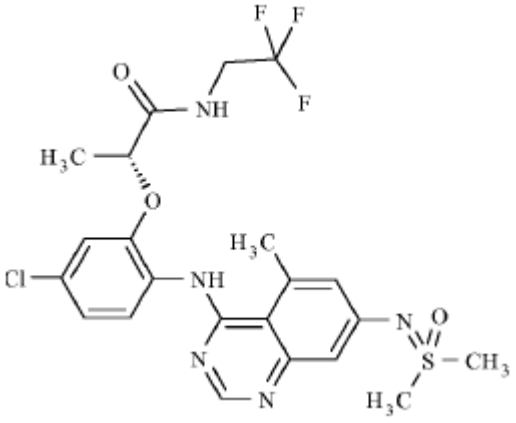
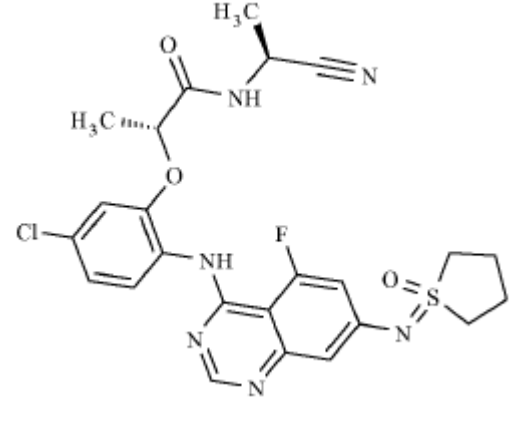
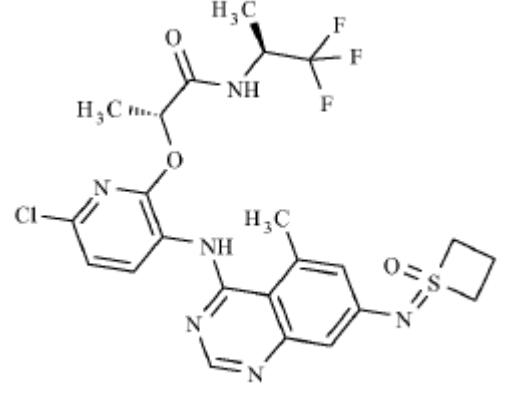
(continuación)

N.º	Estructura	MP	EM	TR	Comentario de Síntesis
4.084		VI.6	541	0,75 min (HPLC-T)	P5 con 2,2,2-trifluoroetanamina
4.085		VI.5	491	0,36 min (HPLC-Q)	P8 con 2-aminoacetnitrilo
4.086		VI.7	568	0,43 min (HPLC-Q)	P5 con 2,2,2-trifluoroetanamina
4.087		VI.17	558	0,99 min (HPLC-M)	P5 con 2,2,2-trifluoroetanamina

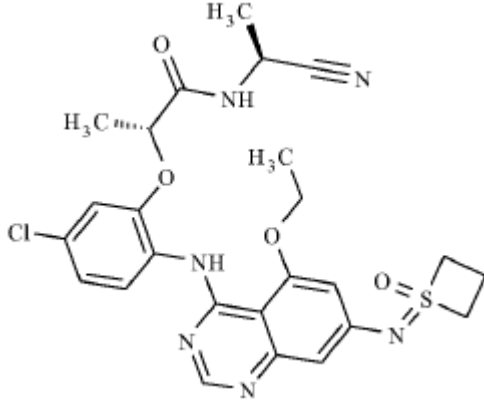
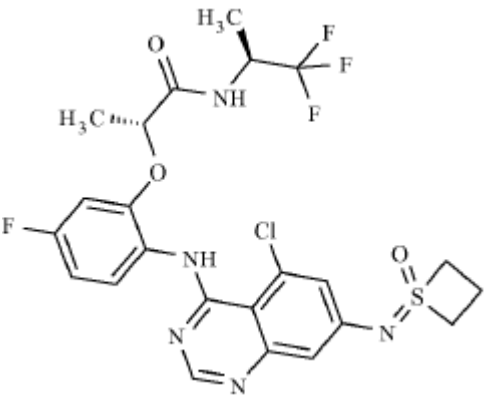
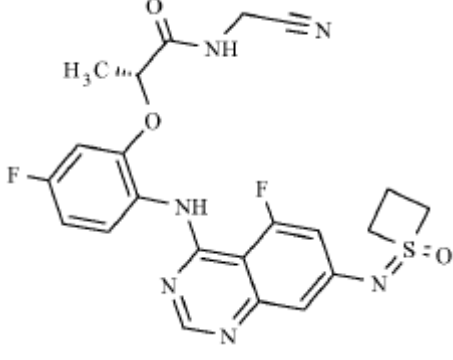
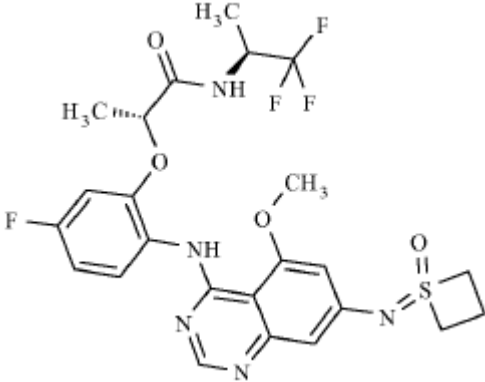
(continuación)

N.º	Estructura	MP	EM	TR	Comentario de Síntesis
4.088		VI.10	544	0,43 min (HPLC-Q)	P5 con 2 eq de DIPEA y (2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina
4.089		VI.4	540	0,41 min (HPLC-Q)	P8 con 3,3,3-trifluoropropan-1-amina
4.090		VI.8	560	0,87 min (HPLC-B)	P5 con (2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina
4.091		VI.5	534	0,41 min (HPLC-Q)	P8 con 2,2,2-trifluoroetanamina

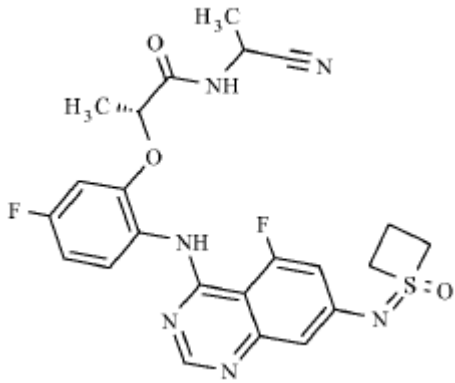
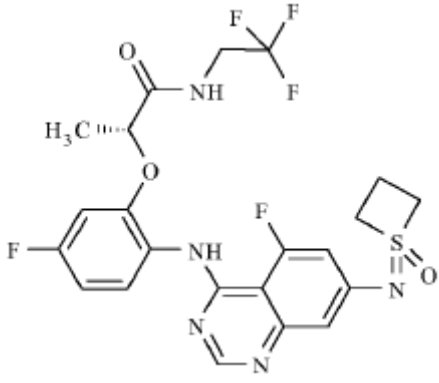
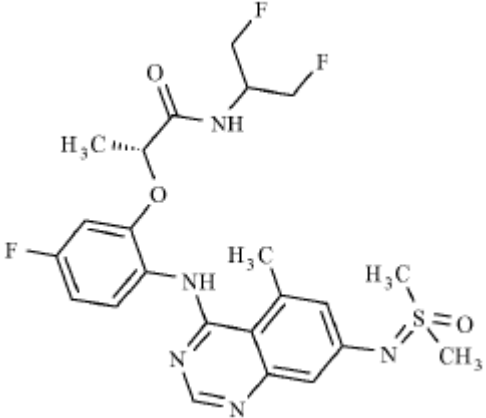
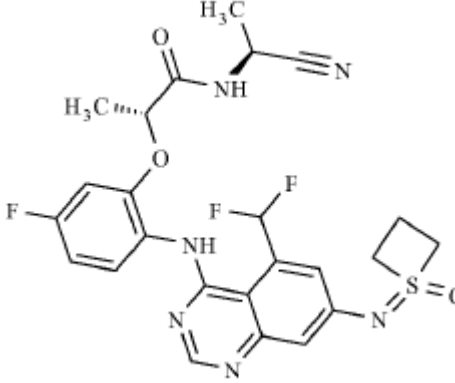
(continuación)

N.º	Estructura	MP	EM	TR	Comentario de Síntesis
4.092		VI.10	530	0,69 min (HPLC-N)	P5 con 2,2,2-trifluoroetanamina
4.093		VI.12	531	0,96 min (HPLC-M)	P5 con 7 eq de DIPEA y (2S)-2-aminopropanonitrilo
4.094		VII.14	557	0,82 min (HPLC-T)	P9 con (2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina

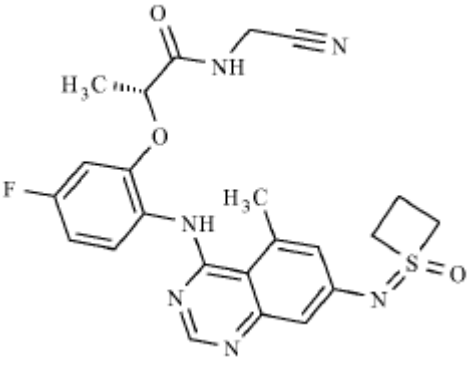
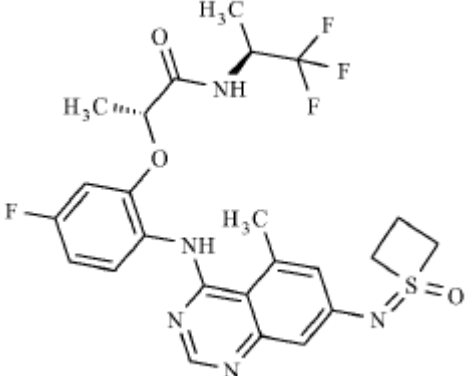
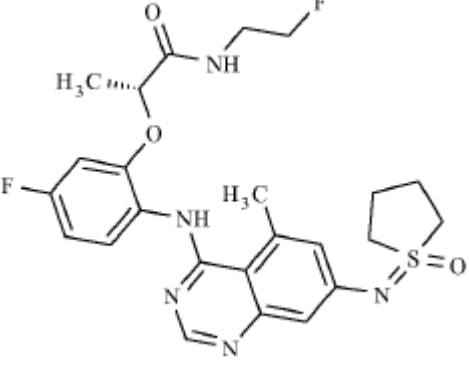
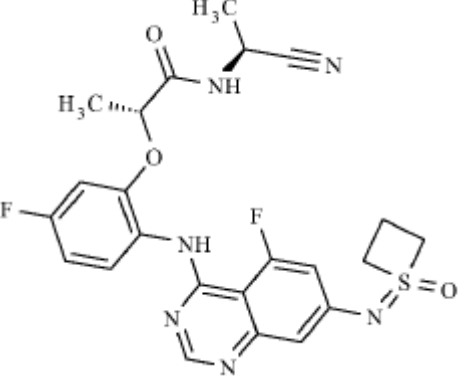
(continuación)

N.º	Estructura	MP	EM	TR	Comentario de Síntesis
4.095		VI.11	543	0,78 min (HPLC-T)	P5 con 7 eq de DIPEA y (2S)-2-aminopropanonitrilo
4.096		VI.8	560	0,86 min (HPLC-B)	P5 con (2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina
4.097		VI.3	487	0,35 min (HPLC-Q)	P8 con 2-aminoacetronitrilo
4.098		VI.15	556	0,86 min (HPLC-B)	P5 con 1,2 eq de DIPEA y (2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina

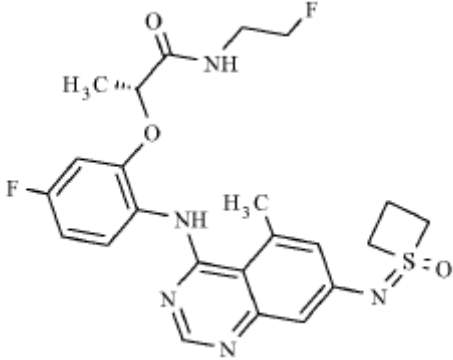
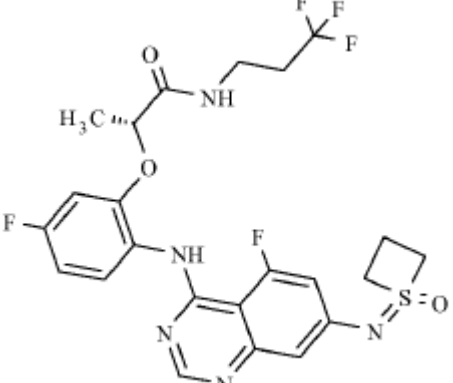
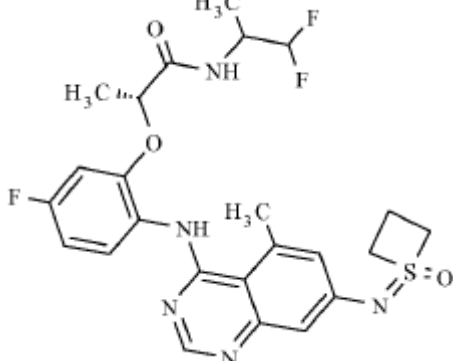
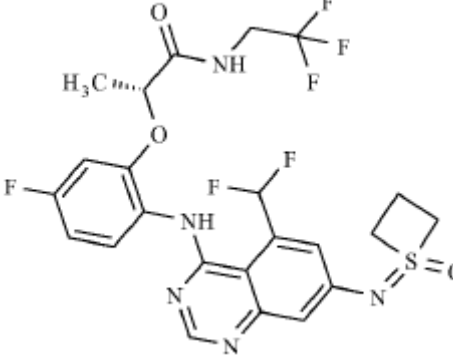
(continuación)

N.º	Estructura	MP	EM	TR	Comentario de Síntesis
4.099		VI.3	501	0,37 min (HPLC-Q)	P8 con 2-aminopropanonitrilo
4.100		VI.3	530	0,4 min (HPLC-Q)	P8 con 2,2,2-trifluoroetanamina
4.101		VI.2	510	0,37 min (HPLC-Q)	P5 con 7,3 eq de DIPEA y 1,1-difluoropropan-2-amina
4.102		VI.13	533	0,94 min (HPLC-M)	P9 con (2S)-2-aminopropanonitrilo

(continuación)

N.º	Estructura	MP	EM	TR	Comentario de Síntesis
4.103		VI.4	483	0,75 min (HPLC-M)	P5 con 2-aminoacetnitrilo
4.104		VI.4	540	0,84 min (HPLC-B)	P5 con 2 eq de DIPEA y (2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina
4.105		VI.1	504	0,5 min (HPLC-W)	P5 con 2,7 eq de HATU, 11 eq de DIPEA y 2-fluoroetanamina
4.106		VI.3	501	0,78 min (HPLC-B)	P5 con 7,5 eq de DIPEA y (2S)-2-aminopropanonitrilo

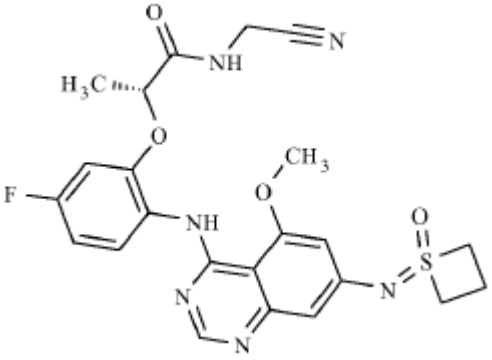
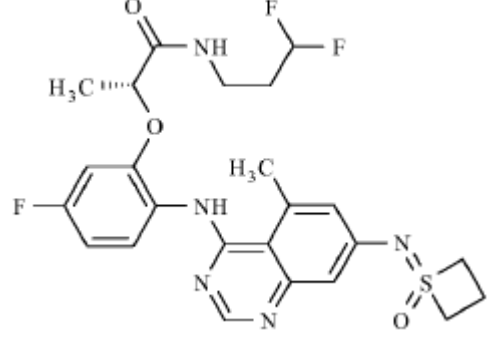
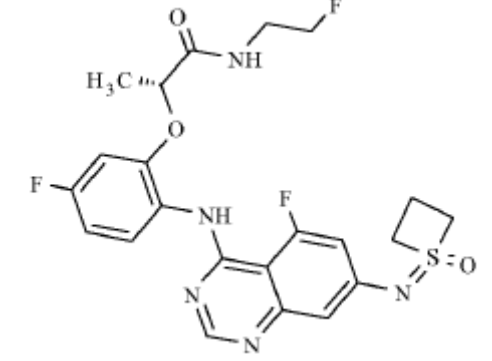
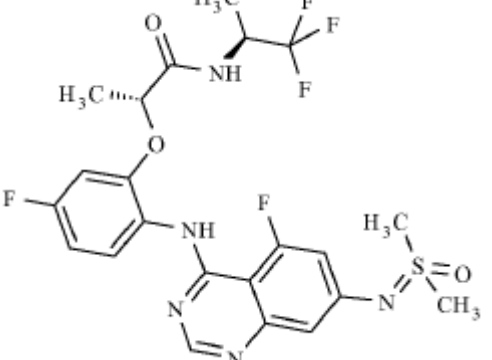
(continuación)

N.º	Estructura	MP	EM	TR	Comentario de Síntesis
4.107		VI.4	490	0,36 min (HPLC-Q)	P8 con 2-fluoroetanamina
4.108		VI.3	544	0,4 min (HPLC-Q)	P8 con 3,3,3-trifluoropropan-1-amina
4.109		VI.4	522	0,4 min (HPLC-Q)	P8 con 1,1-difluoropropan-2-amina
4.110		VI.13	562	0,98 min (HPLC-M)	P9 con 2,2,2-trifluoroetanamina

(continuación)

N.º	Estructura	MP	EM	TR	Comentario de Síntesis
4.111		VI.9	524	0,96 min (HPLC-M)	P5 con 2 eq de DIPEA y 2,2-difluoroetanamina
4.112		VI.8	517	0,81 min (HPLC-B)	P5 con 7 eq de DIPEA y (2R)-2-aminopropanonitrilo
4.113		VI.3	501	0,9 min (HPLC-M)	P5 con 1,9 eq de HATU, 7,9 eq de DIPEA y (2R)-2-aminopropanonitrilo
4.114		VI.3	490	0,39 min (HPLC-Q)	P8 con propan-2-amina

(continuación)

N.º	Estructura	MP	EM	TR	Comentario de Síntesis
4.115		VI.15	499	0,78 min (HPLC-B)	P5 con 1,2 eq de HATU, 2,2 eq de DIPEA y 2-aminoacetonitrilo
4.116		VI.4	522	0,71 min (HPLC-T)	P5 con 2,5 eq de HATU, 7 eq de DIPEA y 3,3-difluoropropan-1-amina
4.117		VI.3	494	0,36 min (HPLC-Q)	P8 con 2-fluoroetanamina
4.118		VI.18	532	0,82 min (HPLC-B)	P5 con 2 eq de DIPEA y (2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina

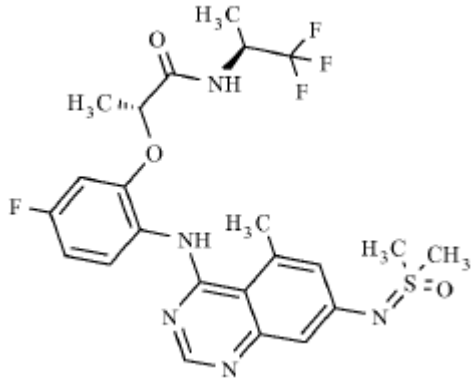
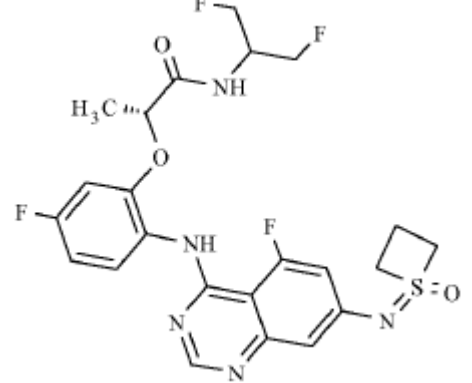
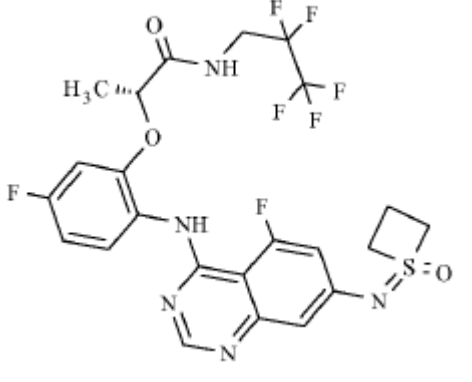
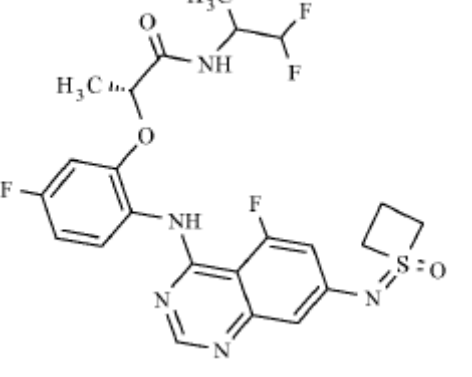
(continuación)

N.º	Estructura	MP	EM	TR	Comentario de Síntesis
4.119		VI.1	564	0,61 min (HPLC-V)	P5 con 2,2,3,3,3-pentafluoropropan-1-amina
4.120		VI.5	530	0,38 min (HPLC-Q)	P8 con 1,3-difluoropropan-2-amina
4.121		VI.18	514	0,91 min (HPLC-M)	P5 con 7,5 eq de DIPEA y 1,3-difluoropropan-2-amina
4.122		VI.9	542	0,99 min (HPLC-M)	P5 con 2 eq de DIPEA y 2,2,2-trifluoroetanamina

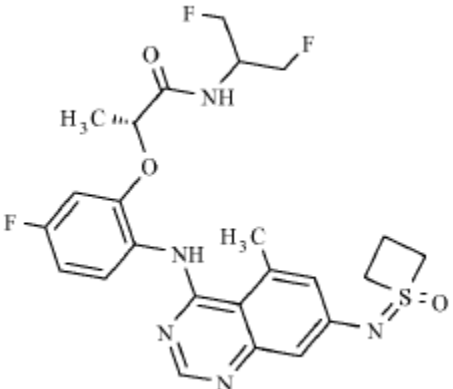
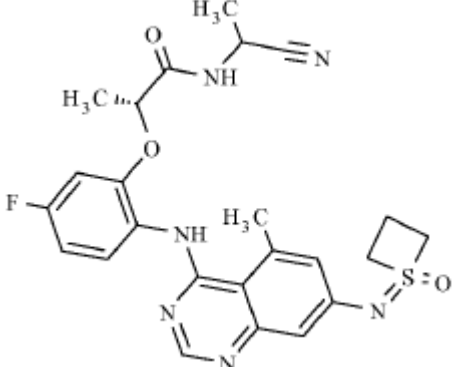
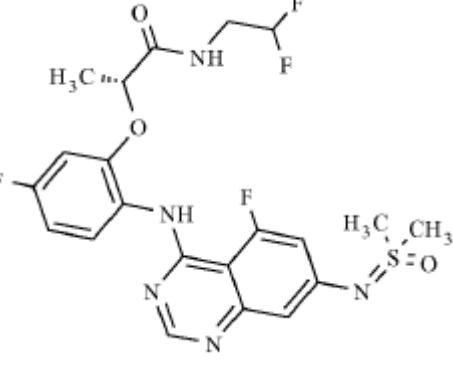
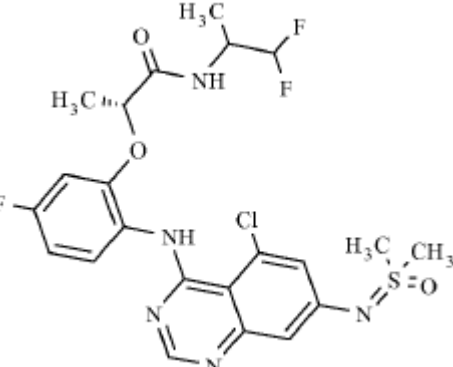
(continuación)

N.º	Estructura	MP	EM	TR	Comentario de Síntesis
4.123		VI.3	512	0,37 min (HPLC-Q)	P8 con 2,2-difluoroetanamina
4.124		VI.9	543	0,63 min (HPLC-U)	P9 con 2,2,2-trifluoroetanamina
4.125		VI.9	538	0,99 min (HPLC-M)	P9 con 2,2-difluoroetanamina
4.126		VI.8	542	0,83 min (HPLC-B)	P5 con 7 eq de DIPEA y 1,1-difluoropropan-2-amina

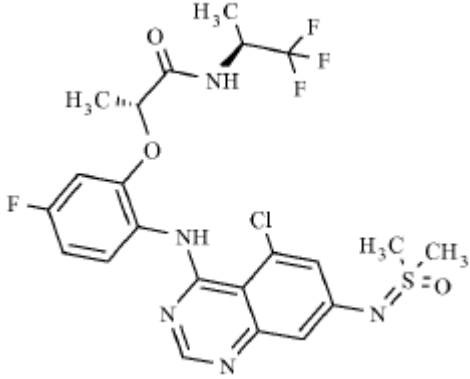
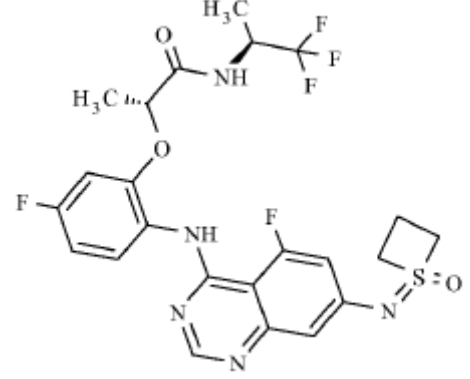
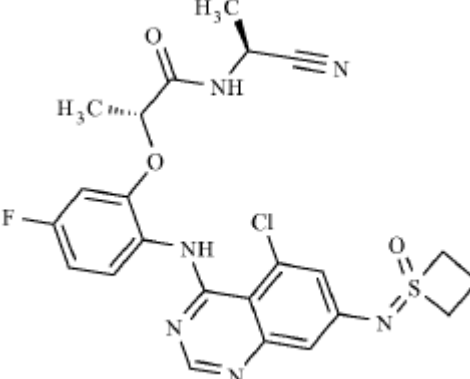
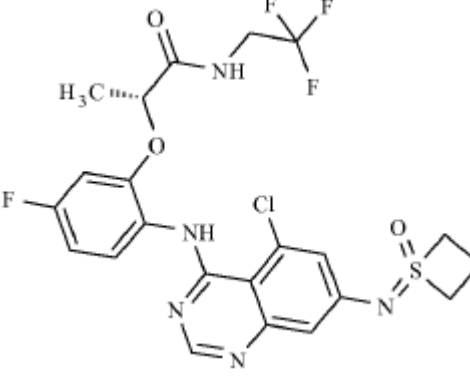
(continuación)

N.º	Estructura	MP	EM	TR	Comentario de Síntesis
4.127		VI.2	528	0,8 min (HPLC-I)	P5 con 1 eq de HATU, 3,7 eq de DIPEA y (S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletilamina
4.128		VI.3	526	0,38 min (HPLC-Q)	P8 con 1,3-difluoropropan-2-amina
4.129		VI.3	580	0,44 min (HPLC-Q)	P8 con 2,2,3,3,3-pentafluoropropan-1-amina
4.130		VI.3	526	0,39 min (HPLC-Q)	P8 con 1,1-difluoropropan-2-amina

(continuación)

N.º	Estructura	MP	EM	TR	Comentario de Síntesis
4.131		VI.4	522	0,38 min (HPLC-Q)	P8 con 1,3-difluoropropan-2-amina
4.132		VI.4	497	0,37 min (HPLC-Q)	P8 con 2-aminopropanonitrilo
4.133		VI.18	500	0,36 min (HPLC-Q)	P5 con 10 eq de TEA y 2,2-difluoroetilamina
4.134		VI.5	530	0,4 min (HPLC-Q)	P8 con 1,1-difluoropropan-2-amina

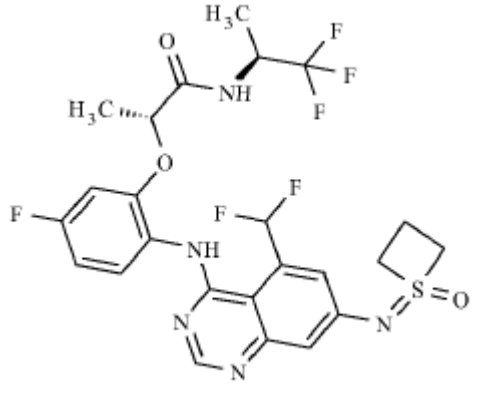
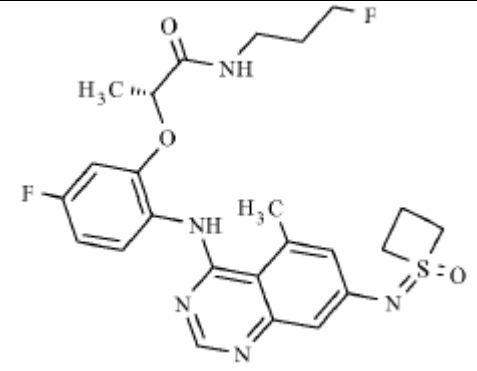
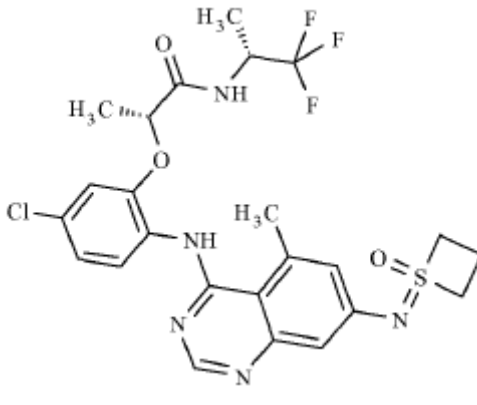
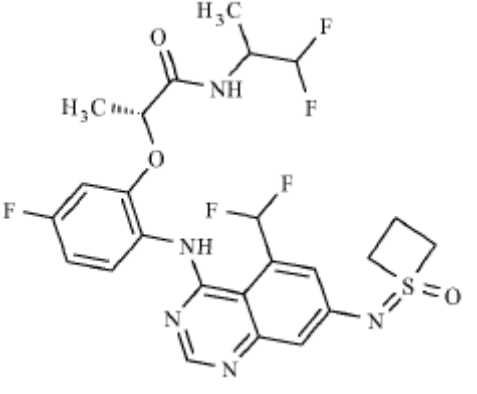
(continuación)

N.º	Estructura	MP	EM	TR	Comentario de Síntesis
4.135		VI.5	548	0,42 min (HPLC-Q)	P8 con (2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina
4.136		VI.3	544	0,42 min (HPLC-Q)	P8 con (2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina
4.137		VI.8	517	0,81 min (HPLC-B)	P5 con 7 eq de DIPEA y (2S)-2-aminopropanonitrilo
4.138		VI.8	546	0,84 min (HPLC-B)	P5 con 2 eq de DIPEA y 2,2,2-trifluoroetanamina

(continuación)

N.º	Estructura	MP	EM	TR	Comentario de Síntesis
4.139		VI.4	526	0,82 min (HPLC-B)	P5 con 2,2,2-trifluoroetanamina
4.140		VII.14	514	0,73 min (HPLC-T)	P9 con (2S)-2-aminopropanonitrilo
4.141		VI.4	508	0,7 min (HPLC-T)	P5 con 2,2-difluoroetanamina
4.142		VI.10	512	0,39 min (HPLC-Q)	P5 con 2,2-difluoroetanamina

(continuación)

N.º	Estructura	MP	EM	TR	Comentario de Síntesis
4.143		VI.13	576	1 min (HPLC-M)	P9 con (2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina
4.144		VI.4	504	0,37 min (HPLC-Q)	P8 con 3-fluoropropan-1-amina
4.145		VI.9	556	1,02 min (HPLC-M)	P5 con (2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina
4.146		VI.13	558	0,98 min (HPLC-M)	P9 con 1,1-difluoropropan-2-amina

(continuación)

N.º	Estructura	MP	EM	TR	Comentario de Síntesis
4.147		VI.9	513	0,95 min (HPLC-M)	P5 con 2 eq de HATU, 7,8 eq de DIPEA y (2S)-2-aminopropanonitrilo

Procedimiento general 11 (P11) para los ejemplos mostrados en la tabla 5:

A una mezcla de 1 equiv. de la amina correspondiente, 2,5 eq de DIPEA y DCM, se añadió lentamente la cantidad dada de reactivo y la mezcla se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se lavó con agua, se secó y se concentró. Si fue necesario, el producto en bruto se purificó por HPLC o FC.

5 Procedimiento general 12 (P12) para los ejemplos mostrados en la tabla 5:

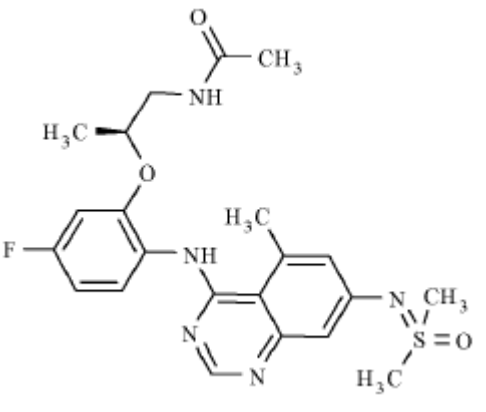
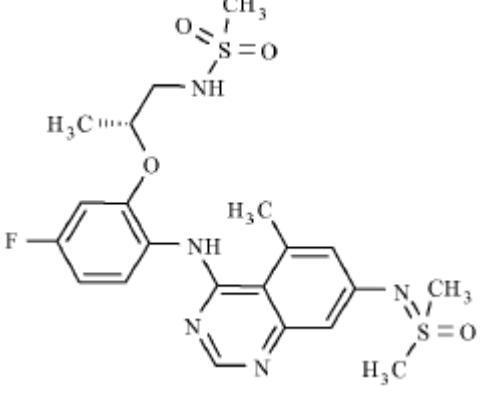
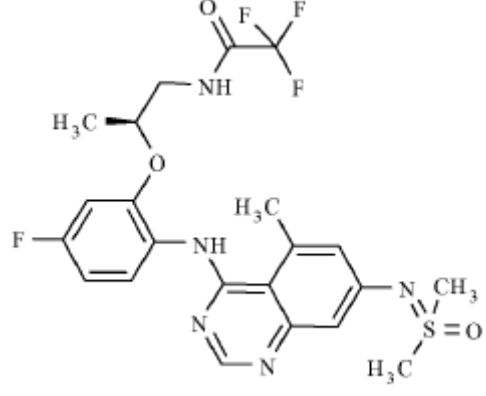
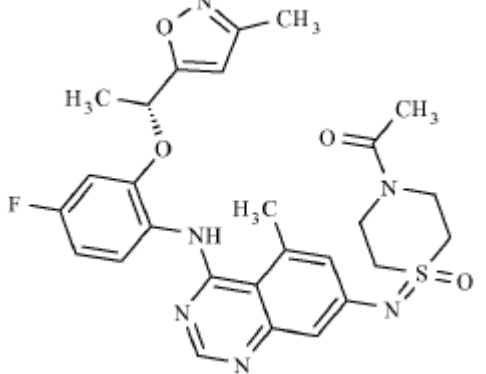
A una mezcla de 1 equiv. de la amina correspondiente, 5 eq de DIPEA y acetonitrilo, se añadió lentamente la cantidad dada de reactivo y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. Posteriormente, se añadió una solución acuosa 2 mol/l de K_2CO_3 y la mezcla de reacción se pasó a través de una columna corta de Alox B y se concentró. Si fue necesario, el producto en bruto se purificó por HPLC o FC.

10 Los siguientes ejemplos en la tabla 5 (número de ejemplo dado en la columna N.º) se prepararon de acuerdo con P11 o P12, los detalles se dan en la columna comentario de síntesis, el tiempo de retención y la masa (IEN-EM m/z $M+H^+$) determinados por HPLC-EM se dan en las columnas EM y TR.

Tabla 5:

N.º	Estructura	MP	EM	TR	Comentario de Síntesis
5.001		3.024	496	0,65 min (HPLC-B)	P11 con 1,0 equiv. de cloruro de metanosulfonilo

(continuación)

N.º	Estructura	MP	EM	TR	Comentario de Síntesis
5.002		3.024	460	0,64 min (HPLC-B)	P11 con 1,0 equiv. de cloruro de acetilo
5.003		3.018	496	0,65 min (HPLC-B)	P11 con 1,0 equiv. de cloruro de metanosulfonilo
5.004		3.024	514	0,71 min (HPLC-B)	P11 con 1,0 equiv. de anhídrido del ácido trifluoracético
5.005		2.016	553	0,72 min (HPLC-B)	P12 con 2,0 eq de ácido acético y 1,1 eq de HATU

(continuación)

N.º	Estructura	MP	EM	TR	Comentario de Síntesis
5.006		3.018	489	0,66 min (HPLC-B)	P11 con 1,0 eq de isocianato de etilo
5.007		2.016	583	0,72 min (HPLC-B)	P12 con 2,0 eq de ácido metoxiacético y 1,1 eq de HATU
5.008		2.016	582	0,73 min (HPLC-B)	P12 con 1,0 eq de isocianato de etilo
5.009		3.018	460	0,64 min (HPLC-B)	P11 con 1,0 equiv. de cloruro de acetilo

(continuación)

N.º	Estructura	MP	EM	TR	Comentario de Síntesis
5.010		3.018	514	0,71 min (HPLC-B)	P11 con 1,0 equiv. de anhídrido del ácido trifluoroacético
5.011		3.018	550	0,74 min (HPLC-B)	P11 con 1,0 equiv. de cloruro de trifluorometanosulfonilo
5.012		3.018	474	0,66 min (HPLC-B)	P11 con 1,0 equiv. de cloruro de propionilo
5.013		2.016	569	0,74 min (HPLC-B)	P12 con 1,0 eq de cloroformiato de metilo

Procedimiento general 13 (P13) para los ejemplos mostrados en la tabla 6:

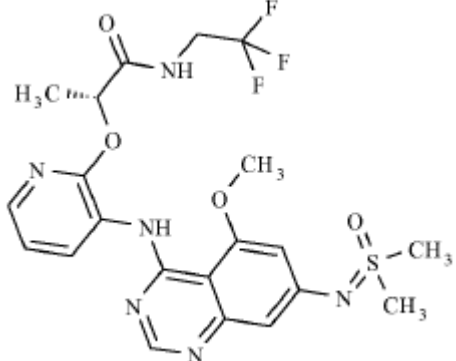
5 Se agitaron 1 equiv. del fluoruro de arilo correspondiente, 1,3 eq de Cs₂CO₃ en una mezcla del alcohol respectivo y dioxano con la proporción 1:4 a 120 °C en un recipiente a presión durante el tiempo dado. Si fue necesario, se añadieron más Cs₂CO₃ y alcohol y la reacción se continuó a 120 °C durante el tiempo dado. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron y se evaporaron. Si se requirió, el producto en bruto se purificó adicionalmente por FC o HPLC. Otro ejemplo para la reacción y tratamiento es la síntesis de **VII.3**.

10 Para obtener los siguientes ejemplos (número de ejemplo dado en la columna N.º) mostrados en la tabla 5, los compuestos correspondientes (número de ejemplo dado en la columna MP) se transformaron de acuerdo con P13. Los detalles se dan en la columna comentario de síntesis, el tiempo de retención y la masa (IEN-EM m/z M+H⁺) determinados por HPLC-EM se dan en las columnas EM y TR.

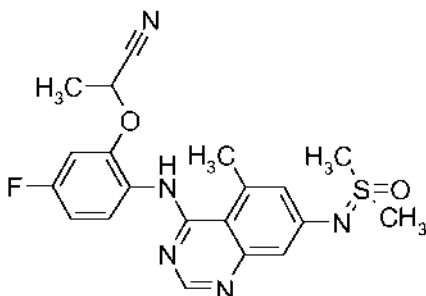
Tabla 6:

N.º	Estructura	MP	EM	TR	Comentario de Síntesis
6.001		4.136	556	0,87 min (HPLC-A)	P13 100 °C con MeOH
6.002		4.123	524	0,69 min (HPLC-B)	P13 90 °C con MeOH y dioxano como codisolvente
6.003		4.1	556	0,86 min (HPLC-B)	P13 90 °C con EtOH y dioxano como codisolvente

(continuación)

N.º	Estructura	MP	EM	TR	Comentario de Síntesis
6.004		2.031	513	0,67 min (HPLC-B)	P13 90 °C con MeOH y dioxano como codisolvente

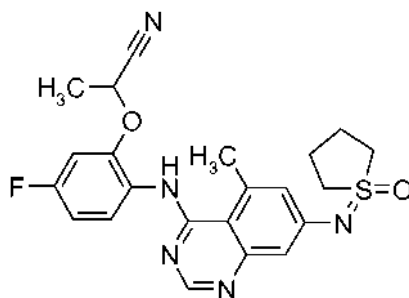
Ejemplo 7.005



5 Se agitaron 0,2 g (0,56 mmol) del Intermedio V.1, 0,2 g (1,67 mmol) de K_2CO_3 y 0,1 g (0,83 mmol) de 2-bromopropionitrilo y una cantidad catalítica de yoduro sódico en dimetilacetamida a TA durante 2 días. La mezcla se diluyó con salmuera y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se secaron y se evaporaron. El residuo se purificó por FC.

Rendimiento: 0,2 g (70%), IEN-EM: $m/z = 414 (M+H)^+$; T_r (HPLC): 0,65 min (HPLC-B)

Ejemplo 7.008

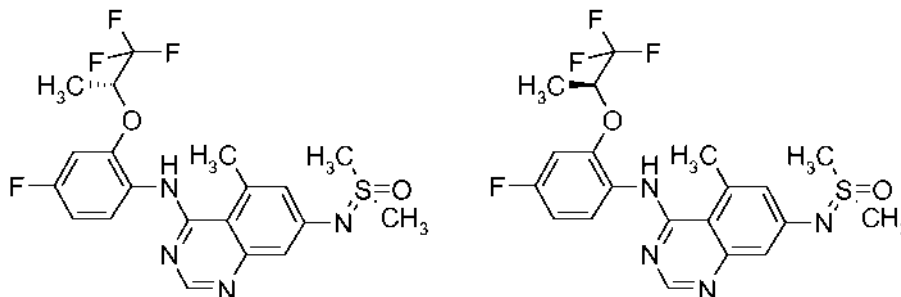


10 Se agitaron 30,0 mg (0,08 mmol) del Intermedio V.2, 70,0 mg (0,21 mmol) de Cs_2CO_3 y 0,01 ml (12,0 mmol) de 2-bromopropionitrilo en 1 ml de ACN a 60 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó y se evaporó. El residuo se purificó por HPLC.

Rendimiento: 15,4 mg (45%), IEN-EM: $m/z = 440 (M+H)^+$; T_r (HPLC): 0,50 min (HPLC-K)

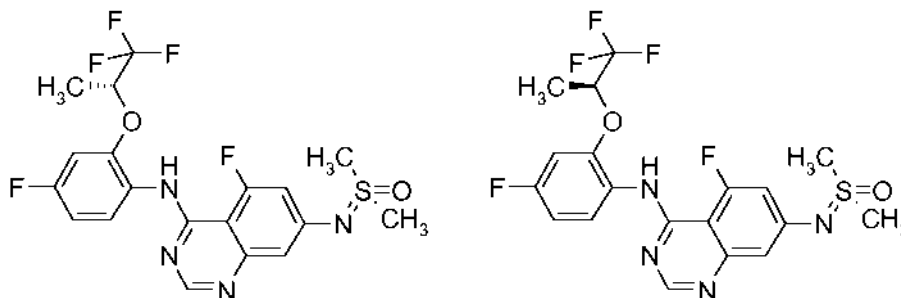
15

Ejemplo 7.010 y Ejemplo 7.002



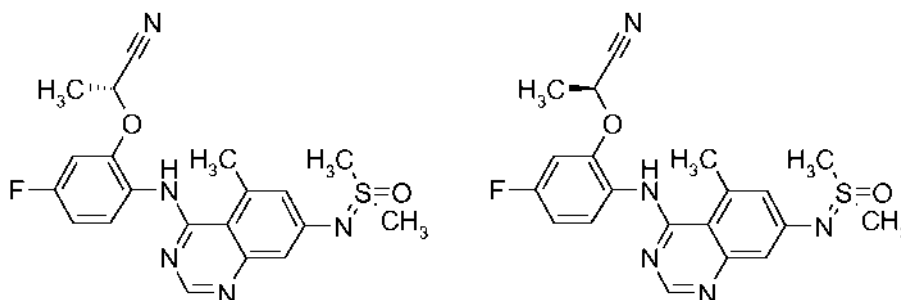
- 5 Separación de los enantiómeros obtenidos en el ejemplo 15 (0,04 g; 0,08 mmol), la configuración absoluta no se determinó. HPLC: Agilent 1260 con Aurora A5 Fusion y detector DA, Chiralcel OZ-H, 4,6 x 250 mm, 5 μ m (Daicel), 40 °C, contrapresión de 150 bar, scCO₂ al 75 %, MeOH al 25 % + DEA al 0,2 %, 4 ml/min
 Isómero 1, Ejemplo 7.010: Rendimiento: 0,01 g (41%), T_r (HPLC): 4,07 min
 Isómero 2, Ejemplo 7.002: Rendimiento: 0,01 g (39%), T_r (HPLC): 4,62 min

Ejemplo 7.006 y Ejemplo 7.007



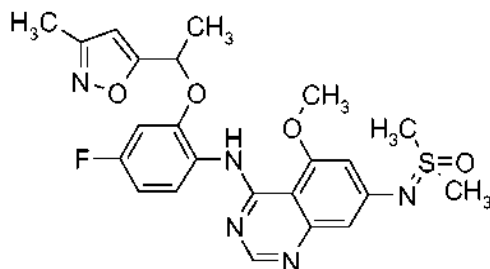
- 10 Separación de los enantiómeros obtenidos en el ejemplo 13 (0,03 g; 0,07 mmol), la configuración absoluta no se determinó. HPLC: Agilent 1260 con Aurora A5 Fusion y detector DA, Chiralpak AS-H, 4,6 x 250 mm, 5 μ m (Daicel), 40 °C, contrapresión de 150 bar, scCO₂ al 85 %, iPrOH al 15 % + DEA al 0,2 %, 4 ml/min
 Isómero 1, Ejemplo 7.006: Rendimiento: 0,01 g (30%), T_r (HPLC): 3,94 min
 Isómero 2, Ejemplo 7.007: Rendimiento: 0,01 g (29%), T_r (HPLC): 4,49 min

15 Ejemplo 7.004 y Ejemplo 7.009



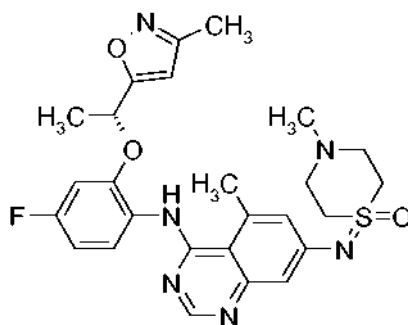
- 20 Separación de los enantiómeros obtenidos en el ejemplo 175 (0,1 g; 0,31 mmol), la configuración absoluta no se determinó. HPLC: Agilent 1260 con Aurora A5 Fusion y detector DA, Chiralcel OZ-H, 4,6 x 250 mm, 5 μ m (Daicel), 40 °C, contrapresión de 150 bar, scCO₂ al 70%, MeOH al 30% + DEA al 0,2 %, 4 ml/min
 Isómero 1, Ejemplo 7.004: Rendimiento: 0,04 g (31%), T_r (HPLC): 4,47 min
 Isómero 2, Ejemplo 7.009: Rendimiento: 0,03 g (22%), T_r (HPLC): 5,14 min

Ejemplo 7.003



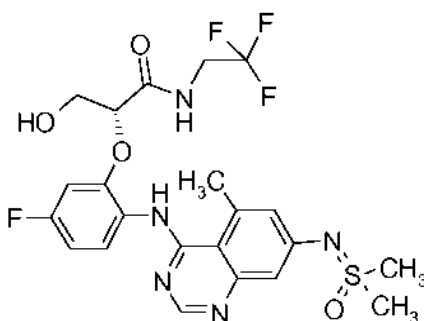
- Se agitaron 50,0 mg (0,11 mmol) del ejemplo 21, 40,0 mg (0,13 mmol) de Cs_2CO_3 y 0,11 ml (26,0 mmol) de metanol en 1 ml de dioxano en un matraz cerrado herméticamente a 120 °C durante 3 días. Se añadieron más Cs_2CO_3 y MeOH y la mezcla se agitó a 120 °C durante una noche. La mezcla se vertió sobre agua enfriada con hielo y se extrajo con DCM. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron.
 Rendimiento: 17,0 mg (33%), IEN-EM: $m/z = 486$ (M+H)⁺; T_r (HPLC): 1,12 min (HPLC-J)

Ejemplo 7.001



- Una mezcla de 26,6 mg (0,043 mmol) del ejemplo 34, 7 μl (0,086 mmol) de formaldehído, 3 μl (0,052 mmol) de ácido acético, 8 μl de N,N-diisopropiletamina y 28 mg (0,128 mmol) de NaBH_4 en 0,5 ml de DMF se agitaron a TA durante una noche. La mezcla de reacción se purificó por HPLC.
 Rendimiento: 12,0 mg (54%), IEN-EM: $m/z = 525$ (M+H)⁺; T_r (HPLC): 0,85 min (HPLC-M)

Ejemplo 7.011



Etapa 1:

- Se preparó (2R)-3-benciloxi-2-[2-[(7-bromo-5-metil-quinazolin-4-il)amino]-5-fluoro-fenoxi]propanoato de metilo de acuerdo con P3 a partir de 2-[(7-bromo-5-metil-quinazolin-4-il)amino]-5-fluoro-fenol (intermedio V.9, etapa 1) y éster metílico del ácido (S)-3-benciloxi-2-hidroxi-propiónico.
 IEN-EM: $m/z = 540$ (M+H)⁺; T_r (HPLC): 1,02 min (HPLC-E)

Etapa 2:

- Se preparó ácido (2R)-3-benciloxi-2-[2-[[[dimetil(oxo)- λ^6 -sulfanilideno]amino]-5-metil-quinazolin-4-il]amino]-5-fluorofenoxi]propanoico de acuerdo con P2 (3 h 80 °C) a partir de (2R)-3-benciloxi-2-[2-[(7-bromo-5-metil-quinazolin-4-il)amino]-5-fluoro-fenoxi]propanoato de metilo y dimetil sulfoximina (IV.1).
 IEN-EM: $m/z = 539$ (M+H)⁺; T_r (HPLC): 0,89 min (HPLC-E)

Etapa 3:

Se preparó (2R)-3-benciloxi-2-[2-[[7-[[dimetil(oxo)-λ⁶-sulfanilideno]amino]-5-metil-quinazolin-4-il]amino]-5-fluorofenoxi]-N-(2,2,2-trifluoroetil)propanamida de acuerdo con P5 a partir de ácido (2R)-3-benciloxi-2-[2-[[7-[[dimetil(oxo)-λ⁶-sulfanilideno]amino]-5-metil-quinazolin-4-il]amino]-5-fluoro-fenoxi]propanoico y 2,2,2-trifluoroetanamina.

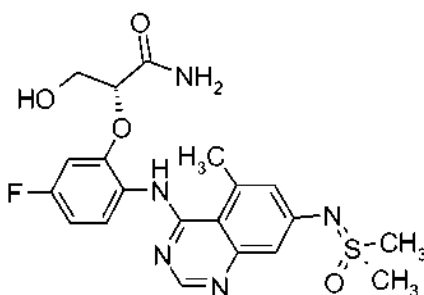
5 IEN-EM: m/z = 620 (M+H)⁺; T_r (HPLC): 0,95 min (HPLC-E)

Etapa 4:

Una mezcla de 50 mg (0,08 mmol) de (2R)-3-benciloxi-2-[2-[[7-[[dimetil(oxo)-λ⁶-sulfanilideno]amino]-5-metilquinazolin-4-il]amino]-5-fluoro-fenoxi]-N-(2,2,2-trifluoroetil)propanamida y DCM se enfrió a 5 °C y se añadieron gota a gota 0,1 ml (0,08 mmol) de una solución 1 mol/l de BBr₃ en DCM. La mezcla de reacción se calentó lentamente a TA y se agitó durante una noche. Se añadió cuidadosamente una solución ac. de NaHCO₃ y el disolvente se evaporó. El producto en bruto se purificó por HPLC.

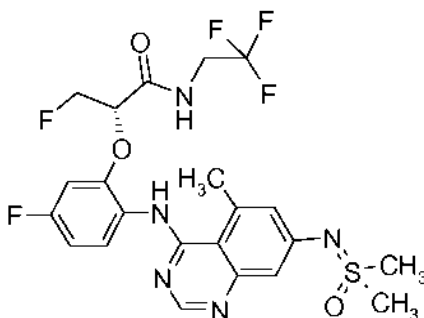
10 Rendimiento: 27 mg (63%), IEN-EM: m/z = 530 (M+H)⁺; T_r (HPLC): 0,81 min (HPLC-E)

Ejemplo 7.012



15 Se preparó de una manera similar al ejemplo 7.011 usando amoniaco en lugar de 2,2,2-trifluoroetanamina. IEN-EM: m/z = 448 (M+H)⁺; T_r (HPLC): 0,70 min (HPLC-E)

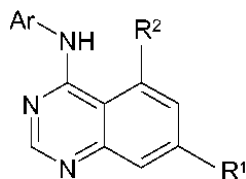
Ejemplo 7.013



20 A una mezcla de 25 mg (0,05 mmol) del ejemplo 7.011 y DCM se añadieron 11 mg (0,07 mmol) de trifluoruro de dietilaminoazufre y la mezcla se agitó durante una noche. Se añadió cuidadosamente una solución ac. de NaHCO₃ y la mezcla se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se combinaron y se evaporaron. El producto en bruto se purificó por HPLC; Rendimiento: 13 mg (50%), IEN-EM: m/z = 532 (M+H)⁺; T_r (HPLC): 0,55 min (HPLC-V).

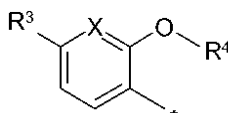
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula



I,

en la que Ar se selecciona entre un grupo que consiste en:

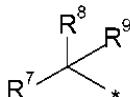


5

en el que X es CH o N;

R³ es H, halógeno, CN o -C(=O)-NH₂; y

R⁴ se selecciona entre un grupo que consiste en:



10 en la que R⁷ se selecciona entre un grupo que consiste en H, CN, alquilo C₁₋₆, -O-(alquilo C₁₋₃), alquinilo C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo, -(alquil C₁₋₃)-heterociclilo, -(alquil C₁₋₃)-O-heterociclilo, arilo, -(alquil C₁₋₃)-arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, -(alquil C₁₋₃)-heteroarilo, -COOH, -(C=O)-O-(alquilo C₁₋₆), -(C=O)-N=S(=O)(alquil C₁₋₃)₂ y -(C=O)-NR^{N1}R^{N2};

en el que R^{N1} es H o alquilo C₁₋₃; y

15 R^{N2} se selecciona entre un grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₅, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo, -(alquil C₁₋₃)-heterociclilo, -(alquil C₁₋₃)-arilo y -SO₂-(alquilo C₁₋₃); o R^{N1} y R^{N2} junto con el átomo de N al que están unidos forman un azetidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo, 4-oxo-piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-tiomorfolinilo o un anillo de 1-óxido de 1-imino-1,4-tiazinano, que puede estar sustituido con un OH, alquilo C₁₋₃ o -O-alquilo C₁₋₃; y

20 en el que, en R⁴, cada heterociclilo se selecciona entre un grupo que consiste en sistemas de anillos monocíclicos saturados de 4, 5 o 6 miembros que contienen 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente unos de los otros entre el grupo que consiste en O, S, N y NH, en el que un grupo -CH₂- puede estar reemplazado por un grupo -C(=O)- y en el que cada grupo heterociclilo está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₃;

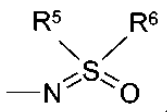
25 en el que, en R⁴, cada arilo es fenilo o naftilo;

en el que, en R⁴, cada heteroarilo se selecciona entre un grupo que consiste en sistemas de anillos heteroaromáticos monocíclicos de 5 o 6 miembros que contienen 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente los unos de los otros entre el grupo que consiste en O, S, N y NH, y está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₃;

30 en el que, en R⁴, cada alquilo está opcionalmente sustituido con 1 o más F o con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en CN, OH, -O-(alquilo C₁₋₃), -O-tetrahidrofuranilo, NH₂, -NH-C(=O)-(alquilo C₁₋₃), -NH-C(=O)-NH-(alquilo C₁₋₃) o -NH-SO₂-(alquilo C₁₋₃); y en el que, en R⁴, cada cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 o más F o un CN, OH, CF₃, -O-(alquilo C₁₋₃) u =O; y

35 R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente los unos de los otros entre el grupo que consiste en: H y alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1-3 F o un OH o NH₂;

R¹ se selecciona entre un grupo que consiste en:



en el que R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en:

40 a) alquilo C₁₋₅, que está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que

consiste en -O-(alquilo C₁₋₃), -O-cicloalquilo C₃₋₇, -O-heterociclilo, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo y fenilo, en el que cada grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más F; y
b) alqueno C₂₋₃, alquino C₂₋₃, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo, heteroarilo y arilo; y

R⁶ es alquilo C₁₋₃ que está opcionalmente sustituido con uno o más F,

5 o en el que R⁵ y R⁶, junto con el átomo de azufre al que están unidos, forman un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros, que además del átomo de azufre, puede contener un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en O, S y NR^N,

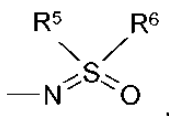
en el que R^N es H, alquilo C₁₋₃, -C(=O)-(alquilo C₁₋₃), -C(=O)-O-(alquilo C₁₋₄), -C(=O)-(alquil C₁₋₃)-O-(alquilo C₁₋₄), -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(alquilo C₁₋₃), -C(=O)-N(alquilo C₁₋₃)₂ o -SO₂(alquilo C₁₋₄);

10 y en el que R⁵, R⁶ y los heterociclos formados por R⁵ y R⁶, junto con el átomo de azufre al que están unidos, puede estar cada uno independientemente sustituido con halógeno, CN, OH, NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -NH-C(=O)-(alquilo C₁₋₄), -NH-C(=O)-O-(alquilo C₁₋₄), -NH-C(=O)-NH₂, -NH-C(=O)-NH-(alquilo C₁₋₄), -NH-C(=O)-N(alquilo C₁₋₄)₂, -N(alquil C₁₋₄)-C(=O)-(alquilo C₁₋₄), -N(alquil C₁₋₄)-C(=O)-O-(alquilo C₁₋₄), -N(alquil C₁₋₄)-C(=O)-NH₂, -N(alquil C₁₋₄)-C(=O)-NH-(alquilo C₁₋₄), -N(alquil C₁₋₄)-C(=O)-N(alquilo C₁₋₄)₂, -O-(alquilo C₁₋₄), alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo, heteroarilo, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(alquilo C₁₋₄), -C(=O)-N(alquilo C₁₋₄)₂, -COOH, -C(=O)-O-(alquilo C₁₋₄), -(alquil C₁₋₄)-NH-C(=O)-(alquilo C₁₋₄); -SO-(alquilo C₁₋₄) o -SO₂(alquilo C₁₋₄); y

20 R² se selecciona entre un grupo que consiste en halógeno, CN, OH, NH₂, alquilo C₁₋₃, alqueno C₂₋₃, alquino C₂₋₃, cicloalquilo C₃₋₅, -O-(alquilo C₁₋₃), -O-ciclopropilo y -S-alquilo C₁₋₃, en el que cada grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más F; y

en el que, si no se especifica lo contrario, cada grupo alquilo en las definiciones anteriores es lineal o ramificado y puede estar sustituido con uno a tres F; o un tautómero, solvato, hidrato, esteroisómero o sal del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ se selecciona entre un grupo que consiste en:



25 en el que R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en:

a) alquilo C₁₋₃, que está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en -O-(alquilo C₁₋₃), -O-cicloalquilo C₃₋₇, -O-heterociclilo, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo y fenilo, en el que cada grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más F; y

30 b) alqueno C₂₋₃, alquino C₂₋₃, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo, heteroarilo y arilo; y

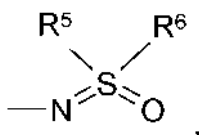
R⁶ es alquilo C₁₋₃ que está opcionalmente sustituido con uno o más F,

35 o en el que R⁵ y R⁶, junto con el átomo de azufre al que están unidos, forman un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 4 a 7 miembros que, además del átomo de azufre, pueden contener un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en O, S y NR^N,

en el que R^N es H, alquilo C₁₋₃, -C(=O)-(alquilo C₁₋₃), -C(=O)-O-(alquilo C₁₋₄), -C(=O)-(alquil C₁₋₃)-O-(alquilo C₁₋₄), -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(alquilo C₁₋₃), -C(=O)-N(alquilo C₁₋₃)₂ o -SO₂(alquilo C₁₋₄);

40 y en el que R⁵, R⁶ y los heterociclos formados por R⁵ y R⁶, junto con el átomo de azufre al que están unidos, puede estar cada uno independientemente sustituido con halógeno, CN, OH, NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -NH-C(=O)-(alquilo C₁₋₄), -NH-C(=O)-O-(alquilo C₁₋₄), -NH-C(=O)-NH₂, -NH-C(=O)-NH-(alquilo C₁₋₄), -NH-C(=O)-N(alquilo C₁₋₄)₂, -N(alquil C₁₋₄)-C(=O)-(alquilo C₁₋₄), -N(alquil C₁₋₄)-C(=O)-O-(alquilo C₁₋₄), -N(alquil C₁₋₄)-C(=O)-NH₂, -N(alquil C₁₋₄)-C(=O)-NH-(alquilo C₁₋₄), -N(alquil C₁₋₄)-C(=O)-N(alquilo C₁₋₄)₂, -O-(alquilo C₁₋₄), alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo, heteroarilo, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(alquilo C₁₋₄), -C(=O)-N(alquilo C₁₋₄)₂, -COOH, -C(=O)-O-(alquilo C₁₋₄), -(alquil C₁₋₄)-NH-C(=O)-(alquilo C₁₋₄); -SO-(alquilo C₁₋₄) o -SO₂(alquilo C₁₋₄).

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que R¹ se selecciona entre un grupo que consiste en:



45

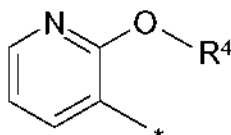
en el que R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- a) alquilo C₁₋₃, que está opcionalmente sustituido con -O-(alquilo C₁₋₃), -O-cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilo C₃₋₇ o fenilo, en el que cada grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más F; y
- b) cicloalquilo C₃₋₇, piridinilo y fenilo; y

- 5 R⁶ es alquilo C₁₋₃ que está opcionalmente sustituido con uno o más F;
o en el que R⁵ y R⁶, junto con el átomo de azufre al que están unidos, forman un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 4 a 7 miembros que, además del átomo de azufre, puede contener un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en O, S y NR^N,
en el que R^N es H, alquilo C₁₋₃, -C(=O)-(alquilo C₁₋₃), -C(=O)-O-(alquilo C₁₋₄), -C(=O)-(alquil C₁₋₃)-O-(alquilo C₁₋₄), -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(alquilo C₁₋₃), -C(=O)-N(alquilo C₁₋₃)₂ o -SO₂(alquilo C₁₋₄); o una de sus sales.
- 10

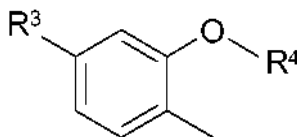
4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R² se selecciona entre un grupo que consiste en F, Cl, Br, CH₃, CF₃, ciclopropilo y -O-CH₃, o una de sus sales.

- 15 5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que Ar se selecciona entre un grupo que consiste en:



en el que R⁴ es como se ha definido en la reivindicación 1, o una de sus sales.

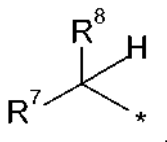
- 20 6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que Ar se selecciona entre un grupo que consiste en:



en el que R³ es F, Cl, Br, CN o -C(=O)-NH₂; y R⁴ es como se ha definido en la reivindicación 1, o una de sus sales.

- 25 7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que R³ es F, o una sal del mismo.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que R⁴ se selecciona entre un grupo que consiste en:



- 30 en el que R⁷ se selecciona entre un grupo que consiste en CN; alquilo C₁₋₆; -O-(alquilo C₁₋₃); alquinilo C₂₋₄; cicloalquilo C₃₋₇; heterociclilo; -(alquil C₁₋₃)-heterociclilo; -(alquil C₁₋₃)-O-heterociclilarilo; -(alquil C₁₋₃)-arilo; heteroarilo de 5 o 6 miembros; -(alquil C₁₋₃)-heteroarilo; -COOH; -(C=O)-O-(alquilo C₁₋₆); -(C=O)-N=S(=O)(alquil C₁₋₃)₂ y -(C=O)-NR^{N1}R^{N2};
en el que R^{N1} es H o alquilo C₁₋₃; y

- 35 R^{N2} se selecciona entre un grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₅, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo, -(alquil C₁₋₃)-heterociclilo, -(alquil C₁₋₃)-arilo, -SO₂-(alquilo C₁₋₃);
o R^{N1} y R^{N2} junto con el átomo de N al que están unidos forman un azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, 4-oxo-piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo o un anillo 1-oxo-tiomorfolinilo, que puede estar sustituido con un OH, alquilo C₁₋₃ o -O-alquilo C₁₋₃; y

en el que, en la definición de R⁴, cada heterociclilo se selecciona entre un grupo que consiste en 2-oxo-pirrolidinilo, 2-oxo-piperidinilo, 2-oxo-oxazolidinilo, oxetanilo, tetrahydrofuranoílo, tetrahidropiranilo y [1,4]-dioxanilo y está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₃;

en el que, en la definición de R⁴, cada arilo es fenilo;

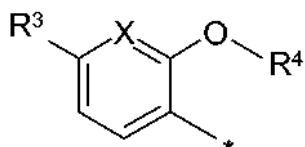
5 en el que, en la definición de R⁴, cada heteroarilo se selecciona entre un grupo que consiste en pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo, y está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₃;

10 en el que, en la definición de R⁴, cada alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 F o con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en CN, OH, -O-(alquilo C₁₋₃), -O-tetrahydrofuranoílo, NH₂, -NH-(C=O)-(alquilo C₁₋₃), -NH-(C=O)-NH-(alquilo C₁₋₃) o -NH-SO₂-(alquilo C₁₋₃); y

en el que, en la definición de R⁴, cada cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 F o un CN, OH, CF₃ u =O; y

R⁸ se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1-3 F o un OH o NH₂; o una de sus sales.

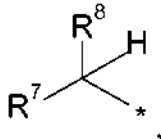
15 9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Ar se selecciona entre un grupo que consiste en:



en el que X es CH o N;

R³ es H, F, Cl, Br, CN o -C(=O)-NH₂; y

20 R⁴ se selecciona entre un grupo que consiste en:



en el que R⁷ se selecciona entre un grupo que consiste en CN, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, -(C=O)-N=S(O)(alquil C₁₋₃)₂ y -(C=O)-NR^{N1}R^{N2};

25 en el que R^{N1} es H o alquilo C₁₋₃; y

R^{N2} se selecciona entre un grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₅, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo, -(alquil C₁₋₃)-heterociclilo, -(alquil C₁₋₃)-fenilo, -SO₂-(alquilo C₁₋₃);

o R^{N1} y R^{N2} junto con el átomo de N al que están unidos forman un azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, 4-oxo-piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo o un anillo 1-oxo-tiomorfolinilo, que puede estar sustituido con un OH, alquilo C₁₋₃ o -O-alquilo C₁₋₃; y

30 en el que, en la definición de R⁴, cada heterociclilo se selecciona entre un grupo que consiste en 2-oxo-pirrolidinilo, 2-oxo-piperidinilo, 2-oxo-oxazolidinilo, oxetanilo, tetrahydrofuranoílo, tetrahidropiranilo y [1,4]-dioxanilo y está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₃;

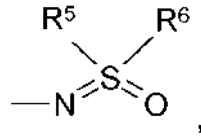
35 en el que, en la definición de R⁴, cada heteroarilo se selecciona entre un grupo que consiste en pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo, y está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₃;

en el que, en la definición de R⁴, cada alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 F o con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en CN, OH, -O-(alquilo C₁₋₃), -O-tetrahydrofuranoílo, NH₂, -NH-(C=O)-(alquilo C₁₋₃), -NH-(C=O)-NH-(alquilo C₁₋₃) o -NH-SO₂-(alquilo C₁₋₃); y

40 en el que, en la definición de R⁴, cada cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 F o un CN, OH, CF₃ u =O; y

R⁸ se selecciona entre un grupo que consiste en H, CH₃, CH₂F, CF₃ o CH₂CH₃;

R¹ se selecciona entre un grupo que consiste en:

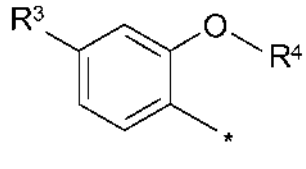


en el que R⁵ es metilo o etilo; y
R⁶ es metilo o etilo;

- 5 o en el que R⁵ y R⁶, junto con el átomo de azufre al que están unidos, forman un heterociclo saturado de 5 o 6 miembros que, además del átomo de azufre, puede contener un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en O y -NR^N-,
en el que R^N es H, CH₃, -C(=O)-CH₃, -C(=O)-OCH₃, -C(=O)-CH₂-OCH₃ o -C(=O)-NH-CH₂CH₃; y

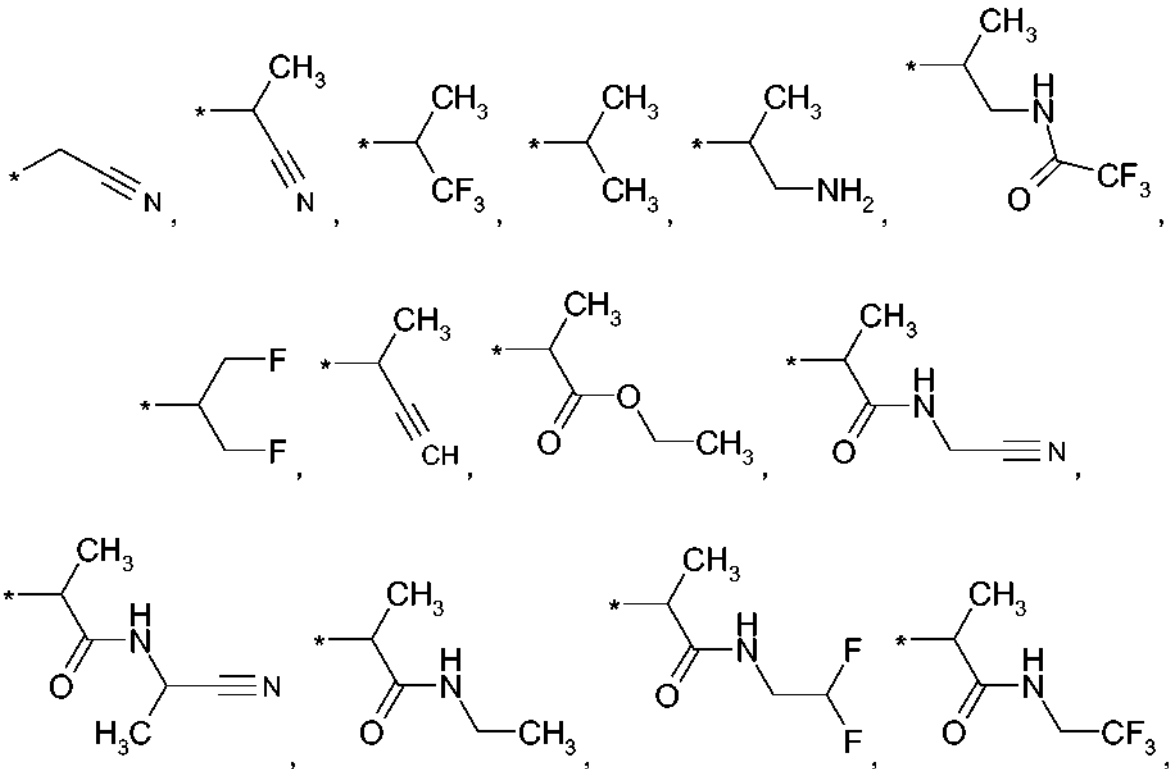
R² se selecciona entre un grupo que consiste en F, Cl, Br, CH₃, CF₃, ciclopropilo y -O-CH₃; y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

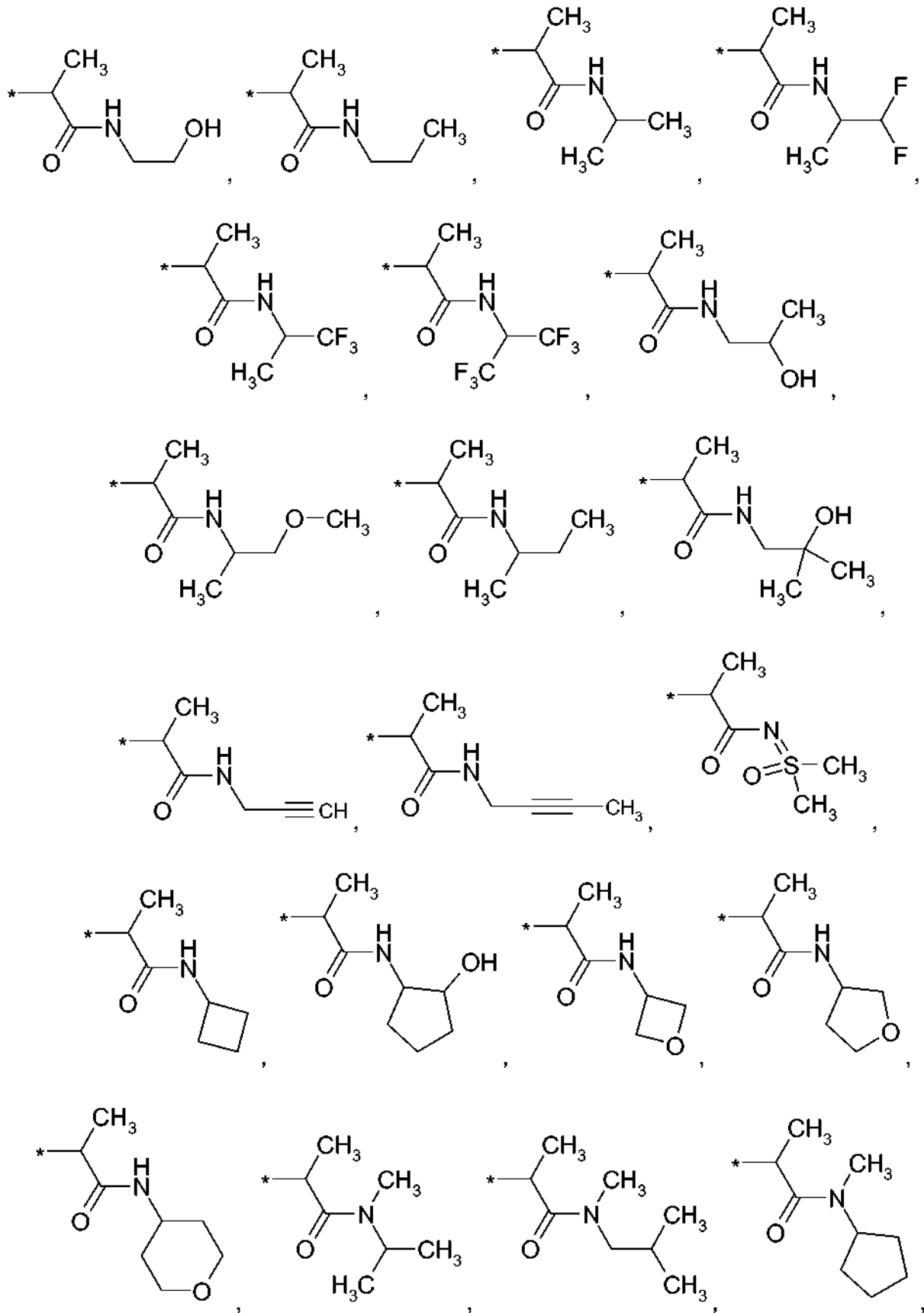
- 10 10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Ar se selecciona entre un grupo que consiste en:

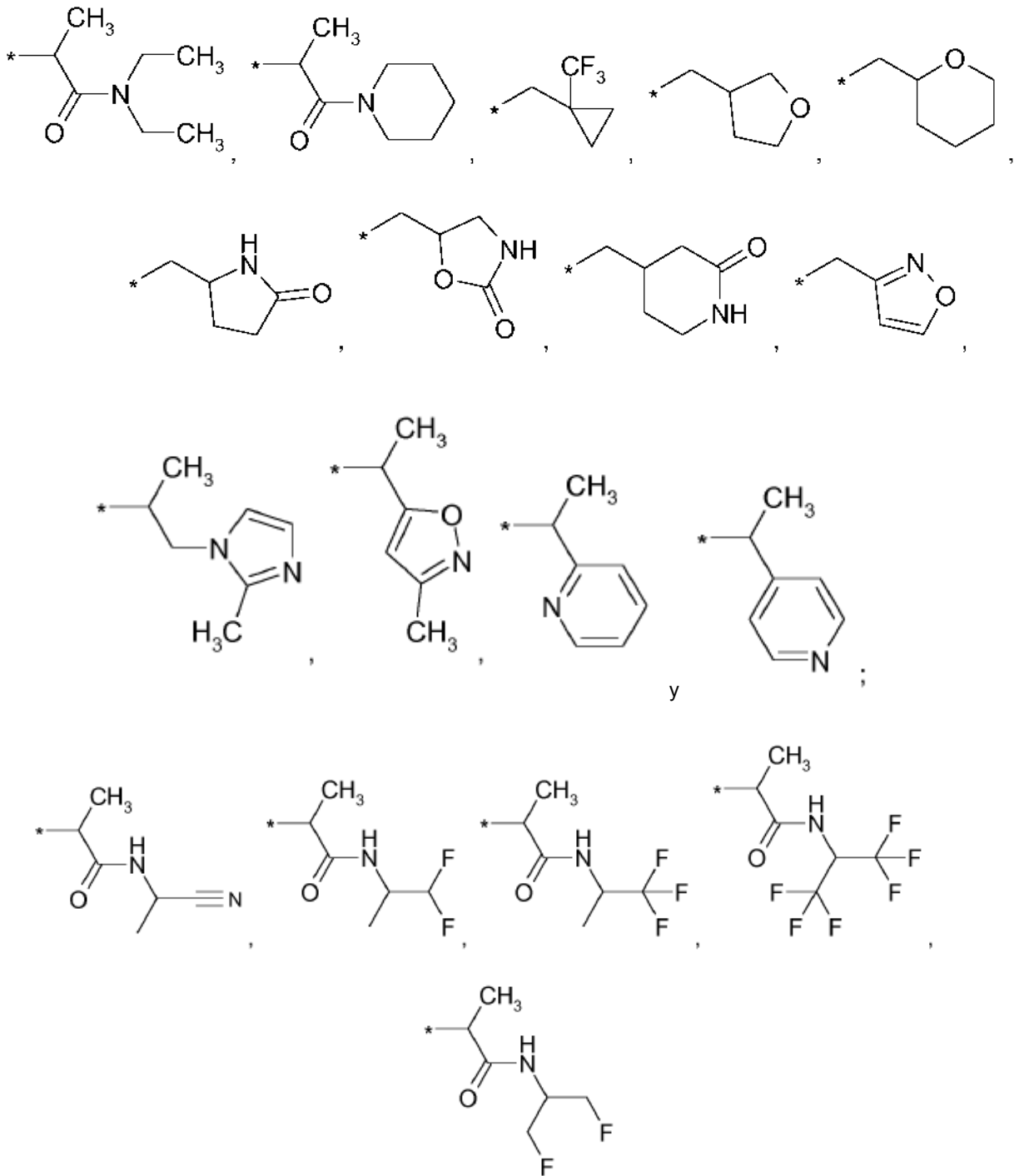


en la que R³ es F, y

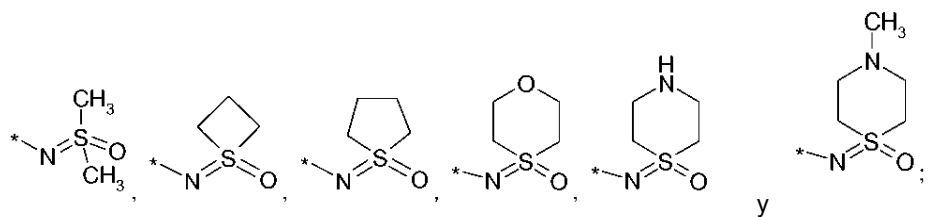
R⁴ se selecciona entre un grupo que consiste en:







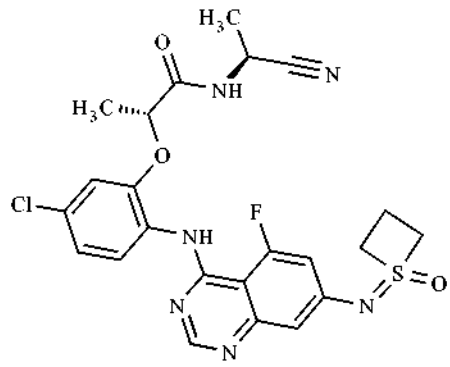
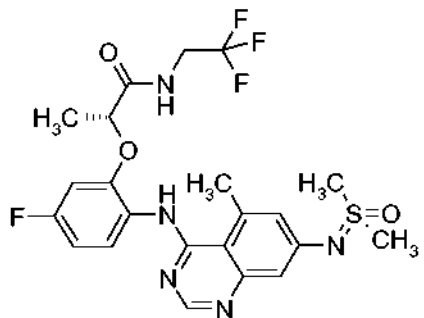
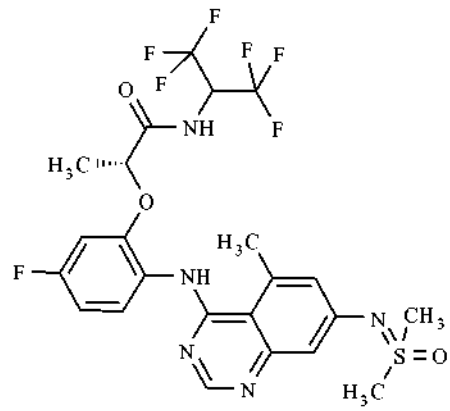
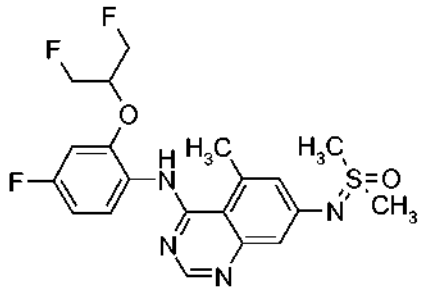
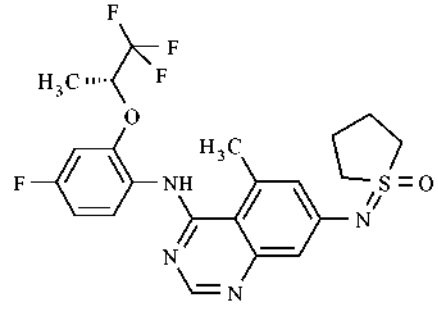
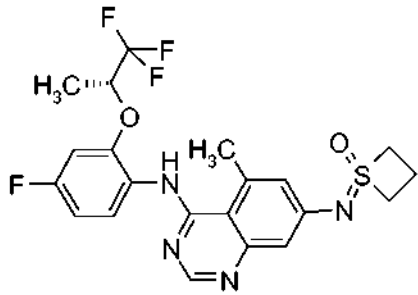
R¹ se selecciona entre un grupo que consiste en:

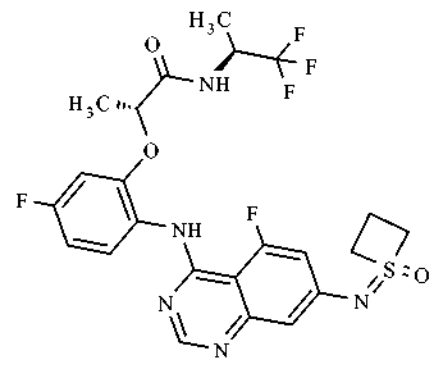
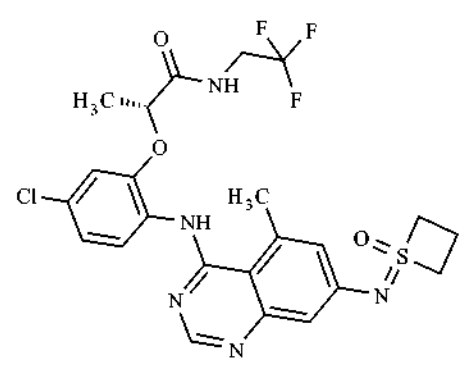
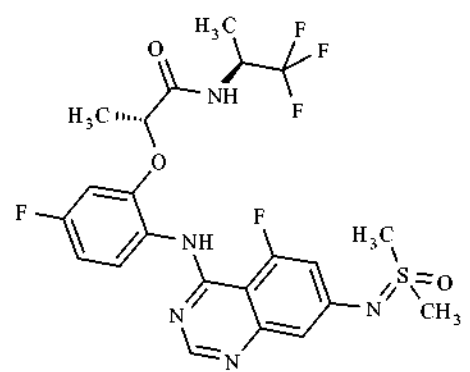
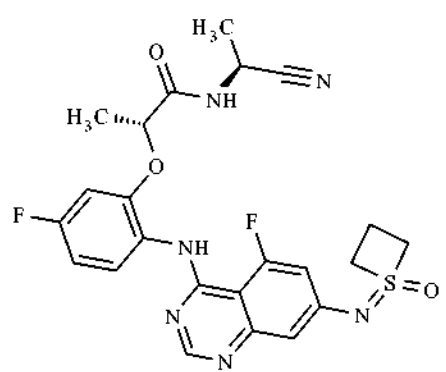
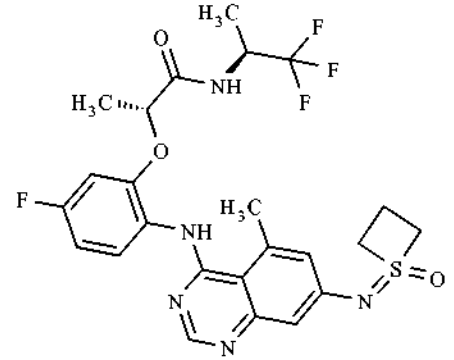
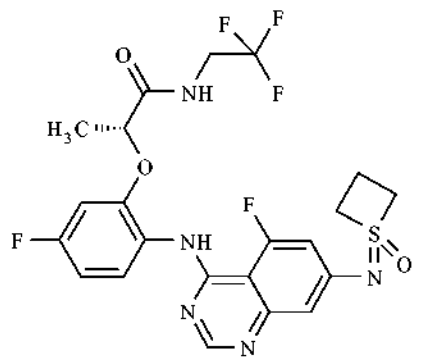
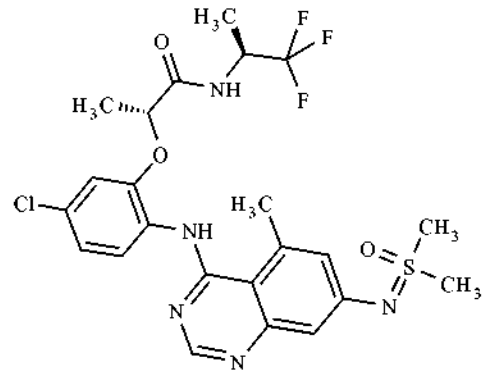
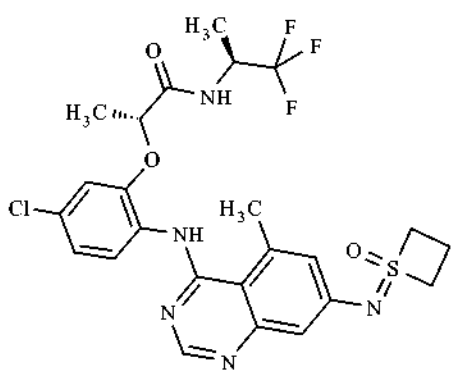


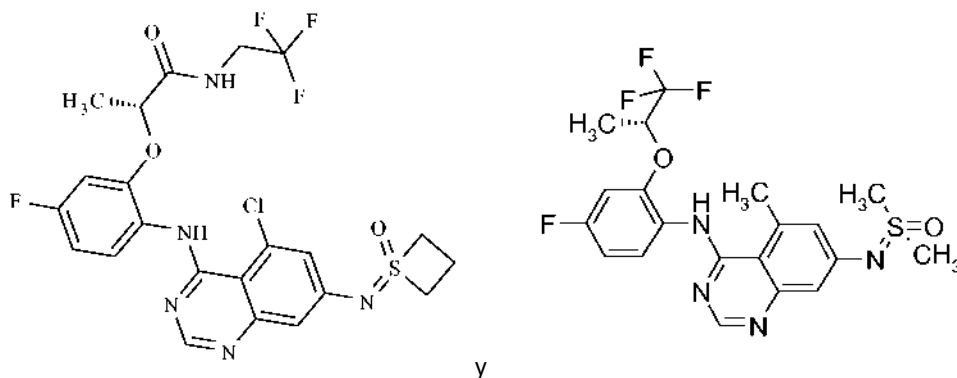
y
R² es CH₃;

y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre:







y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

12. Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.
- 5 13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y opcionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable.
14. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13 que comprende además un agente terapéutico adicional.
- 10 15. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14, en la que el agente terapéutico adicional se selecciona de entre un agente diabético, un agente reductor de lípidos, un agente cardiovascular, un agente antihipertensivo, un agente antidiurético, un inhibidor de la agregación de plaquetas, un agente antineoplásico o un agente antiobesidad.
- 15 16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como medicamento.
17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la inhibición de la actividad de la actividad quinasa de MNK1 o MNK2 (MNK2a, MNK2b) o variantes de las mismas.
- 20 18. Un compuesto tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la profilaxis o la terapia de enfermedades metabólicas, trastornos hematopoyéticos, enfermedades neurodegenerativas, daño renal, trastornos inflamatorios y cáncer y sus complicaciones y enfermedades consecutivas.
- 25 19. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la profilaxis o la terapia de enfermedades metabólicas del metabolismo de carbohidratos y/o lípidos y sus complicaciones y trastornos consecutivos.
20. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la profilaxis o la terapia de la diabetes.
- 30 21. Un compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 19, en el que el uso comprende la administración conjunta o secuencial a un paciente en combinación con un agente terapéutico adicional.
22. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento útil en el tratamiento de las enfermedades metabólicas del metabolismo de carbohidratos y/o lípidos y sus complicaciones y trastornos consecutivos.